

Armando Chaure Pardos

Uso de hipolipemiantes como prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

Director/es

Aguilar Palacio, Isabel
Malo Fumanal, Sara

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**USO DE HIPOLIPEMIANTE COMO PREVENCIÓN
PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR**

Autor

Armando Chaure Pardos

Director/es

Aguilar Palacio, Isabel
Malo Fumanal, Sara

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2023

Uso de hipolipemiantes como prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

Armando Chaure Pardos
Tesis Doctoral, 2023

Directoras:

Isabel Aguilar Palacio

Sara Malo Fumanal

Departamento Microbiología, Pediatría, Radiología y Salud Pública



Agradecimientos

A Sara e Isabel, por su dedicación y paciencia.

A Nacho, por iniciarme en la investigación y en el perfeccionismo.

A Fede, por contagiarme su pasión por la metodología.

A Bea, por mostrarme el lado sexy de la investigación.

A David, Gonzalo e Inma, porque la envidia puede ser sana y muy motivadora.

A mis amigos de Downing Street, por celebrar sinceramente mis éxitos.

A Simoneta, por meterme en esto y por haber sufrido esta Tesis tanto como yo. Y a Concha, por su sabiduría.

A María Jesús, por su defensa incondicional. Y a Carlos, siempre pendiente.

A papá, por enseñarme la importancia del trabajo y la disciplina. Y a mamá, por enseñarme que hay cosas más importantes.

A Elena, porque su cariño y apoyo han sido fundamentales.

Y a Kinder, porque sí.

La Tesis Doctoral que se presenta consiste en un compendio de trabajos previamente publicados. Las referencias bibliográficas de los trabajos incluidos en la presente Tesis son las siguientes:

Artículo 1

Chaure-Pardos A, Malo S, Rabanaque MJ, Arribas F, Moreno-Franco B, Aguilar-Palacio I. Factors Associated with the Prescribing of High-Intensity Statins. *J Clin Med*. 2020;9(12):3850.

Artículo 2

Malo S, Rabanaque MJ, Maldonado L, Moreno-Franco B, Chaure-Pardos A, Lallana MJ, Rodrigo MP, Aguilar-Palacio I. Identifying Clusters of Adherence to Cardiovascular Risk Reduction Behaviors and Persistence with Medication in New Lipid-Lowering Drug Users. Impact on Healthcare Utilization. *Nutrients*. 2021;13(3):723.

Artículo 3

Aguilar-Palacio I, Rabanaque MJ, Maldonado L, Chaure-Pardos A, Abad-Díez JM, León-Latre M, Casasnovas JA, Malo S. New Male Users of Lipid-Lowering Drugs for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: The Impact of Treatment Persistence on Morbimortality. A Longitudinal Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(20):7653.

Artículo 4

Chaure Pardos A, Aguilar- Palacio I, Rabanaque MJ, Lallana MJ, Maldonado L, Castel-Feced S, Librero J, Casasnovas JA, Malo S. Effectiveness of Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Low- and Medium-Risk Males: A Causal Inference Approach with Observational Data. *J Pers Med*. 2022;12(5):658.

Índice

Resumen	11
Abstract.....	13
Listado de abreviaturas y acrónimos	15
1. Introducción general.....	17
1.1 Conceptos generales	17
1.1.1 Epidemiología de la enfermedad cardiovascular	17
1.1.2 Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular	18
1.1.2.1 Factores de riesgo no modificables	18
1.1.2.2 Factores de riesgo modificables	19
1.1.3 Prevención de la enfermedad cardiovascular	22
1.1.3.1 Medidas poblacionales	22
1.1.3.2 Medidas individuales	23
1.2 El estudio del uso de hipolipemiantes en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.....	27
1.2.1 Estudios descriptivos.....	27
1.2.1.1 Estudio de la frecuencia de la enfermedad	27
1.2.1.2 Estudio del perfil de pacientes con ECV	28
1.2.1.3 Estudios sobre el uso de hipolipemiantes	28
1.2.1.4 Estudio descriptivo de eventos adversos de los hipolipemiantes	29
1.2.2 Estudios analíticos del uso de hipolipemiantes	29
1.3 Justificación de esta Tesis.....	33
2. Objetivos de la investigación	35
2.1 Objetivo General	35
2.2 Objetivos Específicos	35
3. Metodología.....	37
3.1 Consideraciones generales.....	37
3.1.1 Ámbito de estudio.....	37
3.1.2 Fármacos estudiados	38
3.1.3 Eventos cardiovasculares	39
3.1.4 Fuentes de información	40
3.2 Metodología propia de cada trabajo.....	42
3.2.1 Metodología propia del Trabajo 1	42
3.2.2 Metodología propia del Trabajo 2	43
3.2.3 Metodología propia del Trabajo 3	45
3.2.4 Metodología propia del Trabajo 4	46
3.3 Consideraciones éticas, financiación y conflicto de interés	48
4. Presentación de los trabajos que comprende la Tesis.....	49

4.1 Trabajo 1	49
4.2 Trabajo 2	63
4.3 Trabajo 3	79
4.4 Trabajo 4	95
5. Discusión y aportaciones del doctorando.....	107
5.1 Comentarios a las aportaciones y resultados de la Tesis Doctoral.	107
5.1.1 Uso de metodologías innovadoras	107
5.1.2 Resultados originales derivados de esta Tesis Doctoral	108
5.1.3 Limitaciones y fortalezas.....	112
5.2 Implicaciones de los resultados y líneas de investigación futuras	113
6. Conclusiones	117
7. Conclusions	118
Bibliografía	119
Apéndice	131

Resumen

Antecedentes y objetivos

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. El vasto conocimiento de sus causas, producto de una profusa investigación, ha logrado que la prevención primaria sea una estrategia clave para reducir su incidencia. En este sentido, los fármacos hipolipemiantes, especialmente las estatinas, se han utilizado ampliamente en la prevención primaria de la ECV en pacientes con alto riesgo.

El estudio del uso de los hipolipemiantes en este contexto abarca no únicamente el estudio de su eficacia y efectividad, sino también el estudio de los factores que influyen en todo el proceso de uso de un fármaco, partiendo de su indicación y continuando por su prescripción y adherencia al tratamiento, así como el efecto que cada una de estas fases tiene sobre el estado de salud.

El objetivo de la línea de investigación de la presente Tesis Doctoral es analizar el uso y la efectividad de los fármacos hipolipemiantes en prevención primaria de la ECV en una cohorte de trabajadores, a través de distintos abordajes metodológicos.

Metodología

Cada uno de los cuatro trabajos que conforman esta Tesis Doctoral utiliza distintas metodologías con variadas estrategias de análisis. Sin embargo, todos ellos comparten un marco témporo-espacial, una población de estudio, un grupo de fármacos de interés, unos eventos o resultados y unas fuentes de información comunes.

En primer lugar, los trabajos de esta Tesis Doctoral utilizan la población del estudio *Aragon Workers Health Study* (AWHS) y la información que este aporta. El AWHS es un estudio de una cohorte, prospectivo y longitudinal diseñado para analizar la evolución de factores de riesgo de ECV y su asociación con la prevalencia y progresión de la aterosclerosis subclínica. Como grupo de fármacos a estudiar, esta Tesis Doctoral se focaliza en los fármacos hipolipemiantes, indicados como prevención primaria de la ECV. Para ello, todos los trabajos se basan en las mismas fuentes de información, como son las bases de datos propias del estudio AWHS, el Sistema de Información de Consumo Farmacéutico de Aragón (Farmasalud), el Conjunto Mínimo Básico de Datos del Sistema Nacional de Salud (CMBD), el sistema de información de urgencias de Aragón, la base de datos de Atención Primaria del Servicio Aragonés de Salud y el Registro Nacional de Mortalidad.

En cuanto a las particularidades de cada uno de los cuatro estudios presentados, el primer estudio utiliza modelos de regresión logística explicativos y predictivos para evaluar la asociación entre variables sociodemográficas, laborales, clínicas y de estilo de vida y la probabilidad de recibir estatinas de alta intensidad. En el segundo estudio se aplica un análisis de clúster para identificar perfiles de pacientes según su adherencia a las recomendaciones para la prevención de la ECV. En el tercer estudio se usan análisis de redes y modelos de regresión logística y de Cox para describir la comorbilidad y medir resultados en salud, según la persistencia en el tratamiento. Por último, el cuarto estudio utiliza la metodología en emulación de un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) hipotético para medir la efectividad de las estatinas en prevención primaria.

Conclusiones

En general, los resultados de esta Tesis Doctoral destacan que, para prevenir la ECV es importante una prescripción adecuada y una correcta adherencia al tratamiento hipolipemiente. En concreto, se evidencia una gran variabilidad en el proceso de prescripción de estatinas, existiendo cierta inadecuación en cuanto a la intensidad según lo recomendado en las guías de práctica clínica; se destaca la relación entre la adherencia a las recomendaciones de prevención y la carga de morbilidad y la necesidad de asistencia médica; se sugiere un efecto protector de la persistencia en el tratamiento sobre la aparición de eventos cardiovasculares adversos mayores, y se observa que aplicar el tratamiento con estatinas a una población con riesgo de ECV bajo y medio sería ineficiente, aunque esta eficiencia mejoraría con la adherencia y en sujetos con mayor riesgo cardiovascular.

Abstract

Background and Objectives

Cardiovascular diseases (CVDs) are one of the leading causes of mortality worldwide. Extensive research on their causes has made primary prevention a key strategy in reducing their incidence. In this sense, lipid-lowering drugs, especially statins, have been widely used in primary prevention of CVDs in high-risk patients.

The study of the use of lipid-lowering drugs in this context encompasses not only the study of their efficacy and effectiveness but also the study of the factors that influence the entire process of using a drug, starting from its indication and continuing through its prescription and adherence to treatment, as well as the effect that each of these phases has on health status.

The aim of the research line of this Doctoral Thesis is to analyze the use and effectiveness of lipid-lowering drugs in primary prevention of CVDs in a cohort of workers, through various methodological approaches.

Methodology

Each of the four studies that make up this Doctoral Thesis uses different methodologies with varied analysis strategies. However, they all share a temporal-spatial framework, a study population, a group of drugs of interest, common events or outcomes, and common sources of information.

Firstly, the studies of this Doctoral Thesis use the study population of the Aragon Workers Health Study (AWHS) and the information it provides. The AWHS is a prospective and longitudinal cohort study designed to analyze the evolution of CVD risk factors and their association with the prevalence and progression of subclinical atherosclerosis. As a group of drugs to study, this Doctoral Thesis focuses on lipid-lowering drugs indicated for primary prevention of CVDs. To do so, all studies are based on the same sources of information, such as the databases of the AWHS study, the Aragon Pharmaceutical Consumption Information System (Farmasalud), the Basic Minimum Data Set of the National Health System (CMBD), the Aragon Emergency Information System, the Primary Care database of the Aragon Health Service, and the National Mortality Registry.

Regarding the specificities of each of the four studies presented, the first study uses explanatory and predictive logistic regression models to evaluate the association between sociodemographic, occupational, clinical, and lifestyle variables and the likelihood of receiving high-intensity statins. In the second study, a cluster analysis is applied to identify patient profiles according to their adherence to recommendations for the prevention of CVDs. In the third study, network analyses and logistic and Cox regression models are used to describe comorbidity and measure health outcomes according to treatment persistence. Finally, the fourth study uses a hypothetical randomized clinical trial (RCT) emulation methodology to measure the effectiveness of statins in primary prevention.

Conclusions

In general, the results of this Doctoral Thesis highlight the importance of appropriate prescribing and correct adherence to lipid-lowering treatment in preventing CVDs. Specifically, there is considerable variability in the process of statin prescribing, with some inadequacy in terms of intensity according to clinical practice guidelines. The relationship between adherence to prevention recommendations and morbidity burden and the need for medical assistance is also highlighted. The persistence in treatment has a protective effect on the occurrence of major adverse cardiovascular events, and the application of statin treatment to a population with low and medium CVD risk would be inefficient, although this efficiency would improve with adherence and in subjects with higher cardiovascular risk.

Listado de abreviaturas y acrónimos

AMED	Índice alternativo de dieta mediterránea
ATC/DDD	Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química/Dosis Diaria Definida
AWHS	<i>Aragon Workers Health Study</i>
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
DALY	Años de vida ajustados por discapacidad
DHD	Dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes y día
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECP	Ensayos clínicos pramáticos
ECV	Enfermedad cardiovascular
ENRICA	Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España
EUM	Estudio de utilización de medicamentos
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HMG	Hidroximetilglutaril
IAM	Infarto agudo de miocardio
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
OMS	Organización Mundial de la Salud
PM	Material particulado
REGICOR	<i>Registro Gironí del Cor</i>
SCORE	<i>Systemic Coronary Risk Estimation</i>
SIDIAP	Sistema de Información para el Desarrollo de Investigación en Atención Primaria
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

1. Introducción general

1.1 Conceptos generales

1.1.1 Epidemiología de la enfermedad cardiovascular

Entendemos por enfermedades cardiovasculares (ECV) aquellas patologías que se producen por fallos en el sistema cardiovascular, esto es, en el corazón o en los vasos sanguíneos. Los ejemplos más característicos de ECV son la enfermedad coronaria y los ictus. La enfermedad coronaria o cardiopatía isquémica se produce por una interrupción del flujo sanguíneo en las arterias coronarias, lo que puede dar lugar a la muerte celular del tejido miocárdico (1). Cuando se produce esta muerte celular, hablamos de Infarto Agudo de Miocardio (IAM). Los ictus, en cambio, constituyen un síndrome que puede corresponder a diversas fisiopatologías, ya sea la interrupción del flujo sanguíneo o la hemorragia cerebral (2). Otro ejemplo de ECV es la insuficiencia cardiaca crónica, que comparte causas con la enfermedad coronaria y los ictus, pero se presenta de forma crónica y lenta en personas de edad avanzada (3).

En España, un 9,8% de la población sufre o ha sufrido alguna ECV (4). Esta prevalencia es similar en ambos sexos, aunque ligeramente superior en mujeres. Su incidencia anual es de 993 casos por cada 100.000 habitantes, siendo en este caso algo más alta en hombres que en mujeres. Si hacemos referencia a dos de las presentaciones más graves, como son el ictus y el IAM, vemos que la incidencia anual del ictus es de 133 casos por cada 100.000 habitantes y la del IAM es de 361 casos por cada 100.000 habitantes. Por sexo, la incidencia de ictus es superior en mujeres, mientras que la incidencia de IAM es mayor en hombres. En comparación con los países de nuestro entorno, tanto la prevalencia como la incidencia de ECV global, IAM e ictus en España son inferiores a las del conjunto de los países de Europa Occidental. En cuanto a su evolución, se prevé que en los países de la Unión Europea aumente la incidencia en los próximos años, debido principalmente al envejecimiento de la población, pero que a su vez disminuyan la mortalidad y la discapacidad asociada (5).

Además de la elevada prevalencia e incidencia de las ECV, también es relevante la discapacidad y la pérdida de calidad de vida que producen. La ECV constituye la primera causa de años de vida ajustados por discapacidad (DALY, por sus siglas en inglés) en todo el mundo y la segunda causa en nuestro país, por detrás de las neoplasias (4). De hecho, se estima que casi un 15% de los DALY en nuestro país se deben a ECV. En concreto, la ECV ocasiona 3.986 DALYs por cada 100.000 habitantes, la mayoría de ellos como consecuencia del IAM (1.614 DALYs por 100.000 habitantes) y del ictus (1.113 DALYs por 100.000 habitantes). Los pacientes con ECV ven deteriorada su salud física, estando este deterioro

relacionado con la gravedad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades (6). También pueden ver empeorada su salud mental, siendo con frecuencia necesario el uso de fármacos ansiolíticos y antidepressivos (7). Además, el estrés emocional, si es persistente, aumenta la probabilidad de muerte en los meses posteriores al evento (8,9).

La ECV constituye la primera causa de muerte en el mundo. En concreto, según los datos del estudio *Global Burden of Disease* de 2019 (4), la cardiopatía isquémica y los ictus fueron las causas más frecuentes de muerte en este año, suponiendo un 16% y un 12% de los fallecimientos, respectivamente. Este patrón se repite de forma similar en todo el mundo, a excepción de los países con un índice de desarrollo más bajo, en los que las enfermedades infecciosas son las que producen una mayor carga de mortalidad. En España, el mismo informe estima que la cardiopatía isquémica y los ictus son los causantes del 20% de las muertes en nuestro país.

Dada su frecuencia y gravedad, la ECV supone un elevado gasto económico, aunque las estimaciones de coste varían dependiendo de la metodología seguida y del país en el que se mida (10). Para tener en cuenta todas las repercusiones que pueden tener el ictus, el IAM o la insuficiencia cardiaca se han de tener en cuenta los gastos directos sanitarios (10–16), que suelen ser más importantes durante el primer año tras el evento y se reducen en los años posteriores (11,14,17), los costes directos sociales (14), los costes indirectos por pérdida de productividad de los pacientes (7,13,14,17–19), que suelen ser mayores en el ictus (18,19) y dependen en gran parte de la edad de los pacientes (13,14), y los costes por cuidados informales (14,20). Como ejemplo, teniendo en cuenta España, se estima que los costes asociados a ictus son de aproximadamente 28.000 euros por cada paciente y año, siendo casi un 70% costes no relacionados con la asistencia sanitaria (13). También en España, la pérdida de productividad se estima más alta en el síndrome coronario agudo que en el ictus (9.700 euros vs. 280 euros), posiblemente debido a la aparición más temprana del síndrome coronario agudo (7,13).

1.1.2 Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular

Dada esta importante morbimortalidad, la ECV ha sido ampliamente estudiada, habiéndose descrito múltiples factores de riesgo. Estos se pueden clasificar atendiendo a diferentes consideraciones, pero una habitual es en cuanto a la posibilidad de modificarse o no a través de intervenciones. De esta forma, se distinguen factores de riesgo no modificables y modificables.

1.1.2.1 Factores de riesgo no modificables

La edad, el sexo y la etnia son considerados como factores de riesgo no modificables. Sin embargo, han de ser tenidos en cuenta para evaluar el riesgo de sujetos y poblaciones.

La edad es el mayor condicionante del riesgo de ECV. De esta forma, las mujeres menores de 50 años y los hombres menores de 40 años tienen casi siempre un riesgo bajo de desarrollar ECV, mientras que los hombres de más de 65 años y las mujeres de más de 75 años presentan, de manera habitual, un riesgo alto (21).

En general, el riesgo de ECV es mayor en hombres a igualdad de edad (21). Sin embargo, la influencia de los factores de riesgo es distinta según el sexo, pudiendo ser considerado este, por tanto, un modificador del efecto de otros factores. Así, por ejemplo, en las mujeres, el riesgo de ECV aumenta con umbrales más bajos de presión sanguínea (22–24), los efectos del hábito tabáquico prolongado son más dañinos (25), y el bajo nivel educativo se asocia especialmente a la muerte de origen cardiaco (26).

La etnia también influye en el riesgo cardiovascular. Así, comparadas con las europeas occidentales, las personas procedentes de India o Bangladesh tienen un riesgo un 30% mayor, las procedentes de Paquistán un 70% y el resto de los asiáticos un 10%. Por otra parte, las personas de raza negra procedentes del Caribe tienen un 15% menos de riesgo y las personas de raza negra procedentes de África o las personas de origen chino tienen un riesgo un 30% menor que los clasificados como europeos occidentales (27).

1.1.2.2 Factores de riesgo modificables

Factores de riesgo tradicionales

Los principales factores de riesgo causales y modificables de ECV son el perfil lipídico adverso, o dislipemia, la presión arterial alta, el consumo de tabaco y la diabetes mellitus. Otro factor de riesgo importante es la adiposidad, que incrementa el riesgo tanto de forma directa como indirecta.

Se entiende como perfil lipídico adverso la presencia de niveles elevados de colesterol en lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de otras lipoproteínas que contienen la apolipoproteína-B, así como niveles bajos de colesterol en lipoproteínas de alta densidad (HDL). Disminuir los niveles de colesterol no HDL ha demostrado reducir el riesgo de ECV de forma proporcional, incluso con reducciones muy pequeñas o partiendo de niveles bajos de colesterol (28–30). Los niveles de colesterol HDL elevados se asocian, además, con un menor riesgo de ECV. Aunque no se ha demostrado que aumentar los niveles de colesterol HDL reduzca el riesgo de ECV (31–34), sí se ha visto que resulta útil como biomarcador del riesgo. En España, se estima que un 42% de las muertes por cardiopatía isquémica y un 13% de las muertes por ictus se deben a los niveles altos de colesterol LDL (4).

La presión arterial constituye por sí misma uno de los factores de riesgo de ECV más importantes, tanto de eventos agudos como la isquemia cardiaca o los ictus, como de enfermedades de progresión

lenta como la insuficiencia cardiaca (4). El riesgo de morir por enfermedad coronaria o ictus aumenta de forma lineal cuando se superan los 90mmHg de presión arterial sistólica y 75mmHg de presión arterial diastólica (35,36). En España, se estima que un 51% de la mortalidad por cardiopatía isquémica y un 46% de la mortalidad por ictus se pueden atribuir una presión arterial sistólica alta (4).

El hábito de fumar, tanto de manera activa como pasiva (37), es también un importante factor de riesgo de ECV. Además, es un hábito que generalmente comienza en gente joven y continúa a lo largo de la vida, aumentando el riesgo de ECV desde edades tempranas. Se calcula que las personas que fuman durante toda su vida viven de media 10 años menos que las que no fuman (38) y que el riesgo de padecer ECV en fumadores menores de 50 años es cinco veces mayor que en no fumadores (39). Se estima que en España el tabaco es el causante del 16% de las muertes por cardiopatía isquémica y del 9% de las muertes por ictus (4).

La diabetes constituye por sí misma una enfermedad, pero, además, es un importante factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica e ictus, llegando a duplicar el riesgo en determinadas poblaciones (40). De hecho, se estima que un 36% de las muertes en España por cardiopatía isquémica y un 28% de las muertes por ictus se encuentran asociadas a glucemias elevadas en ayunas (4). Además, en los pacientes con diabetes mellitus tipo II suelen coincidir múltiples factores de riesgo de ECV, como la dislipemia y la hipertensión, que actúan como mediadores e incrementan aún más el riesgo de ECV (21).

La adiposidad incrementa también el riesgo de ECV. Se ha visto que tanto el Índice de Masa Corporal (IMC) como la circunferencia de la cintura están asociados de forma lineal con el riesgo de ictus e IAM y con el desarrollo de diabetes mellitus tipo II (41). Con respecto a la mortalidad por todas las causas, se ha visto que esta es menor en individuos con niveles de IMC de 20-25 kg/m², con una relación con forma de J o de U (42,43). En España, se estima que un 18% de las muertes por cardiopatía isquémica y un 12% de las muertes por ictus se deben a la obesidad.

Otros factores de riesgo

Además de los factores de riesgo convencionales, existen otros factores de riesgo que pueden tener gran influencia en la aparición de ECV, tanto de forma directa como indirecta, favoreciendo la presencia, a su vez, de otros factores de riesgo. Entre estos se encuentran los factores psicosociales, los determinantes socioeconómicos, la exposición medioambiental, y factores conductuales de estilo de vida como la actividad física, la alimentación o el consumo de alcohol.

Los factores psicosociales pueden incrementar el riesgo de ECV. El estrés psicosocial, que incluye desde síntomas de estrés o de enfermedad mental hasta estresores comunes como la soledad o

momentos vitales críticos, puede aumentar el riesgo de ECV entre un 20% y un 100% (44,45). El estrés afecta al riesgo de forma directa, dado que tiene efectos biológicos, pero también de forma indirecta, a través de factores conductuales como el consumo de tabaco (46). Además, las situaciones estresantes pueden actuar como desencadenantes inmediatos de eventos agudos.

La estructura social, las desigualdades laborales, económicas y educativas también modifican el riesgo de ECV. En concreto, se ha observado que el estatus socioeconómico bajo y el estrés en el trabajo se asocian a un mayor riesgo de ictus e infarto, y también a un peor pronóstico (47,48). En España, se ha visto que existe una correlación inversa entre el Producto Interior Bruto per cápita y la mortalidad por ECV por comunidades autónomas (49), y entre el nivel educativo y la mortalidad por ECV (26).

Entre los factores medioambientales que pueden modificar el riesgo de ECV se encuentran la contaminación del aire y del suelo, así como los niveles elevados de ruido (21). La contaminación del aire incluye el material particulado (PM, por sus siglas en inglés), que se puede considerar grueso (2,5 a 10 micrómetros), fino (< 2,5 micrómetros; PM_{2,5}) y ultrafino (<0,1 micrómetros), y los gases contaminantes como el ozono, el dióxido de nitrógeno, el monóxido de carbono o el dióxido de azufre. Como contaminantes del suelo y del agua que pueden incrementar el riesgo de ECV se incluyen el plomo, el arsénico y el cadmio (50). Se estima que la pérdida de esperanza de vida producida por la contaminación del aire es similar a la ocasionada por el tabaco (51). En España, se considera que la contaminación atmosférica es la causante del 5% de las muertes por cardiopatía isquémica e ictus, y en el conjunto del planeta estos porcentajes aumentan hasta un 20% y 26%, respectivamente (4).

La inactividad física incrementa el riesgo de ECV. De hecho, hay una relación inversamente proporcional entre la cantidad de ejercicio físico moderado-intenso realizado y la mortalidad por todas las causas, la morbimortalidad cardiovascular y la incidencia de diabetes mellitus tipo II (52–59). Esta relación se puede explicar por dos vías. La primera vía es la del gasto energético, que, junto con la dieta, condiciona el balance energético y la acumulación de tejido graso. La segunda vía se refiere a la preparación y la condición física general. La inactividad física condiciona una mala preparación y condición física, que, a su vez, dificulta la adaptación del organismo ante eventos adversos. En España, se estima que un 9% de las muertes por cardiopatía isquémica y un 4% de las muertes por ictus se deben a la falta de ejercicio físico (4).

Finalmente, seguir un patrón dietético poco saludable, con un exceso o deficiencia de ciertos componentes nutricionales, tiene un importante papel en la génesis de la ECV, especialmente a través de otros factores de riesgo como los lípidos sanguíneos, la presión arterial, la obesidad y la diabetes mellitus (60). Así, un exceso en el consumo de ácidos grasos saturados (61,62), ácidos grasos trans (63), sodio (64,65), azúcar (66), o una dieta pobre en ácidos grasos no-saturados (67,68), fibra (69,70)

o potasio (71) son factores de riesgo de la ECV. En España, se estima que un 45% de las muertes por cardiopatía isquémica y un 17% de las muertes por ictus se deben a dietas no saludables (4). En cuanto al consumo de alcohol, clásicamente ha existido controversia en el papel preventivo del consumo bajo o moderado de alcohol. La evidencia más reciente sugiere, sin embargo, que los menores riesgos de ECV aparecen en sujetos abstemios, y que el incremento del riesgo de ECV aumenta de forma uniforme con cualquier incremento del consumo de alcohol (72–74).

La mayoría de los factores anteriormente expuestos no se pueden entender como factores aislados. Los factores no modificables como el sexo, la edad o la etnia pueden condicionar la aparición y la intensidad del resto de factores. Además, los factores socioeconómicos, como el lugar en el que una persona vive o el trabajo que desempeña, condicionan las exposiciones ambientales, así como el estrés psicosocial y la adopción de conductas y estilos de vida del individuo. Estos últimos, a su vez, influyen en el desarrollo de los factores de riesgo convencionales, creando una red de factores de riesgo o causas de la ECV sobre las que se puede actuar para lograr su prevención.

1.1.3 Prevención de la enfermedad cardiovascular

1.1.3.1 Medidas poblacionales

El amplio estudio de las causas de ECV ha favorecido la identificación de múltiples puntos o áreas de acción para prevenirla. El abordaje considerando los determinantes estructurales de la enfermedad, como la reducción de las desigualdades socioeconómicas o la limitación de las exposiciones medioambientales nocivas, supone evidentes ventajas, ya que se actúa sobre el conjunto de la población, de forma previa a la aparición de otros factores de riesgo y previniendo la génesis de otros tipos de enfermedades que comparten factores de riesgo con la ECV, como son las enfermedades respiratorias o el cáncer. Sin embargo, aunque la investigación actual en salud pública pone en evidencia el origen social y medioambiental de muchas enfermedades (75), la competencia entre intereses económicos, éticos y de salud dificulta la implementación de intervenciones de este tipo. Así, por ejemplo, medidas que tienen como objetivo la disminución de las desigualdades sociales mediante el reparto de la riqueza pueden parecer poco éticas a determinados grupos poblacionales (76). Asimismo, la limitación de la actividad industrial y ganadera, dirigida a reducir la contaminación, así como la transformación energética, pueden verse como frenos al crecimiento económico (77).

Además de estas medidas existen otros abordajes a nivel poblacional que, aunque potencialmente sean menos efectivos, comparten ventajas con los anteriores, ya que actúan sobre toda una población, de forma previa a la aparición de la enfermedad y suelen ser útiles para prevenir varios tipos de enfermedades. Son las medidas de promoción de la salud que habitualmente implementan las agencias de salud pública y otros organismos institucionales. Estas medidas están dirigidas a la

población general con la intención de mejorar su alimentación, reducir el consumo de tabaco y alcohol o potenciar la realización de ejercicio físico, así como paliar los efectos de la contaminación. Sin embargo, y al igual que ocurre con otras acciones de salud pública, estas medidas tienen que competir con los intereses económicos de determinados sectores sociales, dificultando su implementación (78,79).

Resulta importante destacar que a pesar de que, por lo general, el abordaje individual de la prevención de ECV sea el más utilizado, un abordaje óptimo de la ECV debería incluir, e incluso priorizar, las acciones a nivel poblacional.

1.1.3.2 Medidas individuales

Son aquellas estrategias centradas en el abordaje individual de la prevención cardiovascular. Están basadas, de manera general, en la identificación de los factores de riesgo y el desarrollo de actuaciones en pacientes con riesgo alto de padecer ECV. Estas acciones, que consisten básicamente en la recomendación de modificar conductas a nivel individual y de usar fármacos para tratar la hipertensión, la dislipemia y la diabetes mellitus, se suelen realizar en las consultas de Atención Primaria, donde existe una gran variabilidad en la práctica clínica. Por ejemplo, en el año 2020 en Aragón, la proporción de pacientes con diabetes en los que se habían medido y registrado sus niveles de hemoglobina glicosilada, un indicador de seguimiento de la enfermedad habitual, variaron entre un 20 y un 80% según la zona básica de salud a la que perteneciera el paciente. Algo similar ocurrió con la medición y registro de la tensión arterial, que varió entre un 4 y un 71% de los pacientes, según la zona, y la determinación de los niveles de colesterol, realizada a entre un 18 y un 78% (80).

Para ayudar en la toma de decisiones y ofrecer las mejores medidas de prevención a todos los pacientes, diversas sociedades científicas han elaborado guías de práctica clínica para la prevención de la ECV. Entre estas, destacan por su difusión las guías europeas de prevención de la ECV (21) y las análogas americanas (81). Por lo general, estas guías de práctica clínica recomiendan la evaluación inicial del riesgo de los pacientes según distintos parámetros. En concreto, las guías europeas clasifican a los pacientes según tengan o no enfermedad renal crónica, hipercolesterolemia familiar o diabetes mellitus. Una vez clasificados, a aquellos pacientes que no sufren ninguna de estas enfermedades se les aplican unos índices o funciones para conocer su riesgo de padecer una ECV en los próximos 10 años. Los índices más utilizados son el SCORE2 (82) (segunda versión del SCORE, acrónimo de *Systematic COronary Risk Evaluation*) para pacientes menores de 70 años y el SCORE2-Older Persons (83) (versión del anterior para personas mayores), para pacientes de 70 años o más. Según los resultados de la primera clasificación y la aplicación de los índices se clasifica a los pacientes entre bajo y muy alto riesgo. Según este riesgo, las guías recomiendan una serie de medidas a aplicar para

reducirlo, tanto en cuanto a modificaciones del estilo de vida como a la recomendación de tratamiento farmacológico.

Estilo de vida

Como se ha descrito previamente, los factores de riesgo relacionados con los estilos de vida del paciente son claves en el desarrollo de la ECV. De hecho, se estima que mediante la adopción de un estilo de vida saludable se podrían evitar, aproximadamente, un 60% de las muertes por cardiopatía isquémica y un 30% de las muertes por ictus (4). Las recomendaciones de realizar más ejercicio físico (al menos 150 minutos de intensidad moderada semanal o 75 minutos de actividad intensa) (84), de reducir el consumo de sal, de grasas saturadas y de azúcar y de aumentar el consumo de frutas, verduras, pescado y cereales integrales (85), de no fumar y de no consumir alcohol son aplicables a toda la población, independientemente de su riesgo. Sin embargo, la influencia de factores ambientales, sociales o físicos sobre la adopción de conductas, hace que las recomendaciones individuales a este nivel sean habitualmente insuficientes para evitar la ECV en la práctica.

Fármacos

La dificultad para adoptar hábitos saludables, unida a la insuficiente presencia de actuaciones políticas que favorezcan esta adopción, por parte de la población, o la relativa facilidad del consumo de fármacos, han provocado que la estrategia de prevención farmacológica sea la más habitual para disminuir el riesgo de ECV, aunque potencialmente esta sea menos eficiente que los cambios en los estilos de vida (86).

El uso de fármacos para prevenir la ECV está ampliamente extendido en la población española, con una tendencia creciente en los últimos años. En concreto, según la Agencia Española del Medicamento (87), las dosis diarias definidas por cada 1.000 habitantes y día (DHD) de fármacos hipolipemiantes se han incrementado desde las 96,6 del año 2012 hasta las 134,1 en el año 2021 (87), lo que supone un incremento de casi un 40% en 10 años. Tendencia similar, aunque menos acusada, han seguido los fármacos utilizados en la hipertensión, con un incremento del 9% en este mismo periodo (desde las 279,4 DHD en 2012 a las 303,7 en 2021) y los fármacos antitrombóticos, con un incremento del 13%.

Fármacos hipolipemiantes

Como se ha descrito previamente, el perfil lipídico adverso es uno de los principales factores de riesgo en cuanto a mortalidad por ECV. Con el objetivo de mejorar el perfil lipídico, disminuyendo los niveles sanguíneos de colesterol LDL y de triglicéridos, se utilizan los fármacos hipolipemiantes. Los fármacos modificadores de los lípidos se agrupan, según su mecanismo de acción, en inhibidores de la Hidroximetilglutaril (HMG) -CoA reductasa, fibratos, secuestradores de ácidos biliares, ácido nicotínico

y derivados, y otros agentes (88). De estos, el grupo de fármacos más utilizado son los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, o estatinas (87).

La enzima HMG-CoA reductasa transforma el HMG-CoA en ácido mevalónico y es la enzima que modula la biosíntesis del colesterol. Las estatinas, que están estructuralmente relacionadas con el HMG-CoA, inhiben de forma competitiva la HMG-CoA reductasa, reduciendo la biosíntesis hepática del colesterol y la cantidad de colesterol disponible para ser incorporada en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esto conduce a un aumento compensatorio de los receptores hepáticos de LDL, aumentando la captación de colesterol LDL en el hígado y disminuyendo los niveles de colesterol LDL en sangre. En el grupo de las estatinas se incluyen los fármacos atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina, con distintas características farmacocinéticas y farmacodinámicas (89).

Aunque generalmente bien toleradas, las estatinas pueden causar efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes son problemas gastrointestinales como dolor abdominal, estreñimiento, diarrea o reflujo gastroesofágico, así como la mialgia. Efectos adversos menos frecuentes son la hepatitis y la toxicidad muscular o miopatía, que en su extremo más grave puede progresar a rabdomiolisis. También se ha descrito que el uso de estatinas aumenta ligeramente el riesgo de desarrollar diabetes, especialmente en personas mayores (90). Además, la atorvastatina, lovastatina y simvastatina son metabolizadas por el CYP3A4, y sus niveles en plasma aumentan cuando son administradas con fármacos que inhiben esta enzima, como la eritromicina, el itraconazol o el ritonavir. A su vez, las estatinas inhiben el metabolismo de otros fármacos, por ejemplo, incrementando los niveles de warfarina en sangre.

Las estatinas han demostrado en varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) su eficacia, tanto en la prevención primaria como secundaria de la ECV (30). Es por ello que las guías de práctica clínica emiten distintas recomendaciones sobre el uso de estos fármacos, en función del riesgo basal de ECV. Así, según las últimas guías europeas (21), el tratamiento con estatinas está recomendado siempre que se sobrepasen los niveles de colesterol LDL sanguíneos recomendados. Estos niveles dependen del riesgo de ECV del paciente. Así, por ejemplo, en pacientes aparentemente sanos, de menos de 50 años, con un SCORE2 mayor o igual a 7,5%, el tratamiento estaría indicado si los niveles de colesterol LDL son mayores de 100mg/dL. Por otra parte, en pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular, se recomendaría tratamiento farmacológico si los niveles superan los 55mg/dL (21).

Según su capacidad para reducir los niveles de colesterol LDL, las estatinas se pueden clasificar en estatinas de baja, moderada o alta intensidad. Así, las estatinas con capacidad para reducir los niveles de colesterol LDL entre un 20% y un 30% (fluvastatina en dosis de 20 o 40mg/día, pravastatina en dosis

de 10, 20 o 40mg/día y simvastatina en dosis de 10mg/día) se consideran de baja intensidad, las estatinas con capacidad para reducir los niveles entre un 30% y un 40% (fluvastatina en dosis de 80mg/día, simvastatina en dosis de 20 y 40 mg/día, atorvastatina en dosis de 10mg/día y rosuvastatina en dosis de 5mg/día) se consideran de intensidad moderada, y las estatinas con capacidad de reducción de más del 40% (simvastatina en dosis de 80g/día, atorvastatina en dosis de 20mg o más al día y rosuvastatina en dosis de 10mg o más al día) se consideran de alta intensidad (91,92).

En 2021 en España las estatinas, solas o en combinación, supusieron un 91% del consumo de hipolipemiantes medido en DHD. Durante este año, el principio activo con mayor consumo fue la atorvastatina (63,5 DHD), seguida por la simvastatina (26,7 DHD) y la rosuvastatina (13,4 DHD). En cuanto a las tendencias de consumo, la atorvastatina muestra un patrón de crecimiento en el consumo, siendo este un 20% mayor que en 2016. Tendencia similar es la de la rosuvastatina, con un incremento del 42,6% en los últimos 5 años. Aunque menos consumida, también sigue una tendencia creciente la pitavastatina, con un incremento del 40%. Por otra parte, el resto de principios activos, es decir, simvastatina, lovastatina, pravastatina y fluvastatina, siguen una tendencia decreciente, habiendo disminuido su consumo en los últimos 5 años en un 10%, 50%, 31% y 50%, respectivamente. Además, ha aumentado el consumo de estatinas en combinación con otros fármacos, pasando de 4,6 DHD en 2016 a 11,3 DHD en 2021 (87).

Adherencia terapéutica

El hecho de que un fármaco se prescriba no es sinónimo de que se consuma. Esta circunstancia, común a todas las terapias farmacológicas, es especialmente relevante en la prevención primaria de la ECV. Ello se debe a la baja percepción de riesgo de enfermar por parte del paciente, al tratarse de factores de riesgo que no provocan síntomas, en la mayor parte de los casos, y de eventos que aparecen de forma súbita. Por ello, y de manera general, cuanto menor es el riesgo, más baja es la adherencia terapéutica. En concreto, se ha estimado que únicamente alrededor de la mitad de los pacientes tratados con estatinas tienen una adherencia mayor del 80%, es decir, que consumen el fármaco al menos un 80% de las ocasiones en que lo tienen que tomar (93).

Una adherencia subóptima compromete la efectividad del tratamiento. Así, en los pacientes con un alto riesgo cardiovascular, la baja adherencia puede disminuir los beneficios que aporta el tratamiento. Por otra parte, en los grupos de pacientes con bajo riesgo cardiovascular, en los que el beneficio absoluto es bajo, la no adherencia puede ocasionar que este beneficio sea todavía menor. De esta forma, una terapia potencialmente beneficiosa en condiciones óptimas puede perder su efecto al aplicarse en poblaciones con baja adherencia.

1.2 El estudio del uso de hipolipemiantes en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

La frecuencia e importancia de la ECV ha dado lugar, durante las últimas décadas, a una importante producción científica sobre el tema. En este sentido, conocer las características de la utilización de fármacos hipolipemiantes en la prevención de ECV, así como su efecto en diferentes condiciones, son temas de especial interés. Teniendo en cuenta el objetivo de los estudios realizados con estos propósitos, estos se pueden clasificar en estudios con finalidad descriptiva y estudios con finalidad analítica. A continuación, se exponen los distintos diseños de estudios que se pueden utilizar para incrementar el conocimiento sobre la prevención primaria de la ECV, junto con sus ventajas e inconvenientes, así como cuáles se consideran los más apropiados para alcanzar determinados objetivos.

En este apartado, en primer lugar, se habla de los estudios descriptivos y de cómo permiten estimar la frecuencia de la ECV, describir su presentación en la población, la utilización de fármacos hipolipemiantes para prevenirla y las reacciones adversas que producen. En segundo lugar, se trata sobre los estudios analíticos y los diseños más apropiados para medir la eficacia y efectividad de los fármacos hipolipemiantes.

1.2.1 Estudios descriptivos

1.2.1.1 Estudio de la frecuencia de la enfermedad

Para medir la prevalencia de la ECV se pueden utilizar encuestas aplicadas a una población o a una muestra de la misma (94). La prevalencia está influida por el número de nuevos casos y por su supervivencia, y puede hacer referencia tanto a los eventos cardiovasculares como a sus factores de riesgo. Este indicador de frecuencia permite, por tanto, estimar la frecuencia y el riesgo de enfermedad en la población.

Para medir la incidencia es necesario el seguimiento de una población. Principalmente esta se obtiene, de manera habitual, de registros de enfermedades o de estudios de cohortes. Sin embargo, el mantenimiento de estas fuentes de información supone un gran esfuerzo, por lo que suelen ser limitadas en el tiempo y restringirse a poblaciones locales, en el caso de los registros (95,96), o acotadas, en el caso de los estudios de cohortes (97).

Como alternativas más accesibles y de menor coste, se puede aproximar la frecuencia y la evolución de la ECV mediante la medición de ingresos hospitalarios (98) o muertes (99). Sin embargo, estas fuentes de información pueden ser inexactas. Para medir ingresos hospitalarios se utilizan fuentes de información diseñadas con objetivos de gestión, las cuales pueden sufrir cambios en su codificación,

cumplimentación, fiabilidad o población cubierta, distorsionando la estimación de la incidencia. En cuanto al uso de datos de mortalidad para estimar la incidencia, existen otros factores que la modifican además de la propia incidencia, como son la supervivencia inmediata a los eventos cardiovasculares y la mejora de los cuidados posteriores.

1.2.1.2 Estudio del perfil de pacientes con ECV

Otro aspecto importante, además de la frecuencia de la enfermedad, es conocer el perfil de los pacientes con ECV. Conocer cómo son los pacientes permite identificar potenciales factores de riesgo o poblaciones diana sobre las que es necesario priorizar la prevención. El estudio de las enfermedades que se presentan de forma concomitante también facilita el reconocimiento de posibles causas, consecuencias o sinergias en la presentación de la ECV.

1.2.1.3 Estudios sobre el uso de hipolipemiantes

Además de describir la presentación de la enfermedad en la población, se puede estudiar la estrategia o intervención aplicada para prevenirla. Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) son estudios de farmacoepidemiología con los que se pretende determinar cuáles son los perfiles, la prescripción, la dispensación, el consumo y la adherencia terapéutica en una población determinada (100). En el ámbito de los fármacos hipolipemiantes tienen como objetivo, entre otros, describir los patrones de prescripción de hipolipemiantes, la adecuación de la prescripción a las recomendaciones y los patrones de consumo, así como los factores asociados. También persiguen, de manera habitual, relacionar la utilización de un fármaco o grupo de fármacos con un resultado en salud, valorando así su efectividad, o con la utilización de otros recursos sanitarios.

El estudio de los patrones de prescripción de hipolipemiantes permite conocer a qué pacientes y en qué circunstancias los facultativos prescriben estos fármacos. Siguiendo esta línea, estos estudios se pueden complementar con el estudio de la adecuación del tratamiento, es decir, si los fármacos se prescriben según las recomendaciones de las guías de práctica clínica. En este caso se estaría evaluando la actuación médica de prevención de la ECV. Para ello, según el objetivo del estudio, se pueden utilizar distintos tipos de estudios observacionales, con o sin seguimiento. En general, para describir los factores que pueden estar relacionados con la prescripción de fármacos es recomendable que se realicen estudios de seguimiento. De esta forma, es posible diferenciar entre los factores que se presentaban antes de la prescripción y los que se presentaron después, ya que sólo los que se presentaban antes pueden haber influido en la decisión de prescribir el fármaco.

Por otra parte, en los EUM es habitual la estimación de la adherencia al tratamiento. Podemos entender la adherencia a la medicación como el proceso mediante el cual los pacientes toman su medicación tal y cómo ha sido prescrita. Este proceso tiene tres componentes: iniciación,

implementación y discontinuación. El proceso de la adherencia comienza con la iniciación del tratamiento, que es cuando el paciente toma la primera dosis de un fármaco prescrito. Se continúa con la implementación del régimen de dosificación, definido como la medida en la que la pauta de dosificación que toma el paciente se corresponde con la prescrita. La discontinuación del tratamiento indica el final de la terapia, cuando se omite una dosis y no se toman más dosis sucesivas. Se entiende como persistencia en el tratamiento al tiempo transcurrido entre la iniciación y la toma de la última dosis, inmediatamente previa a la discontinuación (101). Así, en los EUM se pueden medir todos estos componentes, y también investigar qué factores clínicos, físicos, psicosociales o del sistema sanitario pueden influir en esta adherencia terapéutica, así como su efecto sobre los resultados en salud. Estos estudios permiten identificar qué poblaciones tienen una adherencia subóptima, sus determinantes y efecto, ya sea para implementar actuaciones para mejorarla, o incluso para reconsiderar la prescripción de un tratamiento.

1.2.1.4 Estudio descriptivo de eventos adversos de los hipolipemiantes

Finalmente, otro objetivo de los estudios descriptivos sobre fármacos hipolipemiantes puede ser describir, en una población concreta, los eventos adversos que podrían estar asociados al uso de estos (102). Aunque la determinación de la asociación de un evento adverso a un fármaco requiere de un estudio analítico, los estudios descriptivos pueden ayudar a plantear hipótesis sobre reacciones adversas no investigadas, o estudiar los grupos de pacientes en los que aparecen con más frecuencia.

Clásicamente, en este tipo de estudios se utilizan técnicas estadísticas simples, como el cálculo y la inferencia de medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas continuas (medias, medianas, desviaciones estándar, cuantiles, etc.), o proporciones para las variables cualitativas. Sin embargo, existen otras técnicas analíticas de agrupación y clasificación que pueden ser especialmente útiles a la hora de describir poblaciones, eventos o patrones de consumo (103–106). Estas permiten clasificar a los sujetos en grupos o clústeres con características similares, o representar relaciones entre variables, eventos o características que se suelen presentar agrupadas, mediante el análisis de redes o la elaboración de modelos predictivos, que no pretenden hallar asociaciones causales sino mostrar las asociaciones encontradas naturalmente.

1.2.2 Estudios analíticos del uso de hipolipemiantes

El estudio de las causas de la enfermedad es el fin último de la investigación en el ámbito de la prevención de la ECV, especialmente si estas causas son modificables. Si existe la capacidad de mejorar nuestro conocimiento de la cadena o estructura causal de la ECV y, además, modificarla, será posible prevenir la enfermedad. Para ello serán necesarios otro tipo de estudios que vayan más allá de la mera descripción de un fenómeno.

En el caso concreto de la prevención de la ECV con hipolipemiantes, la estructura causal ya conocida sería la siguiente:

Perfil lipídico → ECV

Esto es, que el perfil lipídico alterado es el causante de la aparición de la ECV. De esta estructura causal surge una nueva hipótesis: la modificación del perfil lipídico mediante fármacos previene la ECV. Esta hipótesis la podríamos representar de la siguiente forma:

Hipolipemiantes → Perfil lipídico → ECV

Esto es, que los hipolipemiantes son capaces de modificar el perfil lipídico alterado y a su vez esto previene la ECV.

El primer paso para conocer la utilidad de un fármaco para prevenir una enfermedad es medir su eficacia, es decir, determinar si se cumple la cadena causal que hemos propuesto (el fármaco mejora el perfil lipídico, o disminuye los niveles de colesterol LDL, y a su vez disminuye el riesgo de ECV). Para evaluar esta eficacia, se ha de crear un ambiente ideal y altamente controlado, lo más parecido a un experimento natural. Para ello se recurre a los ECA, que utilizan la aleatorización para obtener grupos comparables entre sí, administran placebos a la rama no tratada y aplican técnicas para asegurar la toma del fármaco según lo esperado (107). Los ECA, aunque metodológicamente robustos, tienen como inconveniente que no miden el efecto que puede tener la intervención fuera del ambiente controlado, es decir, son buenos para medir la eficacia, pero no tanto para medir la efectividad.

La diferencia entre la eficacia que muestran los ECA y la efectividad se puede explicar por diversos factores. Uno de los más importantes está relacionado con la adherencia y la persistencia al tratamiento. Para medir la eficacia es importante que los pacientes se ciñan al tratamiento asignado y, por tanto, se considera una virtud de los ECA la alta adherencia al tratamiento que suele presentarse en ellos. Es habitual que en los ECA se obtengan unas adherencias superiores al 95% (108). Sin embargo, en la práctica clínica habitual no se aplican de manera rutinaria los mecanismos de control de la adherencia terapéutica que se aplican en los ECA, siendo esta adherencia mucho menor (93). En la práctica médica, los pacientes no están seleccionados para maximizar la adherencia y el efecto del tratamiento, pues suele ser una población menos homogénea en cuanto a edad, riesgo de enfermedad y motivación. Esta aplicación del fármaco sobre una población con distinto perfil de riesgo, distintas creencias y estilos de vida condiciona que la efectividad sea distinta a la eficacia.

Para medir la efectividad del tratamiento es preferible recurrir a otro tipo de estudios, como son los ensayos clínicos pragmáticos (ECP) (109). Los ECP tienen las mismas fortalezas que los ECA clásicos junto con la ventaja de aplicarse en condiciones clínicas habituales, por lo que su validez externa es

mayor. Sin embargo, al igual que ocurre con los ECA, este tipo de estudios son muy costosos económicamente. Debido a ello, tanto los ECA como los ECP suelen depender de la financiación de empresas privadas, las cuales tienen como objetivo final recuperar su inversión y obtener beneficios. No obstante, ocurre que cuando un fármaco ha demostrado su eficacia en uno o varios ECA y ha sido posteriormente aprobado para su comercialización, existen pocos incentivos económicos para invertir en la realización de un ECP. Por ello es poco frecuente el estudio de la efectividad de un fármaco en condiciones reales una vez que ya se ha demostrado su eficacia.

Como alternativa, podemos medir la efectividad de un fármaco mediante estudios observacionales. Sin embargo, estos estudios observacionales son altamente susceptibles a la presencia de sesgos. Existen ejemplos históricos en los que, al abordar una misma pregunta de investigación mediante ECA y mediante estudios observacionales, se han obtenido resultados distintos e incluso contradictorios, lo que ha dado lugar a que exista cierta desconfianza hacia los resultados obtenidos en estos últimos (110,111).

Clásicamente, los investigadores han considerado que la principal fuente de sesgo de los estudios observacionales, en comparación con los ECA, era la presencia de confusión no controlada y de origen desconocido (112). Aunque el control de la confusión es posible en los estudios observacionales mediante técnicas como la estratificación, no es posible el control de la confusión debida a una variable que no se conoce y, por tanto, no se ha medido. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que muchos de los resultados contradictorios entre estudios observacionales y ECA se pueden atribuir a sesgos de selección (113,114). Estos sesgos serían subsanables en la fase de análisis del estudio.

Así, imitando el diseño de selección y análisis de un ECA y controlando por los confusores conocidos podemos obtener resultados muy similares a los obtenidos en un ECA, aunque estemos analizando datos observacionales. Si utilizamos una base de datos en la que la práctica clínica no ha sido controlada, sino que los datos reflejan la práctica clínica habitual, nuestros estimadores se aproximarán, en gran medida, a la verdadera efectividad del fármaco.

Tanto en estudios diseñados para medir la eficacia como en aquellos cuyo objetivo es medir la efectividad, se utilizan medidas de asociación relativas y medidas de asociación absolutas. Aunque ambos tipos de medidas son necesarios para el estudio de eficacia y efectividad, las medidas de asociación relativas (p. ej. razones de riesgos, razones de odds, hazard ratios) son una aproximación del efecto intrínseco del fármaco, suelen ser más homogéneas en distintas poblaciones y, por tanto, estarían más cercanas a la evaluación de la eficacia. Sin embargo, las medidas de asociación absoluta (p. ej. diferencia de riesgos, número necesario de sujetos a tratar) dan una mayor información del

efecto práctico del fármaco, son más sensibles a la población sobre la que se realiza el estudio, porque dependen más del riesgo basal de los pacientes, y estarían más cerca de la evaluación de la efectividad.

Finalmente, para confirmar la idoneidad del uso de un fármaco a nivel poblacional son necesarios estudios de eficiencia. Estos estudios comparan el beneficio que produce una intervención frente al coste que supone (115). En estos estudios, para medir el beneficio, es preferible utilizar medidas similares a las aplicadas al valorar la efectividad, en vez de medidas de eficacia. También es importante utilizar medidas de asociación, tanto absolutas como relativas y relacionarlas con los costes que supone la intervención.

Teniendo en cuenta todo lo mencionado, aun cuando un fármaco haya demostrado su eficacia en varios ECA, sigue siendo necesaria la realización de ECP o estudios observacionales para medir la efectividad en determinadas poblaciones. Para poder realizar estos estudios observacionales, cada vez es más habitual recurrir a grandes cohortes de población y a la utilización de bases de datos administrativas (116). La informatización de bases de datos que hasta ahora se recogían en papel, como la historia clínica, la posibilidad de interconectar distintas bases de datos y la capacidad de análisis cada vez mayor que permiten los nuevos sistemas informáticos hacen que estas bases de datos, pese a que tengan sus limitaciones, puedan ser utilizadas para aplicar técnicas de análisis longitudinal complejas y hacer nuevos descubrimientos que hace unos años hubieran sido imposibles, debido a su elevado coste.

A nivel histórico e internacional, el Estudio Framingham del Corazón (117) es uno de los más relevantes. Se trata de un estudio de cohortes que comenzó en 1948 y todavía continúa, incluyendo a la tercera generación de participantes. Gracias a este estudio, en los años 60 se identificaron como factores de riesgo de patología cardiovascular el tabaco (118), los elevados niveles de colesterol (119), la alta presión arterial (120) y la obesidad (121), así como el efecto protector del ejercicio físico (122). Siguiendo el ejemplo de este estudio, a lo largo de los años se han creado distintas cohortes para estudiar la patología cardiovascular. En concreto, en España, destacan los estudios *Estaciò de Monitoratge de Malaltia Arterioscleròtica* (123), que se basa en el Sistema de Información para el Desarrollo de Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) e incluye más de 32.000 sujetos (124), el Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA), que incluye 12.000 sujetos desde el año 2010 (125), el *Registro Gironi del Cor* (REGICOR) (96) y el *Aragon Workers Health Study* (AWHS) (126), que sigue a aproximadamente a 5.800 trabajadores en una planta de fabricación de automóviles en Aragón. Finalmente, cabe destacar también la creación de la cohorte CORDELIA, que agrupa a 163.000 sujetos procedentes de hasta 31 cohortes de España, entre las que se encuentran las ya mencionadas (127).

1.3 Justificación de esta Tesis

Pese a la extensa bibliografía publicada sobre la ECV y, en concreto, sobre su prevención mediante el uso de fármacos hipolipemiantes, todavía existen múltiples aspectos desconocidos que afectan a todo el proceso de prevención farmacológica de la enfermedad, desde la prescripción hasta la efectividad, pasando por la adherencia al tratamiento, y sobre los que es necesario investigar.

En relación a la prescripción de fármacos hipolipemiantes, es importante conocer qué factores influyen sobre la prescripción de estatinas, especialmente en qué pacientes se prescriben estatinas de alta intensidad, con el fin de poder orientar la prescripción y ajustarla a los estándares indicados por las guías de práctica clínica.

Desde el punto de vista de la adherencia y persistencia de los pacientes al tratamiento hipolipemiante, existe evidencia de que las personas que se adhieren a la medicación tienden a mostrar también un estilo de vida saludable (128–130), aunque esto no siempre se cumple en todos los perfiles de pacientes (130–132). Por otra parte, la persistencia en el tratamiento con fármacos hipolipemiantes para la prevención primaria de la ECV es pobre. Queda, por tanto, pendiente identificar las características de los pacientes en los que se asocia la buena adherencia al tratamiento con la adherencia a otros comportamientos de estilo de vida saludable, así como analizar las relaciones existentes entre adherencia y persistencia con la morbilidad, la mortalidad, los cotratamientos y el uso de servicios sanitarios.

Finalmente, aunque la eficacia del tratamiento hipolipemiante para reducir la morbilidad y la mortalidad por ECV en personas con alto riesgo de padecerla ha sido demostrada en múltiples ECA (30), la efectividad de este tratamiento en pacientes de riesgo bajo y medio no está tan clara. Uno de las principales dificultades para evaluarlo es que el efecto absoluto depende en gran medida de las características y el nivel de riesgo basal de la población estudiada, y por ello es difícil cuantificarlo mediante un ECA. Es por ello importante analizar la efectividad de la terapia con estatinas para la prevención primaria de ECV en pacientes de riesgo bajo y medio utilizando datos observacionales que representen la práctica clínica habitual, pero a su vez aplicando diseños de estudios que permitan minimizar los sesgos.

2. Objetivos de la investigación

A continuación, se definen el Objetivo General al que responde el conjunto de la presente Tesis, así como los Objetivos Específicos alcanzados en los diferentes trabajos que incluye.

2.1 Objetivo General

Analizar el uso y la efectividad de los fármacos hipolipemiantes utilizados en prevención primaria de la ECV en una cohorte de trabajadores, a través de distintos abordajes metodológicos.

2.2 Objetivos Específicos

1. Caracterizar el perfil de nuevos usuarios de estatinas como prevención primaria de la ECV.
2. Investigar la asociación entre las características clínicas, sociodemográficas, laborales y de estilo de vida con la intensidad del tipo de estatina prescrita como prevención primaria.
3. Identificar distintos perfiles de nuevos usuarios de fármacos hipolipemiantes según su adherencia a las recomendaciones para la prevención de la ECV.
4. Analizar las diferencias en cuanto a comorbilidades, cotratamientos y uso de servicios sanitarios en nuevos usuarios de hipolipemiantes, según su perfil de adherencia a las recomendaciones para la prevención de la ECV.
5. Analizar la persistencia en nuevos usuarios de tratamiento hipolipemiente como prevención primaria de la ECV.
6. Estudiar la relación existente entre la persistencia al tratamiento hipolipemiente y la morbilidad, comorbilidad y mortalidad, tanto cardiovascular como por todas las causas.
7. Analizar la efectividad del tratamiento con estatinas como prevención primaria de la ECV en pacientes con bajo y medio riesgo.
8. Aplicar distintas estrategias de análisis para medir la efectividad de las estatinas y comparar los resultados obtenidos.

3. Metodología

A lo largo de este apartado se exponen los aspectos metodológicos que se han tenido en cuenta para elaborar esta Tesis.

En primer lugar, se presentan aquellos aspectos que son comunes a los cuatro trabajos que conforman esta Tesis Doctoral, ya que estos comparten un marco témporo-espacial, una población de estudio, un grupo de fármacos de interés, unos eventos o resultados y unas fuentes de información comunes.

Después, se presentarán las características propias de cada estudio. Cada uno de ellos utiliza metodologías y análisis distintos, específicamente diseñados y seleccionados para cumplir con los objetivos planteados.

3.1 Consideraciones generales

3.1.1 Ámbito de estudio

En los cuatro trabajos que constituyen esta Tesis se ha utilizado como población de estudio la correspondiente al estudio AWHS (126). El AWHS es un estudio de una cohorte, prospectivo y longitudinal que fue especialmente diseñado para analizar la evolución de factores de riesgo de ECV, tanto los tradicionales ya conocidos como nuevos factores de riesgo emergentes, y su asociación con la prevalencia y progresión de la aterosclerosis subclínica.

La cohorte está formada por 5.650 hombres y mujeres de mediana edad que trabajan en una fábrica de automóviles en Figueruelas, en la provincia de Zaragoza. El seguimiento, que comenzó en 2009 y todavía continúa, se ha realizado mediante exámenes médicos programados con una periodicidad anual y consisten en una consulta médica, exploración y análisis clínico, así como un cuestionario sobre hábito tabáquico.

De esta cohorte se seleccionó una subcohorte que cuenta desde el inicio con un seguimiento más intensivo, formada por 2.667 trabajadores de entre 40 y 55 años. Su seguimiento consiste en la administración de cuestionarios sobre factores de riesgo cardiovascular y estilo de vida, entre los que se incluyen hábitos dietéticos, de actividad física y de sueño. Además, a estos sujetos se les invitó a someterse a pruebas de imagen no invasivas para detectar una posible aterosclerosis subclínica.

En todos los trabajos presentados en esta Tesis se ha partido de esta cohorte para seleccionar a la población del estudio. Sobre esta, en el primer trabajo se seleccionaron los nuevos usuarios de estatinas de la subcohorte con seguimiento intensivo; en el segundo, se seleccionaron los hombres nuevos usuarios de fármacos hipolipemiantes de esta misma subcohorte; en el tercero, los hombres

nuevos usuarios de fármacos hipolipemiantes en toda la cohorte, y en el cuarto, todos los sujetos con un riesgo basal bajo o medio de sufrir ECV y sin historia personal previa de la misma.

En todos los estudios realizados se seleccionaron nuevos usuarios de fármacos hipolipemiantes utilizados como prevención primaria de la ECV. Se seleccionó únicamente a los nuevos usuarios porque la inclusión de usuarios prevalentes en estudios de farmacoepidemiología puede introducir dos tipos de sesgos. En primer lugar, hay que tener en cuenta que los usuarios prevalentes son usuarios que han superado el periodo inicial de la farmacoterapia por lo que, si el riesgo de discontinuar el tratamiento o de sufrir un evento cambia con el tiempo, como ocurre frecuentemente, se puede introducir un importante sesgo de selección. En segundo lugar, las covariables de los usuarios al iniciar el estudio pueden no ser iguales que al inicio del tratamiento, así como haber sido modificadas por el mismo tratamiento. Esto, si no es tenido en cuenta, puede introducir confusión. Por otra parte, para identificar a los nuevos usuarios se consideró como fecha índice la fecha de la primera prescripción, excluyendo a aquellos que habían recibido tratamiento con estatinas en los 6 meses previos a la fecha índice. Además, para seleccionar los sujetos en prevención primaria, se excluyó a todos los individuos que habían sufrido un evento cardiovascular previo a la fecha índice.

3.1.2 Fármacos estudiados

Los cuatro trabajos que componen la Tesis se centran en el uso de los fármacos hipolipemiantes en prevención primaria de la ECV. Para definir y analizar los fármacos objeto de estudio, se utilizó el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química/Dosis Diaria Definida (ATC/DDD por sus siglas en inglés), definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en sus distintas versiones 2019-2021 (88).

El propósito del sistema ATC/DDD es servir como herramienta para la monitorización y la investigación del uso de medicamentos. En concreto, el sistema de clasificación ATC clasifica los fármacos según cinco niveles diferentes. En el primer nivel, que define el grupo anatómico principal sobre el que actúa el fármaco, el sistema cuenta con catorce grupos distintos. Cada uno de estos grupos se divide en segundos niveles o subgrupos terapéuticos, que a su vez se subdividen en terceros niveles o subgrupos farmacológicos, cuartos niveles o subgrupos químicos y quinto nivel o sustancia química.

Para esta Tesis se han considerado fármacos del nivel 1 “C: Sistema cardiovascular” y, dentro de este, el nivel 2 “10: Agentes Modificadores de los Lípidos”. En los trabajos primero y cuarto, que se centran únicamente en las estatinas, se utilizaron las combinaciones de niveles 3 y 4 “AA: Agentes modificadores de los lípidos, sin combinar; inhibidores de la HMG-CoA reductasa”; “BA: Combinación de varios agentes modificadores de los lípidos”, y “BX: Agentes modificadores de los lípidos en

combinación con otros fármacos”. Es decir, se han analizado los fármacos con el código ATC C10, o bien con los códigos C10AA, C10BA y C10BX, según el trabajo.

En los trabajos segundo y tercero se tiene en cuenta la persistencia al tratamiento. La persistencia constituye la última fase del concepto de adherencia según la *ABC taxonomy* (101), y se define como el tiempo transcurrido entre la iniciación del tratamiento y la toma de la última dosis, inmediatamente previa a la discontinuación del mismo. En estos trabajos se ha considerado a los sujetos como persistentes si permanecían sin discontinuar el tratamiento al menos un año.

La información utilizada en los trabajos que componen esta Tesis procede fármacos prescritos en recetas médicas oficiales, dispensados en oficinas de farmacia y financiados por el sistema sanitario público. Por ello, nuestra medida de cuantificación del consumo de fármacos ha sido el número de DDD de cada fármaco que el paciente recoge en la oficina de farmacia. La DDD es una unidad técnica de medida que corresponde a la dosis de mantenimiento en la principal indicación, para una vía de administración determinada en adultos. Están definidas por la OMS para cada principio activo (88). Siguiendo estas definiciones, se consideró que, puesto que cada envase de estatinas presenta 28 comprimidos y la dosis habitual recomendada es de un comprimido por día, cada envase correspondía a 28 días de tratamiento. En el caso de los fibratos, a 30 días de tratamiento, pues cada envase de fibratos contiene 30 comprimidos. Teniendo esto en cuenta, se consideró que el tratamiento se había interrumpido, y, por tanto, que el sujeto no era persistente, si transcurrían más de 2,5 veces la duración de la prescripción previa, es decir, más de 75 días entre dos prescripciones de estatinas y más de 70 días entre dos prescripciones de fibratos. No se tuvo en cuenta la acumulación de fármacos si estos se prescribían con frecuencia mayor a la estimada y por tanto el paciente los acumulaba en su casa. Los sujetos que únicamente recibieron una prescripción fueron considerados como no persistentes.

3.1.3 Eventos cardiovasculares

En todos los trabajos de esta Tesis, ya sea por ser considerada como variable de resultado o como criterio de exclusión, ha sido necesario identificar los eventos cardiovasculares mayores sufridos por los sujetos a estudio. Al tratarse de eventos graves, que requieren tratamiento agudo intensivo y urgente, se ha utilizado el registro de altas hospitalarias y urgencias como fuentes de información.

Para ello, se utilizó la Clasificación Internacional de Enfermedades, en su décima edición (CIE-10) (133). Esta clasificación, elaborada por la OMS, codifica los diagnósticos médicos en un código de hasta 6 caracteres, con la estructura X00.00. La letra inicial determina el capítulo y, en este caso, se ha utilizado el capítulo noveno, identificado con la letra “I”, que corresponde a las enfermedades del aparato circulatorio.

En concreto, los códigos que se han considerado para identificar los eventos cardiovasculares mayores en esta Tesis son:

- I21: Infarto agudo de miocardio
- I22: Infarto subsecuente de miocardio
- I60: Hemorragia subaracnidea
- I61: Hemorragia intraencefálica
- I62: Otras hemorragias intracraneales no traumáticas
- I63: Infarto cerebral

Otros códigos de eventos cardiovasculares utilizados han sido:

- G45: Ataques de isquemia cerebral transitoria y síndromes afines
- G46: Síndromes vasculares encefálicos en enfermedades cerebrovasculares
- G81: Hemiplejía
- G82: Paraplejía y cuadraplejía
- G83: Otros síndromes paralíticos
- I20 – I25: Enfermedades isquémicas del corazón
- I26 – I28: Enfermedad cardiopulmonar y enfermedades de la circulación pulmonar
- I46: Paro cardiaco
- I49.0: Fibrilación y aleteo ventricular
- I50: Insuficiencia cardiaca
- I60-I69: Enfermedades cerebrovasculares
- I70-I79: Enfermedades de las arterias, de las arteriolas y de los vasos capilares

3.1.4 Fuentes de información

Para la realización de los trabajos presentados, se han utilizado diferentes fuentes de información.

Bases de datos propias del estudio AWHS: Estas bases de datos incluyen información recogida de forma directa de los sujetos de la cohorte. Incluyen datos sociodemográficos, laborales, analíticos y antropométricos que fueron recolectados por los médicos y enfermeras de los servicios médicos de la fábrica periódicamente. Además, incluyen información sobre el estilo de vida y la presencia de aterosclerosis subclínica, recogida en la cohorte de trabajadores analizados de forma más intensiva.

Como características sociodemográficas y laborales se han utilizado la fecha de nacimiento, el sexo, el nivel educativo, el número de años que el trabajador llevaba trabajando en la empresa, el tipo de

trabajo (manual o sedentario) y los turnos de trabajo. El examen físico incluyó la medición de la altura, el peso, la circunferencia de la cintura y la presión arterial, siguiendo protocolos estandarizados y procedimientos validados. Se midieron también los niveles de colesterol total, mientras que la glucosa sérica en ayunas y la concentración de hemoglobina glicosilada se determinaron mediante análisis enzimático. Los niveles de LDL se estimaron utilizando la ecuación de Friedewald, a partir de los niveles de colesterol total, HDL y triglicéridos (134). Además, se recogió el hábito tabáquico autodeclarado durante el año previo.

Como datos de estilo de vida, se obtuvieron datos de consumo de alcohol, de frecuencia de consumo de alimentos, actividad física, sueño y tiempo sedentario. La aterosclerosis subclínica se midió por ecografía en las arterias carótida y femoral.

Sistema de Información de Consumo Farmacéutico de Aragón, Farmasalud: Esta base de datos incluye todas las recetas dispensadas en las oficinas de farmacia de Aragón a través del sistema sanitario público y recoge información sobre el paciente (código de identificación, sexo y fecha de nacimiento) y sobre la dispensación (ATC del medicamento, fecha de dispensación, DDD y número de envases dispensados). Aunque completa, esta base de datos no recoge el consumo hospitalario ni las recetas emitidas por médicos privados o compañías de seguros, si bien el sistema público cubre a un 98.5% de la población de Aragón. Esta base de datos se ha utilizado en todos los trabajos de esta Tesis para recoger el tratamiento con hipolipemiantes.

Conjunto Mínimo Básico de Datos del Sistema Nacional de Salud (CMBD): Se trata de una base de datos clínico-administrativa de obligado cumplimiento para todos los hospitales. Obtiene la información de la codificación de los informes de alta hospitalarios e incluye, entre otros, datos sociodemográficos del paciente, diagnósticos relacionados con la estancia hospitalaria y procedimientos realizados durante la misma. La información de los CMBD de los hospitales aragoneses se ha utilizado para identificar los eventos cardiovasculares mayores.

Sistema de información de urgencias de Aragón: Se trata de una base de datos que recoge información clínica y administrativa de las visitas a los servicios de urgencias de los hospitales públicos de Aragón. Esta base de datos se ha utilizado para identificar los eventos cardiovasculares mayores.

Base de datos de Atención Primaria del Servicio Aragonés de Salud: Esta base de datos incluye información sobre todas las visitas realizadas a los centros de salud del Servicio Aragonés de Salud, incluido el motivo de visita y el diagnóstico. Con esta información se ha podido obtener el número de visitas a Atención Primaria de los participantes de la cohorte en determinados periodos, así como identificar diagnósticos de enfermedades crónicas.

Registro Nacional de Mortalidad: Este registro, gestionado por el Instituto Nacional de Estadística, incluye todos fallecimientos ocurridos en España, así como las características sociodemográficas de la persona fallecida. En esta Tesis lo hemos utilizado para identificar los fallecimientos de los sujetos de la cohorte.

3.2 Metodología propia de cada trabajo

A continuación, se detalla la metodología propia de cada uno de los trabajos que comprenden la Tesis.

3.2.1 Metodología propia del Trabajo 1

Este estudio caracterizó el perfil de nuevos usuarios de estatinas como prevención primaria de ECV en la cohorte AWHs. También se investigó la asociación entre el perfil de los sujetos y el tipo de estatina que se prescribe.

Población.

La población a estudio fueron los trabajadores de la cohorte AWHs incluidos en la subcohorte con seguimiento intensivo y que fueron nuevos usuarios de estatinas como prevención primaria de la ECV. En total se incluyeron 683 trabajadores.

Periodo de estudio.

El periodo de estudio estuvo comprendido entre el 1 de julio de 2018 y el 31 de diciembre de 2018.

Fuentes de información.

La información sobre características laborales, clínicas, antropométricas y de hábito tabáquico se recogieron de las bases de datos propias del estudio AWHs.

Las características relacionadas con el estilo de vida de los sujetos (consumo de alcohol, adherencia a la dieta mediterránea, actividad física, sueño y tiempo sentado) se obtuvieron de las bases de datos propias del estudio AWHs, que incluyen únicamente información sobre los sujetos de la subcohorte intensiva. De esta misma base de datos se obtuvo la información sobre presencia de aterosclerosis subclínica en arteria carótida o femoral.

El tratamiento con estatinas se obtuvo de Farmasalud. También se recogieron de esta misma base otras prescripciones, como el uso de antihipertensivos y de fármacos contra la diabetes.

La información sobre eventos cardiovasculares mayores se obtuvo de CMBD.

La información sobre diagnósticos que pueden modificar el riesgo de ECV, como artritis reumatoide, arritmias y accidente isquémico transitorio, se extrajeron de la Base de datos de Atención Primaria del Servicio Aragonés de Salud.

Análisis

Para caracterizar el perfil de nuevos usuarios de estatinas como prevención primaria de ECV en la cohorte AWHs, se seleccionó a aquellos sujetos que iniciaron tratamiento con estatinas durante el periodo de seguimiento, pero que no habían recibido este tratamiento en los 6 meses previos. De estos, se excluyó a aquellos que habían presentado un evento cardiovascular mayor previo a la primera prescripción de estatinas.

Para cada sujeto, se asignó la información recogida de forma más próxima y, a su vez, previa a su primera prescripción de estatinas. Para evaluar la adherencia a la dieta mediterránea, se utilizó el índice alternativo de dieta mediterránea (*Alternate Mediterranean Diet Index*, aMED) (135), adjudicando una puntuación entre 0 y 9 a cada trabajador según su consumo de frutas, verduras, frutos secos, legumbres, cereales, pescado, grasas, carne procesada y alcohol. Con toda la información recogida se realizó un análisis descriptivo de los nuevos usuarios de estatinas en la cohorte.

En segundo lugar, se analizó la asociación entre las características recogidas y la intensidad de tratamiento prescrita de inicio. Para ello, se clasificó a los sujetos en dos grupos, según el tipo de estatina recibida: tratamiento de alta intensidad (atorvastatina o rosuvastatina) y tratamiento de baja-media intensidad (resto de estatinas) y se ajustaron modelos de regresión logística, considerando la intensidad de tratamiento como variable dependiente y el resto de variables descriptivas como variables independientes. Finalmente, se elaboraron modelos con finalidad predictiva que fueron evaluados calculando el área bajo la curva ROC.

3.2.2 Metodología propia del Trabajo 2

El objetivo de este estudio fue identificar distintos perfiles de nuevos usuarios de hipolipemiantes según su adherencia a recomendaciones para prevenir la ECV, tales como un estilo de vida saludable y la persistencia en el tratamiento hipolipemiante, y analizar las diferencias entre perfiles en cuanto a comorbilidad, cotratamientos y uso de servicios sanitarios.

Población

La población a estudio fueron los hombres participantes en el estudio AWHs incluidos en la subcohorte de seguimiento intensivo y que fueron nuevos usuarios de fármacos hipolipemiantes como prevención primaria de la ECV. En total se incluyeron 517 trabajadores.

Periodo de estudio

El periodo de estudio estuvo comprendido entre el 1 de julio de 2010 y el 31 de diciembre de 2018. En este periodo se diferencia una primera fase (1 de julio de 2010 a 31 de diciembre de 2013) en la que se llevó a cabo la identificación de nuevos usuarios. En la segunda fase (1 de julio de 2010 a 31 de

diciembre de 2014) se evaluó la adherencia a las diferentes recomendaciones para prevenir la ECV. La tercera fase (1 de enero de 2015 a 31 de diciembre de 2018) correspondió a la identificación del uso de servicios sanitarios en la población estudiada.

Fuentes de información

Para la realización de este trabajo se utilizaron las siguientes fuentes de información:

Las bases de datos propias del estudio AWHs se utilizaron para obtener datos de variables sociodemográficas, laborales, de estilo de vida, analíticas y antropométricas.

De Farmasalud, se obtuvieron las prescripciones de hipolipemiantes y de otros fármacos que se utilizan para prevenir la ECV como antidiabéticos, antihipertensivos y antitrombóticos.

El CMBD se utilizó para describir el uso de servicios sanitarios. Para este fin también se utilizaron el del sistema de información de urgencias de Aragón y la Base de datos de Atención Primaria del Servicio Aragonés de Salud.

El registro Nacional de Mortalidad se utilizó para obtener datos sobre fallecimientos.

Análisis

Para la realización de este estudio se identificó a los nuevos usuarios de hipolipemiantes como prevención primaria de ECV en la cohorte AWHs. Se clasificó a los sujetos como persistentes si mantenían el tratamiento prescrito durante el primer año tras la fecha de dispensación del primer fármaco hipolipemiante.

La identificación de perfiles se realizó mediante un análisis de clústers en 2 pasos, que permite la inclusión de variables continuas y categóricas y determina de forma automática el número óptimo de clústers necesarios. Los sujetos se clasificaron en grupos, de tal forma que se maximizaron las similitudes dentro cada grupo y las diferencias entre distintos grupos en cuanto a las siguientes variables: adherencia a la dieta mediterránea, ingesta energética, actividad física, tiempo sentado, consumo de alcohol, hábito tabáquico y persistencia con el tratamiento hipolipemiante. Se evaluó la calidad del ajuste con la medida de la silueta de la cohesión y separación, que compara la distancia media entre elementos del mismo clúster y la distancia media con elementos de otros clústers.

Una vez identificados los perfiles de pacientes, se compararon sus características sociodemográficas, factores de riesgo cardiovascular, estilo de vida, comorbilidad, tratamientos preventivos cardiovasculares y uso de servicios sanitarios. Para esta comparación se usaron los test de ANOVA, Kruskal-Wallis y ji-cuadrado para variables continuas con distribución normal, variables continuas con distribución no normal y variables categóricas, respectivamente.

3.2.3 Metodología propia del Trabajo 3

Los objetivos de este estudio, llevado a cabo en nuevos usuarios de hipolipemiantes como prevención primaria de la ECV, son: i) analizar la persistencia al tratamiento hipolipemiante, ii) explorar la morbilidad, comorbilidad y mortalidad por cualquier causa y relacionada con ECV y iii) estudiar la relación entre persistencia y morbimortalidad.

Población

La población a estudio fueron los hombres participantes en el estudio AWHs nuevos usuarios de fármacos hipolipemiantes como prevención primaria de la ECV. En total se incluyeron 1424 trabajadores.

Periodo de estudio

El periodo de estudio estuvo comprendido entre el 1 de julio de 2010 y el 31 de diciembre de 2018. La identificación de sujetos se realizó entre el 1 de julio de 2010 y el 31 de diciembre de 2017. El seguimiento se prolongó hasta el 31 de diciembre de 2018 para medir persistencia y morbimortalidad.

Fuentes de información

Los datos sociodemográficos, laborales, de estilo de vida y analíticos se recogieron de las bases de datos de AWHs.

Para conocer el tratamiento hipolipemiante llevado por los pacientes se utilizó Farmasalud.

De CMBD se obtuvieron las hospitalizaciones por cualquier causa, los eventos cardiovasculares y los eventos cardiovasculares mayores.

Del registro Nacional de Mortalidad se recogieron los fallecimientos.

Análisis

En primer lugar, se clasificó a los sujetos en persistentes o no persistentes, según tomaran el tratamiento hipolipemiante de forma continua o no durante el primer año tras la primera dispensación. Sobre estos dos grupos, en primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas correspondientes al inicio del estudio. En segundo lugar, se compararon ambos grupos en cuanto a estas variables y también en cuanto a morbimortalidad y tiempo transcurrido hasta el evento. Para esta comparación se utilizaron los test de Ji-cuadrado y de la U de Mann-Whitney.

Posteriormente se realizó un análisis de redes de comorbilidad. Este análisis permite detectar qué diagnósticos se presentan juntos de forma más frecuente que lo esperable por azar. Se representa de forma gráfica en forma de red, la cual está compuesta por nodos y líneas que representan los

diagnósticos y la relación entre ellos, respectivamente. El grosor de las líneas indica la “fuerza” de la asociación entre dos diagnósticos. Esta fuerza se mide, para cada pareja de diagnósticos, dividiendo el número de veces que aparecen juntos entre el número de veces que se esperaría que apareciesen juntos por azar. De esta forma, una razón superior a 1 indica que los diagnósticos están asociados. La significación estadística de estas asociaciones se midió mediante test de diferencia de proporciones, tomando como valor umbral un valor alfa de 0,05. A la hora de representar las redes, se incluyeron sólo aquellas líneas en las que existía una asociación positiva y esta se consideró estadísticamente significativa.

Finalmente, para cada uno de los resultados (hospitalización, eventos cardiovasculares, eventos cardiovasculares mayores y muerte) se ajustaron diferentes modelos de regresión logística, así como modelos de riesgos proporcionales de Cox cuando la variable de resultado fue la persistencia.

3.2.4 Metodología propia del Trabajo 4

En este estudio el objetivo fue medir la efectividad del tratamiento con estatinas para prevenir la ECV en pacientes de bajo y medio riesgo. Para ello aplicamos un diseño de emulación de ensayos diana y comparamos los resultados de distintas aproximaciones analíticas. En total se incluyeron 4253 trabajadores.

Población

La población a estudio fueron los hombres participantes en el estudio AWHS que no tomaban estatinas ni habían sido diagnosticados de ECV al inicio del estudio y que tenían un riesgo, según las guías europeas de prevención de la ECV (136), clasificado como bajo o medio.

Periodo de estudio

El periodo de estudio estuvo comprendido entre el 1 de julio de 2010 y el 1 de junio de 2019.

Fuentes de información

Para recoger el tratamiento con estatinas se utilizó el Sistema de Información de Consumo Farmacéutico de Aragón, Farmasalud.

La información sobre eventos cardiovasculares mayores se obtuvo de la base de datos de CMBD.

Se utilizó la Base de datos de Atención Primaria del Servicio Aragonés de Salud para conocer el número de visitas a Atención Primaria.

El resto de variables clínicas y analíticas se recogieron de las bases de datos de AWHS.

Del registro Nacional de Mortalidad se recogieron los fallecimientos.

Análisis

En primer lugar, se diseñó un ensayo diana, (*target trial* en inglés), de carácter teórico, y que correspondería hipotéticamente con el ECA que se debería llevar a cabo para medir la efectividad del tratamiento con estatinas en prevención primaria de la ECV. Una vez diseñado este ensayo diana, se procedió a adaptarlo a nuestra base de datos observacional. Así, se establecieron los criterios de selección de los sujetos a estudio, excluyendo a aquellos sujetos con enfermedad o tratamiento prevalente, entendido como aquellos que hubieran sufrido un evento cardiovascular mayor en cualquier momento de su vida o que hubieran recibido tratamiento con estatinas en los 6 meses previos a la fecha índice o de inicio del estudio. Se estableció como fecha índice la fecha de inicio del tratamiento con estatinas, que sería equivalente a la fecha de asignación del tratamiento en el ensayo diana. Las ramas de comparación fueron inicio de tratamiento con estatinas versus no inicio de tratamiento con estatinas, sustituyendo esta última rama al tratamiento con placebo del ensayo diana. Los eventos de interés fueron el diagnóstico o la muerte debida a un evento cardiovascular mayor. Se establecieron dos estrategias de análisis, por intención de tratar y por protocolo. En el análisis por intención de tratar, el seguimiento de cada sujeto se prolongó hasta el evento de interés, la muerte o la pérdida en el seguimiento, lo que ocurriese antes. En el análisis por protocolo, el seguimiento se prolongó hasta el evento de interés, la muerte, la pérdida en el seguimiento o la desviación en el tratamiento asignado al inicio del estudio.

Para asegurar el cumplimiento de los principios de intercambiabilidad (la única diferencia entre los grupos tratados es la asignación de tratamiento, es decir, hay ausencia de confusión) y de positividad (todos los sujetos tienen que tener una probabilidad distinta de 0 de recibir el tratamiento) que en el ensayo diana se cumplirían con la aleatorización, se utilizaron dos técnicas de análisis: el emparejamiento por variables potencialmente confusoras, y el análisis marginal estructural. Para realizar el análisis marginal estructural, en primer lugar, se eliminaron los sujetos que presentaban valores extremos en las variables confusoras consideradas para posteriormente crear una pseudopoblación mediante la ponderación por el inverso de la probabilidad de tratamiento (*inverse probability weighting* en inglés).

Una vez establecido el diseño del ensayo diana y sus adaptaciones a la base de datos observacional, se procedió a emular un ensayo con fecha índice en julio de 2010. A este le sucedieron emulaciones mensuales del mismo ensayo, aplicando los criterios a sucesivas fechas índice, hasta el último ensayo, que tuvo como fecha índice junio de 2019.

Los resultados obtenidos se agruparon de tal forma que la unidad de análisis pasó a ser el sujeto-ensayo, ya que cada sujeto podía formar parte de distintos ensayos. Para cada una de las estrategias

de análisis (por intención de tratar y por protocolo) y para cada una de las poblaciones creadas (emparejamiento y pseudopoblación del análisis estructural marginal) se calcularon la incidencia de eventos cardiovasculares mayores global, la incidencia por rama de tratamiento, la diferencia de incidencias, el número de pacientes a tratar durante 5 años para evitar un evento y la razón de incidencias, así como el intervalo de confianza al 95% de cada una de estas medidas.

3.3 Consideraciones éticas, financiación y conflicto de interés

Todos los sujetos analizados pertenecen al AWHS, el cual ha sido realizado siguiendo la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) (PI17/00042). Todos los sujetos firmaron el consentimiento informado para la participación en el estudio. Los datos personales fueron tratados según dispone la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Por último, los datos del estudio fueron pseudonimizados.

Esta Tesis se enmarca dentro del proyecto “Efectividad de la farmacopreención de patología cardiovascular”, financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III de España y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (PI17/01704), que superó a su vez todas las evaluaciones éticas y críticas de los órganos correspondientes.

Tal y como se declara en cada uno de los artículos, ni el doctorando ni ninguno de los autores tuvieron ningún conflicto de interés en la realización de los respectivos trabajos.

4. Presentación de los trabajos que comprende la Tesis

4.1 Trabajo 1

Chaure-Pardos A, Malo S, Rabanaque MJ, Arribas F, Moreno-Franco B, Aguilar-Palacio I. Factors Associated with the Prescribing of High-Intensity Statins. J Clin Med. 2020;9(12):3850.

Las guías de práctica clínica de prevención de la ECV emiten recomendaciones sobre en qué ocasiones está indicado el tratamiento farmacológico para prevenir la ECV. Sin embargo, las recomendaciones sobre la intensidad del tratamiento a utilizar son menos específicas. En este contexto, realizamos un estudio con el objetivo de caracterizar a los nuevos usuarios de estatinas e investigar qué aspectos sociodemográficos, clínicos, antropométricos y de estilo de vida se asocian a la prescripción de estatinas de alta intensidad.

En el contexto de la cohorte AWHs, realizamos un estudio observacional sobre los trabajadores que comenzaban tratamiento con estatinas en prevención primaria cardiovascular. La terapia farmacológica fue categorizada en “estatinas de baja-media intensidad” y “estatinas de alta intensidad” y se ajustaron modelos de regresión logística para evaluar la asociación entre las variables estudiadas y la probabilidad de recibir estatinas de alta intensidad.

Entre nuestros principales resultados se observa que la prescripción de estatinas no se adecuó en cuanto a intensidad a lo recomendado en las guías de práctica clínica, ya que muchos trabajadores que no requerían una reducción importante de sus niveles de colesterol LDL recibieron estatinas de alta intensidad, mientras que trabajadores que sí que requerían importantes reducciones recibieron estatinas de baja o moderada intensidad. Por otra parte, la probabilidad de recibir estatinas de alta intensidad fue mayor en sujetos con diabetes y con altos niveles de colesterol LDL y en los trabajadores más físicamente activos. Los hallazgos del estudio muestran una gran variabilidad e incertidumbre en el proceso de prescripción de estatinas.



Article

Factors Associated with the Prescribing of High-Intensity Statins

Armando Chaure-Pardos ^{1,2,3}, Sara Malo ^{1,2,3,*} , María José Rabanaque ^{1,2,3} ,
Federico Arribas ^{1,2,3}, Belén Moreno-Franco ^{1,2} and Isabel Aguilar-Palacio ^{1,2,3} 

¹ Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain; achaure@salud.aragon.es (A.C.-P.); rabanake@unizar.es (M.J.R.); farribas@aragon.es (F.A.); mbmoreno@posta.unizar.es (B.M.-F.); iaguilar@unizar.es (I.A.-P.)

² Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), 50009 Zaragoza, Spain

³ GRISSA Research Group, 50009 Zaragoza, Spain

* Correspondence: smalo@unizar.es; Tel.: +34-976-761-761

Received: 19 October 2020; Accepted: 25 November 2020; Published: 27 November 2020



Abstract: In this study, we investigated the relationship between sociodemographic, clinical, anthropometric, and lifestyle characteristics and the type of statin prescribed for primary prevention of cardiovascular disease (CVD). We conducted an observational study in workers who began statin treatment. Statin therapy was categorized as “high-intensity” or “low–moderate-intensity”. Workers were classified according to the alignment of their statin therapy with the recommended management practices. Logistic regression models were used to evaluate the association between the different variables studied and the probability of being prescribed high-intensity statins. The only variables associated with a higher probability of being treated with high-intensity statins were increased physical activity (>40 versus <20 METs (metabolic equivalent of task) h/wk; odds ratio (OR), 1.65; 95%CI, 1.08–2.50) and, in diabetics, higher low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels (≥ 155 mg/dL versus <155 mg/dL; OR, 4.96; 95%CI, 1.29–19.10). The model that best predicted treatment intensity included LDL-C, diabetes, hypertension, smoking, and age (area under the Receiver Operating Characteristic curve (AUC), 0.620; 95%CI, 0.574–0.666). The prescribing and type of statin used in primary CVD prevention did not correspond with the indications in current guidelines. The probability of receiving high-intensity statins was higher in diabetics with high LDL-C levels and in more physically active individuals. These findings underscore the great variability and uncertainty in the prescribing of statins.

Keywords: cardiovascular diseases; prevention and control; healthy lifestyle; hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors; practice patterns; physicians’

1. Introduction

Clinical practice guidelines to prevent cardiovascular disease (CVD) are based on risk assessment, recommendation of a healthy lifestyle, and, in some cases, pharmacological treatment, including lipid-lowering therapy [1,2]. Current European guidelines for CVD prevention consider statins as a first-line lipid-lowering option [1]. These drugs have proven efficacy in the primary prevention of CVD, reducing morbidity and mortality in individuals with moderate and high risk [3]. However, their effectiveness in low-risk individuals remains a topic of debate [4,5].

According to their ability to lower blood levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), statins are typically classified as low-, moderate-, or high-intensity [6,7]. This classification depends on the drug and the dose used. Guidelines do not indicate the type of statin that should be prescribed, but establish target LDL-C levels that depend on the risk of CVD. Thus, when deciding the type of

statin to be prescribed, the physician must be aware of the patient's CVD risk, as well as current and target LDL-C levels.

Given these rather nonspecific recommendations, it is of interest to know which factors (including classical CVD risk factors, basal CVD risk, and lifestyle-related factors) are considered most important in clinical practice when prescribing statins. This knowledge can be useful to guide prescription and to adjust it to established standards. Some studies have described the characteristics of statin users without stratifying by statin intensity [8,9]. Others that have collected information from administrative databases benefit from large sample sizes, but tend to include incomplete clinical data and lack information on patient lifestyles [10]. Finally, some authors have focused their analyses on individuals already in treatment, neglecting new users and therefore not considering the characteristics of the user at the moment of the decision to treat [11].

The aim of the present study was to characterize the profile of new users of statins for primary CVD prevention in a cohort of workers, and to investigate the association between these characteristics and the type of statin prescribed.

2. Experimental Section

2.1. Study Design and Participants

This study was based on the Aragon Worker's Health Study cohort (AWHS). The AWHS is a longitudinal prospective cohort study that was designed to evaluate the evolution of traditional and emergent CVD risk factors and their association with the prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in a population of middle-aged car plant workers in Spain [12]. Recruitment was carried out for the most part in 2009 and 2010, and continues today. From this population, a subgroup of 2667 workers who were aged 40–55 years at baseline was selected. This subgroup completed additional questionnaires about cardiovascular and lifestyle factors, including diet, physical activity, and sleep habits. The workers were also invited to undergo a noninvasive imaging examination for subclinical atherosclerosis.

For the present study, we selected from the aforementioned subgroup workers who began statin therapy for primary prevention of CVD between 1 July 2010 and 31 December 2018. New users were defined as those who did not receive a prescription for statins during the preceding 6 months. Workers in treatment for primary prevention of CVD were those with no recorded hospital admission for CVD in the hospitalization database of the Aragon Health System preceding their first statin prescription. Patients with CVD were defined as those with a main diagnosis corresponding to any of the following International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10) codes: G45, G46, G81–G83, I20–I28, I46, I49.0, I50, and I60–I79.

2.2. Data Sources and Variables

Information on statin treatment was obtained from the Farmasalud database, which collects information on drugs dispensed by pharmacies and funded by the Aragon Health System. Drugs were classified according to the 2019 ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System/Defined Daily Dose) system, defined by the World Health Organization. We identified workers with at least one prescription during the study period of a drug corresponding to the following ATC codes: C10AA (hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG CoA) reductase inhibitors), C10BA (HMG CoA reductase inhibitors in combination with other lipid-modifying agents), C10BX (HMG CoA reductase inhibitors, other combinations).

Information on other CVD treatments was also collected. Agents corresponding to the following ATC codes were classified as antihypertensives: C02 (antihypertensives), C03 (diuretics), C07 (beta-blocking agents), C08 (calcium channel blockers), and C09 (agents acting on the renin–angiotensin system). Prescriptions for the treatment of diabetes were defined as those corresponding to ATC code A10 (drugs used in diabetes). The following criterion was applied to define individuals receiving co-treatments:

the existence of at least one drug prescription corresponding to the aforementioned codes during the year preceding the first statin prescription. Given that diuretics and beta-blocking agents are drugs also prescribed for other indications, prescribing of these drugs was only considered co-treatment if the patient received at least three distinct prescriptions within the same year. We considered that this frequency was indicative of regular use. Even so, to assess the possible bias of this assumption, we performed sensitivity analyses: (i) considering them as co-treatment if the patient received at least one prescription in the same year; (ii) not considering them as co-treatment at all.

In addition to information on other CVD preventive treatments, for all participants in the present study, we extracted information on working characteristics, clinical and anthropometric measurements, smoking status, and diagnoses of other diseases that may modify CVD risk. For these parameters, we selected for each worker data collected as close as possible before the date of the first statin prescription.

Data pertaining to each individual work situation included the number of years working in the factory, work type, and work shift. Work type was classified as manual or sedentary. Work shifts in the plant were classified as rotating morning/afternoon shift, rotating morning/afternoon/night shift, central shift, and night shift.

For clinical and anthropometric characterization, we extracted the following data, which were recorded in annual medical exams as described in Casasnovas et al. [12]: height, weight, serum creatinine, total and high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, triglycerides, serum glucose, whole blood glycosylated hemoglobin (HbA1c), and blood pressure. Annual data on smoking status were also extracted.

Diseases considered to modify the risk of CVD were rheumatoid arthritis (RA), arrhythmias, and transient ischemic accident. Diagnoses corresponding to these diseases (International Classification of Primary Care codes L88, K80, and K89, respectively) were extracted from the Aragon primary care database.

Lifestyle of the study participants was characterized based on alcohol intake, adherence to a Mediterranean diet, physical activity, sleep, and sedentary time. A semiquantitative food-frequency questionnaire previously validated in Spain [13] was used to assess dietary habits. Leisure time physical activity was assessed with the validated Spanish version [14] of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and Health Professionals' Follow-up Study. To estimate sedentary time, we included the number of hours (from "never" to "9 or more than 9 h a day") spent sitting, as reported by the participant, during both working and leisure time in a typical weekday. The same procedure was followed to collect information on the number of hours spent sleeping per night.

The presence of subclinical atherosclerosis in both carotid and femoral arteries was determined by ultrasound, according to the procedures described in Laclaustra et al. [15]. Plaque was defined as a focal structure protruding ≥ 0.5 mm into the lumen or reaching a thickness $\geq 50\%$ of the surrounding intima.

2.3. Analyses

Statin therapy was categorized as "high-intensity" (atorvastatin or rosuvastatin) or "low-moderate-intensity" (simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, or pitavastatin) [7].

Clinical and anthropometric variables were defined as follows. Glomerular filtration rate (eGFR) was estimated using the modification of diet in renal disease (MDRD) formula [16], and an eGFR < 60 mL/min/1.73 m² was considered indicative of chronic kidney disease [17]. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) was estimated using Friedewald's estimation [18]. Applying the risk factor definitions proposed by the 2016 European guidelines on CVD prevention in clinical practice [1], we defined a worker as diabetic if he was treated with antidiabetics, had a HbA1c $\geq 6.5\%$, or had fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dL. Criteria for hypertension were systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, or existence of a prescription for antihypertensive treatment. To assess adherence to a Mediterranean diet, we used the Alternate Mediterranean Dietary Index (aMED) [19]. To determine the total physical activity performed by each worker, METs (metabolic equivalent of task) were assigned for each activity [20] and multiplied by the number of hours per

week that the worker dedicated to the activity. The total amount of MET-h/week was calculated as the sum of the MET-h of the different activities. We used 5.5 h/day as a cut-off point for sedentary time, following previous findings of increased body mass index (BMI), waist circumference, and insulin levels in this same cohort [21]. According to sleeping time, workers were divided into two groups: <6 h/night or ≥ 6 h/night. This decision was based on the lower limit in the National Sleep Foundation's recommendations for adults [22].

Finally, we calculated the 10 year risk of a first fatal atherosclerotic event using the Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE) for low-risk countries [23]. Next, participants were classified according to European guidelines [1] as low, moderate, high, or very high risk by combining their SCORE and other CVD risk factors including diabetes, chronic kidney disease, and extreme LDL-C or blood pressure values.

Based on this risk classification and blood LDL-C levels, European guidelines recommend certain target LDL-C levels that should be achieved to reduce CVD risk. Following these guidelines, we classified workers according to the recommended management practices as follows: "statins not indicated" if, based on CVD risk and LDL-C levels, only lifestyle advice is recommended; "LDL-C reduction < 50%" if drug treatment is indicated and LDL-C should be reduced by less than 50% to reach the target LDL-C levels; "LDL-C reduction $\geq 50\%$ " if drug treatment is indicated and LDL-C should be reduced by at least 50% to reach target levels.

All variables were described for the global population and stratified according to statin intensity. For each variable, we performed statistical analyses to assess the difference between treatment intensity groups. The Student's t-test was used for quantitative variables. The chi-squared test was used to analyze categorical variables when the number of workers exceeded 30. Low-frequency variables were analyzed using Fisher's exact test.

To evaluate the association between the different factors studied (sociodemographic, clinical, and lifestyle) and the probability of being prescribed high-intensity versus low-moderate-intensity statins, we used logistic regression models, with statin intensity as a dependent variable. First, we computed unadjusted models. Next, we developed multivariable models that included traditional CVD risk factors and variables for which we obtained a p -value < 0.1 in the unadjusted analysis. We also included interaction terms in the model. For inclusion in the models, continuous variables were categorized using pre-established cut-off points. Since we did not know how these variables would behave in the model, we established as a reference the category that allowed us to find significant differences between groups or, failing that, the lowest category.

Finally, to assess the ability of CVD risk factors to predict the prescribing of high-intensity statins, we developed logistic regression models. Explanatory variables were incorporated sequentially according to the magnitude of their association in the previous multivariable models. Predictive power was evaluated by calculating the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC).

All analyses were performed using STATA version 14 (StataCorp, College Station, TX, USA).

2.4. Ethical Issues

All subjects gave their informed consent for inclusion before they participated in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of Aragon (Project identification code PI17/00042).

3. Results

A total of 683 workers began treatment with statins during the follow-up. Table 1 shows their sociodemographic, clinical, and anthropometric characteristics. The mean age of new statin users was 53 years, 5% were women, and most performed manual work with rotating shifts. More than half were classified as having hypertension, 81% were overweight or obese, and 10% had diabetes. Table 2 shows lifestyle and imaging characteristics. More than a third of the new statin users smoked at the time of prescription, 15% consumed more than 40 g of alcohol per day, and 36% had low adherence to

a Mediterranean diet. More than half sat for at least 5.5 h a day, and 20% slept less than 6 h per night. Subclinical atherosclerosis was more frequent in the femoral artery than in the carotid artery.

Table 1. Sociodemographic, clinical, and anthropometric characteristics of workers according to the intensity of statin prescribed.

	Statin Intensity			<i>p</i>
	All (N = 683)	Low–Moderate-Intensity (N = 360)	High-Intensity (N = 323)	
Sociodemographic				
Mean (SD) age, y	53.0 (4.0)	52.8 (4.3)	53.1 (3.7)	0.390
Women, N (%)	31 (4.5)	18 (5.0)	13 (4.0)	0.585
Mean (SD) no. of years in factory	28.4 (4.5)	28.4 (4.9)	28.4 (4.1)	0.963
Work shift, N (%)				0.137
Rotating	522 (76.5)	283 (78.8)	239 (74.0)	
Fixed	160 (23.4)	76 (21.2)	84 (26.0)	
Work type, N (%)				0.117
Assembly line/manual	590 (86.4)	318 (88.3)	272 (84.2)	
Sedentary	93 (13.6)	42 (11.7)	51 (15.8)	
Clinical and anthropometric				
BMI (kg/m ²), N (%)				0.600
<25	127 (18.6)	67 (18.6)	60 (18.6)	
25–30	392 (57.4)	212 (58.9)	180 (55.7)	
≥30	164 (24.0)	81 (22.5)	83 (25.7)	
EGFR < 60 mL/min/1.73 m ² , N (%)	8 (1.2)	6 (1.7)	2 (0.6)	0.292
Total cholesterol (mg/dL), mean (SD)	246.9 (37.5)	244.8 (35.0)	249.2 (40.0)	0.124
LDL-cholesterol (mg/dL), mean (SD)	159.0 (33.2)	157.7 (30.5)	160.6 (36.0)	0.258
HDL-cholesterol (mg/dL), mean (SD)	52.2 (11.5)	52.2 (11.4)	52.2 (11.6)	0.972
Triglycerides (mg/dL), mean (SD)	187.8 (139.7)	185.1 (148.5)	190.7 (129.4)	0.601
Diabetes, N (%)	69 (10.1)	33 (9.2)	36 (11.2)	0.392
Hypertension, N (%)	354 (51.8)	175 (48.6)	179 (55.4)	0.075
Rheumatoid arthritis, N (%)	12 (1.8)	5 (1.4)	7 (2.2)	0.563
Previous TIA, N (%)	3 (0.4)	2 (0.6)	1 (0.3)	1.000
Arrhythmia, N (%)	15 (2.2)	7 (1.9)	8 (2.5)	0.795

Abbreviations: BMI, body mass index; EGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; N, number; SD, standard deviation; TIA, transient ischemic attack. *p*-values correspond to t-test/chi-squared test or Fisher’s exact test.

Table 2. Lifestyle characteristics and subclinical atherosclerosis among workers, stratified by statin intensity.

	Statin Intensity			<i>p</i>
	All (N = 683)	Low–Moderate-Intensity (N = 360)	High-Intensity (N = 323)	
Lifestyle				
Smoking, N (%)				0.678
Never	131 (19.2)	73 (20.3)	58 (18.0)	
Current	249 (36.5)	127 (35.3)	122 (37.8)	
Former	302 (44.3)	160 (44.4)	142 (44.0)	

Table 2. Cont.

	Statin Intensity			<i>p</i>
	All (N = 683)	Low-Moderate-Intensity (N = 360)	High-Intensity (N = 323)	
Alcohol intake, N (%)				0.685
Low risk (<40 g/d)	581 (85.1)	306 (85.0)	275 (85.1)	
Medium risk (40–60 g/d)	64 (9.4)	36 (10.0)	28 (8.7)	
High risk (>60 g/d)	38 (5.6)	18 (5.0)	20 (6.2)	
Mediterranean diet adherence, N (%)				0.379
Low	244 (35.7)	131 (36.4)	113 (35.0)	
Medium	372 (54.5)	189 (52.5)	183 (56.7)	
High	67 (9.8)	40 (11.1)	27 (8.4)	
METs h/wk, mean (SD)	31.0 (21.2)	29.6 (20.4)	32.6 (22.0)	0.065
Sitting 5.5 h/day or more, N (%)	361 (53.1)	189 (52.5)	172 (53.8)	0.744
Sleep < 6 h/night, N (%)	136 (20.0)	64 (17.8)	72 (22.4)	0.130
Carotid atherosclerosis, N (%)	273 (44.0)	130 (40.1)	143 (48.3)	0.040
Femoral atherosclerosis, N (%)	404 (65.6)	204 (61.1)	200 (70.9)	0.010

Abbreviations: METs h/wk, Metabolic equivalents of task hours per week; N, number; SD, standard deviation. *p*-values correspond to t-test/chi-squared test. Mediterranean diet adherence: Alternate Mediterranean Dietary Index (aMED) score. Low: 0–3 score in aMed Index. Medium: 4–6 score in aMed Index. High: 7–9 score in aMed Index. Statistically significant differences ($p < 0.05$) are shown in bold.

High-intensity statins were prescribed to 323 (47%) of the new statin users. Workers prescribed low-moderate-intensity and high-intensity statins had similar characteristics. Mean cholesterol and LDL-C levels were higher in workers prescribed high-intensity statins, although these differences did not reach statistical significance. Subclinical atherosclerosis was more frequent in workers prescribed high-intensity statins.

Figure 1 shows the distribution of workers according to their CVD risk, management (as recommended by European guidelines), and statin treatment intensity. The largest group is that of workers with a moderate risk of CVD for whom pharmacological treatment is recommended to reduce LDL-C by less than 50%. In this group of 413 workers, 220 (53%) were prescribed low-moderate-intensity statins. The second-largest group is that of workers with a high risk of CVD for whom pharmacological treatment is recommended to reduce LDL-C by more than 50%. In this group of 94 workers, 42 (45%) were prescribed low-moderate-intensity statins. A total of 108 workers with low or moderate risk did not meet the criteria for pharmacological treatment. Of these, 45 (42%) were prescribed high-intensity statins.

Table 3 shows the results of unadjusted and multivariable logistic models to evaluate the association between cardiovascular risk factors and the prescribing of high- versus low-moderate-intensity statins. Given that we observed an interaction between LDL-C levels and diabetes in the context of prescribing of high-intensity statins, this interaction term was included in the models. Higher levels of physical activity (>40 versus <20 METs h/wk; OR, 1.65; 95%CI, 1.08–2.50) and, in diabetics, LDL-C levels ≥ 155 mg/dL versus < 155 mg/dL (OR, 4.96; 95%CI, 1.29–19.10) were associated with a higher probability of high-intensity statin prescribing. In non-diabetics, we observed no association between the prescribing of high-intensity statins and LDL-C levels. Similarly, there was no association detected between the prescribing of high-intensity statins and age, smoking status, or the presence of hypertension or diabetes.

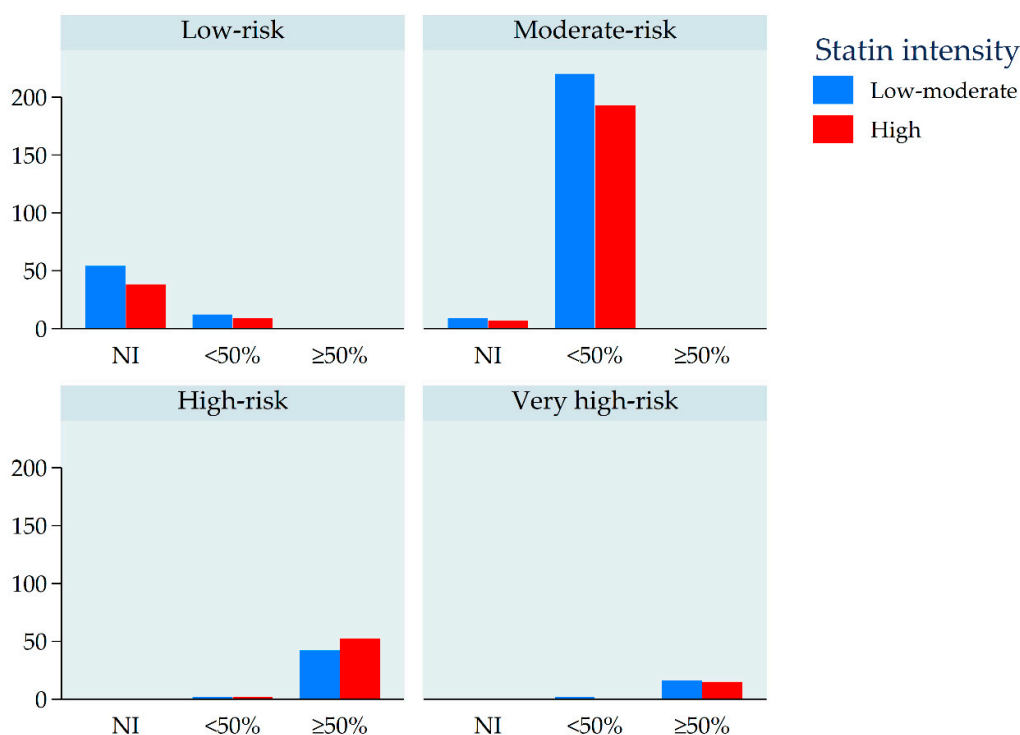


Figure 1. Number of workers prescribed low–moderate- or high-intensity statins, stratified by cardiovascular disease (CVD) risk and recommended management. CVD risk: classification of cardiovascular risk according to current European guidelines on CVD prevention, based on the combination of SCORE value and the presence of other CVD risk factors. Recommended management: recommended patient management according to current European guidelines on CVD prevention, based on CVD risk, current LDL-cholesterol (LDL-C) levels, and target LDL-C levels. NI: drug treatment “not indicated”, only lifestyle advice recommended. <50%: drug treatment indicated to reduce LDL-C by <50% to reach target LDL-C levels. ≥50%: drug treatment indicated to reduce LDL-C by ≥50% to reach target LDL-C levels.

Table 3. Association between sociodemographic, analytical, clinical, and lifestyle factors and the prescribing of a high-intensity statin in the study population: logistic regression analyses (N = 569).

	Unadjusted Model	Multivariable Model
	OR (95%CI)	OR (95%CI)
Age (years)		
<50	0.90 (0.58–1.39)	1.03 (0.65–1.62)
50–55	1.00	1.00
55–60	0.88 (0.60–1.29)	0.90 (0.60–1.34)
>60	0.72 (0.25–2.09)	0.63 (0.21–1.90)
LDL-cholesterol (mg/dL)		
<i>Non-diabetics</i>		
<155	1.00	1.00
≥155	1.04 (0.73–1.49)	1.03 (0.72–1.49)
<i>Diabetics</i>		
<155	1.00	1.00
≥155	4.50 (1.19–16.99)	4.96 (1.29–19.10)
Hypertension		
No	1.00	1.00
Yes	1.25 (0.90–1.74)	1.26 (0.89–1.79)
Diabetes		
No	1.00	1.00
Yes	1.42 (0.78–2.56)	1.45 (0.78–2.69)

Table 3. Cont.

	Unadjusted Model	Multivariable Model
	OR (95%CI)	OR (95%CI)
Smoking		
Never	1.00	1.00
Current	1.41 (0.88–2.25)	1.24 (0.74–2.06)
Former	1.20 (0.76–1.90)	1.13 (0.70–1.83)
METs h/wk		
<20	1.00	1.00
20–40	0.90 (0.60–1.35)	0.93 (0.62–1.41)
>40	1.55 (1.03–2.32)	1.65 (1.08–2.50)
Carotid atherosclerosis		
No	1.00	1.00
Yes	1.33 (0.96–1.86)	1.21 (0.85–1.71)
Femoral atherosclerosis		
No	1.00	1.00
Yes	1.53 (1.08–2.17)	1.45 (0.98–2.13)

Unadjusted Model: logistic regression model considering high-intensity statin as outcome and each individual variable as exposure. Adjusted Model: logistic regression model adjusted for age, smoking habit, LDL-cholesterol, diabetes, hypertension, METs h/wk, and atherosclerosis. Abbreviations: OR, odds ratio; 95%CI, 95% confidence interval; LDL-cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol; METs h/wk, Metabolic equivalents of task hours per week. Statistically significant differences ($p < 0.05$) are shown in bold.

We conducted predictive models in order to know which variables predict the prescribing of high-intensity statins. The best model obtained included the variables LDL-C, diabetes, hypertension, smoking, and age (AUC, 0.620; 95%CI, 0.574–0.666). Nonetheless, almost 40% of variability remained unexplained (Figure 2).

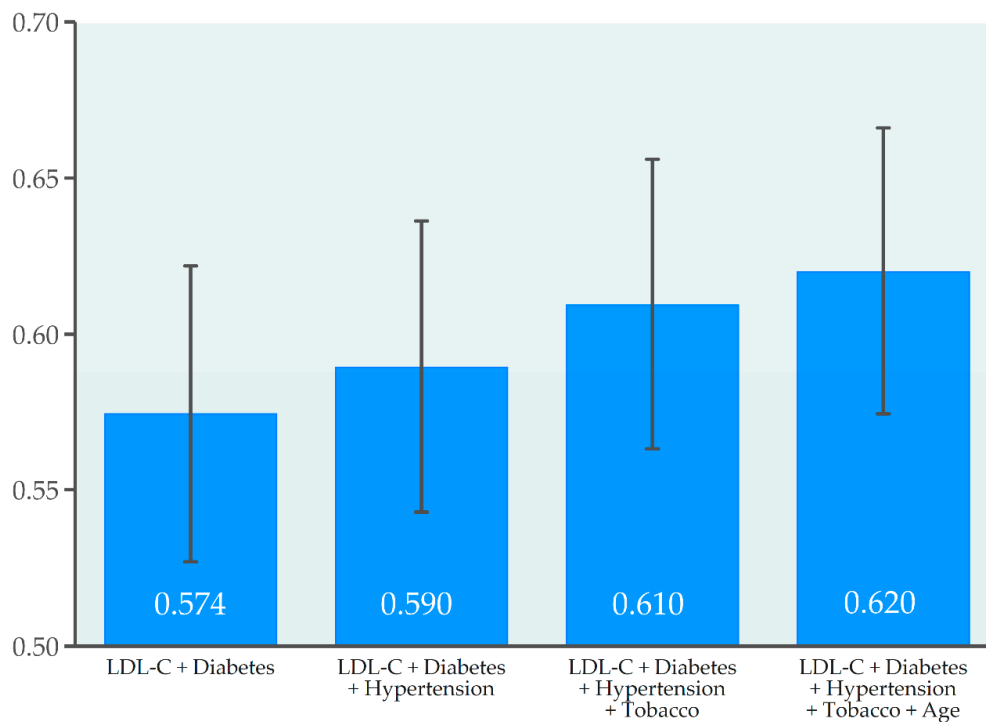


Figure 2. Prescribing of high-intensity statins: predictive capacity of clinical and analytical variables. Data are represented as the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve and 95% confidence intervals (error bars). Abbreviation: LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

4. Discussion

The present study examines the sociodemographic, clinical, and lifestyle factors that determine the initial prescribing of high-intensity statins in clinical practice with the objective of achieving the LDL-C target levels recommended in European guidelines on CVD prevention. Our results indicate that while the choice of statin treatment intensity is associated with certain CVD risk factors, including LDL-C levels in diabetics, in a large proportion of cases it appears not to be based on the clinical guidelines criteria.

Low–moderate-intensity statins were prescribed slightly more than high-intensity statins, regardless of basal CVD risk and the need for LDL-C reduction to reach the target levels recommended in current guidelines. Thus, several workers who did not require a large decrease in LDL-C levels were prescribed high-intensity statins, and some workers who required LDL-C reductions of over 50% to reach target levels began treatment with low–moderate-intensity statins. Strikingly, more than 10% of workers included in our study began treatment with statins (almost half with high-intensity statins) despite the absence of any such indication in the European guidelines.

In our study population, the probability of receiving high-intensity statins was higher in workers with diabetes and high LDL-C levels, in those who performed more physical activity, and in those with subclinical atherosclerosis in the femoral artery. In fact, a greater proportion of workers being treated with high-intensity statins had carotid and femoral atherosclerosis, although these differences were not maintained after adjusting for other confounding variables.

Macías Saint-Gerons et al. [10] reported an association between very high LDL-C levels and the probability of prescribing high-intensity statins for primary CVD prevention. In that study, which included data from almost 70,000 first-time users between 2007 and 2011 in Spain, the authors also detected an association between the prescribing of high-intensity statins and male sex, high BMI, and smoking. Our study therefore supports a possible role of LDL-C levels, among others, in the decision to prescribe high-intensity statins. This makes sense since high-intensity statins reduce LDL-C levels to a greater extent than the others. On the other hand, diabetic patients have approximately twice the risk of CVD than non-diabetics [24]. In patients with this combination of risk factors, achieving lower LDL-C target levels is required [1]. An attempt to compensate their excess of CVD risk may be made by prescribing a high-intensity statin. Thus, our study results suggest that prescribers may be guided by simple indications, such as that the presence of the combination of high LDL-C + diabetes, which requires a more intense treatment.

In our cohort, high-intensity statins were also more frequently prescribed to workers who performed more physical activity. Ho et al. [11], using data from the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study, conducted a cross-sectional analysis of patients taking statins and found that those who performed insufficient physical activity were more likely to be taking high-intensity statins. Although our results differ with those of Ho et al., it should be noted that the latter study population consisted of individuals subjects who were already taking statins, while ours includes only workers who began this treatment during the study period. The regular practice of physical exercise seems to be related to a greater concern for health. In this sense, and given that we measured the practice of physical exercise before statin prescription, we could think that people with a high CVD risk but interested in their health status could try to compensate for this risk by carrying out more physical exercise. When this first attempt failed, they would receive high-intensity statin therapy. On the contrary, when the level of physical exercise is measured in patients who are already taking statins, the opposite effect could be observed, that is, subjects with a more intensive treatment would show a relaxed attitude towards physical exercise as they consider themselves protected by drugs.

Finally, the role of the known CVD risk factors in predicting the prescribing of high-intensity statins was lower than expected. This finding suggests that doctors often opt to prescribe high-intensity statins based on other unknown criteria, perhaps in part due to the lack of clear and direct indications in the European guidelines [1] on when to prescribe high-intensity statins, in contrast to current American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guidelines [2]. According to current European guidelines, in order to choose the type of statin to be prescribed, the doctor must know

(i) the CVD risk of his patient, (ii) the LDL-C target levels that correspond to the patient according to his/her CVD risk, (iii) the percentage of LDL-C reduction that should be achieved to reach the LDL-C target levels, and (iv) the ability to reduce LDL-C levels of the different statins. This process, while accurate, can be confusing and costly, especially in the primary care setting, where time per patient is limited [25,26].

Our study has certain limitations. The homogeneity of the AWHs population makes it difficult to generalize the results, although the population is representative of a common group of statin users: middle-aged workers. In classifying of statins into high-intensity or low–moderate-intensity, we only took into account the type of statin prescribed. Usually however, this classification is made based on both the type of statin and the dose at which it is prescribed. Unfortunately, we had no data on the dose of the prescribed statin. Nonetheless, we believe that this limitation does not significantly affect the results obtained, as only high doses of atorvastatin and rosuvastatin can reduce LDL-C levels by more than 50%, and there is also a marked difference between the LDL-C-reducing capacity of rosuvastatin and atorvastatin at medium doses compared with the other drugs at their usual dosage [6]. Therefore, despite the potential existence of some bias in our study, this alone could not have accounted for the null association found. We also did not have information on other comorbidities and pharmacological treatments different from those studied, even though these could have influenced the decision to prescribe statins of greater or lesser intensity. Finally, as discussed in the methods section, certain treatments (e.g., beta-blockers) are not exclusively indicated for hypertension and may be prescribed for other diseases. Nonetheless, sensitivity analyses performed to assess possible bias yielded the same conclusions regardless of how hypertension was defined.

The strengths of this study include its prospective cohort nature, its large sample size ($n > 600$), and the inclusion of sociodemographic, clinical, lifestyle, and drug data. Furthermore, to our knowledge, ours is the first study to investigate the prescribing of statins and their intensity within the framework of the European guidelines for CVD prevention.

Our results show that in a significant proportion of individuals, the prescribing of statins and the type of statin prescribed for primary CVD prevention did not correspond with the indications in current guidelines. Therefore, it is necessary to develop new strategies to disseminate the guidelines, and to emphasize the differences in intensity between statins and the importance of reaching target LDL-C levels to prevent CVD [26], particularly in the context of the poor control of hypercholesterolemia and other CVD risk factors in the Spanish population [27,28]. It should also be noted that the intensity of the prescribed statin influences treatment persistence [29], and that higher-intensity statins such as simvastatin, atorvastatin, and rosuvastatin have been associated with greater diabetogenic effects [30]. Further research will be needed to help identify other as-yet-unknown factors that may influence the choice of statin intensity, such as availability, price, and industry pressure. Knowledge of these factors could enable the development of strategies to improve the clarity of the recommendations and their application in daily practice.

5. Conclusions

The results of this study show that the prescribing of high-intensity statins to new users for primary CVD prevention is partly independent of both basal CVD risk and the reduction in LDL-C required to reach recommended target levels. The probability of being prescribed high-intensity statins was higher in diabetic workers with high levels of LDL-C and in workers who performed more physical activity. Much of the variability in statin prescribing is due to as-yet-unknown factors.

Author Contributions: Conceptualization, A.C.-P., S.M. and I.A.-P.; Data curation, F.A. and B.M.-F.; Formal analysis, A.C.-P.; Funding acquisition, S.M. and I.A.-P.; Methodology, A.C.-P., S.M. and I.A.-P.; Writing—original draft, A.C.-P.; Writing—review and editing, S.M., M.J.R., F.A., B.M.-F. and I.A.-P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Proyecto del Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III and the European Fund for Regional Development (FEDER), grant number PI17/01704. The APC was funded by the same funders.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

1. Piepoli, M.F.; Hoes, A.W.; Agewall, S.; Albus, C.; Brotons, C.; Catapano, A.L.; Cooney, M.T.; Corrà, U.; Cosyns, B.; Deaton, C.; et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 2315–2381. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Grundy, S.M.; Stone, N.J.; Bailey, A.L.; Beam, C.; Birtcher, K.K.; Blumenthal, R.S.; Braun, L.T.; de Ferranti, S.; Faiella-Tommasino, J.; Forman, D.E.; et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2019**, *73*, e285–e350. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Taylor, F.; Huffman, M.D.; Macedo, A.F.; Moore, T.H.M.; Burke, M.; Smith, G.D.; Ward, K.; Ebrahim, S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, *2013*, CD004816. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Mihaylova, B.; Emberson, J.; Blackwell, L.; Keech, A.; Simes, J.; Barnes, E.H.; Voysey, M.; Gray, A.; Collins, R.; Baigent, C.; et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* **2012**, *380*, 581–590. [[CrossRef](#)]
5. Sniderman, A.; Thanassoulis, G.; Couture, P.; Williams, K.; Alam, A.; Furberg, C.D. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *J. Clin. Lipidol.* **2012**, *6*, 303–309. [[CrossRef](#)]
6. Law, M.R.; Wald, N.J.; Rudnicka, A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* **2003**, *326*, 1423–1427. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. National Institute for Health Care Excellence. *Cardiovascular Disease: Risk Assessment and Reduction, Including Lipid Modification*; NICE Clinical Guideline CG181; National Institute for Health Care Excellence: London, UK, 2016.
8. Johal, S.; Jansen, K.M.; Bell, J.S.; Mc Namara, K.P.; Magliano, D.J.; Liew, D.; Ryan-Atwood, T.E.; Anderson, C.; Ilomäki, J. Do statin users adhere to a healthy diet and lifestyle? The Australian diabetes, obesity and lifestyle study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2017**, *24*, 621–627. [[CrossRef](#)]
9. Sidell, M.A.; Ghai, N.R.; Reynolds, K.; Jacobsen, S.J.; Scott, R.; Van Den Eeden, S.; Caan, B.; Quinn, V.P. Statins as a free pass: Body mass index and other cardiovascular risk factors among lipid-lowering medication users and nonusers in the California Men's Health Study. *Prev. Med.* **2019**, *129*, 105822. [[CrossRef](#)]
10. Macías Saint-Gerons, D.; De La Fuente Honrubia, C.; Montero Corominas, D.; Gil, M.J.; De Andrés-Trelles, F.; Catalá-López, F. Standard and intensive lipid-lowering therapy with statins for the primary prevention of vascular diseases: A population-based study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2014**, *70*, 99–108. [[CrossRef](#)]
11. Ho, K.; Jansen, K.M.; Bell, J.S.; Korhonen, M.J.; Mc Namara, K.P.; Magliano, D.J.; Liew, D.; Ryan-Atwood, T.E.; Shaw, J.E.; Luc, S.; et al. Demographic, clinical and lifestyle factors associated with high-intensity statin therapy in Australia: The AusDiab study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *74*, 1493–1501. [[CrossRef](#)]
12. Casasnovas, J.A.; Alcaide, V.; Civeira, F.; Guallar, E.; Ibañez, B.; Borreguero, J.J.; Laclaustra, M.; León, M.; Peñalvo, J.L.; Ordovás, J.M.; et al. Aragon workers' health study—Design and cohort description. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2012**, *12*, 45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Martin-Moreno, J.M.; Boyle, P.; Gorgojo, L.; Maisonneuve, P.; Fernandez-Rodriguez, J.C.; Salvini, S.; Willett, W.C. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int. J. Epidemiol.* **1993**, *22*, 512–519. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Martínez-González, M.A.; López-Fontana, C.; Varo, J.J.; Sánchez-Villegas, A.; Martínez, J.A. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr.* **2005**, *8*, 920–927. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

15. Laclaustra, M.; Casasnovas, J.A.; Fernández-Ortiz, A.; Fuster, V.; León-Latre, M.; Jiménez-Borreguero, L.J.; Pocovi, M.; Hurtado-Roca, Y.; Ordoñas, J.M.; Jarauta, E.; et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association with Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHs Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2016**, *67*, 1263–1274. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Levey, A.S.; Bosch, J.P.; Lewis, J.B.; Greene, T.; Rogers, N.; Roth, D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* **1999**, *130*, 461–470. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Levey, A.S.; Coresh, J.; Balk, E.; Kausz, A.T.; Levin, A.; Steffes, M.W.; Hogg, R.J.; Perrone, R.D.; Lau, J.; Eknoyan, G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.* **2003**, *139*, 137–147. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Friedewald, W.T.; Levy, R.I.; Fredrickson, D.S. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin. Chem.* **1972**, *18*, 499–502. [[CrossRef](#)]
19. Fung, T.T.; Rexrode, K.M.; Mantzoros, C.S.; Manson, J.E.; Willett, W.C.; Hu, F.B. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* **2009**, *119*, 1093–1100. [[CrossRef](#)]
20. Ainsworth, B.E.; Haskell, W.L.; Herrmann, S.D.; Meckes, N.; Bassett, D.R.; Tudor-Locke, C.; Greer, J.L.; Vezina, J.; Whitt-Glover, M.C.; Leon, A.S. 2011 compendium of physical activities: A second update of codes and MET values. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2011**, *43*, 1575–1581. [[CrossRef](#)]
21. León-Latre, M.; Moreno-Franco, B.; Andrés-Esteban, E.M.; Ledesma, M.; Laclaustra, M.; Alcalde, V.; Peñalvo, J.L.; Ordoñas, J.M.; Casasnovas, J.A. Sedentarismo y su relación con el perfil de riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina y la inflamación. *Rev. Esp. Cardiol.* **2014**, *67*, 449–455. [[CrossRef](#)]
22. Hirshkowitz, M.; Whiton, K.; Albert, S.M.; Alessi, C.; Bruni, O.; DonCarlos, L.; Hazen, N.; Herman, J.; Katz, E.S.; Kheirandish-Gozal, L.; et al. National sleep foundation’s sleep time duration recommendations: Methodology and results summary. *Sleep Health* **2015**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Conroy, R.M.; Pyörälä, K.; Fitzgerald, A.P.; Sans, S.; Menotti, A.; De Backer, G.; De Bacquer, D.; Ducimetière, P.; Jousilahti, P.; Keil, U.; et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur. Heart J.* **2003**, *24*, 987–1003. [[CrossRef](#)]
24. Sarwar, N.; Gao, P.; Kondapally Seshasai, S.R.; Gobin, R.; Kaptoge, S.; Di Angelantonio, E.; Ingelsson, E.; Lawlor, D.A.; Selvin, E.; Stampfer, M.; et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* **2010**, *375*, 2215–2222. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Mira, J.J.; Nebot, C.; Lorenzo, S.; Pérez-Jover, V. Patient report on information given, consultation time and safety in primary care. *Qual. Saf. Health Care* **2010**, *19*, e33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Milà, L.; Barrabés, J.A.; Lidón, R.M.; Sambola, A.; Bañeras, J.; Oristrell, G.; Rafecas, A.; García-Dorado, D. Prior adherence to recommended lipid control targets in patients admitted for acute coronary syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.* **2019**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Guallar-Castillón, P.; Gil-Montero, M.; León-Muñoz, L.M.; Graciani, A.; Bayán-Bravo, A.; Taboada, J.M.; Banegas, J.R.; Rodríguez-Artalejo, F. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008–2010: The ENRICA study. *Rev. Esp. Cardiol.* **2012**, *65*, 551–558. [[CrossRef](#)]
28. Aguilar-Palacio, I.; Malo, S.; Feja, C.; Lallana, M.J.; León-Latre, M.; Casasnovas, J.A.; Rabanaque, M.; Guallar, E. Risk factors control for primary prevention of cardiovascular disease in men: Evidence from the Aragon Workers Health Study (AWHS). *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0193541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Malo, S.; Aguilar-Palacio, I.; Feja, C.; Menditto, E.; Lallana, M.J.; Andrade, E.; Casasnovas, J.A.; Rabanaque, M.J. Persistence With Statins in Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Findings From a Cohort of Spanish Workers. *Rev. Esp. Cardiol.* **2018**, *71*, 26–32. [[CrossRef](#)]
30. Laakso, M.; Kuusisto, J. Diabetes Secondary to Treatment with Statins. *Curr. Diabetes Rep.* **2017**, *17*, 10. [[CrossRef](#)]

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 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/>).

4.2 Trabajo 2

Malo S, Rabanaque MJ, Maldonado L, Moreno-Franco B, Chaure-Pardos A, Lallana MJ, Rodrigo MP, Aguilar-Palacio I. Identifying Clusters of Adherence to Cardiovascular Risk Reduction Behaviors and Persistence with Medication in New Lipid-Lowering Drug Users. Impact on Healthcare Utilization. *Nutrients*. 2021;13(3):723.

Diversos estudios han mostrado que los usuarios de estatinas con una buena adherencia al tratamiento tienden a seguir estilos de vida más saludables que aquellos con una mala adherencia. Sin embargo, también hay evidencia de que la adherencia al tratamiento farmacológico no implica necesariamente un comportamiento más saludable. En este contexto, en este artículo se analizó el cumplimiento de las recomendaciones de prevención de la ECV, en relación tanto a un estilo de vida saludable como a la persistencia con la medicación, en pacientes que inician tratamiento con fármacos hipolipemiantes. Según este cumplimiento, se identificaron distintos perfiles de pacientes sobre los que se analizan las diferencias en comorbilidades, tratamientos concomitantes y uso de servicios sanitarios.

Se realizó un estudio observacional con 517 trabajadores del AWHS que comenzaban tratamiento hipolipemiante y sin antecedentes de ECV. Los datos, recogidos entre 2010 y 2018, procedían de los exámenes médicos realizados en la empresa y de bases de datos administrativas del Gobierno de Aragón. Los distintos perfiles de pacientes se identificaron mediante análisis de clústeres. Una vez identificados, se analizaron las diferencias entre grupos en cuanto a características sociodemográficas, clínicas, de estilo de vida y de uso de servicios sanitarios.

Se identificaron 4 clústeres o grupos de pacientes. De ellos, unos grupos compartían adherencia similar tanto a recomendaciones de estilo de vida como al tratamiento hipolipemiante, mientras que otros mostraban discordancia. La adherencia a las medidas de prevención de ECV, tanto de estilo de vida como de medicación, estuvo relacionada con la carga de morbilidad y la necesidad de asistencia médica. El grupo de sujetos con mejores resultados en salud estaba formado por los pacientes con un estilo de vida más saludable, es decir con bajo porcentaje de fumadores y alta adherencia a la dieta mediterránea y actividad física, aunque con un bajo porcentaje de persistencia.

Article

Identifying Clusters of Adherence to Cardiovascular Risk Reduction Behaviors and Persistence with Medication in New Lipid-Lowering Drug Users. Impact on Healthcare Utilization

Sara Malo ^{1,2,3,*} , María José Rabanaque ^{1,2,3} , Lina Maldonado ^{2,4} , Belén Moreno-Franco ^{1,2,5},
Armando Chaure-Pardos ^{1,2,3}, María Jesús Lallana ^{2,3,6} , María Pilar Rodrigo ^{3,7} and Isabel Aguilar-Palacio ^{1,2,3} 

- ¹ Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain; rabanake@unizar.es (M.J.R.); mbmoreno@posta.unizar.es (B.M.-F.); achaure@salud.aragon.es (A.C.-P.); iaguilar@unizar.es (I.A.-P.)
 - ² Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), 50009 Zaragoza, Spain; lmguaje@unizar.es (L.M.); mjllallana@salud.aragon.es (M.J.L.)
 - ³ Grupo de Investigación en Servicios Sanitarios de Aragón (GRISSA), Spain; mrodrigo@aragon.es
 - ⁴ Department of Structure and Economic History and Public Economy, University of Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain
 - ⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Spain
 - ⁶ Aragon Healthcare Service, 50017 Zaragoza, Spain
 - ⁷ Aragon Department of Health, 50017 Zaragoza, Spain
- * Correspondence: smalo@unizar.es; Tel.: +84-976761761



Citation: Malo, S.; Rabanaque, M.J.; Maldonado, L.; Moreno-Franco, B.; Chaure-Pardos, A.; Lallana, M.J.; Rodrigo, M.P.; Aguilar-Palacio, I. Identifying Clusters of Adherence to Cardiovascular Risk Reduction Behaviors and Persistence with Medication in New Lipid-Lowering Drug Users. Impact on Healthcare Utilization. *Nutrients* **2021**, *13*, 723. <https://doi.org/10.3390/nu13030723>

Academic Editor: José Luis Peñalvo

Received: 2 February 2021

Accepted: 20 February 2021

Published: 25 February 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: We sought to identify specific profiles of new lipid-lowering drug users based on adherence to a healthy lifestyle and persistence with medication, and to characterize co-morbidities, co-treatments, and healthcare utilization for each of the profiles identified. Observational study in 517 participants in the Aragon Workers' Health Study (AWHS) without previous cardiovascular disease (CVD) and who initiated lipid-lowering therapy. Data were collected from workplace medical examinations and administrative health databases (2010–2018). Using cluster analysis, we identified distinct patient profiles based on persistence with therapy and lifestyle. We then compared characteristics, morbidity, and healthcare utilization across clusters. Participants were aggregated into four clusters based on persistence with therapy, smoking status, adherence to Mediterranean diet, and physical activity. In cluster 1 ($n = 113$), comprising those with a healthiest lifestyle (14.2% smokers, 84.0% with medium-high adherence to Mediterranean diet, high physical activity), 16.8% were persistent. In cluster 3 ($n = 108$), comprising patients with the least healthy lifestyle (100% smokers, poor adherence to the Mediterranean diet, low level of physical activity), all were non-persistent. Clusters 2 ($n = 150$) and 4 ($n = 146$) both comprised patients with intermediate lifestyle behaviors, but differed in terms of persistence (100 and 0%, respectively). Compared with other clusters, the burden of morbidity, cardiovascular score, and healthcare utilization were lower in cluster 1. The healthy adherer effect was only observed in new lipid-lowering drug users of certain profiles. Furthermore, we found that differences in adherence to lifestyle and medication recommendations for CVD prevention influenced morbidity burden and healthcare utilization.

Keywords: cardiovascular disease; primary prevention; medication adherence; healthy lifestyle; workplace

1. Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in Europe [1]. Individual control of CVD risk factors is based on health-promoting behaviors, consisting primarily of smoking cessation, a healthy diet, regular exercise, weight control, and reduced stress. When lifestyle changes are insufficient, it is advisable to establish evidence-based preven-

tive therapy [2]. The effectiveness of CVD preventive drugs is strongly associated with medication-use behaviour [3–5].

The “healthy adherer effect”, whereby individuals who adhere to medication tend to also adhere to healthy lifestyle behaviors, and thus have a better health status, is well described [6]. Indeed, this effect is considered a common source of bias in observational studies [7]. Studies have shown that statin users with acceptable treatment adherence tend to have healthier lifestyles, since they better comply with heart-healthy recommendations [8,9]. On the other hand, evidence indicates that adherence to drug therapy does not necessarily imply general healthy behaviour [9–11]. These conflicting findings suggest that an association between healthy lifestyle and good adherence to prescribed therapies is only found in individuals with certain profiles, the characterization of which may be beneficial for CVD management.

In addition to known benefits at the individual level, adherence to prescribed medication is associated with a long-term decrease in healthcare expenditure derived from hospital referrals, visits to primary care physicians and specialists, laboratory tests, and medication use [5,12,13]. On the other hand, evidence indicates that patients who begin and adhere to preventive treatments are more likely to seek out preventive health services, such as screening tests and vaccinations, than comparable patients who do not remain adherent [14]. This suggests that patients more engaged in practices consistent with a healthy lifestyle may account for greater healthcare utilization. Thus, further examination of the global impact of patient behavior, in terms of both lifestyle and persistence with medication, on healthcare utilization, results of interest.

Working population spend most of their life time in the workplace. This context likely influences their lifestyle (dietary habits, physical activity, smoking, or alcohol consumption) and also their adherence to prescribed therapies, especially in the case of shift works. The work setting represents, therefore, a unique opportunity to intervene with the objective of increasing the workers’ commitment with disease prevention.

In this study conducted in a workers’ cohort we sought to identify distinct profiles of new lipid-lowering drug users based on adherence to CVD prevention recommendations (healthy lifestyle and persistence with medication), and analyze differences between profiles in terms of comorbidities, co-treatments, and healthcare utilization.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Participants

The Aragon Workers’ Health Study (AWHS) is a prospective longitudinal study aimed at evaluating the association between CVD risk factors and metabolic abnormalities and subclinical atherosclerosis in a middle-aged working population in Spain that was CVD-free at the beginning of the study. The cohort, recruited between February 2009 and December 2010, consists of 5678 workers at an automobile assembly plant in Zaragoza (Spain) who voluntarily agreed to participate in the study. Between 2011 and 2014, participants aged 39–59 years were invited to undergo more intensive monitoring consisting of subclinical atherosclerosis imaging, clinical and physical examination, and questionnaires on lifestyle factors. Further information on the AWHS can be found in the bibliography [15].

As shown in Figure 1, the present study included all AWHS participants in the more intensive monitoring group who began lipid-lowering therapy during the period 2010 to 2013 for primary CVD prevention. Given the low percentage of females in the AWHS, as well as recognized sex-related effects on health behaviors, the 23 female participants were excluded from our analyses. Individuals for which complete lifestyle data were unavailable were also excluded. Ultimately, 517 men were included in our analysis.

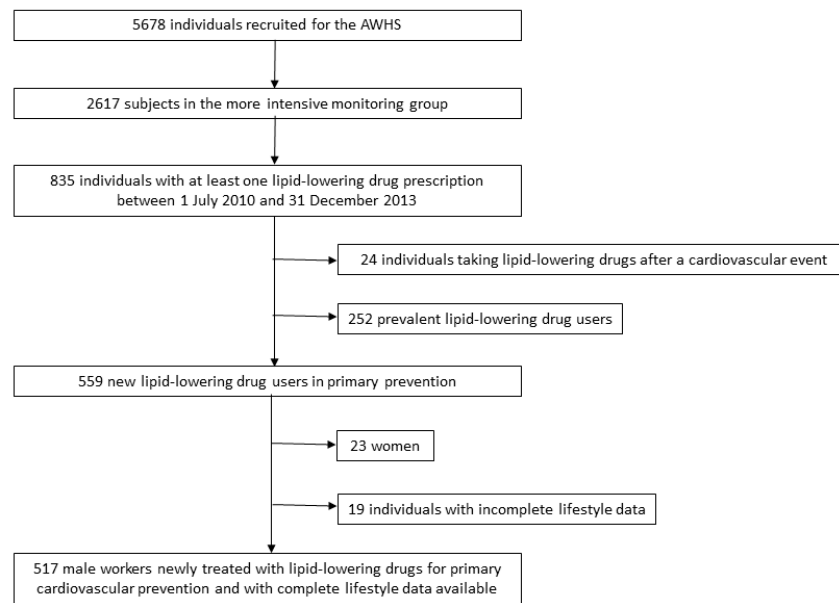


Figure 1. Flowchart of the study population.

2.2. Data Sources and Variables

Drug prescription data were gathered from Farmasalud, the Medication Consumption Information System of Aragon. This database collects the following information on all prescriptions dispensed at pharmacies in Aragon via the public health care system (accounting for 98.5% of the population): anonymous patient code; sex; birth date; Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code of the prescribed drug; dispensing date; number of defined daily doses (DDD); and number of packages dispensed. Prescriptions issued by private physicians, insurance companies, and in-hospital consumption are not recorded in the Farmasalud database. All prescriptions for lipid-lowering drugs (ATC code C10 according to the World Health Organization ATC/DDD Index) issued between January 1, 2010 and December 31, 2014 were recorded. In addition, the number of CVD preventive co-treatments prescribed to each worker in the index year was determined by taking into account the existence of any prescription for antidiabetic (A10 code), antihypertensive (C02, C03, C07, C08, C09) or antithrombotic (B01) drugs. The drug burden for each worker was analyzed as the total number of pharmacological subgroups (i.e., different ATC codes at the 3rd level in the ATC classification system) prescribed during the index year. Each pharmacological subgroup includes drugs with a similar indication or mechanism of action, so that it constitutes a proxy of the burden of medication and, indirectly, of morbidity.

Clinical and laboratory data recorded by the physicians and nurses of the factory medical services at the annual workplace medical examination were collected for the period 2011 to 2014. The physical examination included measurement of height, weight, waist circumference, and blood pressure. It followed standardized protocols using validated procedures and instruments described in the standard operating procedures. The study conforms to the ISO9001-2008 quality standard. Waist circumference was measured with a GulicK II measuring tape model 67019. The highest point of the iliac crest and the lowest point of the costal margin were located in the mid-axillary line. The midpoint was calculated and the measuring tape was placed around the waist coinciding with that point and in a horizontal plane. Blood pressure was measured three consecutive times using an automatic oscillometric sphygmomanometer OMRON M10-IT (OMRON Healthcare Co. Ltd., Kyoto, Japan) with the participant sitting after a 5-min rest. The self-reported smoking status of the individuals in the preceding year was also recorded. Total cholesterol levels, fasting serum glucose, and glycated haemoglobin concentration were determined by enzyme analysis using the ILAB 650 analyzer (Instrumentation Laboratory; Bedford, MA, USA), and levels of Low-Density Lipoprotein (LDL)-cholesterol were estimated using

the Friedewald equation [16]. The following cut-off points were applied based on current European Guidelines [2]: overweight, Body Mass Index (BMI) ≥ 25 and < 30 ; obesity, BMI ≥ 30 ; hypertension, diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg and systolic blood pressure ≥ 140 mmHg; hypercholesterolemia, total cholesterol ≥ 200 mg/dl and LDL-cholesterol ≥ 115 mg/dl; diabetes, fasting serum glucose ≥ 126 mg/dl and glycated hemoglobin $\geq 6.5\%$.

Participants also completed a questionnaire on sociodemographic characteristics including age, sex, education level, work shift, and type of work performed. The protocols for data collection are described in detail elsewhere [15].

Dietary habits were assessed by a face-to-face interview through a semi-quantitative food frequency questionnaire previously validated for the Spanish population [17]. The questionnaire consists of 136 questions on habitual food intake over the previous 12 months, and was administered by a trained dietician. Data derived from the questionnaire were subsequently converted into energy and nutrients using Spanish food composition tables [18,19]. Adherence to the Mediterranean diet was assessed using the Alternate Mediterranean Dietary (aMED) index [20]. The aMED score involves the following food groups and nutrients: fruit; vegetables; nuts; legumes; whole grains; fish; ratio of monounsaturated to saturated fat; red and processed meats; and alcohol. The total aMED score ranges from 0–9, with higher scores reflecting greater adherence to a Mediterranean diet. Accordingly, the aMED score obtained for each worker was classified as low (0–3), medium (4–6), or high (7–9).

Leisure time and physical activity were assessed using the validated Spanish version [21,22] of the Nurses' Health Study [23] and the Health Professionals' Follow-up study [24] physical activity questionnaires. Participants were asked about the frequency of and time devoted to different types of physical activity. This time was multiplied by the corresponding metabolic cost according to Ainsworth's compendium for physical activities [25], and expressed in metabolic equivalents (MET). The total level of physical activity per week per individual was estimated by adding the METs for all activities. Sedentary time was calculated as the number of hours that each worker reported spending seated during a weekday, during both working and leisure time. Sleep time, taken as the usual number of hours of sleep per weekday, was also recorded for each individual.

Finally, information on healthcare utilization during the period 2015 to 2018 was gathered from different administrative health databases (i.e., primary, specialist, hospital, and emergency care databases) and linked with the rest of the data using the anonymized patient code. The number of visits to the emergency department, general practitioners, and specialist physicians, as well as the number of hospitalizations for each worker for the period 2015 to 2018 were recorded. In addition, the number of individual hospital discharges with a principal diagnosis code corresponding to CVD (G45, G46, G81–G83, I20–I28, I46, I49.0, I50, and I60–I79 in the International Classification of Diseases, Tenth Revision (CD-10)) was also recorded. Both the number and burden of chronic diseases for each worker in 2018 were retrieved from the Adjusted Morbidity Groups (GMA) database. GMA is a method developed to calculate an individual's morbidity burden and adapted to the Spanish healthcare system [26]. Finally, the number and date of all-cause deaths, for the period 2015 to 2018, were obtained from the Spanish National Mortality Registry.

2.3. Analyses

For each individual, the index date was defined as the date of dispensing of the first lipid-lowering drug. Analyses were restricted to new users, defined as those who had not received any lipid-lowering drug prescription during the 6 months preceding the index date (i.e., between 1 July 2010 and 31 December 2013).

Persistence with medication was defined as the time from initiation until discontinuation during a follow-up period of 1 year (between 2010 and 2014). Applying criteria utilized in previous studies [27], the number of days' supply for each lipid-lowering prescription was estimated based on the usual dosage and form of presentation of the drug. Statin and fibrate prescriptions were assigned a DDD of 28 and 30, respectively. A worker

was classified as persistent if there was no gap between 2 refills exceeding 2.5 times the duration of the previous prescription during the 1-year follow-up period. The selection of this criterium was based on sensitivity analyses performed in a previous study [27]. The accumulation of supplies over time was not considered.

The baseline characteristics of the study population as well as the proportion of individuals considered persistent with lipid-lowering medication were recorded. Categorical variables were expressed as the frequency (n) and proportion (%), and continuous variables as the mean and standard deviation. The European cardiovascular score for countries with low CVD risk was also calculated for each individual [28].

We performed a cluster analysis to identify different aggregations or profiles of subjects according to their adherence to CVD prevention recommendations. Specifically, a 2-step cluster analysis was applied because it allows the use of both categorical and continuous variables. This technique automatically determines the optimal number of clusters needed to perform the data grouping based on the Bayesian Information Criterion (BIC). The log-likelihood distance was used to calculate the similitude between groups. Thus, individuals are assigned to groups based on maximum within-group similarity and between-group differences with respect to the variables initially considered of interest.

In the present study, these variables were as follows: adherence to the Mediterranean diet; energy intake; physical activity; sitting time; alcohol intake; smoking status; and persistence with therapy. The variables ultimately selected to define clusters must be independent from the rest of the variables conforming the clusters. The quality of fit of the resulting groups of clusters is evaluated using the silhouette measure of cohesion and separation, which contrasts the mean distance among elements within the same cluster with the average distance to elements in other clusters. A silhouette coefficient ≥ 0.2 is considered acceptable [29,30]. When a similar silhouette coefficient was obtained for different possible aggregations, the selection of the final group of clusters was based on the independence (no-correlation) and clinical coherence of the resulting variables.

Once the different profiles of workers were identified by cluster analysis, the corresponding data on sociodemographic characteristics, CVD risk factors, cardiovascular scores, lifestyle, burden of chronic disease, number of comorbidities and CVD preventive co-treatments, pharmacological subgroups, and contact with healthcare services were compared. An ANOVA test was applied for comparison of continuous variables with normal distribution (previously demonstrated by the Kolmogorov–Smirnov test), Kruskal–Wallis for no normal continuous variables and chi-square for categorical variables (Fisher test when expected frequencies were lower than 5). When there were more than 2 groups, we also performed pairwise comparisons adjusting for multiple testing (Tukey when row-variable was normal-distributed and Benjamini and Hochberg method otherwise).

Two-step cluster analyses were performed using SPSS version 22 (license University of Zaragoza), and all subsequent analyses were performed using R statistical software.

2.4. Ethical Aspects

All research was conducted in accordance with relevant guidelines, and study participants provided written informed consent to participate in the AWHs. All data used were anonymized, making patient identification impossible. The study was approved by the Aragon Research Ethics Committee (Project identification code PI07/09).

3. Results

The baseline characteristics of the study population are presented in Table 1. Among the 517 male workers, the mean age was 51.0 (SD 3.7) years and 48.3% had completed primary studies. Additionally, 78.7% performed rotating shift work and 85.1% performed manual work. Most were either current (38.1%) or former (44.3%) smokers, 59.6% were overweight, and 26.9% were obese. The distribution of other traditional CVD risk factors was as follows: hypertension, 17.7%; hypercholesterolemia, 83.3%; diabetes, 3.5%. Less than one-third of the study population was persistent with lipid-lowering therapy.

Table 1. Baseline characteristics of the study population.

Baseline Characteristics	Population (N = 517)
<i>Sociodemographic</i>	
Age, years	51.0 (3.7)
<50	103 (20.0%)
50–54	207 (40.0%)
>54	207 (40.0%)
Educational level	
Primary studies	250 (48.3%)
Secondary studies	66 (12.8%)
University studies + professional training	199 (38.5%)
Unknown	2 (0.4%)
Work shift	
Rotating shift	406 (78.7%)
Day shift	52 (10.1%)
Night shift	58 (11.2%)
Work type	
Manual	439 (85.1%)
Sedentary	77 (14.9%)
<i>Traditional CVD risk factors</i>	
Smoking	
Never	91 (17.6%)
Current	197 (38.1%)
Former	229 (44.3%)
BMI, kg/m ²	28.2 (3.4)
Waist circumference, cm	98.3 (9.1)
Systolic blood pressure, mmHg	128.9 (15.2)
Diastolic blood pressure, mmHg	85.8 (9.53)
Total cholesterol, mg/dL	238.5 (36.4)
Glucose, mg/dL	101.0 (21.9)

N, number; CVD, cardiovascular disease; BMI, body mass index. Data are expressed as the mean (standard deviation) or number (%).

The four different clusters into which the 517 workers were aggregated were defined based on the following characteristics, in order of importance: adherence to the Mediterranean diet; persistence with lipid-lowering therapy; smoking status; and physical activity (Figure 2). For this group of clusters, the silhouette coefficient was 0.4, what indicates an acceptable quality of clustering. Cluster 1 ($n = 113$) comprised workers with healthier lifestyles (61.1% never smoked; 84.0% had medium-high adherence to the Mediterranean diet; physical activity was high, with a median energy expenditure of 34 METs-h/week), and 16.8% were persistent with therapy. By contrast, cluster 3 ($n = 108$) comprised workers with the least healthy habits (100.0% were current or former smokers, adherence to the Mediterranean diet was low, and median energy expenditure was low, at 28.4 METs-h/week). Moreover, all individuals in cluster 3 were non-persistent with therapy. Clusters 2 ($n = 150$) and 4 ($n = 146$) presented intermediate characteristics in relation to smoking, adherence to the Mediterranean diet, and physical activity. However, 100.0% of workers in cluster 2 were persistent with therapy, while none of the workers in cluster 4 were persistent.

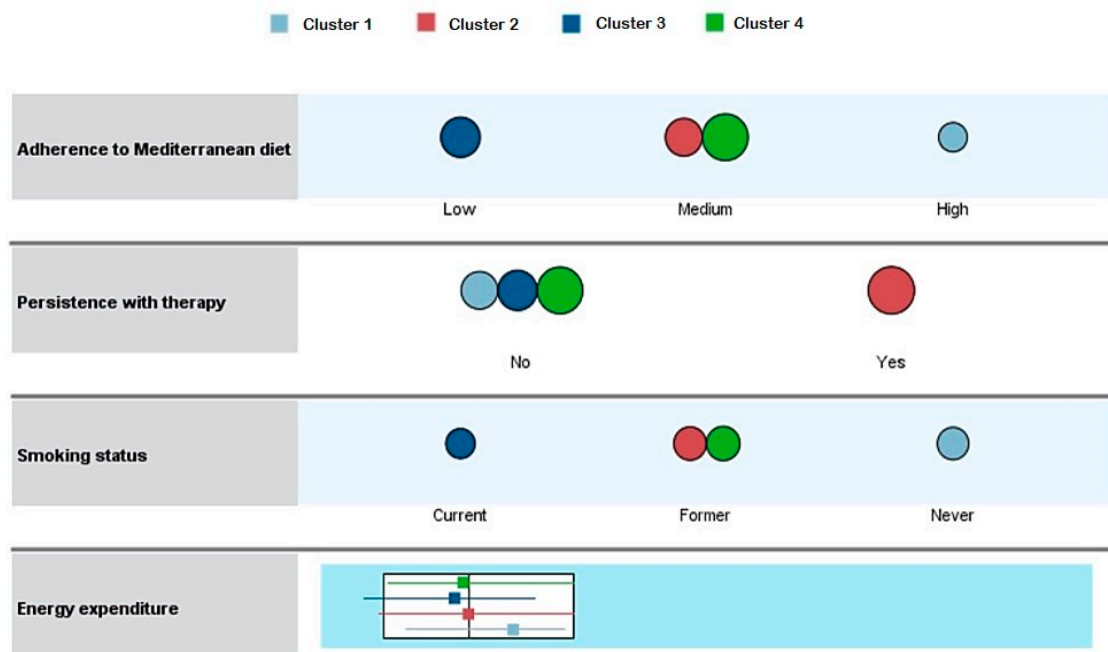


Figure 2. Comparison of the defining variables across the four established clusters.

Of the non-persistent individuals in clusters 1, 3, and 4, 17.7, 34.3, and 26.0%, respectively, corresponded to users who received one or several lipid-lowering drug prescription(s) at the index date but no additional prescriptions during the follow-up period.

The mean (SD) number of cigarettes per day was 12.81 (6.65), 15.15 (8.10), 15.08 (8.37), and 12.94 (7.99) for current smokers in clusters 1, 2, 3, and 4, respectively.

Comparison of other characteristics between clusters (Table 2) revealed differences in the type of work performed: sedentary work was performed by a larger proportion of workers in cluster 1 and by a smaller proportion of workers in clusters 2 and 3.

Overweight and obesity were the only traditional CVD risk factors for which significant differences were observed among clusters: cluster 2 contained a larger proportion (34.7%) of obese subjects, while the frequency of overweight was higher within clusters 3 and 4 (63.9 and 66.4%, respectively). Individuals within cluster 1 had a significantly lower cardiovascular score than those in the other clusters.

Comparison of healthcare utilization revealed that the number of visits to emergency services and hospitalizations was significantly lower in cluster 1 than in clusters 2 and 4, or in cluster 2, respectively. The mean number of visits to primary care for cluster 1 was lower compared with the observed in cluster 4, while the mean number of visits to specialized care was also lower in cluster 1 compared with cluster 3.

Workers within cluster 1 had a significantly lower number and burden of chronic diseases than those in cluster 3. No differences were observed between clusters in terms of the number of CVD preventive co-treatments or pharmacological subgroups.

Comparison of healthcare utilization revealed that the number of visits to emergency services, hospital, and primary and specialized care was significantly lower in cluster 1 than the other clusters.

Table 2. Comparison of the characteristics of the four clusters.

	Cluster 1 (n = 113)	Cluster 2 (n = 150)	Cluster 3 (n = 108)	Cluster 4 (n = 146)	p-Value
<i>Sociodemographic</i>					
Age, years					
<50	29 (25.7%)	22 (14.7%)	24 (22.2%)	28 (19.2%)	0.229
50–54	36 (31.8%)	65 (43.3%)	47 (43.5%)	59 (40.4%)	
>54	48 (42.5%)	63 (42.0%)	37 (34.3%)	59 (40.4%)	
Educational level					0.484
Primary studies	50 (45.0%)	81 (54.0%)	50 (46.3%)	69 (47.3%)	
Secondary studies	14 (12.6%)	14 (9.3%)	19 (17.6%)	19 (13.0%)	
University studies + professional training	47 (42.3%)	55 (36.7%)	39 (36.1%)	58 (39.7%)	
Work shift					0.179
Rotation shift	83 (74.1%)	121 (80.7%)	92 (85.2%)	110 (75.3%)	
Day shift	17 (15.2%)	12 (8.0%)	5 (4.6%)	18 (12.3%)	
Night shift	12 (10.7%)	17 (11.3%)	11 (10.2%)	18 (12.3%)	
Work type					0.001 *
Manual	86 (76.8%)	135 (90.0%)	98 (90.7%)	120 (82.2%)	
Sedentary	26 (23.2%)	15 (10.0%)	10 (9.3%)	26 (17.8%)	
<i>Traditional CVD risk factors</i>					
BMI, kg/m ²					0.049 *
Normal weight (BMI < 25)	21 (18.6%)	21 (14.0%)	15 (13.9%)	13 (8.9%)	
Overweight (25 ≤ BMI < 30)	65 (57.5%)	77 (51.3%)	69 (63.9%)	97 (66.4%)	
Obesity (BMI ≥ 30)	27 (23.9%)	52 (34.7%)	24 (22.2%)	36 (24.7%)	
Waist circumference, cm	97.6 (9.7)	99.0 (8.8)	97.1 (8.0)	99.0 (9.6)	>0.1
Hypertension					0.361
Yes	18 (15.9%)	25 (16.9%)	25 (23.6%)	23 (15.8%)	
No	95 (84.1%)	123 (83.1%)	81 (76.4%)	123 (84.2%)	
Hypercholesterolemia					0.143
Yes	91 (82.0%)	124 (87.9%)	76 (76.8%)	117 (84.2%)	
No	20 (18.0%)	17 (12.1%)	23 (23.4%)	22 (15.8%)	
Diabetes					0.377
Yes	7 (6.2%)	4 (2.7%)	2 (1.9%)	5 (3.5%)	
No	106 (93.8%)	146 (97.3%)	104 (98.1%)	139 (96.5%)	
Cardiovascular score	1.6 (1.0) ^{b,c,d}	1.9 (1.2) ^a	2.0 (1.3) ^a	2.1 (1.5) ^a	0.026 *
<i>Lifestyle</i>					
Alcohol intake, g/day					0.032 *
<40	3 (2.7%)	8 (5.3%)	10 (9.3%)	7 (4.8%)	
41–60	103 (91.2%)	124 (82.7%)	78 (72.2%)	122 (83.6%)	
>60	7 (6.2%)	18 (12.0%)	20 (18.5%)	17 (11.6%)	
Energy intake, kcal/day	2745.2 (674.1) ^{b,c}	2902.2 (709.5) ^a	2932.8 (707.9) ^a	2902.7 (734.5)	0.093
Carbohydrates, %	44.3 (6.0)	45.5 (6.6)	44.6 (7.3)	44.4 (6.6)	0.376
Proteins, %	15.3 (2.0) ^{b,c}	14.7 (2.1) ^{a,d}	14.8 (2.3) ^{a,d}	15.5 (2.5) ^{b,c}	0.009 *
Fats, %	35.4 (4.7)	33.9 (5.3)	34.8 (6.2)	34.8 (5.3)	0.181
Ratio monounsaturated: saturated fatty acids					0.001 *
1st tertile	27 (23.9%)	50 (33.3%)	51 (47.2%)	44 (30.1%)	
2nd tertile	34 (30.1%)	57 (38.0%)	32 (29.6%)	51 (34.9%)	
3rd tertile	52 (46.0%)	43 (28.7%)	25 (23.1%)	51 (34.9%)	
Sleeping time, h/weekday	6.3 (0.9)	6.3 (1.1)	6.3 (0.9)	6.1 (1.0)	0.015 *
Sitting time, h/weekday	7.9 (2.4)	8.1 (2.3)	8.3 (2.3)	8.1 (2.3)	0.818

Table 2. Cont.

	Cluster 1 (n = 113)	Cluster 2 (n = 150)	Cluster 3 (n = 108)	Cluster 4 (n = 146)	p-Value
<i>Healthcare utilization</i>					
Number of chronic diseases	3.0 (2.0) ^c	3.2 (1.6)	3.5 (1.8) ^a	3.3 (1.9)	0.107
Burden of chronic disease	4.2 (2.8) ^c	4.9 (3.0)	5.2 (3.0) ^a	4.9 (3.0)	0.111
Number of CVD preventive co-treatments					0.578
0–1	99 (87.6%)	135 (90.0%)	99 (91.7%)	135 (92.5%)	
>1	14 (12.4%)	15 (10.0%)	9 (8.3%)	11 (7.5%)	
Number of pharmacological subgroups	1.8 (1.2)	1.7 (1.0)	1.7 (1.1)	1.7 (1.0)	0.649
Visits to emergency services	0.7 (1.3) ^{b,d}	1.0 (1.4) ^a	1.0 (1.8)	1.1 (1.4) ^a	0.048
Number of hospitalizations	0.5 (1.3) ^b	0.6 (1.0) ^a	0.4 (0.9)	0.5 (1.0)	0.076
Number of hospitalizations due to CVD	0.0 (0.2)	0.1 (0.4)	0.0 (0.2)	0.1 (0.3)	0.169
Number of visits to primary care	28.4 (27.1) ^d	32.6 (27.3)	31.7 (31.5)	39.0 (36.2) ^a	0.061
Number of visits to specialized care	9.6 (12.1) ^c	12.1 (13.8)	12.6 (13.4) ^a	10.6 (12.0)	0.1
Number of visits to specialized cardiology care	0.6 (1.8)	0.8 (1.9)	0.9 (3.9)	0.8 (1.9)	0.4
Number of all-cause deaths	0	3	0	1	

CVD, cardiovascular disease; BMI, body mass index. Data are expressed as the mean (standard deviation) or number (%). Healthcare utilization corresponds to the period 2015–2018. The P-value corresponds to differences between the four clusters as determined by analysis of variance (ANOVA), Kruskal-Wallis, or chi-squared tests as appropriate. Superscripts a, b, c and d indicate significant differences between two specific clusters: **a**, vs. cluster 1; **b**, vs. cluster 2; **c**, vs. cluster 3; **d**, vs. cluster 4. In all cases, differences were considered statistically significant at $p < 0.05$ and represented as *.

4. Discussion

This observational study examined a population of new lipid-lowering drug users with low morbidity, albeit high levels of CVD risk factors, including hyperlipidaemia, smoking, and overweight and obesity, and overall poor persistence with lipid-lowering therapy. Within this population, we identified four different profiles or clusters according to adherence to CVD prevention recommendations. These clusters were defined based on the following variables: smoking status, diet, physical activity, and persistence with lipid-lowering therapy. Analysis of differences in sociodemographic, anthropometric, and clinical characteristics between the four clusters revealed particularly significant differences between clusters with the healthiest (cluster 1) and the least healthy (cluster 3) lifestyle behaviors. In cluster 1, the proportion of current or former smokers was lower, while adherence to the Mediterranean diet and daily practice of physical activity were higher. Moreover, in cluster 1 the daily energy intake, quality of the fats consumed, and alcohol intake were much more in line with medical recommendations than in cluster 3, in which these parameters were indicative of an unhealthy lifestyle.

In agreement with the healthy adherer effect, none of the individuals in cluster 3 were persistent with lipid-lowering therapy. However, contrary to expectations only 16.8% of those in cluster 1 showed good persistence, while all subjects in cluster 2, in which lifestyles were not particularly healthy, were persistent. The hypothesis of risk compensation offers one possible explanation for these latter findings. According to this hypothesis, individuals who undergo a risk-lowering intervention are more likely to engage in risky behaviors because they feel that their level of risk is effectively reduced by the medication [31]. Studies of users of other treatments for chronic diseases, including osteoporotic fracture patients treated with bisphosphonate [9] and adults treated with antiepileptic drugs [32], have also reported no evidence of a healthy adherer effect.

Our findings reveal the existence of different profiles among lipid-lowering drug users, who may adhere to therapy but not to healthy lifestyle behaviors necessary for prevention and treatment of CVD, and vice versa. Halava et al. [33] noted that the asso-

ciation between lifestyle factors and non-adherence to statin therapy varied according to patient CVD comorbidity status. In their study of a large cohort of public sector employees, individuals with CVD comorbidities who had several unhealthy lifestyle behaviors were at increased risk of non-adherence. Conversely, overweight, obesity, and former smoking were predictors of better adherence among those without CVD comorbidities. Given that our study population is relatively young, with low levels of morbidity, we were unable to investigate this association.

The highest cardiovascular score was observed for lipid-lowering drug users who did not follow medication recommendations and only partially followed lifestyle recommendations. This high risk is probably influenced by the high frequency of CVD risk factors other than hyperlipidaemia in our study population. Early detection of individuals with this profile would facilitate implementation of motivational education programs to improve lifestyle and medication-related behaviors and the ability to adopt and maintain good CVD self-management practices [6]. In this sense, interventions designed to increase the level of persistence should always take into account the multifactorial nature of this phenomenon [34]. Some possible explanations for non-persistence in our study cohort include the appearance of adverse effects associated with the new drug, as well as the asymptomatic nature of hyperlipidaemia, which results in a lack of awareness of the consequences of non-persistence. Our findings also point to a potential role of rotating shift work as a determinant of poor persistence, although no previous studies appear to have investigated this association. It has been widely demonstrated that a low educational level is predictive of poor long-term adherence [35,36]. In contrast, we found that the only cluster in which all subjects were persistent was the cluster with the highest proportion of workers who had only completed primary studies. These results were, however, not statistically significant. Furthermore, in cluster 1, in which the frequency of sedentary work (i.e., office work that requires a higher educational level) was higher, less than one fifth of subjects were persistent. While our results do not demonstrate an association between a higher educational level and better persistence with medication, they show that individuals with a high educational level (cluster 1) had an overall healthier lifestyle, as well as a lower frequency of overweight or obesity, a lower burden of morbidity, and a lower cardiovascular score than subjects in other clusters. Moreover, cluster 1 had a lower number of visits to emergency services, primary and specialized care, and fewer hospitalizations. Longer follow-up as our population ages will be required to confirm the differences observed between clusters. In their study of Spanish adults with a mean age at baseline of 68.6 years, Hernandez-Aceituno et al. [37] reported a statistically lower risk of polypharmacy and fewer visits to the primary care physician and hospitalizations in subjects with 5–6 healthy behaviors than in those with 0–1 healthy behaviors. The authors found no association between healthy behaviors and visits to medical specialists.

The literature regarding the association between adherence to medication and healthcare utilization and, consequently, healthcare expenditure, is contradictory. Simon-Tuval et al. [12] reported that initiation of therapy with CVD preventive drugs by adherent patients was followed by a decrease in total healthcare costs, mainly owing to a decrease in hospitalizations. In partially- and non-adherent individuals, the authors observed no significant changes in annual healthcare costs after beginning therapy. Conversely, in their study of a Spanish cohort of 1.7 million individuals who were prescribed a new medication in 2012, Aznar-Lou et al. [38] found that patients who were initially non-adherent to chronic medication showed a lower use of healthcare services than initially adherent patients. Brookhart et al. [14] examined the association between adherence to statin therapy and the use of preventive health services in a cohort of 20,783 new users of statins in Pennsylvania. After adjustment for age, sex, and various comorbid conditions, patients who adhered to therapy showed higher subsequent use of preventive health services such as prostate-specific antigen tests, faecal occult blood tests, screening mammograms, influenza vaccinations, and pneumococcal vaccinations. Costs associated with preventive tests requested by more compliant patients are unlikely to exceed, in the medium and long

term, those associated with co-treatments, diagnostic tests, visits to a general practitioner, specialist physician, emergency department, or hospitalizations required when a patient presents a high CVD risk. Further research, comparing the true healthcare expenditure in both adherent and non-adherent patients will be of interest. In any case, maintaining good control of CVD risk factors from young ages is essential to avoid CVD morbimortality. One study of a longitudinal cohort of industrial employees from Chicago aged 18–74 found that favorable CVD health at younger ages increased survival by almost 4 years and delayed the onset of all-cause and CVD morbidity by 4.5 and 7 years, respectively, resulting in lower healthcare costs [39].

To the best of our knowledge, this is the first study to assess clusters of young healthy subjects classified according to their adherence to both medication and healthy lifestyle behaviors. The availability of individual, clinical and drug utilization data, as well as healthcare utilization data in populations of this size is uncommon, and provides a rare opportunity to examine numerous conditions and variables and obtain a snapshot of the different profiles of users of CVD preventive drugs. Further strengthening our findings, the data sources used contain validated data that have been previously analyzed in published studies [15,27].

Limitations of the present study should be borne in mind. First, both the unique profile of the study population according to its sociodemographic characteristics, as well as the voluntary sampling approach complicate extrapolation of results to general population. Nevertheless, extrapolation would be possible in the case of young and healthy men. In this regard, the observed levels of adherence to CVD prevention recommendations, especially to medication, appear in line with those reported in previous population studies. Second, the assessment of diet and physical activity consisted of personal interviews using questionnaires that, although validated, can lead to some misclassification of subjects, as occurs in most diet- and exercise-related studies. The low numbers of comorbidities, co-treatments, and healthcare utilization in the different clusters hindered the detection of statistically significant differences. These low numbers were largely due to the young age and good health status of the study population. Consequently, longer follow-up should be performed in future studies, which should also analyze in greater detail the evolution of persistence with lipid-lowering medication within each cluster and would likely reduce the presence of confounders that may have influence the results in health. For instance, it may be informative to differentiate between subjects based on the purpose of the visit (e.g., assistance or prevention). Additionally, information on the statin dosing regimen prescribed, the provision of advice by health professionals other than physicians or the family's habits and lifestyle would be of interest to better interpret the results found. Finally, a common limitation of analyses of drug-dispensing data is the assumption that the purchase of a drug equates to its consumption. We assessed drug-taking behavior by analyzing persistence with therapy, which is considered a more appropriate indicator than adherence, as it takes into account the continuity of the patient's purchasing of medication [27]. Nonetheless, development of a standard method for assessing persistence with medication is needed.

5. Conclusions

Individual control of CVD risk factors requires adherence to heart-healthy recommendations relating to both lifestyle and persistence with medication. In our young, active, and healthy population, in which lipid-lowering therapy was initiated for primary prevention of CVD, we observed four distinct profiles or aggregations. The “healthy adherer effect” was only observed in some of these profiles.

These findings raise doubts as to the appropriateness of recommending a single set of actions for primary prevention of CVD in healthy population. The influence of educational level on adherence to both medication and a healthy lifestyle should be further analyzed in depth.

A wealth of interventions to improve the employees' health are usually implemented at the workplace. However, further efforts are needed to determine how to provide effective and adjusted advice that promotes behavioral change and allocate the necessary resources according to the worker's profile or needs. This would facilitate the creation of healthy environments and, consequently, the achievement of better health outcomes in both healthy and high-risk populations.

Author Contributions: Conceptualization, S.M., M.J.R. and I.A.-P.; Data curation, B.M.-F. and M.P.R.; Formal analysis, L.M.; Funding acquisition, S.M. and I.A.-P.; Writing—original draft, S.M.; Writing—review and editing, M.J.R., B.M.-F., A.C.-P., M.J.L., and I.A.-P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study received external funding from the Proyecto del Fondo de Investigación Sanitaria, the Instituto de Salud Carlos III, and the European Fund for Regional Development (FEDER) (PI17/01704).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Aragon Research Ethics Committee (PI07/09).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Acknowledgments: The authors thank the study participants, doctors and health-care professionals at the Opel factory, Zaragoza, as well as the AWHs technical staff for their participation and work. The authors thank O. Howard for English-language editing of the manuscript.

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

References

1. Townsend, N.; Wilson, L.; Bhatnagar, P.; Wickramasinghe, K.; Rayner, M.; Nichols, M. Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update 2016. *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 3232–3245. [[CrossRef](#)]
2. Piepoli, M.F.; Hoes, A.W.; Agewall, S.; Albus, C.; Brotons, C.; Catapano, A.L.; Cooney, M.T.; Corra, U.; Cosyns, B.; Deaton, C.; et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 2315–2381. [[CrossRef](#)]
3. Farmer, A.J.; Rodgers, L.R.; Lonergan, M.; Shields, B.; Weedon, M.N.; Donnelly, L.; Holman, R.R.; Pearson, E.R.; Hattersley, A.T. Adherence to oral glucose-lowering therapies and associations with 1-year HbA1c: A retrospective cohort analysis in a large primary care database. *Diabetes Care* **2016**, *39*, 258–263. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Zongo, A.; Simpson, S.; Johnson, J.A.; Eurich, D.T. Optimal threshold of adherence to lipid lowering drugs in predicting acute coronary syndrome, stroke, or mortality: A cohort study. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0223062. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Deshpande, S.; Quek, R.G.; Forbes, C.A.; De Kock, S.; Kleijnen, J.; Gandra, S.R.; Simpson, R.J., Jr. A systematic review to assess adherence and persistence with statins. *Curr. Med Res. Opin.* **2017**, *33*, 769–778. [[CrossRef](#)]
6. Lee, Y.-M.; Kim, R.B.; Lee, H.J.; Kim, K.; Shin, M.-H.; Park, H.-K.; Ahn, S.-K.; Kim, S.Y.; Lee, Y.-H.; Kim, B.-G.; et al. Relationships among medication adherence, lifestyle modification, and health-related quality of life in patients with acute myocardial infarction: A cross-sectional study. *Health Qual. Life Outcomes* **2018**, *16*, 100. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Shrank, W.H.; Patrick, A.R.; Brookhart, M.A. Healthy User and Related Biases in Observational Studies of Preventive Interventions: A Primer for Physicians. *J. Gen. Intern. Med.* **2011**, *26*, 546–550. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. An, T.; Hao, J.; Sun, S.; Li, R.; Yang, M.; Cheng, G.; Zou, M. Statin treatment and healthy adherer effects. *Osteoporos. Int.* **2017**, *28*, 2737–2738. [[CrossRef](#)]
9. Ström, O.; Landfeldt, E.; Garellick, G. Residual effect after oral bisphosphonate treatment and healthy adherer effects—the Swedish adherence register analysis (SARA). *Osteoporos. Int.* **2014**, *26*, 315–325. [[CrossRef](#)]
10. Hollestein, L.; Baser, Ö.; Stricker, B.; Nijsten, T. The healthy user and healthy adherer bias: A nested case-control study among statin users in the Rotterdam Study. *Arch. Public Health* **2015**, *73*, 1. [[CrossRef](#)]
11. Ladova, K.; Vlcek, J.; Vytrisalova, M.; Maly, J. Healthy adherer effect—the pitfall in the interpretation of the effect of medication adherence on health outcomes. *J. Evaluation Clin. Pract.* **2013**, *20*, 111–116. [[CrossRef](#)]
12. Simon-Tuval, T.; Triki, N.; Chodick, G.; Greenberg, D. The association between adherence to cardiovascular medications and healthcare utilization. *Eur. J. Health Econ.* **2016**, *17*, 603–610. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Walsh, C.A.; Cahir, C.; Tecklenborg, S.; Byrne, C.; Culbertson, M.A.; Bennett, K.E. The association between medication non-adherence and adverse health outcomes in ageing populations: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2019**, *85*, 2464–2478. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Brookhart, M.A.; Patrick, A.R.; Dormuth, C.; Avorn, J.; Shrank, W.; Cadarette, S.M.; Solomon, D.H. Adherence to Lipid-lowering Therapy and the Use of Preventive Health Services: An Investigation of the Healthy User Effect. *Am. J. Epidemiol.* **2007**, *166*, 348–354. [[CrossRef](#)]

15. Casasnovas, J.A.; Alcaide, V.; Civeira, F.; Guallar, E.; Ibañez, B.; Borreguero, J.J.; Laclaustra, M.; León, M.; Peñalvo, J.L.; Ordovás, J.M.; et al. Aragon workers' health study—design and cohort description. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2012**, *12*, 45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Friedewald, W.T.; Levy, R.I.; Fredrickson, D.S. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin. Chem.* **1972**, *18*, 499–502. [[CrossRef](#)]
17. Martin-Moreno, J.M.; Boyle, P.; Gorgojo, L.; Maisonneuve, P.; Fernandez-Rodriguez, J.C.; Salvini, S.; Willett, W.C. Development and Validation of a Food Frequency Questionnaire in Spain. *Int. J. Epidemiol.* **1993**, *22*, 512–519. [[CrossRef](#)]
18. Mataix Verdú, J. *Tabla de Composición de Alimentos*, 5th ed.; Universidad de Granada: Granada, Spain, 2009.
19. Moreiras, O.; Carbajal, A.; Cabrera, L.; Cuadrado, C. *Tablas de Composición de Alimentos*, 15th ed.; Ediciones Piramide: Madrid, Spain, 2011.
20. Fung, T.T.; Rexrode, K.M.; Mantzoros, C.S.; Manson, J.E.; Willett, W.C.; Hu, F.B. Mediterranean Diet and Incidence of and Mortality From Coronary Heart Disease and Stroke in Women. *Circulation* **2009**, *119*, 1093–1100. [[CrossRef](#)]
21. Martínez-González, M.A.; López-Fontana, C.; Varo, J.J.; Sánchez-Villegas, A.; Martínez, J.A. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr.* **2005**, *8*, 920–927. [[CrossRef](#)]
22. Wolf, A.M.; Hunter, D.J.; Colditz, G.A.; Manson, J.E.; Stampfer, M.J.; Corsano, K.A.; Rosner, B.; Kriska, A.; Willett, W.C. Reproducibility and Validity of a Self-Administered Physical Activity Questionnaire. *Int. J. Epidemiol.* **1994**, *23*, 991–999. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Nurses' Health Study. Available online: <https://www.nurseshealthstudy.org/> (accessed on 14 February 2021).
24. Chasan-Taber, S.; Rimm, E.B.; Stampfer, M.J.; Spiegelman, D.; Colditz, G.A.; Giovannucci, E.; Ascherio, A.; Willett, W.C. Reproducibility and Validity of a Self-Administered Physical Activity Questionnaire for Male Health Professionals. *Epidemiology* **1996**, *7*, 81–86. [[CrossRef](#)]
25. Ainsworth, B.E.; Haskell, W.L.; Whitt, M.C.; Irwin, M.L.; Swartz, A.M.; Strath, S.J.; O'Brien, W.L.; Bassett, D.R., Jr.; Schmitz, K.H.; Emplaincourt, P.O.; et al. Compendium of Physical Activities: An update of activity codes and MET intensities. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2011**, *43*, 1575–1581. [[CrossRef](#)]
26. Monterde, D.; Vela, E.; Clèries, M. Los grupos de morbilidad ajustados: Nuevo agrupador de morbilidad poblacional de utilidad en el ámbito de la atención primaria. *Atención Primaria* **2016**, *48*, 674–682. [[CrossRef](#)]
27. Malo, S.; Aguilar-Palacio, I.; Feja, C.; Lallana, M.J.; Rabanaque, M.J.; Armesto, J.; Menditto, E. Different approaches to the assessment of adherence and persistence with cardiovascular-disease preventive medications. *Curr. Med Res. Opin.* **2017**, *33*, 1329–1336. [[CrossRef](#)]
28. Perk, J.; De Backer, G.; Gohlke, H.; Graham, I.; Reiner, Ž.; Verschuren, M.; Albus, C.; Benlian, P.; Boysen, G.; Cifkova, R.; et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* **2012**, *33*, 1635–1701.
29. Rousseeuw, P.J. Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *J. Comput. Appl. Math.* **1987**, *20*, 53–65. [[CrossRef](#)]
30. Kaufman, L.; Rousseeuw, P.J. *Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis*; Wiley Series in Probability and Statistics; John Wiley & Sons: New York, NY, USA, 1990. [[CrossRef](#)]
31. Franklin, B.A.; Kahn, J.K.; Gordon, N.F.; Bonow, R.O. A cardioprotective “polypill”? Independent and additive benefits of lifestyle modification. *Am. J. Cardiol.* **2004**, *94*, 162–166. [[CrossRef](#)]
32. Kobau, R.; Dilorio, C. Epilepsy self-management: A comparison of self-efficacy and outcome expectancy for medication adherence and lifestyle behaviors among people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* **2003**, *4*, 217–225. [[CrossRef](#)]
33. Halava, H.; Korhonen, M.J.; Huupponen, R.; Setoguchi, S.; Pentti, J.; Kivimaki, 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](#)]
34. Kardas, P.; Lewek, P.; Matyjaszczyk, M. Determinants of patient adherence: A review of systematic reviews. *Front. Pharmacol.* **2013**, *4*, 91. [[CrossRef](#)]
35. Krüger, K.; Leppkes, N.; Gehrke-Beck, S.; Herrmann, W.; Algharably, E.A.; Kreutz, R.; Heintze, C.; Filler, I. Improving long-term adherence to statin therapy: A qualitative study of GPs' experiences in primary care. *Br. J. Gen. Pract.* **2018**, *68*, e401–e407. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Hald, K.; Larsen, F.B.; Nielsen, K.M.; Meillier, L.K.; Johansen, M.B.; Larsen, M.L.; Christensen, B.; Nielsen, C.V. Medication adherence, biological and lifestyle risk factors in patients with myocardial infarction: A ten-year follow-up on socially differentiated cardiac rehabilitation. *Scand. J. Prim. Health Care* **2019**, *37*, 182–190. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Hernández-Aceituno, A.; Pérez-Tasigchana, R.F.; Guallar-Castillón, P.; López-García, E.; Rodríguez-Artalejo, F.; Banegas, J.R. Combined Healthy Behaviors and Healthcare Services Use in Older Adults. *Am. J. Prev. Med.* **2017**, *53*, 872–881. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

-
38. Aznar-Lou, I.; Fernández, A.; Gil-Girbau, M.; Sabés-Figuera, R.; Fajó-Pascual, M.; Peñarrubia-María, 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](#)]
 39. Allen, N.B.; Zhao, L.; Liu, L.; Daviglus, M.; Liu, K.; Fries, J.; Shih, Y.-C.T.; Garside, D.; Vu, T.-H.; Stamler, J.; et al. Favorable Cardiovascular Health, Compression of Morbidity, and Healthcare Costs: Forty-Year Follow-Up of the CHA Study (Chicago Heart Association Detection Project in Industry). *Circulation* **2017**, *135*, 1693–1701. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

4.3 Trabajo 3

Aguilar-Palacio I, Rabanaque MJ, Maldonado L, Chaure-Pardos A, Abad-Díez JM, León-Latre M, Casasnovas JA, Malo S. New Male Users of Lipid-Lowering Drugs for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: The Impact of Treatment Persistence on Morbimortality. A Longitudinal Study. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(20):7653.

La persistencia en el tratamiento está estrechamente ligada al beneficio que este produce. Sin embargo, se ha observado que las tasas de persistencia en usuarios de tratamiento hipolipemiante o de tratamiento como prevención primaria son bajas. En este contexto, para este artículo se seleccionó una cohorte de nuevos usuarios de fármacos hipolipemiantes como prevención primaria de la ECV sobre los que se analizó la persistencia en el tratamiento y se exploró su morbilidad, comorbilidad y mortalidad, tanto por todas las causas como por aquellas relacionadas con ECV. Por último, se estudió la relación entre persistencia y morbilidad.

Se definió como nuevos usuarios de hipolipemiantes como prevención primaria a aquellos que no habían recibido ningún hipolipemiante en los 6 meses previos al inicio del estudio y que no habían sido diagnosticados de ninguna ECV antes del inicio del tratamiento. Debido a su reducido número, se excluyó a las mujeres. Se incluyeron 1424 sujetos entre 2010 y 2017 y se clasificaron como persistentes o no persistentes al tratamiento. Se compararon las variables sociodemográficas y clínicas de base de los pacientes según la persistencia y, a su vez, la morbilidad y el tiempo hasta el evento observado durante el seguimiento, según la persistencia. Se realizaron análisis de redes de comorbilidad para explorar la asociación entre enfermedades. Finalmente, se midió el efecto que tuvo la persistencia sobre la morbilidad mediante modelos de regresión logística y de Cox.

Únicamente un 38,7% de los sujetos estudiados se clasificaron como persistentes al tratamiento, siendo estos de mayor edad, fumadores en un menor porcentaje y presentando una mayor glucemia. Además, los sujetos persistentes tuvieron un menor número de diagnósticos concurrentes que los no persistentes. Finalmente, los modelos de regresión sugirieron un efecto protector de la persistencia, especialmente para prevenir los eventos cardiovasculares adversos mayores, aunque este efecto no fuera estadísticamente significativo.



Article

New Male Users of Lipid-Lowering Drugs for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: The Impact of Treatment Persistence on Morbimortality. A Longitudinal Study

Isabel Aguilar-Palacio ^{1,2,3,*} , María José Rabanaque ^{1,2,3}, Lina Maldonado ⁴ ,
Armando Chaure ³, José María Abad-Díez ^{3,5}, Montse León-Latre ², José Antonio Casasnovas ^{2,6}
and Sara Malo ^{1,2,3}

¹ Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain; rabanake@unizar.es (M.J.R.); smalo@unizar.es (S.M.)

² Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), 50009 Zaragoza, Spain; mleonlatre@gmail.com (M.L.-L.); jacasas@unizar.es (J.A.C.)

³ GRISSA Research Group, 50009 Zaragoza, Spain; achaure@salud.aragon.es (A.C.); jmabad@aragon.es (J.M.A.-D.)

⁴ Department of Economic Structure, Economic History and Public Economics, University of Zaragoza, 50005 Zaragoza, Spain; lmguaje@unizar.es

⁵ Department of Health, Aragon Health Service (SALUD), 50017 Zaragoza, Spain

⁶ Biomedical Research Networking Center on Cardiovascular Diseases (CIBERCV), 28029 Madrid, Spain

* Correspondence: iaguilar@unizar.es

Received: 8 September 2020; Accepted: 17 October 2020; Published: 20 October 2020



Abstract: The objective of this study was to analyse persistence to lipid-lowering drug use for primary prevention of cardiovascular disease (CVD) in a new users cohort, to explore all-cause and cardiovascular related morbidity, comorbidity and mortality in this group and, finally, to study the relationship between persistence and morbimortality. We selected subjects who started lipid-lowering treatment for primary prevention of CVD between 1 January 2010 and 31 December 2017 (N = 1424), and classified them as treatment-persistent or -nonpersistent. Bivariate analyses were performed to compare sociodemographic and clinical variables, morbimortality and time to event between groups. The association between morbidities was explored using comorbidity network analysis. The effect of persistence was analysed using logistic regression and Cox survival analyses. Only 38.7% of users were persistent with treatment. Persistent and nonpersistent users had similar sociodemographic and clinical profiles, although differed in age, smoking status, and glycemia. Comorbidity networks revealed that the number of co-occurring diagnoses was higher in nonpersistent than persistent users. Adjusted analyses indicated a protective effect of treatment persistence, especially against major adverse cardiovascular events (MACE), but this effect was not statistically significant. Observational studies are crucial to characterize real-world effectiveness.

Keywords: lipid-lowering drugs; persistence; major adverse cardiovascular event

1. Introduction

Hypercholesterolaemia is a well-known risk factor for cardiovascular disease (CVD) in people with or without a previous cardiovascular event [1]. Accordingly, CVD prevention guidelines define treatment objectives based on cholesterol levels [2]. Lipid-lowering drugs, especially statins, have been widely used for primary prevention of CVD [3]. A large body of evidence from randomized clinical trials supports the efficacy of these treatments in reducing the risk of both CVD and all-cause mortality [4,5].

However, several aspects of randomized clinical trials limit extrapolation of their findings to real-world situations. For example, only volunteer subjects are included in these trials, and patients and their circumstances are monitored much closer than typically occurs in routine practice [6]. On the other hand, real-world factors, such as contextual and behavioural patient characteristics, like real-world patterns of treatment use, contribute significantly to drug effectiveness [7]. All these facts help explain the differences observed between randomized clinical trials and observational studies in terms of treatment efficacy and effectiveness. Therefore, treatment effectiveness and safety should be evaluated based on evidence obtained from observational studies [8].

Patient persistence, defined as the continuity of treatment over time, has been closely linked with the clinical benefits of treatment [9]. Many studies have described poor persistence with lipid-lowering drugs [10], especially among patients receiving long term treatment [11]. In agreement with the poor persistence rates observed among individuals prescribed lipid-lowering drugs for primary disease prevention, poor persistence with these treatments is associated with young age and prescription for primary disease prevention [7].

It is important to study the effect of patterns of treatment use on morbidity and mortality in a real environment. To this end, the objective of this study was to analyse persistence to lipid-lowering drugs for primary prevention of cardiovascular disease (CVD) in a new users cohort, to explore all-cause and cardiovascular related morbidity, comorbidity and mortality in this group and, finally, to study the relationship between persistence and morbimortality.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Participants

This was a follow-up study, performed during the period 2010–2018. The population studied belong to the Aragon Workers' Health Study (AWHS). The AWHS is a prospective longitudinal study of voluntary workers of a Spanish automobile assembly plant that was designed to evaluate the trajectories of traditional and emergent CVD risk factors and their association with the prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in a middle-aged working population free of CVD at the beginning of the study. Recruitment of the AWHS cohort began in February 2009 and ended in December 2010. Further information on the AWHS can be found elsewhere [12].

For our analysis, the inclusion criteria were subjects who began lipid-lowering treatment (Anatomical Therapeutic Chemical [ATC] code [13] C10) between 1 January 2010 and 31 December 2017. ATC code C10 include lipid modifying agents plain (HMG CoA reductase inhibitors, fibrates, bile acid sequestrants, nicotinic acid and derivatives and other lipid modifying agents) and HMG CoA reductase inhibitors in combination with other lipid modifying agents. Analyses were restricted to new users, defined as those who had not received any lipid-lowering drug prescription during the 6 months preceding the start date (N = 1601). From those selected, we excluded individuals diagnosed with any CVD before beginning lipid-lowering treatment, based on the principal diagnosis assigned during hospitalization (International Classification of Diseases, Tenth Revision [ICD-10] codes G45, G46, G81 to 83, I20 to I28, I46, I49.0, I50 and I60 to I79) (N = 113). Finally, there were only 64 women in the study population, due to the setting characteristics (automobile assembly). That is the reason we excluded them from our analysis. The final study population was 1424 men.

2.2. Data Sources and Variables Selected

Data were taken from several sources. From the AWHS study we obtained data on sociodemographic, work, lifestyle, and analytical variables at the beginning of the follow-up period. These data were collected by the physicians and nurses of the medical services of the factory. All study procedures were standardized. Smoking status was self-reported. Body mass index (BMI) and waist circumference were objectively recorded. For laboratory analyses, each participant provided a sample of blood and urine after overnight (>8 h) fasting. Fasting serum glucose and cholesterol were measured

by spectrophotometry (ILAB 650 Chemical Analyzer, Instrumentation Laboratory SpA, Bedford, Massachusetts). Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured 3 consecutive times using an automatic oscillometric sphygmomanometer (OMRON M10-IT; OMRON Healthcare Co. Ltd., Kyoto, Japan) with the participant sitting after a 5-min rest. Hypertension was defined as SBP > 140 mmHg or DBP > 90 mmHg. Low-density lipoprotein cholesterol was calculated using Friedewald's formula [14]. Finally, CVD risk was assessed for each subject using the European Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) algorithm for low-risk CVD countries [2].

Information on lipid-lowering treatments (ATC code C10) was obtained from the Medication Consumption Information System of Aragon (Farmasalud) for the period 2010–2018. This database stores information on drugs dispensed by pharmacies for prescriptions issued via the Aragon Health System. For each subject, we obtained information on the dispensing date, the ATC code of the dispensed drug, the number of defined daily doses (DDD), and the number of packages dispensed.

End-points were all-cause hospitalization, CV events, major adverse CVD events (MACE) and mortality for the period 2010–2018. All these health results were considered for each patient after beginning lipid-lowering treatment. Data on all-cause hospitalization, CV events, and MACE, as well as the corresponding dates, were obtained from the national health system's hospital discharge record database (CMBD). To identify CV events, we selected hospital discharges for which the principal diagnosis corresponded to a CVD code (ICD-10: G45, G46, G81 to G83, I20 to I28, I46, I49.0, I50 and I60 to I79). Data on MACE were also obtained from the principal diagnosis at hospital discharge, using ICD-10 codes I21 and I60 to I63. Finally, mortality was obtained from the National Mortality Registry.

2.3. Analyses

New users of lipid-lowering drugs for primary prevention of CVD were classified as persistent or nonpersistent. Persistence with this medication was evaluated between the time of treatment initiation and discontinuation during a follow-up period of 1 year. Based on the usual dosage and form of presentation of the drug, we considered that statin and fibrate prescriptions corresponded to 28 and 30 days, respectively. Subjects treated with lipid-lowering drugs was classified as persistent if they had no gap between two refills that exceeded 2.5 times the duration of the previous prescription during the 1-year follow-up period [15]. The accumulation of supplies over time was not considered. Subjects who received only one prescription were classified as nonpersistent.

We conducted a descriptive analysis to compare the sociodemographic and clinical characteristics of the two groups at baseline. Bivariate analyses (Chi-squared tests and Mann-Whitney U-test for continuous non-normal variables) were performed to examine differences between persistent and nonpersistent subjects and to evaluate differences in morbimortality and time to event according to persistence.

We next performed a comorbidity network analysis based on hospitalization diagnoses (CMBD) obtained [16]. We obtained 447 different diagnoses. The most frequent diagnoses was lipid metabolism disorders (ICD-10: E78), which appear 259 times, followed by primary hypertension (ICD-10: I10) which appear 205 times. Comorbidity networks were generated to determine which diagnoses co-occur more frequently than expected by random chance. Nodes represent diagnoses and lines are the relationship between diagnoses. The magnitude between diagnoses indicates the number of times that two diagnoses co-occur in the sample, after discarding all pairs of diagnoses that only appear once. To quantify the "strength" of the association between two diagnoses, the number of patients with a given pair of diagnoses (observed cases) was divided by the number of individuals likely to have both diagnoses by chance (expected cases). Only positive associations were considered (having one diagnosis makes it more likely to have the other). A ratio > 1 indicates an "association" between diagnoses. To avoid inclusion of associations by chance proportion difference tests were performed: the resulting p-value indicates the probability that the difference between the observed and the expected findings is not exclusively due to chance. Based on these results we were able to select statistically

positive significant associations ($\alpha = 0.05$). Finally, nodes that were not associated with any other node were discarded.

Logistic regression analyses were performed to determine the risk of hospitalization, CV events, MACE, or death as a function of treatment persistence. Crude and adjusted odds ratios (OR) and corresponding 95% confidence intervals (CI95%) were determined for nonpersistent users, taking persistent users as a reference. To examine the influence of persistence on survival, Cox regression analyses were performed and hazard ratios (HZ) and corresponding CI95% values determined. All analyses were conducted using R software 1.2.1335.

2.4. Ethics

This study was approved by the Aragon Research Ethics Committee (PI17/00042). Data was anonymised and participants signed informed consent. This study has not been previously conducted and current results are not overlapped with other previously published or ongoing reports.

3. Results

During the study period, 1424 men were newly treated with lipid-lowering drugs for primary prevention of CVD. Of these, only 551 (38.7%) were persistent with treatment. Table 1 shows descriptive statistics for both persistent and nonpersistent patients at baseline. Compared with nonpersistent patients, persistent patients were older ($p < 0.001$), accounted for greater proportion of current smokers ($p = 0.04$), had higher glycemia levels ($p = 0.028$), and had higher SCORE values (median, 2.2 vs. 2.1; $p = 0.001$).

Table 1. Descriptive statistics for new male users of lipid-lowering drugs for primary cardiovascular disease prevention: overall and stratified by persistence.

	Overall (N = 1424)	Nonpersistent (N = 873)	Persistent (N = 551)	<i>p</i>
Age				<0.001 *
<50	454 (31.9%)	303 (34.7%)	151 (27.4%)	
50–55	649 (45.6%)	412 (47.2%)	237 (43.0%)	
>55	321 (22.5%)	158 (18.1%)	163 (29.6%)	
Manual work	1215 (86.0%)	734 (84.9%)	481 (87.8%)	0.116
Work shift				0.691
Rotating morning-evening	811 (57.4%)	491 (56.8%)	320 (58.4%)	
Rotating morning-evening-night	290 (20.5%)	184 (21.3%)	106 (19.3%)	
Central	124 (8.78%)	79 (9.1%)	45 (8.2%)	
Night	188 (13.3%)	111 (12.8%)	77 (14.1%)	
Smoking status				0.040 *
Never	342 (25.1%)	198 (23.6%)	144 (27.4%)	
Former	537 (39.3%)	352 (42.0%)	185 (35.2%)	
Current	486 (35.6%)	289 (34.4%)	197 (37.5%)	
BMI				0.715
<25	193 (14.0%)	121 (14.3%)	72 (13.5%)	
≥25	1185 (86.0%)	723 (85.7%)	462 (86.5%)	
Hypertension	886 (64.9%)	560 (66.7%)	326 (61.9%)	0.075
Total cholesterol mg/dL				0.682
<200	225 (15.8%)	141 (16.2%)	84 (15.2%)	
≥200	1196 (84.2%)	729 (83.8%)	467 (84.8%)	
LDL cholesterol mg/dL				0.504
<100	97 (7.23%)	63 (7.66%)	34 (6.54%)	
≥100	1245 (92.8%)	759 (92.3%)	486 (93.5%)	
Glycemia mg/dL, median [P25; P75]	98.0 [89.0; 108.0]	97.0 [89.0; 107.0]	99.0 [90.0; 110.0]	0.028 *
SCORE, median [P25; P75]	2.1 [1.3; 3.4]	2.1 [1.2; 3.2]	2.2 [1.4; 3.6]	0.001 *

N, number; *p*, *p*-value for Chi-squared and Mann-Whitney U-test (glycemia and SCORE value); BMI, body mass index; LDL, low-density lipoprotein; SCORE, European Systematic Coronary Risk Evaluation value for low CVD countries; * $p < 0.05$.

More than one third of subjects (37.8%) were hospitalised for any cause after starting lipid-lowering treatment. 64 (4.5%) had a CV event, 26 (1.8%) a MACE. Thirty-three (33) patients died during the follow-up period. Although the frequencies of hospitalization, CV events, and MACE were higher in nonpersistent patients, no significant differences were observed between groups for these variables. Time to first hospitalization for any cause was lower in the persistent versus the nonpersistent group (median, 729 and 954 days, respectively; $p = 0.029$). Overall, the median time to CV event and to MACE was 844 and 893 days, respectively. No significant differences were observed between groups for these variables (Table 2).

Table 2. Morbimortality and time to event in new male users of lipid-lowering drugs for primary cardiovascular disease prevention: overall and stratified by persistence.

	Overall (N = 1424)	Nonpersistent (N = 873)	Persistent (N = 551)	<i>p</i>
All-cause hospitalization	538 (37.8%)	342 (39.2%)	196 (35.6%)	0.190
Cardiovascular event	64 (4.5%)	43 (4.9%)	21 (3.8%)	0.391
Major adverse cardiovascular event	26 (1.8%)	18 (2.1%)	8 (1.5%)	0.526
Death	33 (2.3%)	19 (2.2%)	14 (2.5%)	0.791
Time to hospitalization (days)	844 [390; 1462]	954 [384; 1558]	729 [394; 1183]	0.029 *
Time to cardiovascular event (days)	844 [399; 1385]	985 [530; 1402]	635 [394; 1295]	0.320
Time to major adverse cardiovascular event (days)	893 [420; 1281]	944 [521; 1281]	574 [264; 1024]	0.222
Time to death (days)	666 [395; 1344]	659 [207; 1414]	966 [618; 1254]	0.362

N, number; *p*, *p*-value for Chi-squared and Mann-Whitney U-test (time variables); MACE, major adverse cardiovascular event; * $p < 0.05$. Time variables are expressed as the median [P25; P75].

The comorbidity network for new users of lipid-lowering drugs is shown in Figure 1. Red indicates diseases related to CVD or CV risk factors, such as diabetes or hypertension. All other diseases are shown in blue. Diagnoses of chronic ischemic heart disease and acute myocardial infarction co-occurred 17.6 times more often than expected by chance, and were also associated with long-term drug therapy. Among the other diseases recorded, the strongest association was observed for hypertensive chronic kidney disease and chronic kidney disease (which co-occurred 75.7 times more often than expected by chance).

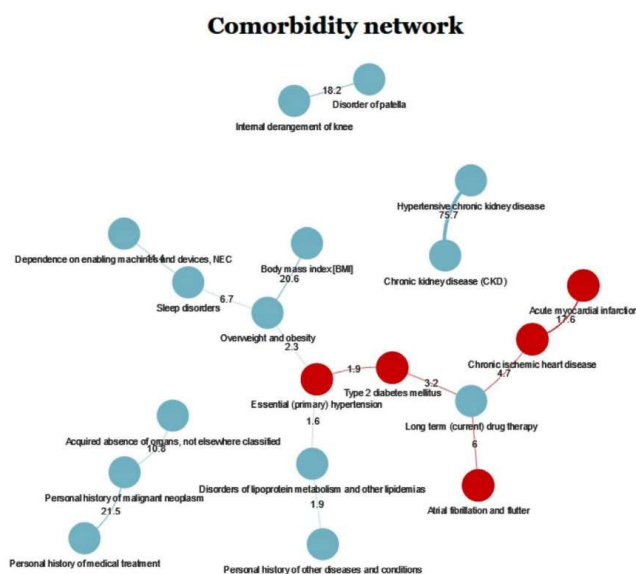


Figure 1. Comorbidity network for new male users of lipid-lowering drugs. Nodes represent diagnoses (in red: cardiovascular diseases or cardiovascular risk factors). Lines are the relationship between diagnoses. The magnitude between diagnoses indicates the number of times that two diagnoses co-occur in the sample, after discarding all pairs of diagnoses that only appear once.

Figure 2 shows the comorbidity networks for persistent and nonpersistent new users of lipid-lowering drugs for primary CVD prevention. The number of co-occurring diagnoses was higher for nonpersistent than persistent users. Among nonpersistent users there was a high probability of comorbid chronic kidney disease and hypertensive kidney disease (these diagnoses co-occurred 51.9 times more often than expected by chance) and comorbid chronic ischemic heart disease and acute myocardial infarction (co-occurred 15.4 times more often than expected by chance). We also observed a significant association between hypertension and lipid metabolism disorders. By contrast, among persistent users the only diseases for which a significant association was observed were hypertension and lipid metabolism disorders (co-occurred 1.6 times more often than expected by chance).

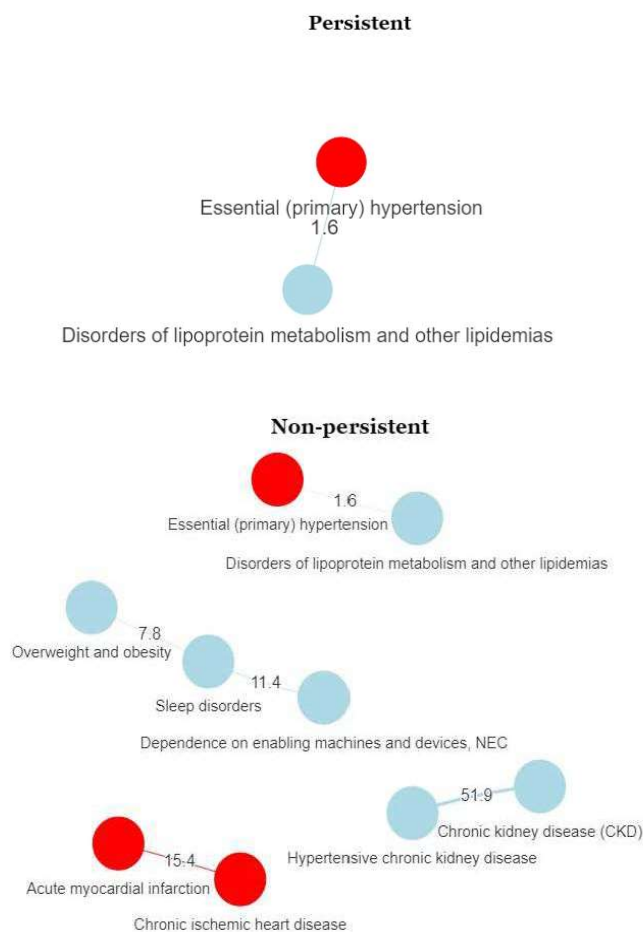


Figure 2. Comorbidity network for new male users of lipid-lowering drugs: persistent versus nonpersistent users. Nodes represent diagnoses (in red: cardiovascular diseases or cardiovascular risk factors). Lines are the relationship between diagnoses. The magnitude between diagnoses indicates the number of times that two diagnoses co-occur in the sample, after discarding all pairs of diagnoses that only appear once.

Comorbidity networks stratified according to SCORE values are provided in Supplemental Material S1. Table 3 and Figure 3 show the results of the multivariate analyses. Table 3 shows the risk of all-cause hospitalization, CVD events, MACE, and death among nonpersistent users, compared with persistent users and adjusted by SCORE value. After adjusting by SCORE, nonpersistent users had a higher risk of all-cause hospitalization, CVD events, and MACE than persistent users. Although none of these differences were statistically significant, the difference between groups in the risk of all-cause hospitalization approached significance ($p = 0.060$). Higher SCORE values were associated with a higher probability of hospitalization, CVD events, MACE, and mortality.

Table 3. Persistence with lipid-lowering treatment and risk of hospitalization, cardiovascular event, major adverse cardiovascular event (MACE), and death in men. Logistic regression analyses (crude and adjusted by SCORE value).

	Hospitalization				Cardiovascular Event				Major Adverse Cardiovascular Event				Death			
	Crude OR (CI95%)	<i>p</i>	Adjusted OR (CI95%)	<i>p</i>	Crude OR (CI95%)	<i>p</i>	Adjusted OR (CI95%)	<i>p</i>	Crude OR (CI95%)	<i>p</i>	Adjusted OR (CI95%)	<i>p</i>	Crude OR (CI95%)	<i>p</i>	Adjusted OR (CI95%)	<i>p</i>
Persistent	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Non-persistent	1.17 (0.94–1.46)	0.172	1.25 (0.99–1.57)	0.060	1.31 (0.78–2.27)	0.324	1.38 (0.81–2.44)	0.251	1.43 (0.64–3.50)	0.405	1.70 (0.73–4.40)	0.241	0.85 (0.43–1.75)	0.656	0.90 (0.45–1.86)	0.777
SCORE			1.07 (1.01–1.13)	0.017 *			1.21 (1.10–1.32)	<0.001 *			1.15 (0.98–1.32)	0.055			1.24 (1.10–1.38)	<0.001 *

OR, odds ratios; CI95%, 95% confidence interval; Ref., reference category; SCORE, European Systematic Coronary Risk Evaluation value for low CVD countries; * *p* < 0.05. Crude OR, OR for persistence; Adjusted OR, adjusted by SCORE value.

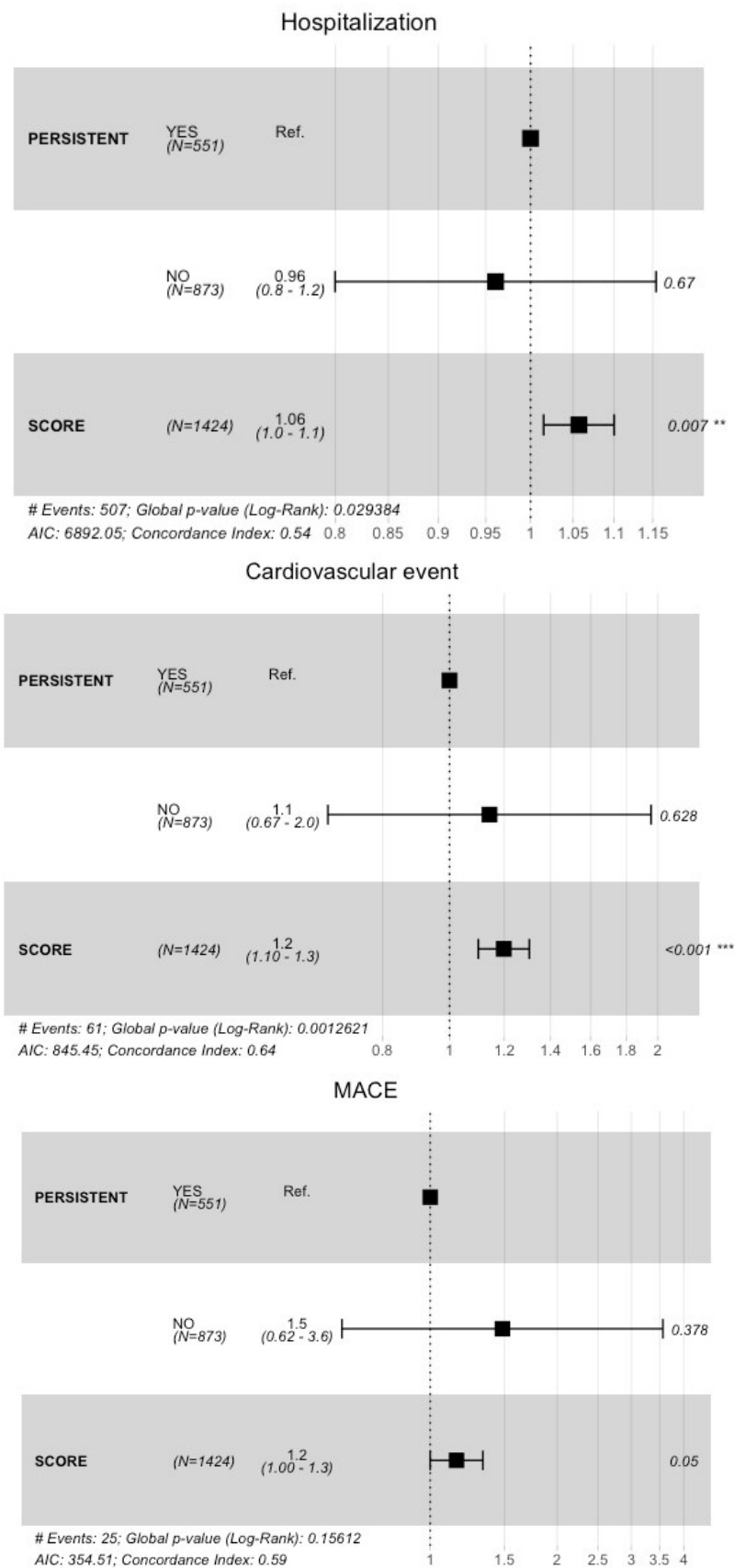


Figure 3. Cont.

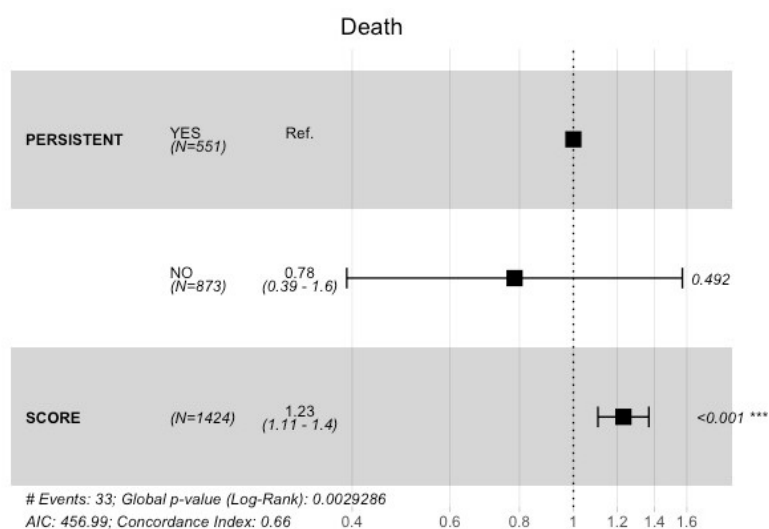


Figure 3. Persistence with lipid-lowering treatment and time to hospitalization, cardiovascular event, major adverse cardiovascular event (MACE), and death in men. Cox regression analyses adjusted by SCORE value.

Results shown in Figure 3 were similar to those in Table 3. The highest risk during the follow-up for the nonpersistent group, compared with persistent users, was observed for MACE (HR, 1.5; CI95%, 0.6–3.6), although this difference was not significant.

4. Discussion

In our population of new users of lipid-lowering drugs for primary prevention of CVD, only 38.7% were persistent with treatment. Persistent and nonpersistent subjects had a similar profile, although we observed significant differences between groups regarding age, smoking status, and glycemia, and a slightly higher SCORE value in persistent users. The frequency of all-cause hospitalization, CV events, MACE, and death was similar for persistent and nonpersistent users. Regarding the time to hospitalization, it was significantly higher in non-persistent. As we are considering any cause of hospitalization, we cannot associate it to treatment. Nonetheless, comorbidity network analysis revealed a higher number of co-occurred diagnoses in nonpersistent users than persistent users. We observed a strong association between CVD and CV risk factors such as hypertension or diabetes. Finally, the adjusted regression analyses revealed a protective effect of treatment persistence for MACE, although this effect was not statistically significant. A higher SCORE value was a risk factor for all the results analysed.

As we reported in a previous study [17], the prevalence of CVD risk factors in the AWHs cohort is high. We observed a similarly high prevalence in the new users of lipid-lowering drugs included in our study. Persistence with lipid-lowering drugs for primary prevention of CVD was low, albeit similar to that reported in other observational studies [18]. This is an important public health problem, as persistence with lipid-lowering drugs is associated with reductions in cardiovascular events and mortality [18]. In this sense, real-world studies provide a good evidence to reflect the true persistence with pharmacological treatments. Multiple factors appear to influence persistence with these drugs, including sociodemographic characteristics, medical history, and healthcare utilization [19]. A previous study of the persistence with lipid-lowering drugs in the AWHs cohort [7] identified the low age of the population as a key contributing factor to poor persistence. In the present study, there were differences between persistent and nonpersistent users in age, which was also higher in persistent users, and SCORE value, which was significantly higher in the persistent group. Other study conducted in a population of newly treated middle-aged individuals with dyslipidaemia reported that subjects with other CV risk factors such as diabetes or hypertension were the most likely to persist with statin

therapy [20]. This finding could help explain why individuals with a high risk of CVD are more persistent to treatment.

To the best of our knowledge, this is the first study to perform a comorbidity network analysis of patients treated with lipid-lowering drugs. This analytical approach provides us with a broader perspective of the clinical profile of individual patients, who may have multiple comorbid diseases or conditions. Comorbidity network analysis is a novel approach to the study of differences in morbidity between groups (in this case persistent versus nonpersistent patients) [21,22]. Our comorbidity networks revealed an association between dyslipidaemia and hypertension for the entire study population (i.e., for both persistent and nonpersistent users). This association is well documented in the literature [23]. We also observed several interesting associations for illnesses other than CVD. CV risk factors have been associated with airflow obstruction [24], and this association was observed for the entire group studied and for the nonpersistent group. A study conducted in the UK reported high rates of CVD among individuals who also had malignancies [21]. The researchers found that some of these co-occurrences could be attributed to lifestyle factors. Although we observed no association between malignancies and CVD in our study population, malignancies were more frequent than can be explained by chance in the entire dyslipidaemia cohort, supporting this hypothesis. Finally, we observed differences in comorbidity between persistent and nonpersistent subjects. Comorbidities were more prevalent in nonpersistent patients. This fact could be explained as a consequence of non-persistence, but also as a cause, because patients with a high number of diseases tend to reduce drugs to the minimum necessary number. The strong association observed between chronic kidney disease and hypertensive kidney disease in non-persistent deserves further research, as it could be related to adverse effects or to other coprescriptions, which could be also the reason of non-persistence. The most important difference between groups related to concurrent diagnoses of chronic ischemic heart disease and acute myocardial infarction; this combination of diagnoses was only detected in nonpersistent patients, and may be explained by the poorer management of cholesterol levels in this group. Nonetheless, this result should be interpreted cautiously.

Although the crude and the adjusted regression analyses revealed a protective effect of treatment persistence against all-cause hospitalization, CV events, and MACE, this effect was nonsignificant in all cases. The failure of drugs to reduce all-cause mortality in primary prevention contexts has been associated with the low risk of death in the corresponding user populations [25]. Supporting this hypothesis, the median SCORE value for our entire study population was 2.1, indicating a low risk of death by CVD. Despite these low SCORE values, we found that higher SCORE values were associated with a greater risk of all-cause hospitalization, CV events, MACE, and death, validating our results.

Although many randomized clinical trials have demonstrated an association between lipid-lowering drug use and reductions in CVD [25], observational studies investigating this association in primary prevention and in low-risk patients are scarce. In one such observational study comparing current users vs. never users, Danaei et al. [26] reported potential benefit effects of statin therapy for primary prevention of coronary heart disease.

In the present study, we compared persistent versus nonpersistent subjects. This approach may have diminished the protective effect observed when comparing users and never users. Using real-life data Shalev et al. [27] evaluated the effect of persistence with statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol (LDL) levels. The authors observed a strong association between persistence and decreased LDL levels in both primary and secondary prevention contexts, and proposed that this effect was in agreement with the efficacy of statins reported in randomized clinical trials. Finally, a meta-analysis of observational studies analysing statin effectiveness in primary prevention [28] found that the most adherent users had 22% fewer CVD events than the least adherent. This effect was even stronger in our study population, in which nonpersistent users had a 38% higher risk of CVD than persistent users, although our results were not statistically significant.

Our study has some limitations, mainly related to the data sources used. New users were classified as persistent or nonpersistent based on information available in the Farmasalud database. Farmasalud collects

information on drugs dispensed through the public healthcare system. Although some dispensations may not be included, it is thought to cover approximately 98.5% of the population. Some information is not available in Farmasalud, such as indication or treatment regimen, so we could not estimate treatment intensity. Also, our analysis is based on the assumption that drug purchasing equates to drug consumption, which is not necessarily true. Nonetheless, pharmacy records provide an easy and affordable way to estimate persistence in a real-world context [29]. Also, we do not know the causes of no persistence, so they could be related to adverse events or a medical decision. Information related with behaviours, such as diet or exercise, or genetics, was not available for all the subjects included. That is the reason why we could not consider it. Limitations associated with the use of comorbidity networks should also be considered. We selected all diagnoses (principal and secondary) at hospital discharge after beginning lipid-lowering treatment. Nonetheless, some of these diseases may have been established before users began treatment, as sometimes secondary diagnoses are used to collect relevant clinical antecedents. Because we cannot rule out the possibility that some of these conditions were already present when the patient began treatment, the observed association between treatment use and comorbidity should be interpreted with caution. Other limitations include the small sample size of the nonpersistent group, which complicated detection of statistically significant associations between diagnoses in this group. The lack of significant differences may also be associated with the young age of the new lipid-lowering drug users (median age, 52 years). Also, the low number of CV events identified and the median duration of follow-up (2136 days; Percentile 25, 1498; Percentile 75, 2505) was insufficient to detect statistically significant differences between groups. There were only 33 deaths in the cohort during the follow-up. The most frequent cause of death was lung cancer (9 deaths). Only 7 people died because of CVD in our study population, 4 in the persistent group and 3 in the nonpersistent group. For this reason, we could not analyse deaths by CVD.

This study also has several important strengths. First, by availing of data collected for the AWHs cohort we were able to analyse data from different sources (clinical and administrative), providing a broader perspective on CVD primary prevention. Second, we used hospital discharge records (the CMBD database) to identify CVD and other diagnoses. This data source has proven to be a useful tool to provide quality information in the field of CVD [30,31]. Third, our analysis was limited to incident users of lipid-lowering treatment, thereby diminishing differences between our results and those of randomized clinical trials [8]. Finally, although observational studies are affected by certain biases, they overcome several of the limitations associated with randomized clinical trials, including the short observation time and the lack of external validity [32].

5. Conclusions

Treatment persistence was low in our population of new users of lipid-lowering drugs. We observed a high number of comorbid conditions coinciding with CV diseases, particularly among nonpersistent patients. This morbidity profile should be considered in order to improve patient management. Although treatment persistence had a protective effect, especially against the development of MACE, these results were not statistically significant. Further observational studies will be necessary to evaluate the real-world effectiveness of lipid-lowering drugs while taking into account patterns of use.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/1660-4601/17/20/7653/s1>, Comorbidity networks stratified by SCORE value (Figure).

Author Contributions: S.M., M.J.R. and I.A.-P. designed the work. S.M., M.J.R., L.M. and I.A.-P. contributed to the analyses. S.M., M.J.R., I.A.-P., J.A.C., M.L.-L., A.C. and J.M.A.-D. interpreted the data. I.A.-P. drafted the manuscript. All the authors reviewed the manuscript and gave their final approval and agrees to be personally accountable for the author's own contributions and for ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study received external funding from the Proyecto del Fondo de Investigación Sanitaria, the Instituto de Salud Carlos III, and the European Fund for Regional Development (FEDER) (PI17/01704).

Acknowledgments: The authors thank the study participants, doctors and health-care professionals at the Opel factory, Zaragoza, as well as the AWHs technical staff for their participation and work.

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

References

1. Lewington, S.; Whitlock, G.; Clarke, R.; Sherliker, P.; Emberson, J.; Halsey, J.; Qizilbash, N.; Peto, R.; Collins, R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet* **2007**, *370*, 1829–1839. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Perk, J.; De Backer, G.; Gohlke, H.; Graham, I.; Reiner, Z.; Verschuren, M.; Albus, C.; Benlian, P.; Boysen, G.; Cifkova, R.; et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice constituted by re. *Eur. Heart J.* **2012**, *33*, 1635–1701. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Stewart, J.; Manmathan, G.; Wilkinson, P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovasc. Dis.* **2017**, *6*, 204800401668721. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Kazi, D.S.; Penko, J.M.; Bibbins-Domingo, K. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Review of Evidence and Recommendations for Clinical Practice. *Med. Clin. N. Am.* **2017**, *101*, 689–699. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Taylor, F.C.; Ward, K.; Moore, T.H.; Burke, M.; Smith, G.D.; Casas, J.-P.; Ebrahim, S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*; Taylor, F., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 2011. [[CrossRef](#)]
6. Avorn, J.; Monette, J.; Lacour, A.; Bohn, R.L.; Monane, M.; Mogun, H.; LeLorier, J. Persistence of use of lipid-lowering medications: A cross-national study. *J. Am. Med. Assoc.* **1998**, *279*, 1458–1462. [[CrossRef](#)]
7. Malo, S.; Aguilar-Palacio, I.; Feja, C.; Menditto, E.; Lallana, M.J.; Andrade, E.; Casasnovas, J.A.; Rabanaque, M.J. Persistence With Statins in Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Findings From a Cohort of Spanish Workers. *Rev. Esp. Cardiol.* **2016**. [[CrossRef](#)]
8. Danaei, G.; Tavakkoli, M.; Herná, M.A. Systematic Reviews and Meta-and Pooled Analyses Bias in Observational Studies of Prevalent Users: Lessons for Comparative Effectiveness Research From a Meta-Analysis of Statins. *Am. J. Epidemiol.* **2012**, *175*, 250–262. [[CrossRef](#)]
9. Simpson, R.J.; Mendys, P. The effects of adherence and persistence on clinical outcomes in patients treated with statins: A systematic review. *J. Clin. Lipidol.* **2010**, *4*, 462–471. [[CrossRef](#)]
10. Menditto, E.; Cahir, C.; Aza-Pascual-Salcedo, M.; Bruzzese, D.; Poblador-Plou, B.; Malo, S.; Costa, E.; Rubio, F.G.; Miguel, A.G.; Orlando, V.; et al. Adherence to chronic medication in older populations: Application of a common protocol among three european cohorts. *Patient Prefer. Adherence* **2018**. [[CrossRef](#)]
11. Van Ganse, E.; Souchet, T.; Laforest, L.; Moulin, P.; Bertrand, M.; Le Jeune, P.; Chretien, S.; Yin, D.; Alemao, E.; De Pourville, G. Long-term achievement of the therapeutic objectives of lipid-lowering agents in primary prevention patients and cardiovascular outcomes: An observational study. *Atherosclerosis* **2006**, *185*, 58–64. [[CrossRef](#)]
12. Casasnovas, J.A.; Alcaide, V.; Civeira, F.; Guallar, E.; Ibanez, B.; Jimenez-Borreguero, L.J.; Laclaustra, M.; León, M.; Peñalvo, J.L.; Ordovás, J.M.; et al. Aragon workers' health study—Design and cohort description. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2012**, *12*, 45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. WHO. *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*; WHOCC—ATC/DDD Index; WHO: Geneva, Switzerland, 2020. [[CrossRef](#)]
14. Friedewald, W.T.; Levy, R.I.; Fredrickson, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* **1972**, *18*, 499–502. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Malo, S.; Aguilar-Palacio, I.; Feja, C.; Lallana, M.J.; Rabanaque, M.J.; Armesto, J.; Menditto, E. Different approaches to the assessment of adherence and persistence with cardiovascular-disease preventive medications. *Curr. Med. Res. Opin.* **2017**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Divo, M.J.; Casanova, C.; Marin, J.M.; Pinto-Plata, V.M.; de-Torres, J.P.; Zulueta, J.J.; Cabrera, C.; Zagaceta, J.; Sanchez-Salcedo, P.; Berto, J.; et al. COPD comorbidities network. *Eur. Respir. J.* **2015**, *46*, 591–592. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Aguilar-Palacio, I.; Malo, S.; Feja, C.; Lallana, M.; León-Latre, M.; Casasnovas, J.A.; Rabanaque, M.; Guallar, E. Risk factors control for primary prevention of cardiovascular disease in men: Evidence from the Aragon Workers Health Study (AWHS). *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0193541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

18. Deshpande, S.; Quek, R.G.W.; Forbes, C.; De Kock, S.; Kleijnen, J.; Gandra, S.R.; Simpson, R.J., Jr. A systematic review to assess adherence and persistence with statins. *Curr. Med. Res. Opin.* **2017**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Mann, D.M.; Woodward, M.; Muntner, P.; Falzon, L.; Kronish, I. Predictors of nonadherence to statins: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Pharmacother.* **2010**, *44*, 1410–1421. [[CrossRef](#)]
20. Perreault, S.; Blais, L.; Lamarre, D.; Dragomir, A.; Berbiche, D.; LaLonde, L.; Laurier, C.; St-Maurice, F.; Collin, J. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients for primary and secondary prevention. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2005**, *59*, 564–573. [[CrossRef](#)]
21. Duarte, C.W.; Lindner, V.; Francis, S.A.; Schoormans, D. Visualization of Cancer and Cardiovascular Disease Co-Occurrence With Network Methods. *JCO Clin. Cancer Inform.* **2017**, 1–12. [[CrossRef](#)]
22. Khan, A.; Uddin, S.; Srinivasan, U. Comorbidity network for chronic disease: A novel approach to understand type 2 diabetes progression. *Int. J. Med. Inform.* **2018**, *115*, 1–9. [[CrossRef](#)]
23. Nguyen, N.T.; Magno, C.P.; Lane, K.T.; Hinojosa, M.W.; Lane, J.S. Association of Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Metabolic Syndrome with Obesity: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J. Am. Coll. Surg.* **2008**, *207*, 928–934. [[CrossRef](#)]
24. Triest, F.J.J.; Studnicka, M.; Franssen, F.M.; Vollmer, W.M.; Lamprecht, B.; Wouters, E.F.; Burney, P.G.J.; Vanfleteren, L.E. Airflow Obstruction and Cardio-metabolic Comorbidities. *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* **2019**, *16*, 109–117. [[CrossRef](#)]
25. Pignone, M.; Phillips, C.; Mulrow, C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: Meta-analysis of randomised trials. *Br. Med. J.* **2000**, *321*, 983–986. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Danaei, G.; Rodríguez, L.A.G.; Canero, O.F.; Logan, R.; Hernán, M.A. Observational data for comparative effectiveness research: An emulation of randomised trials of statins and primary prevention of coronary heart disease. *Stat. Methods Med. Res.* **2013**, *22*, 70–96. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Shalev, V.; Goldshtein, I.; Halpern, Y.; Chodick, G. Association between persistence with statin therapy and reduction in low-density lipoprotein cholesterol level: Analysis of real-life data from community settings. *Pharmacotherapy* **2014**, *34*, 1–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Martin-Ruiz, E.; Olry-de-Labry-Lima, A.; Ocaña-Riola, R.; Epstein, D. Systematic Review of the Effect of Adherence to Statin Treatment on Critical Cardiovascular Events and Mortality in Primary Prevention. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* **2018**, *23*, 200–215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Kardas, P.; Aguilar-Palacio, I.; Almada, M.; Cahir, C.; Costa, E.; Giardini, A.; Malo, S.; Mesquida, M.M.; Menditto, E.; Midão, L.; et al. The Need to Develop Standard Measures of Patient Adherence for Big Data: Viewpoint. *J. Med. Internet Res.* **2020**. [[CrossRef](#)]
30. Hernández Medrano, I.; Guillán, M.; Masjuan, J.; Alonso Cánovas, A.; Gogorcena, M.A. Fiabilidad del conjunto mínimo básico de datos en el diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular. *Neurología* **2017**, *32*, 74–80. [[CrossRef](#)]
31. Bernal, J.L.; Barrabés, J.A.; Iñiguez, A.; Fernández-Ortiz, A.; Fernández-Pérez, C.; Bardají, A.; Elola, F.J. Clinical and Administrative Data on the Research of Acute Coronary Syndrome in Spain. Minimum Basic Data Set Validity. *Rev. Española Cardiol. English Ed.* **2019**, *72*, 56–62. [[CrossRef](#)]
32. Suissa, S.; Garbe, E. Primer: Administrative health databases in observational studies of drug effects—Advantages and disadvantages. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* **2007**, *3*, 725–732. [[CrossRef](#)]

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 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/>).

4.4 Trabajo 4

Chaure Pardos A, Aguilar- Palacio I, Rabanaque MJ, Lallana MJ, Maldonado L, Castel-Feced S, Libroero J, Casasnovas JA, Malo S. Effectiveness of Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Low- and Medium-Risk Males: A Causal Inference Approach with Observational Data. J Pers Med. 2022;12(5):658.









Aunque la eficacia de los hipolipemiantes para la prevención primaria de ECV se ha demostrado en varios ECA, es difícil valorar la efectividad de los mismos en términos absolutos, ya que esta depende del riesgo de la población en la que se aplique. En este contexto, hemos analizado la efectividad del tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la ECV en pacientes de riesgo bajo y medio. Para evitar los posibles sesgos de selección derivados de la naturaleza observacional del estudio, recurrimos a un diseño que trata de emular sucesivos “ensayos diana”. Además, como la efectividad absoluta puede variar según el riesgo basal de los sujetos tratados, realizamos los análisis sobre dos pseudopoblaciones con distinto riesgo de ECV.

Usando los datos de la cohorte AWHs estimamos la efectividad del tratamiento con estatinas en personas de bajo y medio riesgo mediante la emulación de un ECA hipotético que comparaba los iniciadores de estatinas con los no iniciadores de estatinas. Se utilizaron dos enfoques para ajustar los posibles factores de confusión: emparejamiento (representativo de los sujetos tratados) y ponderación de probabilidad inversa en modelos estructurales marginales (representativo de los sujetos de toda la población seleccionada). Las estimaciones de efectividad se obtuvieron mediante análisis por intención de tratar y por protocolo.

Entre nuestros principales resultados se observa que el tratamiento con estatinas aplicado a una población con riesgo de ECV bajo y medio conseguiría evitar 2 eventos por cada 1000 sujetos tratados durante 5 años. Esta cifra podría aumentar hasta 17 eventos si el tratamiento se aplicase a sujetos con un mayor riesgo cardiovascular y con una adherencia óptima. Con estos resultados, la indicación de tratamiento con estatinas en pacientes con riesgo bajo o medio de ECV parece ineficiente, aunque mejora con la adherencia y en sujetos con mayor riesgo.

Article

Effectiveness of Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Low- and Medium-Risk Males: A Causal Inference Approach with Observational Data

Armando Chaure-Pardos^{1,2,3}, Isabel Aguilar-Palacio^{2,3,4,*} , M^a José Rabanaque^{2,3,4} , M^a Jesús Lallana^{2,3,5} , Lina Maldonado^{2,3,6} , Sara Castel-Feced^{2,3,4} , Julián Librero⁷ , José Antonio Casasnovas^{2,8}  and Sara Malo^{2,3,4} 

¹ Directorate of Public Health, Government of Aragón, 50017 Zaragoza, Spain; achaure@salud.aragon.es

² Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), 50009 Zaragoza, Spain; rabanake@unizar.es (M.J.R.); mjllallana@salud.aragon.es (M.J.L.); lmguaje@unizar.es (L.M.); scastelf@unizar.es (S.C.-F.); jacasas@unizar.es (J.A.C.); smalo@unizar.es (S.M.)

³ Grupo de Investigación en Servicios Sanitarios de Aragón (GRISSA), 50009 Zaragoza, Spain

⁴ Preventive Medicine and Public Health Department, University of Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain

⁵ Primary Health Care, Servicio Aragonés de Salud, 50017 Zaragoza, Spain

⁶ Department of Economic Structure, Economic History and Public Economics, University of Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain

⁷ Unidad de Metodología, Navarrabiomed, Hospital Universitario de Navarra (HUN), Universidad Pública de Navarra (UPNA), IdiSNA, 31008 Pamplona, Spain; julian.librero.lopez@navarra.es

⁸ Department of Medicine, Psychiatry and Dermatology, University of Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain

* Correspondence: iaguilar@unizar.es



Citation: Chaure-Pardos, A.; Aguilar-Palacio, I.; Rabanaque, M.J.; Lallana, M.J.; Maldonado, L.; Castel-Feced, S.; Librero, J.; Casasnovas, J.A.; Malo, S. Effectiveness of Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Low- and Medium-Risk Males: A Causal Inference Approach with Observational Data. *J. Pers. Med.* **2022**, *12*, 658. <https://doi.org/10.3390/jpm12050658>

Academic Editor: Oscar Campuzano

Received: 8 February 2022

Accepted: 15 April 2022

Published: 20 April 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: In this study, we analyzed the effectiveness of statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease (CVD) in low- and medium-risk patients. Using observational data, we estimated effectiveness by emulating a hypothetical randomized clinical trial comparing statin initiators with statin non-initiators. Two approaches were used to adjust for potential confounding factors: matching and inverse probability weighting in marginal structural models. The estimates of effectiveness were obtained by intention-to-treat and per-protocol analysis. The intention-to-treat analysis revealed an absolute risk reduction of 7.2 (95% confidence interval (CI95%), −6.6–21.0) events per 1000 subjects treated for 5 years in the matched design, and 2.2 (CI95%, −3.9–8.2) in the marginal structural model. The per-protocol analysis revealed an absolute risk reduction of 16.7 (CI95%, −3.0–36) events per 1000 subjects treated for 5 years in the matched design and 5.8 (CI95%, 0.3–11.4) in the marginal structural model. The indication for statin treatment for primary prevention in individuals with low and medium cardiovascular risk appears to be inefficient, but improves with better adherence and in subjects with higher risk.

Keywords: cardiovascular diseases; prevention and control; hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; comparative effectiveness

1. Introduction

Multiple randomized clinical trials (RCTs) have shown that lipid-lowering statins are effective in reducing cardiovascular disease (CVD) morbidity and mortality in individuals with high risk of CVD [1]. Several secondary analyses of RCT data have shown similar relative efficacy in low- and medium-risk individuals [2–4]. However, it is difficult to quantify the effect of statins in absolute terms as this is largely dependent on the characteristics and the baseline risk level of the population studied.

Moreover, RCTs are usually carried out in controlled settings, where the population is carefully selected and subjects are closely followed. These conditions, which are ideal for demonstrating the efficacy of a drug, do not allow us to measure the effectiveness of a

drug in real-world conditions. Observational studies that emulate a “target trial” can be used to overcome this limitation, and can provide estimators that are as valid as those of RCTs [5–7], with the added advantage of studying a population in the context of real-world clinical practice.

However, non-experimental studies have some limitations. It should be noted that in routine practice, not all individuals with low or medium CVD risk have an indication for statin therapy [8]. Therefore, it is difficult to evaluate the effectiveness of statins in a population with these characteristics using observational data, since certain risk profiles (e.g., very low CVD risk) will be very scarce or entirely absent from the study group. In other words, certain individuals, owing to their baseline characteristics, will have zero or very low probability of receiving the treatment. The absence of a non-zero probability of being assigned to one of the treatment levels indicates that the positivity condition is not fulfilled, and therefore the results obtained may be biased [9]. To avoid this, various statistical techniques such as matching or sample restriction can be used to eliminate subjects with extreme values for key covariates. However, the application of these approaches implies creating different populations, which can lead to distinct outcomes in terms of absolute risk reduction, and can therefore complicate the comparability of the results.

Our objective was to analyze the effectiveness of statin therapy for primary prevention of CVD in low- and medium-risk patients by applying a target trial emulation design and comparing the results of distinct analytical approaches.

2. Materials and Methods

We conducted an observational study that emulated the design of several successive clinical trials, as proposed by Hernán et al. [5,10,11], in subjects undergoing treatment between July 2010 and June 2019.

Observational data from the Aragon Workers Health Study (AWHS) cohort [12] were used. The AWHS is a prospective study designed to evaluate the evolution of CVD risk factors and their association with subclinical atherosclerosis in a cohort of 5650 middle-aged workers at an automobile factory in Spain. Follow-up began in 2009 and continues today.

2.1. Study Population

In each “trial”, the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) [13] was performed for each subject and their cardiovascular risk was calculated according to current European guidelines [8], on the trial start date. After calculating this risk, which combines the SCORE with cholesterol and blood pressure levels, and with history of CVD, diabetes mellitus, and chronic kidney disease, only subjects with low or medium CVD risk, according to the guidelines, were included. Furthermore, in order to only include subjects who were candidates to begin treatment for primary prevention, the following exclusion criteria were applied: (i) subjects who received a statin prescription during the 6 months preceding the trial start date; (ii) subjects with less than 6 months of follow-up; and (iii) subjects who experienced a CVD event at some point prior to the start of the trial. To ensure data quality and to control for confounding factors, subjects for whom there were no data available on tobacco use, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), or blood glucose in the previous 12 months were excluded.

2.2. Data Sources

Information on pharmaceutical dispensing was obtained from the Aragon pharmaceutical consumption information system. Events were identified using the administrative database of the Minimum Basic Data Set (MBDS), which codes hospital discharges, and the Aragón hospital emergency information system. Data on the number of visits to primary care were obtained from the Aragon primary care information system. The remaining clinical and analytical variables necessary to calculate CVD risk and to control for confusion

were obtained from AWHs databases. Mortality data were obtained from the Spanish National Mortality Registry.

2.3. Variables Used

The studied drugs were identified using Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) codes, as proposed by the World Health Organization in its ATC/DDD Index 2021. ATC codes corresponding to statin therapy were as follows: C10AA (hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors); C10BA (combinations of various lipid modifying agents); and C10BX (lipid modifying agents in combination with other drugs). Statin prescriptions filled on a monthly basis at a pharmacy during the study period were recorded. Patients were considered to have stopped using statins when at least 2 months passed without filling a prescription at a pharmacy.

The first diagnoses of major adverse cardiovascular events (MACE) in the emergency department or upon admission to hospital were considered main events, as well as deaths in which a MACE was the cause of death. To assess the effectiveness of statins in preventing cardiovascular events, a conservative definition of MACE was chosen [14]. Thus, the ICD codes used to identify MACE were I21 and I22 (acute myocardial infarction) for coronary artery disease and I60–I63 (nontraumatic intracranial hemorrhage and cerebral infarction) for CVD.

Information on the following covariates was collected: (i) age at the beginning of the study; (ii) number of visits to primary care in the 6 months prior to MACE; (iii) smoking, divided into 3 categories (smoker, non-smoker, and ex-smoker); (iv) BMI; (v) LDL-C levels; (vi) HDL-C levels; and (vii) blood glucose levels. For each of these covariates each patient was assigned the value recorded prior and closest to the trial start date. LDL cholesterol was calculated using the Friedewald formula [15].

2.4. Analyses

Applying the aforementioned selection and exclusion criteria, a clinical trial was emulated for each month between July 2010 and June 2019. The unit of analysis was “subject-trial”, since each subject could participate in more than one trial throughout the follow-up period.

For the selected subjects, two groups were established depending on treatment status during the month the trial began: “initiators” and “non-initiators”. “Initiators” were subjects who began statin treatment during the month the trial began. “Non-initiators” were those who were not receiving statin therapy during the month of study initiation.

Patient follow-up depended on the analysis performed (intention-to-treat or per-protocol analysis). In the intention-to-treat analysis, each patient was followed until the onset of the main event, death, or loss to follow-up, whichever occurred first. In this analysis, each patient remained in the group to which they were assigned at the beginning, regardless of whether they discontinued treatment (in the case of “initiators”) or started it (in the case of “non-initiators”). In the per-protocol analysis, each patient was followed until the onset of the main event, death, loss to follow-up, or deviation from assigned treatment, whichever occurred first. Therefore, in this analysis, “initiators” were censored when they stopped statin treatment and “non-initiators” were censored when they started statin treatment. In all analyses, the first diagnosis of MACE in an emergency episode or upon hospital admission was considered the main event.

To ensure compliance with the positivity condition (i.e., that all subjects had some probability of receiving or not receiving treatment), two distinct approaches were used. The first was matched analysis, whereby each treated subject was matched with an untreated subject from the same trial with similar values for potential confounding variables. This allowed us to obtain effectiveness estimates for a population resembling that which actually receives statin treatment, since in the sample analyzed both treated and untreated subjects have a similar risk of CVD as the treated group. The second approach consisted of sample restriction, whereby subjects with extreme values for key covariates were eliminated. This

approach allowed us to obtain effectiveness estimates for the global population with low or medium risk, since the resulting pseudo-population had a risk similar to the global risk of the selected population. To this end, subjects with extreme values for confounding quantitative variables were excluded from the analysis. Extreme values were those that exceeded the maximum value in treated subjects $+0.1$ standard deviations and those that were below the minimum value in treated subjects -0.1 standard deviations. Using this restricted sample, a marginal structural analysis was performed, creating a pseudo-population by weighting the subjects according to the inverse probability of receiving the assigned treatment (inverse probability weighting). Figure 1 depicts the sample restriction procedure for the variable LDL-C, and shows the distribution of LDL-C for subject-trials assigned to each treatment arm. LDL-C levels are lower in untreated versus treated subjects, and the minimum values correspond exclusively to untreated subjects.

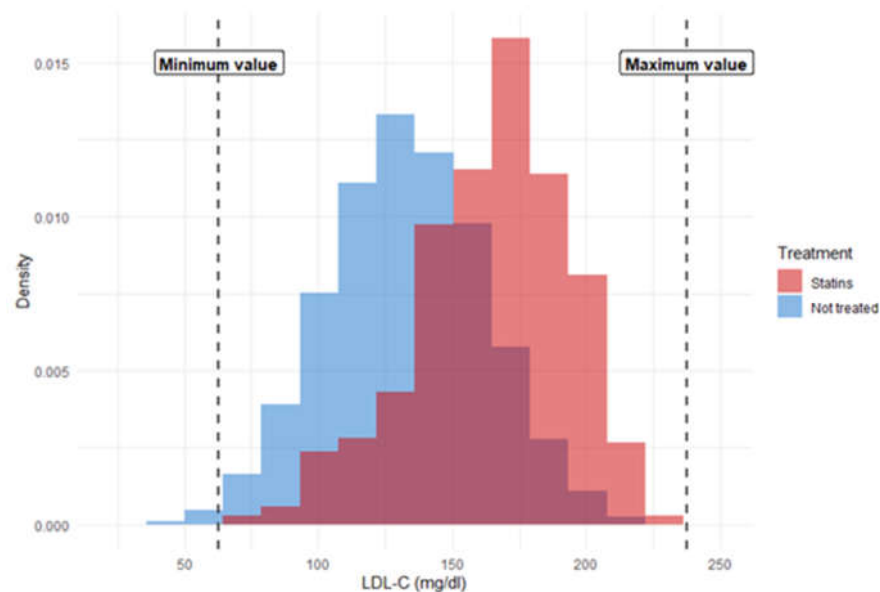


Figure 1. Example of sample restriction for low-density lipoprotein cholesterol.

In the population resulting from the matched analysis and in the restricted pseudo-population resulting from the marginal structural model, we calculated the overall incidence, the incidence per treatment group, the difference in incidence, the number of patients needed to treat (NNT) for 5 years to avoid an event, and the incidence ratio, using both intention-to-treat and per-protocol analyses.

All analyses were performed using R version 4.1.1 (2021, The R Foundation for Statistical Computing).

3. Results

3.1. Intention-to-Treat Analysis

The intention-to-treat analysis included 133,048 subject-trials, corresponding to 4253 subjects. Of these, 473 subject-trials were considered to be treated with statins. Table 1 lists the characteristics of the subject-trials, according to treatment. Table S1 in the Supplementary Materials shows the distribution of subject-trials according the type of statin prescribed.

Table 1. Characteristics of the total subject-trials selected for the study.

	Not Treated N = 132,575	Treated with Statins N = 473	<i>p</i>
Age, mean (SD)	49.0 (9.1)	52.7 (4.6)	<0.01
Visits to PC in the last 6 months, mean (SD)	0.1 (1.2)	0.5 (2.5)	<0.01
BMI, mean (SD)	27.3 (3.5)	28.1 (3.4)	<0.01
SBP, mean (SD)	123.5 (12.8)	125.3 (13.2)	<0.01
LDL-C, mean (SD)	132.9 (29.4)	164.7 (28.3)	<0.01
Tobacco, <i>n</i> (%)			<0.01
Nonsmokers	37,083 (28.0)	105 (22.1)	
Smokers	43,594 (32.9)	155 (32.8)	
Ex-smokers	51,898 (39.1)	213 (45.0)	
HDL-C, mean (SD)	53.2 (11.1)	52.9 (10.7)	0.53
Glucose, mean (SD)	94.5 (10.7)	96.1 (11.7)	<0.01
Follow-up time ^a , mean (SD)	87.5 (19.0)	90.6 (18.2)	<0.01

N, total number of subjects per treatment group; *p*, *p*-value of the Student’s *t*-test or Chi-squared test for the variables Smokers and Ex-smokers; SD, standard deviation; *n*, number of subjects per category; PC, primary care; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol. ^a Months of follow-up in the intention-to-treat analysis.

3.1.1. Matched Analysis

The matched analysis included a total of 946 subject-trials (473 pairs). Their characteristics, listed according to treatment group, are shown in Table 2.

Table 2. Characteristics of the total subject-trials in the matched analysis.

	Not Treated N = 473	Treated with Statins N = 473	<i>p</i>
Age, mean (SD)	52.6 (4.6)	52.7 (4.6)	0.66
Visits to PC in the last 6 months, mean (SD)	0.4 (2.1)	0.5 (2.5)	0.51
BMI, mean (SD)	28.0 (3.1)	28.1 (3.4)	0.82
SBP, mean (SD)	125.2 (12.0)	125.3 (13.2)	0.94
LDL-C, mean (SD)	159.6 (25.7)	164.7 (28.3)	0.04
Tobacco, <i>n</i> (%)			0.96
Nonsmokers	107 (22.6)	105 (22.1)	
Smokers	151 (31.9)	155 (32.8)	
Ex-smokers	215 (45.5)	213 (45.0)	
HDL-C, mean (SD)	53.0 (9.4)	52.9 (10.7)	0.88
Glucose, mean (SD)	95.8 (10.7)	96.1 (11.7)	0.67
Follow-up time ^a , mean (SD)	89.7 (19.2)	90.6 (18.2)	0.47

N, total number of subjects per treatment group; *p*, *p*-value of the Student’s *t*-test or Chi-squared test for the variables Smokers and Ex-smokers; SD, standard deviation; *n*, number of subjects per category; PC, primary care; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol. ^a Months of follow-up in the intention-to-treat analysis.

In total, 25 events occurred over a total follow-up period of 85,310 months (I = 17.6 events per 1000 subjects followed for 5 years). Among treated subjects, there were 10 events in 42,682 months (I = 14.0 per 1000 subjects followed for 5 years) and among untreated subjects, 15 events occurred in 42,448 months (I = 21.2 per 1000 subjects followed for 5 years).

No statistically significant associations were observed. The absolute risk reduction was 7.2 cases per 1000 subjects treated for 5 years (CI95%, −6.6–21.0 per 1000 subjects followed for 5 years), which implies the need to treat 139 patients for 5 years to avoid a cardiovascular event (5-year NNT = 139, CI95%, −152–48). The incidence ratio of treated to untreated individuals was 0.66 (RR = 0.66; CI95%, 0.30–1.47).

3.1.2. Marginal Structural Model

The pseudo-population created for the marginal structural model included 125,198 subject-trials, of which 441 were considered to be treated. Subject characteristics are shown in Table 3.

Table 3. Characteristics of the total subject-trials in the pseudo-population.

	Not Treated N = 124,757	Treated with Statins N = 441	<i>p</i>
Age, mean (SD)	50.1 (7.8)	51.8 (5.9)	<0.01
Visits to PC in the last 6 months, mean (SD)	0.1 (1.1)	0.2 (1.4)	0.79
BMI, mean (SD)	27.5 (3.4)	27.7 (3.3)	0.20
SBP, mean (SD)	123.7 (12.6)	125.1 (13.6)	0.03
LDL-C, mean (SD)	134.9 (28.3)	140.7 (27.8)	<0.01
Tobacco, <i>n</i> (%)			0.93
Nonsmokers	34,920 (28.0)	121 (27.3)	
Smokers	39,197 (31.4)	137 (31.1)	
Ex-smokers	50,640 (40.6)	183 (41.5)	
HDL-C, mean (SD)	53.2 (10.9)	53.2 (11.3)	0.99
Glucose, mean (SD)	94.8 (10.8)	95.1 (11.8)	0.69
Follow-up time ^a , mean (SD)	87.2 (19.1)	88.6 (18.6)	0.10
Follow-up time ^b , mean (SD)	76.04 (28.96)	16.93 (27.43)	<0.01

N, total number of subjects per treatment group; *p*, *p*-value of the Student's *t*-test or Chi-squared test for the variables Smokers and Ex-smokers; SD, standard deviation; *n*, number of subjects per category; PC, primary care; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol. ^a Months of follow-up in the intention-to-treat analysis. ^b Months of follow-up in the per-protocol analysis.

In the pseudo-population, 1498.2 events occurred over a total follow-up period of 10,923,864 months ($I = 8.23$ per 1000 subjects followed for 5 years). In treated subjects, 4.0 events occurred in 39,079.1 months ($I = 6.1$ per 1000 subjects followed for 5 years) and in untreated subjects, 1494.2 events occurred in 10,884,784.7 months ($I = 8.2$ per 1000 subjects followed for 5 years).

No statistically significant associations were observed. The absolute risk reduction was 2.2 cases per 1000 subjects treated for 5 years (CI95%, -3.9 – 8.2 per 1000 subjects followed for 5 years), which implies the need to treat 464 patients for 5 years to avoid a cardiovascular event (5-year NNT = 464; CI95%, -260 – 123). The incidence ratio of treated to untreated individuals was 0.74 (RR = 0.74, CI95%, 0.28–1.98).

3.2. Per-Protocol Analysis

The per-protocol analysis included 133,048 subject-trials, corresponding to 4253 subjects. Of these, 473 subject-trials were considered to be treated with statins.

3.2.1. Matched Analysis

The matched analysis included the same pairs as in the intention-to-treat analysis (473 pairs).

In this analysis, 14 events were recorded in a total of 40,212 months of follow-up ($I = 20.89$ events per 1000 subjects followed for 5 years). In treated subjects, 1 event occurred in 8014 months ($I = 7.5$ per 1000 subjects followed for 5 years), and in untreated subjects 13 events occurred in 32,198 months ($I = 24.2$ per 1000 subjects followed for 5 years).

No statistically significant associations were observed. The absolute risk reduction was 16.7 cases per 1000 subjects treated for 5 years (CI95%, -3.0 – 36.5 per 1000 subjects followed for 5 years), which implies the need to treat 60 patients for 5 years to avoid a cardiovascular event (5-year NNT = 60; CI95%, -336 – 27). The incidence ratio of treated to untreated individuals was 0.31 (RR = 0.31; CI95%, 0.04–2.36)

3.2.2. Marginal Structural Model

The pseudo-population created for the marginal structural model included 125,198 subject-trials, of which 440 were considered treated. The characteristics of the subject-trials are shown in Table 3.

In the pseudo-population, 1076.9 events occurred over a total of 9,494,031 months of follow-up (I = 6.81 per 1000 subjects followed for 5 years). In treated subjects, 0.1 events occurred in 7465.1 months (I = 1.0 per 1000 subjects followed for 5 years), and in untreated subjects 1076.8 events in 9,486,566 months (I = 6.8 per 1000 subjects followed for 5 years)

The absolute risk reduction was 5.8 cases per 1000 subjects treated for 5 years (CI95%, 0.3–11.4 per 1000 subjects followed for 5 years), which implies the need to treat 172 patients for 5 years to avoid a cardiovascular event (5-year NNT = 172; CI95%, 3548–88). The incidence ratio of treated to untreated individuals was 0.15 (RR = 0.15; CI95%, <0.01–38.82). Table 4 summarizes the results obtained.

Table 4. Summary of the results.

Follow-Up	Type of Analysis	ARR (5 Years × 1000 People)	NNT	IR
Intention-to-treat	Matched	7.2 (−6.6–21.0)	139 (−15–48)	0.66 (0.30–1.47)
	Marginal structural	2.2 (−3.9–8.2)	464 (−26–123)	0.74 (0.28–1.98)
Per protocol	Matched	16.7 (−3.0–36.5)	60 (−336–27)	0.31 (0.04–2.36)
	Marginal structural	5.8 (0.3–11.4)	172 (3548–88)	0.15 (<0.01–38.82)

ARR, absolute risk reduction; NNT, number of patients needed to treat for 5 years to avoid an event; IR, incidence ratio.

4. Discussion

Our results suggest a beneficial effect of statin treatment for primary prevention of CVD in subjects with low or medium risk. Our findings indicate that in order to prevent a cardiovascular event, statins should be prescribed for 5 years to between 139 and 464 patients, depending on the level of risk of the population. Assuming adequate adherence by treated patients, statins should be prescribed to 60–172 patients to prevent a cardiovascular event, depending on the level of risk.

The incidence ratio values estimated using an intention-to-treat analysis are similar to those previously reported in the literature. A meta-analysis carried out by the CCT collaborators using individual data from 27 RCTs [2], reported risk ratios of 0.57–0.77 (depending on the event and risk group) for each reduction in LDL-C of 38.61 mg/dl among subjects with low and medium risk of CVD. Furthermore, Danaei et al. [5], using a study design similar to ours, reported a hazard ratio (HR) of 0.89 between initiators and non-initiators in the general population without discriminating by baseline risk, a result comparable to our IR estimates of 0.66 and 0.74. Compared with previous reports [2,5], the results of our per-protocol analysis appear to overestimate the effect of statins. However, it should be noted that our results may be imprecise given the low number of events included in our analysis, together with the short follow-up of treated subjects (subjects that discontinued treatment were censored), which resulted in very high confidence intervals.

On the other hand, the ARR and NNT results are more difficult to compare, as they depend largely on the specific population analyzed. Glynn et al. [3], in their secondary analysis of an RCT, reported a 5-year NNT of 38, which is far from the value of 60 obtained in our matched per-protocol analysis. While the population included in that study had low levels of LDL-C, both mean age and C-reactive protein levels were higher. This may help explain the higher incidences of CVD in their two treatment groups, and the higher ARR despite similar IR and HR values.

The main limitation of our study is the wide confidence intervals of the results obtained. This is due to the low incidence of cardiovascular events in a population categorized as low- or medium-risk, and the low number of subjects who began treatment during the

study period. These differences were exacerbated in the per-protocol analysis due to poor treatment adherence [16,17]. Attempts were made to address these shortcomings by emulating successive trials and using more statistically efficient techniques such as matching. However, our study population of just over 4000 subjects was insufficient to yield more accurate results. Despite this limitation, our estimated incidence ratio values in the intention-to-treat analysis are consistent with those previously reported [2,5], suggesting that the techniques used to avoid confusion proved successful. Therefore, it is reasonable to assume that our estimates of absolute risk reduction in 5 years are also reliable, albeit imprecise.

The marked differences observed between the results of the intention-to-treat and the per-protocol analyses are mainly due to poor statin treatment adherence among treated subjects. In other words, given that the intention-to-treat analysis includes the complete follow-up regardless of adherence and that the per-protocol analysis includes only the follow-up period in which adherence is maintained, the fact that the results are better with “optimal adherence” (i.e., per protocol analysis) than with “suboptimal adherence” (i.e., intention-to-treat analysis) shows the relevance of adherence to the effectiveness of statins. In individuals with low risk of disease, especially in observational studies, poor treatment adherence is expected, since the perceived risk is lower. This poor adherence to statin treatment, which has already been measured in the AWHs population [16,17], results in a treatment persistence of less than 30% at 1 year. By contrast, persistence in RCTs is usually greater than 95% [18]. This should not constitute a problem in the context of the present study, the main objective of which was to evaluate the effectiveness of statin treatment in a real population in real-world conditions. In this sense, our intention-to-treat analysis measures the effectiveness of the medical decision to prescribe, while the per-protocol analysis measures the causal effect of the treatment taken according to the medical prescription.

Another limitation is the possible violation of the positivity condition. To overcome this limitation, we applied two distinct techniques: matching and sample restriction. Because the matched analysis included fewer treated subjects with higher CVD risk, this particular sample had a higher cardiovascular risk than the global population. By contrast, sample restriction yielded a population more similar to the global population, with low and medium cardiovascular risk. Thus, the risk reduction values obtained using the matching approach correspond to the effect obtained with the current prescription system, while those obtained for the pseudo-population (using sample restriction) would better correspond to the effect obtained after treatment of any subject with low or medium CVD risk.

Although our population consisted exclusively of male industrial workers, we believe that our estimators are applicable to the general population, given that our population was selected based on CVD risk profile. Regardless, the inclusion of women, who have a lower risk of CVD, would have rendered the treatment even more ineffective.

Finally, neither of the two approaches resulted in comparable LDL-C levels in the two treatment groups; this parameter was slightly higher in treated subjects. However, if these differences caused confusion, our estimators would underestimate the true effectiveness of statins, since treated subjects would have a higher risk of CVD than untreated subjects. Given that the incidence ratios we obtained were similar to those observed in RCTs [2], such underestimation is unlikely. Additionally, although we know that HBA1c better represents glycemic status, we were forced to use fasting blood glucose as an approximation in our study, since HBA1c was only measured in 30% of blood tests. However, we carried out exploratory analyzes with the subjects who had this information and the results were equivalent to those shown.

Our results suggest that the indication of statin treatment for primary prevention in subjects with low and medium CVD risk is inefficient, given the low adherence observed: all approaches used resulted in high estimated NNT values. The current use of statins in our sample, as represented by the matched analysis, is more efficient than if prescription were extended to all subjects with this cardiovascular profile, as it avoids a greater number

of events for the same number of people treated, and can be improved with adequate treatment adherence. It is advisable to take into account these results and those of other similar studies when including specific treatment recommendations in clinical practice guidelines, and to emphasize the need to improve treatment adherence, as this enables more realistic evaluation of the impact of the intervention than in RCTs.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jpm12050658/s1>, Table S1. Number of subject-trials according to the type of statin prescribed.

Author Contributions: Conceptualization, A.C.-P., S.M. and I.A.-P.; Data curation, A.C.-P. and L.M.; Formal analysis, A.C.-P.; Funding acquisition, S.M. and I.A.-P.; Methodology, A.C.-P., S.M., I.A.-P., M.J.R., S.C.-F., L.M., M.J.L. and J.L.; Writing—original draft, A.C.-P.; Writing—review & editing, A.C.-P., S.M., I.A.-P., M.J.R., S.C.-F., L.M., M.J.L., J.A.C. and J.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Proyecto del Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III and the European Fund for Regional Development (FEDER), grant number PI17/01704. The APC was funded by the same funders.

Institutional Review Board Statement: This study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of Aragon (Project Identification Code PI17/00042).

Informed Consent Statement: All subjects provided informed consent to participate in the AWHS cohort.

Data Availability Statement: Data available under request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

1. Taylor, F.; Huffman, M.D.; Macedo, A.F.; Moore, T.H.M.; Burke, M.; Davey Smith, G.; Ward, K.; Ebrahim, S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, *1*, CD004816. [[CrossRef](#)]
2. Mihaylova, B.; Emberson, J.; Blackwell, L.; Keech, A.; Simes, J.; Barnes, E.H.; Voysey, M.; Gray, A.; Collins, R.; Baigent, C.; et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* **2012**, *380*, 581–590. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Glynn, R.J.; Koenig, W.; Nordestgaard, B.G.; Shepherd, J.; Ridker, P.M. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: Exploratory analysis of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **2010**, *152*, 488–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Yusuf, S.; Bosch, J.; Dagenais, G.; Zhu, J.; Xavier, D.; Liu, L.; Pais, P.; López-Jaramillo, P.; Leiter, L.A.; Dans, A.; et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *374*, 2021–2031. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Danaei, G.; Rodríguez, L.A.G.; Cantero, O.F.; Logan, R.; Hernán, M.A. Observational data for comparative effectiveness research: An emulation of randomised trials of statins and primary prevention of coronary heart disease. *Stat. Methods Med. Res.* **2013**, *22*, 70–96. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Dickerman, B.A.; García-Albéniz, X.; Logan, R.W.; Denaxas, S.; Hernán, M.A. Avoidable flaws in observational analyses: An application to statins and cancer. *Nat. Med.* **2019**, *25*, 1601–1606. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Danaei, G.; García Rodríguez, L.A.; Cantero, O.F.; Hernán, M.A. Statins and risk of diabetes: An analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. *Diabetes Care* **2013**, *36*, 1236–1240. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Piepoli, M.F.; Hoes, A.W.; Agewall, S.; Albus, C.; Brotons, C.; Catapano, A.L.; Cooney, M.T.; Corrà, U.; Cosyns, B.; Deaton, C.; et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 2315–2381. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Hernán, M.A.; Robins, J.M. *Causal Inference: What If*; Chapman & Hall/CRC: Boca Raton, FL, USA, 2020.
10. Hernán, M.A.; Alonso, A.; Logan, R.; Grodstein, F.; Michels, K.B.; Stampfer, M.J.; Willett, W.C.; Manson, J.E.; Robins, J.M. Observational studies analyzed like randomized experiments: An application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology* **2008**, *19*, 766. [[CrossRef](#)]
11. Hernán, M.A.; Robins, J.M. Authors' response, part I: Observational studies analyzed like randomized experiments: Best of both worlds. *Epidemiology* **2008**, *19*, 789–792. [[CrossRef](#)]

12. Casasnovas, J.A.; Alcaide, V.; Civeira, F.; Guallar, E.; Ibañez, B.; Borreguero, J.J.; Laclaustra, M.; León, M.; Peñalvo, J.L.; Ordovás, J.M.; et al. Aragon workers' health study—Design and cohort description. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2012**, *12*, 45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Conroy, R.M.; Pyörälä, K.; Fitzgerald, A.P.; Sans, S.; Menotti, A.; De Backer, G.; De Bacquer, D.; Ducimetière, P.; Jousilahti, P.; Keil, U.; et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur. Heart J.* **2003**, *24*, 987–1003. [[CrossRef](#)]
14. Groenland, E.H.; Vendeville, J.P.; Bots, M.L.; de Borst, G.J.; Nathoe, H.M.; Ruigrok, Y.M.; Blankestijn, P.J.; Visseren, F.L.; Spiering, W.; UCC-SMART Study Group. The relation between urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events and mortality in patients with cardiovascular disease. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0265429. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Friedewald, W.T.; Levy, R.I.; Fredrickson, D.S. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin. Chem.* **1972**, *18*, 499–502. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Malo, S.; Aguilar-Palacio, I.; Feja, C.; Lallana, M.J.; Rabanaque, M.J.; Armesto, J.; Menditto, E. Different approaches to the assessment of adherence and persistence with cardiovascular-disease preventive medications. *Curr. Med. Res. Opin.* **2017**, *33*, 1329–1336. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Malo, S.; Rabanaque, M.J.; Maldonado, L.; Moreno-Franco, B.; Chaure-Pardos, A.; Lallana, M.J.; Rodrigo, M.P.; Aguilar-Palacio, I. Identifying clusters of adherence to cardiovascular risk reduction behaviors and persistence with medication in new lipid-lowering drug users. Impact on healthcare utilization. *Nutrients* **2021**, *13*, 723. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Nakamura, H.; Arakawa, K.; Itakura, H.; Kitabatake, A.; Goto, Y.; Toyota, T.; Nakaya, N.; Nishimoto, S.; Muranaka, M.; Yamamoto, A.; et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): A prospective randomised controlled trial. *Lancet* **2006**, *368*, 1155–1163. [[CrossRef](#)]

5. Discusión y aportaciones del doctorando

5.1 Comentarios a las aportaciones y resultados de la Tesis Doctoral.

En esta Tesis se han presentado cuatro estudios que investigan aspectos relacionados con la utilización y efectividad de los fármacos hipolipemiantes en prevención primaria, como cuáles son los factores que determinan la elección de la intensidad de las estatinas en la práctica clínica, cómo es la adherencia a la terapia con hipolipemiantes, qué impacto tiene esta adherencia sobre los resultados en salud o cuál es la efectividad de las estatinas en la prevención primaria de la ECV. En conjunto, estos estudios proporcionan una visión integral de los desafíos encontrados en la implementación del uso de hipolipemiantes en prevención primaria de la ECV en poblaciones de bajo-medio riesgo. Para proporcionar esta visión integral, hemos aplicado distintas metodologías innovadoras, que se comentan a continuación.

5.1.1 Uso de metodologías innovadoras

Desde el punto de vista metodológico, hemos aportado nuevas perspectivas a este campo de investigación. Aunque los métodos utilizados no son nuevos, su aplicación en estos contextos es poco habitual y ha permitido una mejor comprensión de los factores que influyen en la prescripción, adherencia, persistencia y efectividad de los fármacos hipolipemiantes.

Por una parte, a pesar de que la utilización de modelos de regresión en investigaciones médicas es común, su aplicación para predecir la prescripción de estatinas de alta intensidad no lo es tanto. Además, la combinación de diferentes variables clínicas y de comportamiento para predecir la prescripción de estatinas de alta intensidad también es novedosa y proporciona una visión de los factores que influyen en la toma de decisiones de los médicos en cuanto a la prescripción de este tipo de fármacos más completa que la previamente publicada (137–140).

De forma similar, aunque el uso de análisis de clústeres no es una técnica novedosa en sí misma, el contexto específico en que la hemos aplicado - pacientes con factores de riesgo cardiovascular y en relación a la adherencia a las recomendaciones de prevención de la ECV - sí que lo es. De esta forma, aporta una perspectiva útil para entender las diferencias entre los pacientes y mejorar la adherencia al tratamiento, junto a una mejora en el estilo de vida.

Por otra parte, la combinación del análisis de redes de comorbilidad con el análisis de la persistencia del tratamiento con estatinas es una aportación original en este campo de la investigación. Este

enfoque permite una comprensión más profunda de las diferencias en la morbilidad entre los pacientes persistentes y no persistentes, y proporciona una perspectiva más amplia del perfil clínico de los pacientes, que pueden padecer múltiples enfermedades. De esta forma, ha sido útil para identificar las asociaciones entre estas enfermedades y conocer mejor los factores que contribuyen a la persistencia del tratamiento.

Finalmente, el enfoque metodológico del último trabajo también es novedoso en el campo de la farmacoepidemiología. En él se ha utilizado un enfoque de *target trial*, en el que se ha emulado el diseño de varios ensayos clínicos sucesivos para evaluar el uso de estatinas de alta intensidad en la prevención primaria de ECV, en una población de bajo y medio riesgo. Esta metodología nos ha permitido evaluar el efecto de la intervención con datos observacionales, obteniendo una estimación más precisa de los resultados en un contexto de mundo real y teniendo en cuenta la variabilidad en la adherencia al tratamiento. Además, se utilizaron diversas técnicas estadísticas para mejorar la eficiencia y controlar los factores de confusión, como el análisis emparejado y el análisis marginal.

5.1.2 Resultados originales derivados de esta Tesis Doctoral

En el campo de prevención primaria de la ECV con hipolipemiantes hemos contribuido con diferentes hallazgos. A la ya conocida asociación entre la prescripción de estatinas de alta intensidad y los niveles altos de colesterol LDL (139), hemos aportado el estudio de muchos otros factores que se pueden asociar a la prescripción de estos fármacos, incluyendo aquellos relacionados con el estilo de vida. En lo relativo al conocimiento previo sobre la persistencia en el tratamiento con hipolipemiantes, nuestras aportaciones sirven para matizar el conocido como efecto del adherente saludable (*healthy adherer effect* en inglés), según el cual según el cual las personas que siguen las recomendaciones de tratamiento también llevan un estilo de vida saludable (129), ya que hemos identificado distintos perfiles de pacientes en relación a su estilo de vida y a la persistencia en el tratamiento y hemos combinado el estudio de la persistencia en el tratamiento con la comorbilidad. Finalmente, a lo ya conocido sobre la eficacia de las estatinas como prevención primaria de la ECV (30), hemos aportado el uso de datos observacionales para evaluar su efectividad en sujetos de bajo y medio riesgo, tanto de forma absoluta como relativa. A continuación, desarrollamos todas estas contribuciones.

Los resultados del primer estudio muestran que, en una gran proporción de casos, la elección de la intensidad a la hora de prescribir estatinas no parece basarse en los criterios de reducción de los niveles de colesterol LDL de las guías europeas. Tampoco parece que los factores de riesgo clásicos de ECV sean suficientes para predecir la prescripción de la intensidad de las estatinas, lo que sugiere que existen otros factores desconocidos que pueden estar influyendo en esta elección. Hemos observado que la presencia de niveles elevados de colesterol LDL en pacientes con diabetes se asocia con una

mayor probabilidad de recibir estatinas de alta intensidad. Estos resultados son compatibles con los obtenidos por Macías Saint-Gerons et al (139), que encontraron asociación entre niveles muy altos de colesterol LDL y la prescripción de estatinas de alta intensidad en una cohorte de más de 70.000 nuevos usuarios de estatinas en España. Es de destacar que el cálculo de la necesidad de reducción de los niveles de colesterol LDL para alcanzar los niveles objetivo marcados por las guías de práctica clínica es bastante complejo y que esta podría ser una razón de que la prescripción no se ajuste al ideal pautado. Por otra parte, el que combinaciones de alto riesgo cardiovascular como la unión de niveles altos de colesterol LDL y diabetes se asocien claramente a la prescripción de estatinas de alta intensidad, puede sugerir que instrucciones claras y sencillas son más efectivas a la hora de influir en la práctica clínica. También hemos observado que hacer más ejercicio físico está asociado a iniciar tratamiento con estatinas de alta intensidad. Estos resultados pueden parecer contradictorios con los obtenidos por Ho et al (140), que hallaron los pacientes que tomaban estatinas de alta intensidad tendían a realizar menos ejercicio. Sin embargo, estas diferencias pueden deberse al distinto diseño aplicado, ya que Ho et al usaron un diseño transversal con usuarios prevalentes de estatinas mientras que en nuestro estudio usamos un diseño longitudinal con nuevos usuarios de estatinas. En este sentido, los nuevos usuarios podrían tratarse de personas interesadas en su estado de salud y que intentarían compensar su elevado riesgo cardiovascular realizando ejercicio físico, mientras que los usuarios prevalentes podrían tener una actitud más relajada hacia el ejercicio físico al creer que están protegidos por los fármacos.

Estas observaciones señalan una diferencia entre las guías de práctica clínica clásicas, que pretenden orientar al médico en la toma de decisiones basadas en la evidencia, e intentan simplificar sus recomendaciones clasificando o estratificando a los pacientes, y la medicina personalizada. Aunque el ideal al que apunta la práctica médica en la actualidad es el de esta última, la medicina personalizada requiere una valoración exhaustiva de cada uno de los pacientes y, sin las herramientas informáticas adecuadas, el manejo de demasiada información puede ser contraproducente. La medicina personalizada es algo beneficioso, pero aumenta la complejidad del manejo de los pacientes de tal forma que los médicos prescriptores lleguen a desistir de la evaluación completa de cada uno de ellos. No hay que olvidar la carencia de tiempo de la que adolecen los médicos de atención primaria en nuestro país (141,142).

En principio, la elección de la estatina a utilizar puede parecer un tema de relevancia menor. Ahora bien, las estatinas de alta intensidad se asocian, a la vez que a mejores resultados en la reducción de los niveles de colesterol LDL, a mayores efectos diabetógenos y a un mayor número de efectos secundarios (143). Teniendo esto en cuenta, tanto la prescripción de estatinas de alta intensidad en pacientes que no las necesitan, como la prescripción de estatinas de baja intensidad en pacientes que

requieren un tratamiento más intensivo, pueden ser perjudiciales. En pacientes que se beneficiarían de una estatina de alta intensidad pero que no se prescribe, se está aumentando de forma innecesaria el tiempo con alto riesgo de ECV. En pacientes en los que se prescriben estatinas de alta intensidad cuando no son necesarias, se está aumentando el riesgo de efectos adversos, lo que supone un perjuicio para la salud del paciente y, además, un mayor riesgo de abandono del tratamiento.

La importancia de este abandono del tratamiento es un aspecto que hemos abordado en el resto de estudios de esta Tesis, aunque el bajo número de eventos cardiovasculares resultante de las estratificaciones no nos ha permitido evaluar el efecto de la intensidad de las estatinas en otros contextos. De los distintos estudios en los que hemos evaluado la persistencia, destaca que en el tercer estudio sólo un 38,7% de los nuevos usuarios de hipolipemiantes fue persistente en el tratamiento durante el primer año y que en el cuarto estudio la persistencia media en nuevos usuarios de estatinas como prevención primaria es de 16,9 meses. Estos resultados contrastan con la persistencia de hasta el 95% que se puede encontrar en los ECA (108). De hecho, este contraste muestra las diferencias existentes en los patrones de consumo en el “mundo real” y el consumo en ambientes controlados como los ECA, remarcando la necesidad de utilizar datos observacionales para su estudio.

La persistencia al tratamiento farmacológico puede estar influida por las características sociodemográficas del paciente, su historial médico, el uso de servicios sanitarios y la percepción del riesgo y los efectos adversos, entre otros factores. En este sentido, en nuestro segundo trabajo hemos identificado cuatro perfiles distintos de pacientes según su adherencia a las recomendaciones de prevención de la enfermedad cardiovascular, tanto de estilo de vida como de persistencia en el tratamiento. En estos perfiles, hemos observado que los sujetos que llevaban un estilo de vida más saludable eran poco persistentes en el tratamiento (un 16,8% en el primer año), pero también que entre aquellos con un estilo de vida menos saludable ninguno era persistente. Por otra parte, el grupo con una mayor proporción de persistentes no tenía hábitos especialmente saludables. El haber encontrado una relación más compleja, más allá de una correlación directa, entre la adherencia a un estilo de vida saludable y la persistencia en el tratamiento hipolipemiante es un hallazgo similar al obtenido por Halava et al (144), que encontraron que la asociación entre estilo de vida y baja adherencia a la terapia con estatinas dependía de la comorbilidad cardiovascular. Según sus resultados, los sujetos con comorbilidad cardiovascular y que seguían un estilo de vida no saludable tenían un mayor riesgo de baja adherencia. Sin embargo, en aquellos sujetos sin comorbilidad, el sobrepeso, la obesidad y haber dejado de fumar eran factores predictores de buena adherencia.

El hallazgo de que los sujetos con hábitos más saludables tienen una baja persistencia se podría relacionar con uno de los hallazgos del primer estudio, en el que las personas que realizaban más

ejercicio físico tenían una mayor propensión a recibir estatinas de alta intensidad. Estas asociaciones son complejas de explicar. En el primer estudio discutíamos que una posibilidad era que las personas con un mejor estilo de vida retrasen más el inicio del tratamiento y que, tras el fracaso de esta medida inicial, en el momento de iniciarlo lo hagan con fármacos de alta intensidad. Esta prescripción llevaría luego al abandono del tratamiento debido a eventos adversos. Sin embargo, existen también otras posibilidades, como que aquellos sujetos que llevan un estilo de vida más saludable presentan, en general, un menor riesgo y, por tanto, una menor percepción del mismo, lo que hace que sean más susceptibles a abandonar un tratamiento de prevención primaria. Por otra parte, todas estas hipótesis parecen ir en contra del llamado efecto del adherente saludable, según el cual los pacientes que llevan estilos de vida más saludables tienen una mayor adherencia terapéutica (129).

Por otra parte, en el tercer estudio hemos observado que aquellos sujetos no persistentes presentaban un mayor número de diagnósticos concurrentes que los sujetos persistentes. Sin embargo, no conocemos la dirección de la asociación, es decir, si la no persistencia es causa de comorbilidad o si la comorbilidad es causa de no persistencia. En pacientes no persistentes a estatinas se encontró una fuerte asociación entre la enfermedad renal crónica y la enfermedad renal hipertensiva, la cual puede estar relacionada con efectos adversos a la medicación o a la combinación con otras medicaciones, ambas posibles causas de abandono terapéutico.

En cuanto a las consecuencias de la no persistencia, partimos de la base de que se trata de un problema de salud pública, ya que persistir en el tratamiento se asocia a reducciones de los eventos cardiovasculares y de la mortalidad (145). En este sentido, en nuestro tercer trabajo los análisis de regresión logística mostraron un efecto protector de la persistencia frente a hospitalización por cualquier causa, eventos cardiovasculares y eventos cardiovasculares mayores. Estos resultados son similares a los obtenidos en un metaanálisis de estudios observacionales (146), en el que se halló que los sujetos más adherentes tenían un 22% menos de eventos cardiovasculares que los sujetos más adherentes. Si bien es cierto que en nuestro estudio este efecto no alcanzó la significación estadística y que tampoco en nuestro segundo trabajo se observó este resultado en el clúster con mayor persistencia, estas discrepancias podrían deberse al corto periodo de seguimiento en el segundo trabajo y al bajo riesgo de ECV de los sujetos de nuestra cohorte.

Además de esto, como ya se ha comentado previamente, los sujetos no persistentes mostraban unas redes de comorbilidad más amplias. Entre otras asociaciones, los pacientes no persistentes mostraron una asociación entre la enfermedad crónica isquémica del corazón y el infarto agudo de miocardio que no se encontró en los pacientes persistentes. Esta asociación podría deberse a mal control del colesterol consecuencia de la no persistencia.

Finalmente, nuestro cuarto estudio también muestra, de forma indirecta, las consecuencias de la no persistencia. Así, al comparar los resultados del análisis por intención de tratar y los resultados del análisis por protocolo podemos asumir que estamos comparando también la efectividad del tratamiento en pacientes no persistentes frente a pacientes persistentes, ya que el análisis por protocolo analiza sólo el periodo de persistencia (es decir, todos los pacientes son persistentes) y el análisis por protocolo analiza todo el periodo tras la prescripción (independientemente de la persistencia en el tratamiento). Si tomamos esta asunción como cierta, los resultados del estudio muestran que la persistencia puede duplicar el efecto protector absoluto de las estatinas.

Sin embargo, estos resultados hay que tomarlos con cautela. En nuestro cuarto estudio hemos observado que la razón de incidencia en el análisis por intención de tratar es de entre 0,66 y 0,74, según la población seleccionada. Este resultado es similar al obtenido en un metaanálisis (30) que, combinando datos de 27 ECA, halla razones de riesgo de entre 0,57 y 0,77 y al obtenido por Danaei et al (26), que reporta un Hazard Ratio de 0,89. Teniendo esto en cuenta, es posible que nuestros análisis por protocolo sobreestimen la efectividad de las estatinas con una persistencia perfecta. Esta sobreestimación se podría deber a la baja precisión de nuestras estimaciones en el análisis por protocolo, principalmente debidas al bajo número de eventos y la baja persistencia en nuestra cohorte.

5.1.3 Limitaciones y fortalezas

Los trabajos que componen esta Tesis tienen una serie de limitaciones en común, derivadas principalmente de su naturaleza observacional, de la población estudiada y de las fuentes de datos utilizadas. Así, hemos estudiado una población de trabajadores de una fábrica de automóviles, una población homogénea compuesta mayoritariamente por hombres con edades comprendidas entre los 40 y los 60 años. Esto hace que los resultados de nuestras investigaciones sean difíciles de extrapolar, aunque sí que lo sean a hombres de mediana edad. El bajo número de eventos cardiovasculares existentes dadas las características de esta población, hace que también resulte difícil alcanzar la significación estadística en muchos de nuestros resultados.

Otra limitación importante viene de la información sobre fármacos de la que disponemos. Hemos trabajado con datos correspondientes a las dispensaciones en farmacias y hemos asumido que la compra de un fármaco equivale a su consumo, lo que no siempre es cierto. Sin embargo, el utilizar la persistencia como aproximación al cumplimiento terapéutico hace que nuestros resultados sean más fiables, ya que es poco probable que un paciente continúe retirando un fármaco en la farmacia si ha dejado de tomarlo. Otra información de la que no disponemos es de la dosis del fármaco. Esto nos ha

obligado a usar aproximaciones con las dosis más habituales y ha limitado los análisis según la intensidad del tratamiento.

Finalmente, al trabajar con bases de datos administrativas procedentes del sistema sanitario, hay información de interés de la que no se dispone, como la causa de la no persistencia. En nuestros estudios intentamos identificar estas causas y, en general, hemos asumido que la interrupción del tratamiento se debe a decisiones del paciente. Sin embargo, habría sido útil conocer también si este abandono se debía a la aparición de eventos adversos o a una decisión médica.

A pesar de estas limitaciones, los estudios presentados también tienen importantes fortalezas. En primer lugar, hemos podido trabajar sobre una cohorte de trabajadores, de naturaleza prospectiva, con actualización prácticamente anual de una gran cantidad de factores de riesgo de ECV. Además, hemos podido completar esta información con las bases de datos administrativas del sistema público sanitario de Aragón, incluyendo información clínica, de uso de servicios sanitarios y de dispensación farmacéutica. Asimismo, para dos de nuestros estudios hemos incorporado también información sobre estilos de vida y pruebas de imagen radiológica. Esta unión de datos individuales clínicos, de uso de fármacos, de uso de servicios sanitarios y de estilo de vida es poco frecuente en el panorama actual de la epidemiología cardiovascular.

Otra de las principales fortalezas de esta Tesis Doctoral es el abordaje metodológico, ya mencionado en apartados anteriores. En concreto, hemos manejado los datos observacionales de manera que hemos conseguido reducir al mínimo los sesgos de selección y de confusión, que son las principales limitaciones de trabajar con estudios observacionales. La restricción de los análisis que incluyen solo a nuevos usuarios, independientemente de sus resultados, ha permitido reducir los sesgos de selección, y las diversas técnicas aplicadas, especialmente en el cuarto estudio, parece que han conseguido controlar la confusión. A esto hemos podido unir las ventajas puras de los estudios observacionales frente a los estudios experimentales, como son un mayor tiempo de seguimiento y una mayor validez externa.

5.2 Implicaciones de los resultados y líneas de investigación futuras

Los resultados presentados tienen varias implicaciones para la mejora de la adherencia al tratamiento, el manejo y los resultados en salud de pacientes que reciben estatinas como prevención primaria de la ECV. En primer lugar, nuestros resultados resaltan que la prescripción se debería ajustar a aquellos casos en los que el fármaco es efectivo, así como ajustar la dosis y el tipo de estatina a la intensidad del tratamiento requerida. En este sentido, nuestra principal recomendación sería restringir el uso de estatinas a aquellos pacientes que realmente las necesitan. Esto evitaría gastos innecesarios ya que la

persistencia de los usuarios de bajo riesgo es muy baja, el efecto absoluto aun cuando el paciente es persistente es limitado y, por tanto, la eficiencia desde el punto de vista de salud pública es muy reducida. Además, esta restricción también limitaría la aparición de efectos adversos en población que no se beneficiaría del tratamiento.

Restringir el uso de estatinas de alta intensidad solo a los pacientes que las necesitan podría aumentar la persistencia en aquellos pacientes que no las necesitan. Sabemos que las estatinas de alta intensidad se asocian con un mayor riesgo de eventos adversos, lo que puede llevar a un mayor abandono terapéutico. Por lo tanto, prescribir más estatinas de alta intensidad, puede disminuir la persistencia. De esta forma, sustituir las estatinas de alta intensidad por estatinas de baja o media intensidad en pacientes que no necesitan una reducción de más del 50% en sus niveles de colesterol LDL puede aumentar su persistencia.

Otra de las implicaciones derivadas de los resultados de esta Tesis Doctoral es la importancia de conocer a fondo los perfiles de los pacientes persistentes, tanto en lo referente a estilos de vida como en cuanto a comorbilidades. Como hemos podido observar, los estilos de vida están relacionados con la persistencia en ciertos pacientes, por lo que conocer los factores conductuales de los pacientes puede ser útil para diseñar estrategias que maximicen la adherencia. Además, conocer la carga de morbilidad que tiene el paciente, el número de fármacos que está tomando y sus posibles contraindicaciones o interacciones es un aspecto de gran importancia para mejorar el manejo del paciente.

Como líneas futuras de trabajo e investigación, hemos podido identificar que son necesarias nuevas estrategias para diseminar las guías de práctica clínica y que estas enfatizen los aspectos a valorar al seleccionar las estatinas. También la importancia de investigar aquellos aspectos no tan estudiados que influyen en la prescripción, como la disponibilidad de los fármacos, el precio que pagan los pacientes por ellos o la presión de la industria, ya que un mayor conocimiento de estos factores puede ayudar a mejorar la claridad de las recomendaciones.

Además, también sería útil estudiar a fondo el gasto sanitario que suponen los pacientes adherentes y no adherentes al tratamiento, incorporando información sobre el tipo de estatina prescrita y el uso de servicios sanitarios.

Finalmente, futuros estudios se beneficiarían del aumento del tiempo de seguimiento y de la extensión de la población estudiada. Esto nos permitiría analizar poblaciones con un mayor número de eventos cardiovasculares y poder hacer análisis estratificando por diversas variables (como la intensidad del tratamiento). En este sentido, uno de nuestros próximos objetivos sería aplicar la

metodología utilizada en el cuarto estudio (emulación de ensayos diana) en la cohorte CARhES (acrónimo de *C*ardiovascular *R*isk factors for *H*Health *S*ervices research), una cohorte dinámica que reúne a todos los aragoneses con factores de riesgo cardiovascular. De esta forma podremos obtener resultados más fiables, precisos y generalizables.

6. Conclusiones

1. La probabilidad de prescribir estatinas de alta intensidad como prevención primaria de ECV es más alta en pacientes con diabetes y niveles altos de LDL-C, así como en trabajadores que realizan más ejercicio físico. Esta prescripción no solo depende del riesgo basal del individuo y la reducción necesaria de LDL-C, sino también de otros factores desconocidos.
2. En la población joven, activa y sana, en la que se inició tratamiento hipolipemiante para la prevención primaria de la ECV, se observan cuatro perfiles de pacientes en función del cumplimiento de las recomendaciones cardiosaludables relacionadas con el estilo de vida y la persistencia con la medicación. El perfil con mayor adherencia a las recomendaciones de estilo de vida saludable presentó baja persistencia en el tratamiento, tuvo menor carga de morbilidad, menor riesgo de ECV e hizo un menor uso de los servicios sanitarios.
3. En la población de nuevos usuarios de hipolipemiantes estudiada, la persistencia al tratamiento es baja. Se observa que la persistencia tiene un ligero efecto protector frente a eventos cardiovasculares mayores, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.
4. La prescripción de estatinas a pacientes con bajo y medio riesgo cardiovascular podría ser ineficiente debido a la baja adherencia terapéutica identificada y al elevado número de pacientes que hay que tratar para prevenir un evento cardiovascular.
5. La baja persistencia al tratamiento con hipolipemiantes puede ser un obstáculo significativo en la prevención de eventos cardiovasculares mayores. Resulta crucial explorar estrategias efectivas para aumentar la adherencia a la medicación, con el objetivo de mejorar la salud cardiovascular de los pacientes. Además, parece necesario replantearse la prescripción de fármacos hipolipemiantes en pacientes con riesgo cardiovascular medio o bajo, con un estilo de vida saludable y con baja carga de morbilidad.

7. Conclusions

1. The likelihood of prescribing high-intensity statins as primary prevention of CVD is higher in patients with diabetes and high LDL-C levels, as well as in more physically active workers. This prescription depends not only on the individual's baseline risk and the necessary LDL-C reduction, but also on other unknown factors.
2. In the young, active and healthy population, in whom lipid-lowering treatment was initiated for primary prevention of CVD, four patient profiles are observed according to adherence to lifestyle-related heart-healthy recommendations and persistence with medication. The profile with the highest adherence to healthy lifestyle recommendations had low treatment persistence, lower disease burden, lower CVD risk and lower use of health services.
3. In the population of new lipid-lowering drug users studied, treatment persistence is low. Persistence is observed to have a slight protective effect against major cardiovascular events, although the results were not statistically significant.
4. The prescription of statins to patients at low and medium cardiovascular risk could be inefficient due to the low adherence to treatment identified and the high number of patients that need to be treated to prevent a cardiovascular event.
5. Low persistence to lipid-lowering therapy may be a significant obstacle in the prevention of major cardiovascular events. It is crucial to explore effective strategies to increase adherence to medication, with the aim of improving patients' cardiovascular health. Furthermore, it seems necessary to rethink the prescription of lipid-lowering drugs in patients at low or medium cardiovascular risk, with a healthy lifestyle and low disease burden.

Bibliografía

1. Coronary Artery Disease | cdc.gov [Internet]. [citado 2023 Mar 2]. Disponible en: https://www.cdc.gov/heartdisease/coronary_ad.htm
2. Scadding JW, Losseff NA. *Clinical Neurology*. 4th. ed. London: Hodder Arnold; 2012.
3. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2021 23(3):352–80.
4. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2020. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
5. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020;51(8):2418–27.
6. Larsen LP, Johnsen SP, Andersen G, Hjollund NH. Determinants of Self-Rated Health Three Months after Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(5):1027–34.
7. Català Tella N, Serna Arnaiz C, Real Gatiús J, Yuguero Torres O, Galván Santiago L. Assessment of the length of sick leave in patients with ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1).
8. Lissåker CT, Norlund F, Wallert J, Held C, Olsson EMG. Persistent emotional distress after a first-time myocardial infarction and its association to late cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(14):1510–8.
9. Stewart RAH, Colquhoun DM, Marschner SL, Kirby AC, Simes J, Nestel PJ, et al. Persistent psychological distress and mortality in patients with stable coronary artery disease. *Heart*. 2017;103(23):1860–6.
10. Strilciuc S, Grad DA, Radu C, Chira D, Stan A, Ungureanu M, et al. The economic burden of stroke: a systematic review of cost of illness studies. *J Med Life*. 2021;14(5):606–19.
11. Danese MD, Gleeson M, Kutikova L, Griffiths RI, Azough A, Khunti K, et al. Estimating the economic burden of cardiovascular events in patients receiving lipid-modifying therapy in the UK. *BMJ Open*. 2016;6(8).
12. Emery C, Torreton E, Briere JB, Evers T, Fagnani F. Economic burden of coronary artery disease or peripheral artery disease in patients at high risk of ischemic events in the French setting: a claims database analysis. *J Med Econ*. 2020;23(5):513–20.
13. Alvarez-Sabín J, Quintana M, Masjuan J, Oliva-Moreno J, Mar J, Gonzalez-Rojas N, et al. Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain. *European Journal of Health Economics*. 2017;18(4):449–58.

14. Patel A, Berdunov V, Quayyum Z, King D, Knapp M, Wittenberg R. Estimated societal costs of stroke in the UK based on a discrete event simulation. *Age Ageing*. 2020;49(2):270–6.
15. Bundgaard JS, Mogensen UM, Christensen S, Ploug U, Rørth R, Ibsen R, et al. The economic burden of heart failure in Denmark from 1998 to 2016. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(12):1526–31.
16. Escobar C, Varela L, Palacios B, Capel M, Sicras A, Sicras A, et al. Costs and healthcare utilisation of patients with heart failure in Spain. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1).
17. Jakobsen M, Kolodziejczyk C, Fredslund EK, Poulsen PB, Dybro L, Johnsen SP. Societal Costs of First-Incident Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation—A Danish Nationwide Registry Study. *Value in Health*. 2016;19(4):413–8.
18. Banefelt J, Hallberg S, Fox KM, Mesterton J, Paoli CJ, Johansson G, et al. Work productivity loss and indirect costs associated with new cardiovascular events in high-risk patients with hyperlipidemia: estimates from population-based register data in Sweden. *Eur J Health Econ*. 2016;17(9):1117–24.
19. Marques N, Gerlier L, Ramos M, Pereira H, Rocha S, Fonseca AC, et al. Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Portugal. *Revista portuguesa de cardiologia*. 2021;40(2):109–15.
20. Persson J, Levin LÅ, Holmegaard L, Redfors P, Svensson M, Jood K, et al. Long-term cost of spouses' informal support for dependent midlife stroke survivors. *Brain Behav*. 2017;7(6).
21. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337.
22. Wills AK, Lawlor DA, Matthews FE, Sayer AA, Bakra E, Ben-Shlomo Y, et al. Life course trajectories of systolic blood pressure using longitudinal data from eight UK cohorts. *PLoS Med*. 2011;8(6).
23. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex Differences in Blood Pressure Associations With Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 2021;143(7):761–3.
24. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol*. 2020;5(3):255–62.
25. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011;378(9799):1297–305.
26. Haeberer M, León-Gómez I, Pérez-Gómez B, Tellez-Plaza M, Rodríguez-Artalejo F, Galán I. Desigualdades sociales en la mortalidad cardiovascular en España desde una perspectiva interseccional. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(4):282–9.
27. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357.

28. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–72.
29. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670–81.
30. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581–90.
31. Holmes M V., Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2015;36(9):539–50.
32. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380(9841):572–80.
33. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MCA, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, et al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA*. 2008;299(21):2524–32.
34. The HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1217–27.
35. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–13.
36. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, et al. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiol*. 2020;5(9):1011–8.
37. Lv X, Sun J, Bi Y, Xu M, Lu J, Zhao L, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;199:106–15.
38. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519–28.
39. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998;316(7137):1043–7.
40. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–22.
41. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377(9771):1085–95.

42. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Ene szky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016;353.
43. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388(10046):776–86.
44. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):215–29.
45. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):100–10.
46. Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, Sliwa PK, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953–62.
47. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, et al. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation*. 2018;137(20):2166–78.
48. de Mestral C, Stringhini S. Socioeconomic Status and Cardiovascular Disease: an Update. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(11).
49. Escaño-Marín R, Pérez-Belmonte LM, Rodríguez de la Cruz E, Gómez-Doblas JJ, de Teresa-Galván E, Jiménez-Navarro M. Cardiovascular Disease and Gross Domestic Product in Spain: Correlation Analysis by Autonomous Communities. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(3):210–2.
50. Burroughs Peña MS, Rollins A. Environmental Exposures and Cardiovascular Disease: A Challenge for Health and Development in Low- and Middle-Income Countries. *Cardiol Clin*. 2017;35(1):71–86.
51. Lelieveld J, Pozzer A, Pöschl U, Fnais M, Haines A, Münzel T. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective. *Cardiovasc Res*. 2020;116(11):1910–7.
52. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Ene z KF, Campbell WW, Jakicic JM, et al. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1270–81.
53. Powell KE, King AC, Buchner DM, Campbell WW, DiPietro L, Erickson KI, et al. The Scientific Foundation for the Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edition. *J Phys Act Health*. 2018;16(1):1–11.
54. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011;124(7):789–95.
55. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*. 2016;354.

56. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(9).
57. Moore SC, Patel A V., Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, et al. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med.* 2012;9(11).
58. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med.* 2016;176(6):816–25.
59. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington De Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):959–67.
60. Eilat-Adar S, Sinai T, Yosefy C, Henkin Y. Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. *Nutrients.* 2013;5(9):3646–83.
61. Guasch-Ferré M, Zong G, Willett WC, Zock PL, Wanders AJ, Hu FB, et al. Associations of Monounsaturated Fatty Acids From Plant and Animal Sources With Total and Cause-Specific Mortality in Two US Prospective Cohort Studies. *Circ Res.* 2019;124(8):1266–75.
62. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(5):1209–17.
63. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1601–13.
64. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(6):632–47.
65. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3–10.
66. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, Viallon V, Stepien M, Freisling H, et al. Association Between Soft Drink Consumption and Mortality in 10 European Countries. *JAMA Intern Med.* 2019;179(11):1479–90.
67. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, et al. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(14):1538–48.
68. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136(3):e1–23.
69. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347.
70. Zhang Z, Xu G, Liu D, Zhu W, Fan X, Liu X. Dietary fiber consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):119–30.

71. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346(7903).
72. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth A, Nietert PJ, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391(10129):1513–23.
73. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet*. 2019;393(10183):1831–42.
74. Holmes M V., Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014 Jul;349.
75. Lang T, Lepage B, Schieber AC, Lamy S, Kelly-Irving M. Social Determinants of Cardiovascular Diseases. *Public Health Reviews*. 2011;33(2):601–22.
76. Hoffman SJ, Creatore MI, Klassen A, Lay AM, Fafard P. Building the political case for investing in public health and public health research. *Canadian Journal of Public Health*. 2019;110(3):270–4.
77. Zhao X, Jiang M, Zhang W. The Impact of Environmental Pollution and Economic Growth on Public Health: Evidence From China. *Front Public Health*. 2020;10:429.
78. Bes-Rastrollo M, Schulze MB, Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA. Financial Conflicts of Interest and Reporting Bias Regarding the Association between Sugar-Sweetened Beverages and Weight Gain: A Systematic Review of Systematic Reviews. *PLoS Med*. 2013;10(12).
79. Moodie R, Stuckler D, Monteiro C, Sheron N, Neal B, Thamarangsi T, et al. Profits and pandemics: prevention of harmful effects of tobacco, alcohol, and ultra-processed food and drink industries. *Lancet*. 2013;381(9867):670–9.
80. Atlas VPM y Ciencia de datos para la mejora del sistema sanitario [Internet]. [citado 2023 Mar 9]. Disponible en: <https://cienciadedatosysalud.org/>
81. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–646.
82. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439–2454.
83. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2455–2467.
84. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54:1451–1462.

85. Alimentación sana [Internet]. [citado 2023 Mar 9]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
86. International Union for Health Promotion and Education. The evidence of Health Promotion Effectiveness. Shaping Public Health in a New Europe A Report for the European Commission. Part two. Evidence book. Vanves: IUHPE; 2000
87. Informes publicados | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 2023 Mar 9]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>
88. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado 2022 Dic 9]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
89. Brenner GM, Stevens CW. Pharmacology. 5th. ed. Philadelphia: Elsevier; 2018
90. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010;375(9716):735–42.
91. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. Br Med J. 2003;326(7404):1423–7.
92. National Institute for Health Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification (NICE Clinical Guideline CG181). Nice [Internet]. 2016 [citado 2020 Feb 28]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg181
93. 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(38):2940–8.
94. Cosín J, Asín E, Marrugat J, Elosua R, Arós F, De Los Reyes M, et al. Prevalence of angina pectoris in Spain. PANES Study group. Eur J Epidemiol. 1999;15(4):323–30.
95. Monica: multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease cohort component | MONICA Project | Fact Sheet | FP4 | CORDIS | European Commission [Internet]. [citado 2023 Mar 9]. Disponible en: <https://cordis.europa.eu/project/id/BMH4983183/es>
96. Regicor [Internet]. [citado 2022 Dic 1]. Disponible en: <https://regicor.cat/>
97. Medrano MJ, Pastor-Barriusob R, Boix R, Del Barriob JL, Damián J, Álvarez R, et al. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. Rev Esp Cardiol. 2007;60(12):1250–6.
98. Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud [Internet]. [citado 2023 Mar 9]. Disponible en: <http://inclasns.msssi.es/>
99. Consulta Interactiva del SNS [Internet]. [citado 2023 Mar 9]. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/S/mortalidad-por-causa-de-muerte>
100. Hernández-Aguado I, Lumbreras Lacarra B. Manual de epidemiología y salud pública para grados de ciencias de la salud. 3th. ed. Madrid: Médica Panamericana; 2018

101. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691–705.
102. De Graaf L, Brouwers AHPM, Diemont WL. Is decreased libido associated with the use of HMG-CoA-reductase inhibitors? *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(3):326–8.
103. Kaufman, L.; Rousseeuw, P.J. *Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis*; Wiley Series in Probability and Statistics; John Wiley & Sons: New York, NY, USA, 1990
104. Divo MJ, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, De-Torres JP, Zulueta JJ, et al. COPD comorbidities network. *Eur Respir J*. 2015;46(3):640–50.
105. Duarte CW, Lindner V, Francis SA, Schoormans D. Visualization of Cancer and Cardiovascular Disease Co-Occurrence With Network Methods. *JCO Clin Cancer Inform*. 2017 Nov;(1):1–12.
106. Khan A, Uddin S, Srinivasan U. Comorbidity network for chronic disease: A novel approach to understand type 2 diabetes progression. *Int J Med Inform*. 2018;115:1–9.
107. US Food & Drug Administration. Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determination of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products Guidance for Industry [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enrichment-strategies-clinical-trials-support-approval-human-drugs-and-biological-products>
108. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9542):1155–63.
109. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA*. 2003 Sep 25;290(12):1624–32.
110. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2000;133(12):933–41.
111. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996;335(7):453–61.
112. Smeeth L, Douglas I, Hall AJ, Hubbard R, Evans S. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(1):99–109.
113. Hernán MA, Robbins JM. Authors' response, part I: observational studies analyzed like randomized experiments: best of both worlds. *Epidemiology*. 2018;19(6): 789–792
114. Hernán MA, Alonso A, Logan R, Grodstein F, Michels KB, Stampfer MJ, et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology*. 2008;19(6):766.
115. Eisavi M, Mazaheri E, Rezapour A, Vahedi S, Hadian M, Jafari A. The Cost-Effectiveness and Cost-Utility of Statin Drug for the Treatment of Patients with Cardiovascular Disease, A Systematic Review. *Int J Prev Med*. 2021;12(9).

116. Gavrielov-Yusim N, Friger M. Use of administrative medical databases in population-based research. *J Epidemiol Community Health*. 2014;68(3):283–7.
117. Framingham Heart Study [Internet]. [citado 2023 Mar 9]. Disponible en: <https://www.framinghamheartstudy.org/>
118. Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, Heslin AS, Kahn HA. Cigarette smoking and coronary heart disease. Combined experience of the Albany and Framingham studies. *N Engl J Med*. 1962;266:796–801.
119. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1971;74(1):1–12.
120. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol*. 1971;27(4):335–46.
121. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968–77.
122. Kannel WB, Sorlie P. Some Health Benefits of Physical Activity: The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1979;139(8):857–61.
123. 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 Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(1):29–37.
124. SIDIAP: Què és el SIDIAP? [Internet]. [citado 2022 Dic 1]. Disponible en: <https://www.sidiap.org/index.php/es/>
125. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(6):551–8.
126. Casasnovas JA, Alcaide V, Civeira F, Guallar E, Ibañez B, Borreguero JJ, et al. Aragon workers' health study--design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12.
127. Investigadores CORDELIA (Collaborative cOHORTs Reassembled Data to study mEchanisms and Longterm Incidence of cArDiovascular diseases) - Regicor [Internet]. [citado 2022 Dic 1]. Disponible en: https://regicor.cat/es/cordelia_inv/
128. Lee YM, Kim RB, Lee HJ, Kim K, Shin MH, Park HK, et al. Relationships among medication adherence, lifestyle modification, and health-related quality of life in patients with acute myocardial infarction: A cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1).
129. An T, Hao J, Sun S, Li R, Yang M, Cheng G, et al. Statin treatment and healthy adherer effects. *Osteoporosis International*. 2017;28(9):2737–8.
130. Ström O, Landfeldt E, Garellick G. Residual effect after oral bisphosphonate treatment and healthy adherer effects—the Swedish adherence register analysis (SARA). *Osteoporos. Int*. 2015;26(1):315–25.

131. Hollestein L, Baser Ö, Stricker Bhc, Nijsten T. The healthy user and healthy adherer bias: a nested case-control study among statin users in the Rotterdam Study. *Archives of Public Health*. 2015 Dec;73(S1).
132. Ladova K, Vlcek J, Vytrisalova M, Maly J. Healthy adherer effect - The pitfall in the interpretation of the effect of medication adherence on health outcomes. *J Eval Clin Pract*. 2014;20(2):111–6.
133. eCIE-Maps - CIE-10-ES Diagnósticos [Internet]. [citado 2022 Dic 23]. Disponible en: https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html
134. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6).
135. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*. 2009 Mar 3;119(8):1093–100.
136. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315–81.
137. Johal S, Jamsen KM, Bell JS, Mc Namara KP, Magliano DJ, Liew D, et al. Do statin users adhere to a healthy diet and lifestyle? the Australian diabetes, obesity and lifestyle study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(6):621–7.
138. Sidell MA, Ghai NR, Reynolds K, Jacobsen SJ, Scott R, Van Den Eeden S, et al. Statins as a free pass: Body mass index and other cardiovascular risk factors among lipid-lowering medication users and nonusers in the California Men’s Health Study. *Prev Med (Baltim)*. 2019;129.
139. Macías Saint-Gerons D, De La Fuente Honrubia C, Montero Corominas D, Gil MJ, De Andrés-Trelles F, Catalá-López F. Standard and intensive lipid-lowering therapy with statins for the primary prevention of vascular diseases: A population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(1):99–108.
140. Ho K, Jamsen KM, Bell JS, Korhonen MJ, Mc Namara KP, Magliano DJ, et al. Demographic, clinical and lifestyle factors associated with high-intensity statin therapy in Australia: the AusDiab study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(11):1493–501.
141. Mira JJ, Nebot C, Lorenzo S, Pérez-Jover V. Patient report on information given, consultation time and safety in primary care. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(5):e33–e33.
142. Milà L, Barrabés JA, Lidón RM, Sambola A, Bañeras J, Oristrell G, et al. Prior adherence to recommended lipid control targets in patients admitted for acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020 ;73(5):376-382
143. Laakso M, Kuusisto J. Diabetes Secondary to Treatment with Statins. *Curr Diab Rep*. 2017;17(2):1–9.
144. Halava H, Korhonen MJ, Huupponen R, Setoguchi S, Pentti J, Kivimaki M et al 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.

145. 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.
146. Martin-Ruiz E, Olry-de-Labry-Lima A, Ocaña-Riola R, Epstein D. Systematic Review of the Effect of Adherence to Statin Treatment on Critical Cardiovascular Events and Mortality in Primary Prevention. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23:200–215

Apéndice

Factor de impacto, áreas temáticas y contribución del doctorando en las publicaciones incluidas.

Artículo 1

Chaure-Pardos A, Malo S, Rabanaque MJ, Arribas F, Moreno-Franco B, Aguilar-Palacio I. Factors Associated with the Prescribing of High-Intensity Statins. J Clin Med. 2020;9(12):3850.

Factor de impacto de la revista (JCR Science Edition 2020): 4,242 (Cuartil 1 en la categoría *Medicine, General & Internal*)

Áreas temáticas de la revista: Publicación de trabajos científicos originales sobre cualquier tema relacionado con las prácticas clínicas y preclínicas.

Contribución del doctorando: Búsqueda y selección bibliográfica, conceptualización del estudio, diseño metodológico, elaboración del análisis estadístico, representación de gráficos, redacción del manuscrito y elaboración de respuesta a los revisores.

Artículo 2

Malo S, Rabanaque MJ, Maldonado L, Moreno-Franco B, Chaure-Pardos A, Lallana MJ, Rodrigo MP, Aguilar-Palacio I. Identifying Clusters of Adherence to Cardiovascular Risk Reduction Behaviors and Persistence with Medication in New Lipid-Lowering Drug Users. Impact on Healthcare Utilization. Nutrients. 2021;13(3):723.

Factor de impacto de la revista (JCR Science Edition 2021): 6,706 (Cuartil 1 en la categoría *Nutrition & Dietetics*)

Áreas temáticas de la revista: Publicación de trabajos científicos originales sobre el impacto de la nutrición en la salud humana o sobre métodos novedosos para evaluar el estado nutricional.

Contribución del doctorando: Contribución en la búsqueda y selección de la bibliografía, redacción y revisión del manuscrito y en la elaboración de respuesta a los revisores.

Artículo 3

Aguilar-Palacio I, Rabanaque MJ, Maldonado L, Chaure-Pardos A, Abad-Díez JM, León-Latre M, Casasnovas JA, Malo S. New Male Users of Lipid-Lowering Drugs for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: The Impact of Treatment Persistence on Morbimortality. A Longitudinal Study. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(20):7653.

Factor de impacto de la revista (JCR Science Edition 2020): 3,39 (Cuartil 2 en la categoría *Public, Environmental & Occupational Health*)

Áreas temáticas de la revista: Publicación de trabajos científicos originales sobre ciencias de la salud ambiental y salud pública.

Contribución del doctorando: Contribución en la búsqueda y selección de la bibliografía, interpretación de los resultados, redacción y revisión del manuscrito y elaboración de respuesta a los revisores.

Artículo 4

Chaure Pardos A, Aguilar- Palacio I, Rabanaque MJ, Lallana MJ, Maldonado L, Castel-Feced S, Librero J, Casasnovas JA, Malo S. Effectiveness of Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Low- and Medium-Risk Males: A Causal Inference Approach with Observational Data. J Pers Med. 2022;12(5):658.

Factor de impacto de la revista (JCR Science Edition 2021): 3,508 (Cuartil 2 en la categoría *Healthcare Sciences & Services*)

Áreas temáticas de la revista: Publicación de trabajos científicos originales sobre medicina personalizada o medicina de precisión.

Contribución del doctorando: Búsqueda y selección bibliográfica, conceptualización del estudio, diseño metodológico, elaboración del análisis estadístico, representación de gráficos, redacción del manuscrito y elaboración de respuesta a los revisores.

