

Artículo original

Prevención primaria en personas mayores: diferencias por sexo en la persistencia al tratamiento con estatinas y el control del colesterol

Sara Malo^{a,b,c,*}, María José Rabanaque^{a,b,c}, Adriana Gamba^b, José Manuel Vinuesa-Hernando^{b,d}, Aida Moreno-Juste^{c,e,f}, María Jesús Lallana^{b,g}, Jesús Cebollada^h e Isabel Aguilar-Palacio^{a,b,c}

^a Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^b Grupo de Investigación en Servicios Sanitarios de Aragón (GRISSA), Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España

^c Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^e Grupo de Investigación EpiChron, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^f Centro de Atención Primaria de Illueca, Servicio Aragonés de Salud (SALUD), Zaragoza, España

^g Servicio de Farmacia de Atención Primaria, Sector Zaragoza III, Servicio Aragonés de Salud (SALUD), Zaragoza, España

^h Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Historia del artículo:

Recibido el 20 de diciembre de 2024

Aceptado el 14 de mayo de 2025

Palabras clave:

Personas mayores
Diferencias por sexo
Enfermedades cardiovasculares
Prevención primaria
Hipercolesterolemia
Fármacos hipolipemiantes
Persistencia al tratamiento
Datos de la vida real

RESUMEN

Introducción y objetivos: El objetivo de este estudio fue analizar las diferencias por sexo en la persistencia al tratamiento con estatinas y los factores asociados en una población española mayor de 70 años que inició tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Además, se evaluó el papel del sexo en el control del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en función de la intensidad del tratamiento con estatinas.

Métodos: Estudio longitudinal observacional realizado en la cohorte CARhES (*Cardiovascular risk factors for health services research*) que incluyó a personas ≥ 70 años que iniciaron tratamiento con estatinas para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares entre 2018 y 2020. Se evaluó la persistencia al tratamiento con estatinas 2 años después en función del sexo. Se consideraron riesgos competitivos los eventos cardiovasculares mayores y la muerte, y se estimó el riesgo de interrumpir el tratamiento y sus factores asociados mediante funciones de incidencia acumulada y análisis de Fine y Gray. También se calculó la proporción de mujeres y varones que alcanzaron los niveles de cLDL recomendados.

Resultados: Se incluyó un total de 4.936 personas mayores (61,7% mujeres). En comparación con los varones, las mujeres presentaron valores medios de cLDL más elevados antes de iniciar el tratamiento con estatinas, mayor carga farmacológica, menor probabilidad de recibir estatinas de alta intensidad y menor persistencia al tratamiento, sin variables asociadas a la interrupción. En los varones, la HR ajustada de interrupción del tratamiento fue de 1,03 (IC95%, 1,00-1,06) por cada incremento de 10 mg/dl en el cLDL. Entre los pacientes que seguían en tratamiento con estatinas, las mujeres tuvieron menos probabilidad que los varones de alcanzar los objetivos de cLDL, en particular si recibían tratamiento con estatinas de intensidad baja-moderada.

Conclusiones: Existen diferencias significativas en función del sexo en la persistencia al tratamiento con estatinas, los factores asociados y el logro de los objetivos de cLDL entre las personas mayores. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar factores específicos de cada sexo al evaluar la idoneidad del uso de estatinas en esta población.

© 2025 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Primary prevention in older adults: sex differences in statin persistence and cholesterol control

ABSTRACT

Keywords:

Older adults
Sex differences
Cardiovascular disease
Primary prevention
Hypercholesterolemia
Hypolipidemic agents
Medication adherence
Real-world data

Introduction and objectives: This study aimed to analyze sex differences in statin persistence and associated factors among individuals aged 70 years and older in Spain who initiated statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. Additionally, it assessed the role of sex in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) control based on the intensity of statin therapy used.

Methods: This was an observational longitudinal study conducted within the CARhES (*Cardiovascular risk factors for health services research*) cohort. Individuals aged ≥ 70 years who initiated statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease between 2018 and 2020 were included. Two-year statin persistence was assessed by sex. Considering major cardiovascular events and death as competing risks,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: smal@unizar.es (S. Malo).

X @RICAPPS_Red @IISAragon @UccUnizar

the risk of statin discontinuation and its associated factors were estimated using cumulative incidence functions and Fine and Gray analysis. The proportion of men and women achieving LDL-C target levels was also calculated.

Results: A total of 4936 older adults (61.7% women) were included. Compared with men, women had higher mean LDL-C levels prior to statin initiation, a greater pharmacological burden, were less likely to receive high-intensity statins, and demonstrated lower persistence. No variables were statistically associated with discontinuation among women. In men, the adjusted HR for discontinuation was 1.03 (95%CI: 1.00-1.06) per 10 mg/dL increase in baseline LDL-C level. Among persistent statin users, women were less likely than men to achieve LDL-C targets, particularly when treated with low- to moderate-intensity statins.

Conclusions: Significant sex differences exist in statin persistence, associated factors, and achievement of LDL-C targets among older adults. These findings highlight the importance of considering sex-specific factors when evaluating the appropriateness of statin use in this population.

© 2025 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abreviaturas

- CARhES: *Cardiovascular risk factors for health services research*
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 ECV: enfermedad cardiovascular
 MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores

sensibles al sexo, es esencial para mejorar los resultados cardiovasculares de esta población.

Los objetivos de este estudio, realizado en una población española de ≥ 70 años que iniciaba un tratamiento con estatinas para la prevención primaria de las ECV, eran: *a*) analizar las diferencias entre sexos en la persistencia en el tratamiento con estatinas y los factores asociados, y *b*) evaluar el impacto del sexo en el control del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), estratificado por la intensidad del tratamiento con estatinas.

MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Este estudio longitudinal observacional se llevó a cabo dentro de la cohorte CARhES (*Cardiovascular risk factors for health services research*), que incluye a todos los adultos de la comunidad autónoma de Aragón (población: 1,3 millones) con al menos 1 factor de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes o dislipemia) desde 2017¹³.

La población del estudio estaba compuesta por todos los participantes de la CARhES de ≥ 70 años que iniciaron el tratamiento con estatinas para la prevención primaria de ECV entre 2018 y 2020. Se realizó un seguimiento de estos individuos durante un máximo de 2 años. Los criterios de inclusión fueron: haber recibido al menos 2 dispensaciones de estatinas (código C10 de la clasificación anatómico-químico-terapéutica) en los 180 días posteriores al inicio del tratamiento; al menos 1 medición del cLDL ≥ 100 mg/dL (fuera del objetivo) en los 90 días anteriores a la primera dispensación de estatinas, y como mínimo, 1 medición de cLDL de seguimiento en los 2 años posteriores al inicio del tratamiento con estatinas. El umbral de 100 mg/dL de cLDL se eligió de acuerdo con las guías de práctica clínica actuales¹ para individuos con riesgo cardiovascular moderado, como los que se encuentran en prevención primaria.

Recopilación de datos

Los datos se obtuvieron de la cohorte CARhES, cuyo seguimiento se basa en datos reales del Servicio Aragonés de Salud. Se trata de información secundarizada sobre características sociodemográficas y clínicas, así como acerca de la utilización de servicios sanitarios y tratamientos farmacológicos.

El nivel socioeconómico se dedujo de los ingresos anuales, que determinan el nivel de copago farmacéutico. Los participantes se clasificaron de la siguiente manera: ingresos < 18.000 € al año, ingresos ≥ 18.000 € al año y otras situaciones.

Los MACE se identificaron mediante los códigos CIE-10 de infarto agudo de miocardio (I21), hemorragia intracraneal no

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo un importante problema de salud pública. La dislipemia es uno de los factores de riesgo cardiovascular más consolidados y su control reduce el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE). Las estatinas son el tratamiento de primera línea de la dislipemia en individuos de alto riesgo de la población general. Sin embargo, su uso en la prevención primaria de ECV en personas mayores es controvertido por la evidencia limitada que respalda un equilibrio favorable entre beneficios y riesgos en este grupo de edad. En personas mayores de 70 años, deben considerarse cuidadosamente factores como la multimorbilidad, la calidad de vida y la esperanza de vida¹.

Cuando se recetan, los medicamentos crónicos como las estatinas deben iniciarse y tomarse de forma constante para lograr los objetivos terapéuticos². No obstante, estudios poblacionales han informado de una disminución del cumplimiento de los tratamientos crónicos con el paso del tiempo^{3,4}. En un estudio reciente, se demostró que aproximadamente un 20% de las personas mayores de 70 años a las cuales se les recetó por primera vez un tratamiento hipolipemiante para la prevención primaria no iniciaron el tratamiento. Este comportamiento se vio influido por factores como la edad avanzada y la existencia de determinadas enfermedades crónicas⁵.

El uso de estatinas también presenta diferencias notables entre sexos. Las mujeres son menos propensas a recibir un tratamiento acorde con las guías de práctica clínica⁶⁻⁹ y tienden a cumplir menos el tratamiento con estatinas que los varones^{8,10}. Por tanto, es menos probable que las mujeres alcancen los objetivos lipídicos recomendados^{9,11,12}.

Teniendo en cuenta estos patrones, es acertado esperar que las mujeres mayores muestren una menor persistencia en el tratamiento con estatinas (es decir, continuidad del tratamiento) que los varones, lo que podría afectar negativamente al control de la dislipemia. Sin embargo, esta hipótesis aún no se ha confirmado empíricamente. La mejora del tratamiento de la dislipemia en las personas mayores, sobre todo mediante estrategias equitativas y

traumática o infarto cerebral (I60-I63), registrados durante los ingresos hospitalarios o las visitas a urgencias.

La mayoría de las variables sociodemográficas y clínicas se obtuvieron a partir del año de la primera dispensación de estatinas, a excepción de los MACE y las muertes (recopiladas a lo largo de todo el periodo). Se consideró la institucionalización si el participante figuraba como institucionalizado en cualquier momento durante el seguimiento. El nivel basal de cLDL se basó en la última medición en los 90 días anteriores al inicio del tratamiento con estatinas.

La primera estatina dispensada se clasificó según las guías de práctica clínica¹⁴ en: estatinas de intensidad baja a moderada (simvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, atorvastatina 10/20 mg y rosuvastatina 5/10 mg), estatinas de alta intensidad (atorvastatina 30/40/60/80 mg y rosuvastatina 15/20/30 mg) y tratamientos combinados (simvastatina + ezetimiba, pravastatina + fenofibrato, atorvastatina + ezetimiba, rosuvastatina + ezetimiba, atorvastatina + amlodipino y atorvastatina + aspirina + ramipril).

También se registró el nivel de atención médica desde el cual se originó la prescripción inicial de estatinas (atención primaria o atención especializada).

La carga farmacológica se estimó contando el número de subgrupos farmacológicos únicos (tercer nivel de la clasificación anatómico-químico-terapéutica) dispensados a cada participante.

Análisis estadísticos

Se llevaron a cabo análisis descriptivos de las características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de toda la población del estudio, y se estratificaron por sexos. Las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], y las variables cualitativas, como frecuencias absolutas y porcentajes. Las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas, y la prueba de la t de Student para las variables continuas.

La persistencia se definió según la taxonomía *Ascertainment Barriers to Compliance* elaborada por la International Society on Medication Adherence (ESPACOMP)². En este marco, la persistencia se refiere al tiempo transcurrido desde la primera dosis (inicio) hasta la última dosis tomada antes de la interrupción.

La persistencia se analizó mediante el paquete AdhereR (versión 0.8.1) en R¹⁵, que permite realizar análisis transparentes y reproducibles del cumplimiento de la medicación con datos electrónicos de atención sanitaria. La persistencia en el tratamiento con estatinas se evaluó durante un seguimiento máximo de 2 años. Se aplicó el método del intervalo máximo, según el cual se considera que un paciente es persistente siempre que el intervalo entre 2 dispensaciones no supere un intervalo máximo permitido predefinido. En el caso de las estatinas, que suelen recetarse en dosis de 1 comprimido al día, el intervalo máximo se estableció en el doble del número de comprimidos suministrados en la dispensación anterior. Los comprimidos restantes de dispensaciones anteriores (remanentes) se tuvieron en cuenta cuando se calcularon los intervalos máximos permitidos.

El análisis empleó el marco *Timelines-Events-Objectives-Sources* (TEOS)¹⁶ y las *ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guidelines* (EMERGE)¹⁷, ambas normas consensuadas para la notificación transparente de la investigación sobre el cumplimiento de la medicación.

Las diferencias en el tiempo medio de persistencia entre los subgrupos de población se evaluaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba de Wilcoxon para datos independientes.

Para tener en cuenta los episodios concurrentes, se llevó a cabo un análisis de riesgos concurrentes, tratando la muerte o los MACE, lo que ocurriera primero, como un riesgo concurrente para la

interrupción del tratamiento con estatinas. Se utilizó la función de incidencia acumulada (FIA) para estimar la probabilidad de cada episodio (interrupción, MACE o muerte). Las curvas de la FIA se estratificaron por sexo y grupo de edad, y por sexo y tipo de estatina, y las diferencias se evaluaron mediante la prueba de Gray.

Para analizar los factores asociados con la interrupción del tratamiento con estatinas, se ajustaron los modelos de los riesgos de subdistribución de Fine y Gray, tanto brutos como corregidos. La hipótesis de riesgos de subdistribución proporcional se verificó con los residuos de Schoenfeld. Los valores de p de las hazard ratios (HR) se calcularon mediante la prueba de Gray y se notificaron los valores de p generales de las variables cualitativas con múltiples categorías.

Se realizaron análisis de sensibilidad reestimando las funciones de incidencia acumulada y los modelos de Fine y Gray con un intervalo de tolerancia alternativo de 3 meses.

Por último, se estimó la proporción de varones y mujeres que alcanzaron valores de cLDL objetivo (≤ 100 mg/dl) de distintos intervalos de tiempo, tanto en general como estratificados por la intensidad de las estatinas. Se utilizó el valor más bajo de cLDL registrado de cada paciente por intervalo de tiempo. Las diferencias en las proporciones se comprobaron mediante la prueba de la χ^2 .

Todos los análisis se realizaron con el software estadístico R (versión 3.2.5; R Foundation for Statistical Computing, Austria).

RESULTADOS

Características iniciales

Finalmente, 4.936 participantes cumplieron los criterios de selección y se incluyeron en los análisis. Sus características iniciales se resumen en la tabla 1. La mayoría de los participantes (72,1%) tenían entre 70 y 79 años. Las comorbilidades más habituales fueron hipertensión (68,9%), diabetes mellitus (29,5%), insuficiencia renal crónica (19,0%) y depresión (18,6%). Las mujeres representaban el 61,7% de la población del estudio.

En comparación con los varones, las mujeres tenían un nivel socioeconómico considerablemente más bajo y estaban institucionalizadas con mayor frecuencia. También presentaban tasas más elevadas de obesidad, demencia y depresión, pero una menor prevalencia de diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Las mujeres presentaban valores medios de cLDL significativamente más elevados antes del inicio del tratamiento con estatinas (165 frente a 152 mg/dl; $p < 0,001$) y una mayor carga farmacológica; además, se les prescribían con mayor frecuencia estatinas de intensidad baja a moderada. En las mujeres, las prescripciones se iniciaban con mayor frecuencia en atención primaria. En cambio, los varones presentaron una mayor incidencia de muerte y una incidencia ligeramente mayor de MACE durante el seguimiento.

Persistencia en el tratamiento con estatinas

En general, el 39,9% de los participantes interrumpieron el tratamiento con estatinas durante el periodo de seguimiento de 2 años. La mediana del tiempo hasta la interrupción fue de 181 [89-347] días (tabla 2).

Entre quienes iniciaron el tratamiento con estatinas y no experimentaron un MACE ni fallecieron durante el seguimiento (2.991 mujeres y 1.822 varones), el 57,7% de las mujeres y el 61,5% de los varones persistieron durante 2 años. La interrupción permanente (sin reinicio) se produjo en el 12,2% de las mujeres y en el 11,7% de los varones, mientras que el 30,1% de las mujeres y el 26,8% de los varones interrumpieron el tratamiento y lo reinicieron posteriormente. Entre quienes lo reiniciaron, el 16,8% de las mujeres y el 12,9% de los varones cambiaron a una estatina diferente.

Tabla 1

Características iniciales de la población del estudio

Características	Total	Mujeres	Varones	p
<i>Total</i>	4.936	3.047 (61,7)	1.889 (38,3)	
<i>Edad (años)</i>				<0,001*
70-74	2.248 (45,5)	1.312 (43,1)	936 (49,6)	
75-79	1.314 (26,6)	815 (26,7)	499 (26,4)	
80-84	814 (16,5)	530 (17,4)	284 (15,0)	
85-89	438 (8,9)	299 (9,8)	139 (7,4)	
≥ 90	122 (2,5)	91 (3,0)	31 (1,6)	
<i>Nivel socioeconómico</i>				<0,001*
< 18.000 €/año	3.446 (69,8)	2.368 (77,7)	1.078 (57,1)	
≥ 18.000 €/año	1.437 (29,1)	649 (21,3)	788 (41,7)	
Otros	53 (1,07)	30 (0,98)	23 (1,2)	
<i>Institucionalización</i>	225 (4,6)	158 (5,2)	67 (3,6)	0,007*
<i>Tipo de área</i>				0,005*
Rural	1.308 (26,5)	765 (25,1)	543 (28,7)	
Urbana	3.628 (73,5)	2.282 (74,9)	1.346 (71,3)	
<i>Patologías crónicas</i>	5,32 ± 2,5	5,51 ± 2,5	5,02 ± 2,4	<0,001*
<i>Comorbilidades</i>				
Hipertensión	3.396 (68,9)	2.089 (68,7)	1.307 (69,2)	0,743
Diabetes mellitus	1.453 (29,5)	772 (25,4)	681 (36,1)	<0,001*
Obesidad	771 (15,6)	510 (16,8)	261 (13,8)	0,006*
Cardiopatía isquémica	311 (6,3)	163 (5,4)	148 (7,8)	0,001*
Insuficiencia cardiaca	279 (5,7)	175 (5,8)	104 (5,5)	0,760
Insuficiencia renal crónica	935 (19,0)	548 (18,0)	387 (20,5)	0,035*
Demencia	201 (4,1)	151 (5,0)	50 (2,7)	<0,001*
Depresión	915 (18,6)	741 (24,4)	174 (9,2)	<0,001*
EPOC	378 (7,7)	122 (4,0)	256 (13,6)	<0,001*
cLDL antes del inicio del tratamiento con estatinas	160,0 ± 29,5	165,0 ± 29,2	152,0 ± 28,4	<0,001*
cHDL antes del inicio del tratamiento con estatinas	56,0 ± 14,3	59,5 ± 14,5	50,4 ± 11,9	<0,001*
Carga farmacológica	9,3 ± 4,6	9,9 ± 4,7	8,4 ± 4,3	<0,001*
<i>Tipo de estatina</i>				<0,001*
Estatina de intensidad baja-moderada	4.208 (85,3)	2.666 (87,5)	1.542 (81,6)	
Estatina de alta intensidad	461 (9,3)	220 (7,2)	241 (12,8)	
Estatina en combinación	267 (5,4)	161 (5,3)	106 (5,6)	
<i>Nivel de atención</i>				0,001*
Atención especializada	165 (3,3)	80 (2,6)	85 (4,5)	
Atención primaria	4.771 (96,7)	2.967 (97,4)	1.804 (95,5)	
<i>MACE durante el seguimiento</i>	66 (1,3)	34 (1,1)	32 (1,7)	0,112
<i>Muerte durante el seguimiento</i>	57 (1,2)	22 (0,7)	35 (1,9)	<0,001

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

Los datos expresan n.º (%) o media ± desviación estándar.

* Resultado estadísticamente significativo.

La carga farmacológica se basó en el número de diferentes subgrupos farmacológicos dispensados en el año de referencia.

La frecuencia de las muertes corresponde a las que ocurren en individuos sin un MACE previo (los participantes que experimentaron un MACE se incluyeron en la frecuencia de MACE).

Tabla 2

Frecuencia de interrupción, MACE o muerte (lo que suceda primero) en la población del estudio y tiempo medio hasta el acontecimiento. Total y por sexo

Población del estudio y episodios finales	Interrupción		MACE		Muerte	Total	
<i>Total</i>	1.967 (39,9)	181 [89-347]	66 (1,3)	244 [66-433]	57 (1,2)	523 [268-645]	4.936
<i>Mujeres</i>	1.265 (41,5)	181 [89-348]	34 (1,1)	172 [48-432]	22 (0,7)	492 [188-582]	3.047
<i>Varones</i>	702 (37,2)	180 [89-346]	32 (1,7)	266 [67-436]	35 (1,9)	545 [348-648]	1.889

MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

Los datos expresan n.º (%) o mediana [intervalo intercuartílico]. Los porcentajes se calcularon respecto a la población total, mujeres o varones. La mediana de los tiempos se estimó en cada caso teniendo en cuenta a las personas que experimentaron el acontecimiento respectivo (interrupción, MACE o muerte).

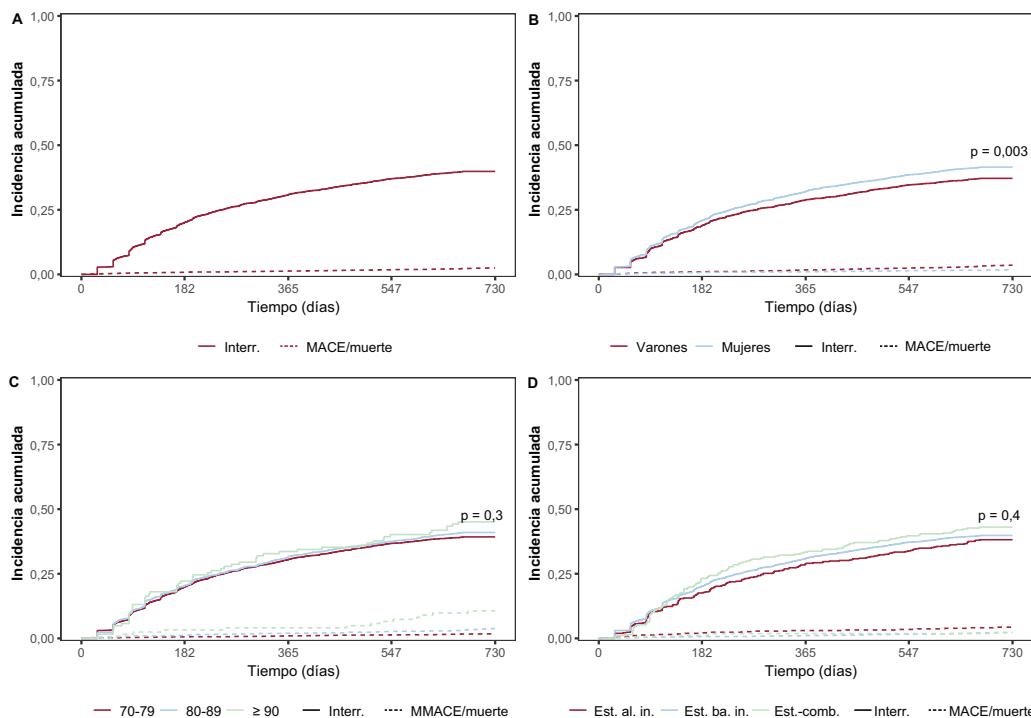


Figura 1. Curvas de incidencia acumulada de la interrupción del tratamiento con estatinas y riesgos concurrentes (MACE y muerte) (A) de la población del estudio, (B) por sexo, (C) por grupo de edad y (D) por tipo de estatina. Est. al. in.: estatina de alta intensidad; Est. ba. in.: estatina de baja intensidad; Est.-comb.: estatina en combinación; Interr.: interrupción; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

Las curvas de incidencia acumulada revelaron diferencias significativas entre sexos en cuanto a la persistencia, ya que las mujeres permanecieron en tratamiento menos tiempo que los varones ($p = 0,003$; figura 1). Los participantes de ≥ 90 años y aquellos a quienes se les prescribieron tratamientos combinados con estatinas mostraron tasas de interrupción más altas que otros grupos, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Cuando se estratificó por sexo e intensidad de las estatinas, las diferencias en la persistencia fueron evidentes entre las mujeres: aquellas que tomaban estatinas de alta intensidad eran más propensas a persistir, mientras que las que seguían tratamientos combinados mostraron las tasas de persistencia más bajas ($p = 0,059$; figura 2).

Factores asociados con la persistencia en el tratamiento con estatinas

Los análisis de riesgos concurrentes de Fine y Gray mostraron diferencias entre varones y mujeres (figura 3), tras confirmar la hipótesis de proporcionalidad en la escala de riesgos de subdistribución. En las mujeres, ni los análisis brutos ni los corregidos mostraron una asociación estadísticamente significativa con ninguna de las variables estudiadas. En los varones, las HR brutas para la interrupción del tratamiento con estatinas fueron significativamente más bajas en los participantes con hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y carga farmacológica elevada, mientras que se observaron HR más altas en aquellos a quienes se les recetaron estatinas en atención primaria o que presentaban valores más altos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y cLDL antes de iniciar el tratamiento con estatinas. Tras el ajuste, solo la insuficiencia cardiaca, la prescripción en atención primaria y los valores iniciales de cLDL continuaron estando muy asociados con la interrupción.

En los análisis de sensibilidad, los tiempos medios hasta la interrupción (tabla 1 del material adicional), basados en un intervalo permitido de 3 meses, fueron ligeramente superiores a los estimados anteriormente. Los resultados de los modelos

originales de Fine y Gray se confirmaron tanto para las mujeres (tabla 2 del material adicional) como para los varones (tabla 3 del material adicional).

Cumplimiento del objetivo de cLDL por sexo y tipo de estatina

En general, el 66,1% de los pacientes alcanzaron los objetivos de cLDL en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento con estatinas. Las proporciones aumentaron con el tiempo: el 68,6% a los 12 meses, el 69,7% a los 18 meses y el 70,4% a los 24 meses.

Esta tendencia al alza se observó tanto en mujeres como en varones. Sin embargo, en todos los intervalos de tiempo, las mujeres alcanzaron los objetivos de cLDL con menos frecuencia que los varones: el 62,8% de las mujeres frente al 71,3% de los varones a los 6 meses y el 66,1% frente al 77,3% a los 24 meses. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en cualquier momento ($p < 0,001$; figura 2).

Cuando se tuvo en cuenta la intensidad de las estatinas, persistieron las diferencias entre sexos en el control del cLDL. Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los momentos en el caso de las estatinas de intensidad baja a moderada ($p < 0,0001$). Además, tanto las mujeres como los varones tratados con estatinas de intensidad baja-moderada tuvieron tasas más bajas de consecución del objetivo de cLDL que aquellos que tomaban estatinas de alta intensidad ($p \leq 0,05$). Por ejemplo, 6 meses después del inicio, el 59,6% de las mujeres y el 69,2% de los varones que tomaban estatinas de intensidad baja a moderada alcanzaron el objetivo frente al 78,3% de las mujeres y el 84,3% de los varones que se trataban con estatinas de alta intensidad.

Entre los pacientes que recibían tratamiento combinado con estatinas, las mujeres presentaron una mayor proporción de consecución del objetivo de cLDL que los varones, aunque el número de pacientes de este grupo era reducido (figura 4). Las diferencias entre sexos en la consecución del objetivo de cLDL se mantuvieron constantes tras estratificar tanto los valores iniciales de cLDL como la intensidad del tratamiento con estatinas (datos no mostrados).

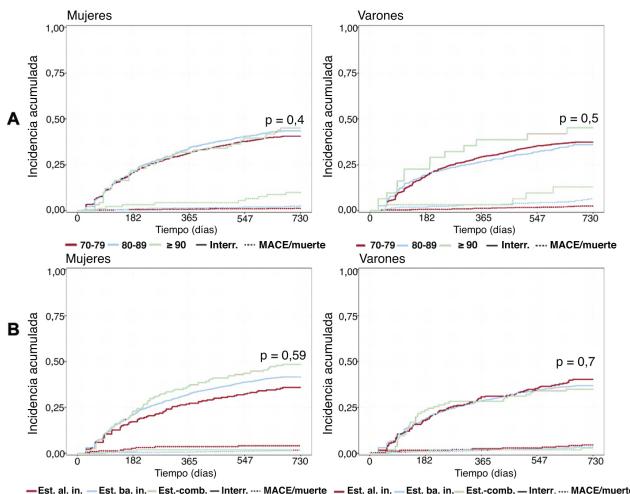
Diferencias entre sexos en la persistencia en el tratamiento con estatinas y el control del colesterol en personas mayores

Participantes en la cohorte española CARHES ≥ 70 años que iniciaron tratamiento con estatinas para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares entre 2018 y 2020 (N = 4.936)

Las MUJERES (61,7%) frente a los VARONES presentaron:

- Edad más avanzada
- Nivel socioeconómico inferior
- Mayor morbilidad y carga farmacológica
- Menos comorbilidades cardiovasculares
- Valores más altos de cLDL y cHDL antes del inicio del tratamiento con estatinas
- Más estatinas de intensidad baja-moderada
- Más recetadas en atención primaria

Curvas de incidencia acumulada de la interrupción del tratamiento con estatinas y riesgos concurrentes (MACE y muerte) (A) por sexo y grupo, y (B) por sexo y tipo de estatina



Proporción de mujeres y varones con cLDL controlado en diferentes períodos de tiempo desde el inicio del tratamiento con estatinas

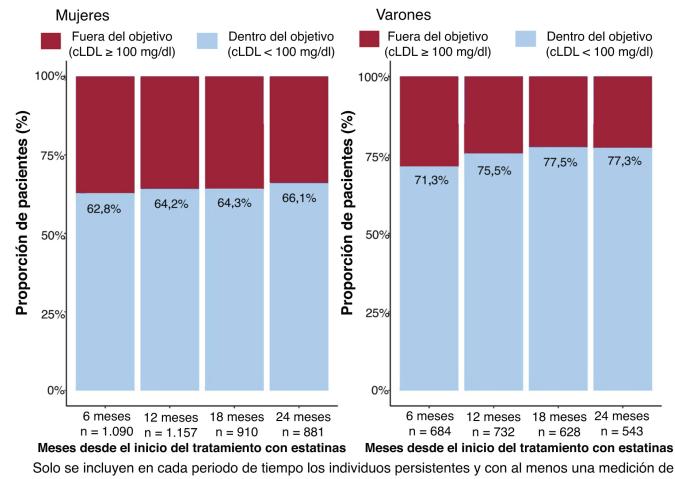


Figura 2. Figura central. Diferencias entre sexos en las características iniciales, incidencia de la interrupción del tratamiento con estatinas y control del cLDL a lo largo del tiempo en una población de edad avanzada a la cual se le recetaron estatinas como prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Est. al. in.: estatina de alta intensidad; Est. ba. in.: estatina de baja intensidad; Est.-comb.: estatina en combinación; Interr.: interrupción; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

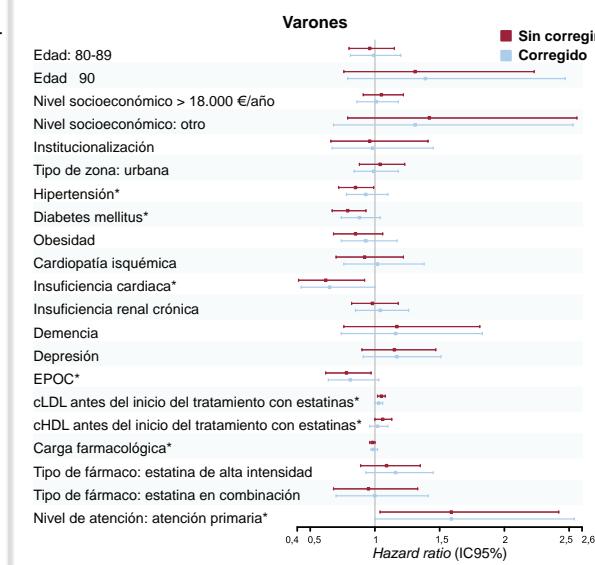
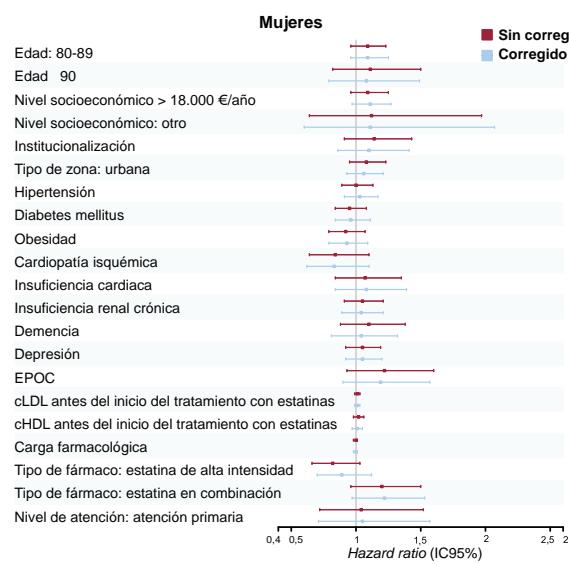


Figura 3. Análisis de riesgos concurrentes brutos y ajustados de Fine y Gray sobre la interrupción del tratamiento con estatinas en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en mujeres y varones > 70 años, Aragón. Categorías de referencia: edad 70-79 años; nivel socioeconómico < 18.000 €/año; institucionalización: no; tipo de zona: rural; comorbilidades: no; tipo de fármaco: estatina de baja intensidad; nivel de atención: atención especializada. Las variables cLDL y cHDL se transformaron para que las HR obtenidas para ellas indicaran el aumento del riesgo al incrementar el cLDL o el cHDL en 10 mg/dL. Los modelos ajustados incluyeron como covariables todas las demás variables presentadas. Mujeres: valores p de ómnibus para la edad = 0,36; nivel socioeconómico = 0,40; tipo de fármaco = 0,06. Varones: valores p de ómnibus para la edad = 0,53; nivel socioeconómico = 0,45; tipo de fármaco = 0,66. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%. * p ≤ 0,05.

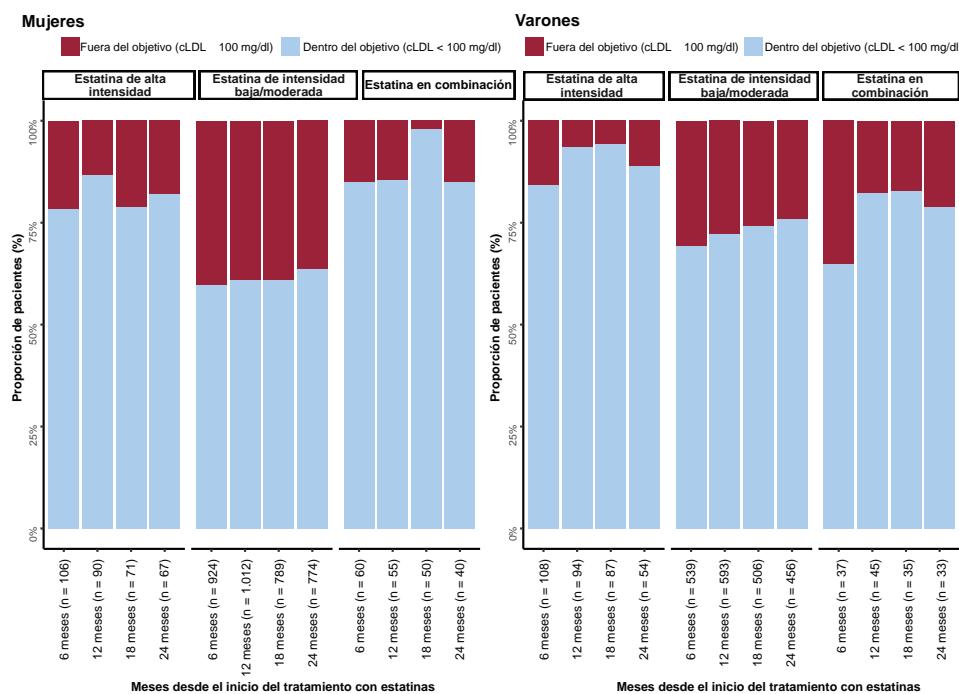


Figura 4. Proporción de mujeres y varones con cLDL controlado (en el objetivo) en diferentes períodos de tiempo (meses) desde el inicio del tratamiento con estatinas, según el tipo de estatina. Solo se tienen en cuenta los participantes persistentes y con, al menos, 1 medición de cLDL en cada período. Seguimiento hasta la interrupción, MACE o muerte. cLDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

DISCUSIÓN

En este estudio poblacional realizado en una población de edad avanzada, se encontraron diferencias entre sexos en los patrones de uso de las estatinas. Casi la mitad de las personas de ≥ 70 años que comenzaron un tratamiento con estatinas para la prevención primaria de ECV lo habían interrumpido al cabo de 2 años, con un mayor riesgo de interrupción en mujeres y participantes de mayor edad. El papel de los factores asociados con la interrupción, aunque rara vez es estadísticamente significativo, también mostró diferencias entre mujeres y varones. Además, en los usuarios persistentes, el control del cLDL era mejor en una mayor proporción de varones que de mujeres, con independencia del tiempo transcurrido desde el inicio.

Otros estudios poblacionales han demostrado que entre el 40 y el 50% de las personas interrumpen el tratamiento con estatinas en el plazo de 1 año desde su inicio¹⁸⁻²⁰. Estas cifras pueden parecer contradictorias con las nuestras, que estiman una persistencia de casi el 60% al cabo de 2 años. Con todo, estos estudios tuvieron períodos de seguimiento más cortos y se ha demostrado que la mayor caída en el cumplimiento del tratamiento con fármacos preventivos de ECV se produce durante el primer año después del inicio¹⁸. Además, esta población de estudio estaba compuesta en su totalidad por adultos mayores, que han demostrado sistemáticamente un mejor cumplimiento de la medicación que los adultos más jóvenes, probablemente debido a una mayor conciencia del riesgo^{18,19,21}.

Respecto a la edad, una observación interesante, respaldada también por investigaciones anteriores, fue su papel en la persistencia en el tratamiento con estatinas. Las personas > 90 años mostraron el mayor riesgo de interrupción del tratamiento con estatinas. A pesar de que la edad avanzada se considera generalmente un predictor de un mejor cumplimiento, cuando los análisis se limitan a las poblaciones de edad avanzada, los individuos de mayor edad tienden a ser menos cumplidores de los tratamientos crónicos^{3,18,19}.

Las mujeres tenían menos probabilidades de recibir estatinas de alta intensidad, a pesar de tener valores iniciales más altos de cLDL. Esto puede indicar un menor esfuerzo terapéutico en las mujeres,

como se ha demostrado en estudios anteriores²², con consecuencias negativas para su salud. Una mayor tendencia a proteger a las mujeres debido a su infrarrepresentación en los ensayos clínicos y, por tanto, a la falta de evidencia podría explicar los diferentes patrones de uso de estatinas entre varones y mujeres²³. En cambio, en los varones, una mayor prevalencia de diagnósticos asociados con un mayor riesgo cardiovascular, como la diabetes, la cardiopatía isquémica o la insuficiencia renal crónica, puede haber influido en el tipo de estatina prescrita. Los varones recibieron de manera más frecuente recetas de médicos especialistas que las mujeres. Esto podría reflejar un mayor riesgo cardiovascular en los varones, lo que daría lugar a visitas más frecuentes al especialista. Sin embargo, investigaciones anteriores han demostrado que las mujeres con enfermedades crónicas tienen menos probabilidades que los varones de acceder a la atención especializada²⁴. Por tanto, sería importante confirmar si, en condiciones similares, las mujeres están menos controladas por especialistas distintos de los médicos de medicina familiar y si a los varones se les recetan estatinas antes en los centros especializados.

Se identificaron diferencias entre sexos en la persistencia en el tratamiento con estatinas y sus determinantes, en consonancia con estudios previos^{21,25}. Una mayor proporción de mujeres presentaba varias características que las situaban en una posición más vulnerable que los varones: eran mayores, tenían un nivel socioeconómico más bajo, una mayor carga de morbilidad (sobre todo, afecciones neurológicas) y una mayor carga farmacológica.

En el análisis multivariante en varones, afecciones clínicas como la hipertensión, la diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asociaron con un menor riesgo de interrupción, mientras que los valores iniciales más altos de cLDL y la receta de estatinas por parte de los médicos de medicina familiar se asociaron con un aumento de la interrupción. Aunque no fue estadísticamente significativo, recibir una estatina de alta intensidad en lugar de una de intensidad baja-moderada se asoció con una mayor probabilidad de interrupción en los varones. En cambio, en las mujeres se observó la tendencia contraria. Varios factores se relacionaron con la persistencia en el

tratamiento con estatinas en las mujeres, pero ninguno alcanzó significación estadística. Esto sugiere que en este estudio no se hayan captado los predictores clave de la persistencia en el tratamiento con estatinas en las mujeres. Entre ellos podrían figurar la preferencia por modificar la dieta o el estilo de vida en lugar de tomar medicamentos, una menor confianza en la eficacia de las estatinas o una mayor sensibilidad a los efectos adversos, como se ha señalado en otras investigaciones^{8,26}. De hecho, las mujeres de edad avanzada son especialmente vulnerables a los efectos adversos relacionados con los músculos inducidos por las estatinas²⁷. Los factores psicosociales, económicos y culturales también afectan de manera diferente a las mujeres y a los varones. Las mujeres suelen asumir el papel de cuidadoras, y son más propensas a gestionar la salud y las necesidades de medicación de otras personas, pero no siempre las suyas propias^{8,26}.

En cuanto al efecto de las estatinas, los valores de cLDL alcanzaron los objetivos en más de la mitad de los participantes tratados en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento, que aumentaron al 70% a los 2 años. Aunque las mujeres tenían valores iniciales de cLDL más elevados, cabría esperar que los efectos de las estatinas acabaran igualando el control del cLDL entre ambos sexos. Sin embargo, persistieron las diferencias entre sexos y las mujeres fueron significativamente menos propensas a alcanzar los objetivos de cLDL, sobre todo cuando se trataron con estatinas de intensidad baja-moderada. La aplicación de los mismos valores objetivo de cLDL tanto para varones como para mujeres, como recomiendan las guías de práctica clínica actuales, continúa siendo objeto de debate. Esta consideración es especialmente relevante dado que las mujeres que siguen el tratamiento de forma persistente muestran sistemáticamente cifras más bajas de consecución de los objetivos de cLDL²⁶.

La evaluación del equilibrio entre los riesgos y los beneficios del uso de estatinas y la prevención de futuros MACE deben ser una prioridad en los adultos mayores. En este sentido, los estudios con períodos de seguimiento más largos pueden proporcionar una comprensión más completa del papel del cumplimiento del tratamiento con estatinas a largo plazo en la reducción del riesgo de ECV. Además, las investigaciones futuras deben explorar los predictores psicosociales y culturales de cumplimiento del tratamiento en varones y mujeres mayores, e integrar estos conocimientos en estrategias destinadas a mejorar la salud cardiovascular desde una perspectiva de género.

Fortalezas y limitaciones

La principal fortaleza del presente estudio es su naturaleza poblacional. Las conclusiones alcanzadas a partir de datos de la vida real proporcionan una imagen completa del uso real de las estatinas para la prevención primaria de las ECV en personas mayores. Si bien hay una creciente evidencia de estudios observacionales sobre el uso y los efectos de estos fármacos en la práctica clínica, la evidencia es limitada para este grupo poblacional específico. Es aún menos común encontrar estudios que destaquen las diferencias entre sexos en personas mayores. Los datos se recopilaron a partir de BIGAN, una plataforma que integra información de los sistemas del Servicio Aragonés de Salud para su uso secundario en la investigación y la elaboración de políticas²⁸. El uso de un enfoque de riesgos concurrentes mejora la validez de los resultados, ya que la interrupción del tratamiento está influida por la muerte y los MACE, que son episodios concurrentes que pueden impedir la aparición del acontecimiento de interés.

Este estudio presenta también algunas limitaciones. En primer lugar, como es habitual en los estudios de cumplimiento, se asumió que se tomaba una estatina si se dispensaba, aunque esto no se puede garantizar. No obstante, actualmente se considera un método válido y fiable para evaluar la persistencia²⁹. En segundo

lugar, el indicador de persistencia calculado podría arrojar resultados variables y potencialmente no comparables. Sin embargo, se definió siguiendo la taxonomía de consenso de *Ascertainment Barriers to Compliance* y se estimó con el paquete AdhereR. Se siguieron las guías de práctica clínica consensuadas sobre las mejores prácticas en la definición y notificación de las medidas de cumplimiento. Además, los datos disponibles no permitieron distinguir si la interrupción fue una decisión del paciente o del prescriptor.

La incorporación de técnicas de supervivencia con censura por intervalos podría producir estimaciones más precisas, ya que tanto la persistencia en el tratamiento con estatinas como la consecución del objetivo de cLDL se dedujeron a partir de intervalos. Sin embargo, este enfoque no puede utilizarse junto con el método de riesgos concurrentes, que se prefirió debido a los cortos intervalos de 2 meses, lo que minimiza el impacto de la censura por intervalos, especialmente en poblaciones de edad avanzada, en que la mortalidad y los MACE son acontecimientos concurrentes clave.

La selección y el seguimiento de la población de estudio durante la pandemia por la COVID-19 pueden haber influido en los resultados. Sin embargo, se considera que el periodo de seguimiento de 2 años es suficiente para captar y evaluar adecuadamente las variables de interés. Por último, los análisis de sensibilidad realizados confirmaron la coherencia de los resultados.

CONCLUSIONES

Se observaron diferencias entre sexos en la persistencia en el tratamiento con estatinas en esta población española de edad avanzadas. Las mujeres interrumpieron el tratamiento antes que los varones, y ninguno de los factores analizados se asoció significativamente con la persistencia en las mujeres. Estas conclusiones también sugieren que las mujeres reciben tratamiento con estatinas más tarde, se les prescriben menos estatinas de alta intensidad y, cuando reciben tratamiento, logran el control del cLDL en menores proporciones que los varones. Estas diferencias ponen de relieve la necesidad de adoptar un enfoque basado en el género para continuar explorando más a fondo las barreras y los factores que facilitan el tratamiento con estatinas.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El uso de estatinas en adultos mayores para la prevención primaria de las ECV continúa siendo controvertido. Además, se han demostrado diferencias entre sexos en la persistencia en el tratamiento con estatinas y en los factores asociados en la población general. No está claro si estas diferencias en el uso de estatinas y en sus efectos sobre los valores de colesterol también se aplican a las poblaciones de edad avanzada.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En una cohorte poblacional española, el análisis de datos de la vida real muestra que, en comparación con los varones, las mujeres comienzan el tratamiento con estatinas más tarde y se les recetan estatinas de alta intensidad con menos frecuencia. Las mujeres también interrumpen antes el tratamiento con estatinas, presentan más factores asociados desconocidos y son menos propensas a controlar el cLDL cuando toman estatinas.

FINANCIACIÓN

El Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) [PI22/01193] y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) «Una forma de hacer Europa» han financiado este estudio. También cuenta con el apoyo del Grupo de Investigación en Servicios Sanitarios de Aragón (GRISSA) (B09-23R) del IIS Aragón, financiado por el Gobierno regional de Aragón. Los finanziadores no participaron en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis o la interpretación de los resultados.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En este estudio, se utilizaron datos de la cohorte CARhES, cuyo protocolo lo aprobó el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA PI21/148). Al tratarse de un estudio poblacional que utilizaba datos de la vida real, no fue necesario el contacto directo ni la interacción con los participantes, y el Comité de Ética renunció a solicitar el consentimiento informado. Las variables de sexo y género se consideraron según las directrices SAGER.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial en la preparación de este estudio.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

S. Malo, M.J. Rabanaque e I. Aguilar-Palacio contribuyeron a la concepción y el diseño del estudio. S. Malo e I. Aguilar-Palacio recopilaron los datos. S. Malo, A. Gamba y J.M. Vinuesa-Hernando desarrollaron y diseñaron la metodología. A. Gamba realizó el análisis estadístico. S. Malo redactó el primer borrador del artículo. M.J. Rabanaque, A. Gamba, J.M. Vinuesa-Hernando, A. Moreno-Juste, M.J. Lallana, J. Cebollada e I. Aguilar-Palacio revisaron y corrigieron el artículo, y aprobaron la versión presentada.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses financieros ni relaciones personales que pudieran haber influido en el trabajo presentado en este artículo.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento a la Unidad de Bioinformática del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) por su apoyo en el acceso a los datos, puestos a disposición a través de BIGAN (Orden SAN/1355/2018).

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2025.05.007>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–3337.
2. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:691–705.
3. Mendifitto E, Cahir C, Aza-Pascual-Salcedo M, et al. Adherence to chronic medication in older populations: Application of a common protocol among three european cohorts. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1975–1978.
4. Ofori-Asenso R, Jakhu A, Zomer E, et al. Adherence and Persistence Among Statin Users Aged 65 Years and Over: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73:813–819.
5. Vinuesa-Hernando JM, Aguilar-Palacio I, Rabanaque MJ, et al. Initiation of lipid-lowering therapy as primary prevention of cardiovascular disease in the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90:2663–2672.
6. Rachamim Y, Grischott T, Rosemann T, Meyer MR. Inferior control of low-density lipoprotein cholesterol in women is the primary sex difference in modifiable cardiovascular risk: A large-scale, cross-sectional study in primary care. *Atherosclerosis*. 2021;324:141–147.
7. Dhruba SS, Dziura J, Bathulapalli H, et al. Gender Differences in Guideline-Directed Medical Therapy for Cardiovascular Disease Among Young Veterans. *J Gen Intern Med*. 2022;37:806–815.
8. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, et al. Sex Differences in the Use of Statins in Community Practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12:e005562.
9. Kiss PAJ, Uijl A, de Boer AR, et al. Sex differences in the intensity of statin prescriptions at initiation in a primary care setting. *Heart*. 2024;110:981–987.
10. Lewey J, Shrank WH, Bowry ADK, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: A meta-analysis. *Am Heart J*. 2013;165:665–678.
11. De Smedt D, De Bacquer D, De Sutter J, et al. The gender gap in risk factor control: Effects of age and education on the control of cardiovascular risk factors in male and female coronary patients. The EUROASPIRE IV study by the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol*. 2016;209:284–290.
12. Bird CE, Manocchia M, Tomblin B, et al. Mapping the Gaps: Gender Differences in Preventive Cardiovascular Care among Managed Care Members in Four Metropolitan Areas. *Womens Health Issues*. 2018;28:446–455.
13. Aguilar-Palacio I, Rabanaque MJ, Castel S, et al. Cohort Profile: The CArdiovascular Risk factors for hEalth Services research (CARhES) cohort study. *Int J Epidemiol*. 2024;53:dyae015.
14. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3168–3209.
15. AdhereR: Adherence to Medications. 2022. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/AdhereR/index.html>. Accessed 5 Mar 2024.
16. Dima AL, Allemann SS, Dunbar-Jacob J, Hughes DA, Vrijens B, Wilson IB. TEOS: A framework for constructing operational definitions of medication adherence based on Timelines-Events-Objectives-Sources. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87:2521–2533.
17. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Ann Intern Med*. 2018;169:30–35.
18. Costa JdeO, Lin J, Pearson SA, Buckley NA, Schaffer AL, Falster MO. Persistence and Adherence to Cardiovascular Medicines in Australia. *J Am Heart Assoc*. 2023;12: e030264.
19. Kirilova K, Trečiokienė I, Bratčikovienė N, Qvarnström M, Wettermark B. Persistence to statin treatment: A cohort study in Lithuania. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2024;135:43–51.
20. Kardas P, Kwiatek A, Włodarczyk P, Urbański F, Ciabiada-Bryła B. Statins use amidst the pandemic: prescribing, dispensing, adherence, persistence, and correlation with COVID-19 statistics in nationwide real-world data from Poland. *Front Pharmacol*. 2024;15:1530717.
21. Koenig W, Lorenz ES, Beier L, Gouni-Berthold I. Retrospective real-world analysis of adherence and persistence to lipid-lowering therapy in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2024;113:812–821.
22. Zhao M, Woodward M, Vaartjes I, et al. Sex Differences in Cardiovascular Medication Prescription in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014742.
23. Sinha T, Bakht D, Bokhari SFH, et al. Gender Matters: A Multidimensional Approach to Optimizing Cardiovascular Health in Women. *Cureus*. 2024;16:e61810.
24. Gutiérrez AG, Poblador-Plou B, Prados-Torres A, Laiglesia FJR, Gimeno-Miguel A. Sex Differences in Comorbidity, Therapy, and Health Services' Use of Heart Failure in Spain: Evidence from Real-World Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:2136.
25. Olmastroni E, Boccalari MT, Tragni E, et al. Sex-differences in factors and outcomes associated with adherence to statin therapy in primary care: Need for customisation strategies. *Pharmacol Res*. 2020;155:104514.
26. Goldstein KM, Zullig LL, Bastian LA, Bosworth HB. Statin Adherence: Does Gender Matter? *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18:1–9.
27. Bhardwaj S, Selvarajan S, Schneider E. Muscular effects of statins in the elderly female: a review. *Clin Interv Aging*. 2013;8:47.
28. Gobierno de Aragón (Spain). ORDEN SAN/1355/2018, de 1 de agosto, por la que se crea la plataforma de información BIGAN como elemento del Sistema de Información de Salud de Aragón. <http://www.boa.aragon.es>. Accessed 24 Mar 2025.
29. Rasmussen L, Wettermark B, Steinke D, Pottegård A. Core concepts in pharmacoepidemiology: Measures of drug utilization based on individual-level drug dispensing data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022;31:1015.