



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

MÁSTER EN SALUD PÚBLICA

Trabajo fin de máster

Adherencia y persistencia en el tratamiento de diabetes, hipertensión arterial, dislipemia y osteoporosis.

Alumno: **Aida Moreno Juste.** Centro de Salud Delicias Sur. Sector III Zaragoza.
Médico Interno Residente de Medicina Familiar y Comunitaria.

Tutora: **Francisca González Rubio.** Médico Adjunto de Medicina Familiar y
Comunitaria del Centro de Salud Delicias Sur. Sector III Zaragoza.

Co-Tutora: **Mercedes Aza Pascual-Salcedo.** Farmacéutica en Atención Primaria.
Dirección Atención Primaria Sector Zaragoza III.

ÍNDICE

1	RESUMEN	3
2	INTRODUCCIÓN	5
2.1	<i>ANTECEDENTES</i>	5
2.2	<i>JUSTIFICACIÓN</i>	11
2.3	<i>OBJETIVOS</i>	12
3	MÉTODOS Y RECURSOS UTILIZADOS	13
3.1	<i>PACIENTES</i>	13
3.2	<i>FUENTES DE INFORMACIÓN</i>	15
3.3	<i>MÉTODO</i>	15
3.4	<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	23
3.4.1	Estudio descriptivo	23
3.4.2	Adherencia	23
3.4.3	Persistencia	25
3.5	<i>CONSIDERACIONES ÉTICAS</i>	28
4	RESULTADOS	29
4.1	<i>Estudio descriptivo</i>	29
4.2	<i>Adherencia</i>	33
4.3	<i>Persistencia</i>	38
5	DISCUSIÓN	44
5.1	<i>Análisis de los datos</i>	44
5.2	<i>Factores relacionados con la adherencia y persistencia</i>	50
5.3	<i>Otros factores a tener en cuenta</i>	53
5.4	<i>Recomendaciones para intervenir y mejorar el cumplimiento</i>	56
5.5	<i>Limitaciones</i>	57
6	CONCLUSIONES	60
7	BIBLIOGRAFÍA	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: DDD antihipertensivos	21
Tabla 2: DDD antiosteoporóticos	21
Tabla 3: DDD antidislipémicos	22
Tabla 4: DDD antidiabéticos.....	22
Tabla 5: Población antihipertensivos	29
Tabla 6: Población antiosteoporóticos.....	30
Tabla 7: Antidislipémicos	31
Tabla 8: Población antidiabéticos	32
Tabla 9: Adherencia	33
Tabla 10: Diagnósticos más frecuentes en adherentes a antihipertensivos y antiosteoporóticos	34
Tabla 11: Diagnósticos más frecuentes en adherentes a antidislipémicos y antidiabéticos	35
Tabla 11: Modelo de regresión logística	36
Tabla 12: Persistencia	38
Tabla 13: Medias y medianas para el tiempo de supervivencia.....	40
Tabla 14: Curva de supervivencia.....	41
Tabla 15: Modelo de regresión de Cox.....	42

1 RESUMEN

Introducción: La Organización Mundial de la Salud estima que el 50% de los sujetos con enfermedades crónicas no toma su medicación. En los mayores de 65 años de edad, la adhesión farmacológica es un problema particularmente grave porque este grupo tiene una mayor carga de enfermedades, que conduce a la utilización de un mayor número de medicamentos, y con ello una mayor probabilidad de incumplimiento terapéutico que contribuye a la progresión de la enfermedad y al aumento de morbimortalidad.

Objetivos: Conocer el porcentaje de nuevos usuarios de los fármacos más utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial, de la diabetes, de la dislipemia y de la osteoporosis. Así como medir la adherencia y persistencia y tratar de identificar predictores de las mismas.

Material y Métodos: estudio de ámbito regional, descriptivo, observacional y retrospectivo del que se obtienen datos sobre dispensación farmacéutica de pacientes de 65 años y mayores que inician tratamiento con antihipertensivos, antidiabéticos, antidislipémicos y antiosteoporóticos en monoterapia y se mide su adherencia y persistencia con un análisis descriptivo de frecuencias. Se realiza un análisis de regresión logística y de supervivencia para valorar los factores que pueden influir en la adherencia y persistencia respectivamente.

Resultados: La adherencia en antihipertensivos por dosis diaria definida(DDD) es 64.1% y por cantidad de comprimidos 50.71%; en antidiabéticos 26.98% por DDD y por cantidad un 72.4%; en antidislipémicos un 21.06% por DDD y por cantidad un 44.31%; y en antiosteoporóticos un 47.58% por DDD y 0 por cantidad. La persistencia en antihipertensivos es por DDD del 28.87% y por cantidad de comprimidos del 13.94%; en antidiabéticos 7.34% por DDD y por cantidad 30.42%; en antidislipémicos 7.9% por DDD y por cantidad 11.28%; y en antiosteoporóticos 10.91% por DDD y 0 por cantidad. La adherencia y la persistencia están relacionadas de forma estadísticamente significativa con el sexo varón, tener edad entre 65 y 74 años, tener fármacos co-prescritos y con el uso de antihipertensivos y antiosteoporóticos sobre antidiabéticos.

Conclusiones: La adherencia y persistencia al tratamiento es inferior al 73%. Existen diferencias entre medir la adherencia y persistencia por DDD y por cantidad de comprimidos. La edad, el sexo, el número de co-fármacos y el tipo de fármaco utilizado influyen en la adherencia y persistencia, pero hay que tener en cuenta otros factores como los efectos adversos, el tipo de enfermedad, la indicación del tratamiento y la conciencia sobre el mismo.

2 INTRODUCCIÓN

2.1 ANTECEDENTES

La presencia de varias enfermedades crónicas en un mismo individuo, denominado multimorbilidad, es un fenómeno muy frecuente en la mayoría de países desarrollados incluido España[1] y se ha llegado a considerar como un grave problema de salud[2]. La mejoría de las condiciones socioeconómicas, de vida y los avances científicos y tecnológicos en el campo de la salud han permitido que una proporción significativa de la población sobreviva a enfermedades previamente mortales, y como resultado, los problemas de salud puedan acumularse en grupos de población de mayor edad[3].

En el sistema de salud actual predominan las enfermedades crónicas que afectan a la población anciana. En muchos casos los individuos ancianos presentan varias enfermedades de forma simultánea lo que provoca la presencia de polifarmacia, es decir, prescripción simultánea y prolongada de medicamentos múltiples en un solo individuo. Este hecho supone un riesgo en la aparición de interacciones medicamentosas y aumento del riesgo de efectos adversos que son a menudo imprevisibles e insuficientemente analizados, comprometiendo la salud del paciente[1]. De hecho la polifarmacia tiene consecuencias con frecuencia indeseables, como aumento de riesgo de utilización inadecuada de fármacos, aparición de sintomatología secundaria al incumplimiento, infrautilización de fármacos eficaces, errores médicos, interacciones farmacológicas y reacciones adversas[2].

Cumplimiento terapéutico

Una de las causas que afecta en mayor medida a la multimorbilidad es el cumplimiento terapéutico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cumplimiento como “el grado en el cual la conducta del paciente, en términos de tomar medicamentos, seguir dietas o realizar cambios en el estilo de vida, coinciden con la prescripción clínica”[4-5]. Los métodos que estudian el cumplimiento pueden ser directos (basados en la determinación del medicamento, de alguno de sus metabolitos o del marcador incorporado a ellos en alguno de los fluidos orgánicos del paciente) e indirectos, entre los que destacan: recuento de formas

farmacéuticas (por ejemplo comprimidos), recuento de comprimidos a través de monitores electrónicos de control de medicación (MEMS), cumplimiento autocomunicado según metodología de Haynes y Sackett, test de Morinsky-Green, asistencia a citas programadas, valoración del conocimiento del enfermo sobre su enfermedad (test de Batalla), grado de control de la presión arterial en la hipertensión arterial o de otros parámetros dependiendo de la enfermedad (como la glucemia o hemoglobina glicosilada en diabetes, o el colesterol en dislipemia), juicio subjetivo del médico y valoración de las recetas retiradas de la farmacia o recetas administradas al paciente[6].

En cuanto al sistema de valoración según el número de recetas retiradas, se han utilizado para referenciarlo muchos términos distintos como adherencia, cumplimiento, persistencia o concordancia, refiriéndose todos ellos a como se adquieren las prescripciones de forma adecuada[7].

La **adherencia** a la medicación se ha definido como el grado en que los pacientes siguen las instrucciones que acompañan a los tratamientos prescritos [1,8-10]. La principal diferencia con el término de cumplimiento terapéutico es que la adherencia además expresa una colaboración activa entre el profesional sanitario y el paciente en la toma de decisiones que afectan a su propia salud[10]. Se han propuesto varias medidas para calcular la tasa de adherencia desde una base de datos secundaria como: relación de posesión de medicación (MPR) o la proporción de días cubiertos (PDC). MPR se define como la relación entre el número de días que el medicamento podría durar si se tomara la dosis prescrita para el número de recetas dispensadas en el período de observación[12-14]. PDC es la proporción de días que un paciente tiene un medicamento disponible en un período determinado de tiempo[11-14].

La **persistencia** se define como la longitud de tiempo en la que un individuo permanece en terapia o el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la interrupción del mismo[10,13]. Se considera un factor primario en determinar el éxito de una terapia a largo plazo, con relevante importancia en las enfermedades crónicas donde el tratamiento es prolongado[14].

Influencia del cumplimiento terapéutico

El cumplimiento del tratamiento es un vínculo clave entre el proceso y el resultado en la atención médica[5].

Una adherencia subóptima a los tratamientos farmacológicos prescritos es frecuentemente el principal obstáculo en el éxito de la terapia, sobre todo en aquellos pacientes que no presentan sintomatología, en tratamientos prolongados y en prevención primaria. Esta baja adherencia es altamente prevalente y según la Organización Mundial de la Salud, se asocia con un incremento en la mortalidad y morbilidad de los pacientes así como un incremento del gasto sanitario en los sistemas de salud[7,14-16]. Además se relaciona con un empeoramiento de la calidad de vida, un aumento del número de hospitalizaciones y de las urgencias[7][17]. Hay que tener en cuenta que el incumplimiento puede causar síntomas indeseables, pudiendo añadir otros fármacos para su control si no son detectados como síntomas derivados del incumplimiento, lo que aumenta la polifarmacia y empeora la seguridad del paciente. Es por todo ello que se considera que la ausencia de adherencia al tratamiento es un problema de salud pública[5,17-19].

El bajo cumplimiento terapéutico es especialmente frecuente en las enfermedades crónicas, cuando el paciente se encuentra bien controlado (y puede creer que está curado) y en los ancianos[20], ya que en este grupo de población la prevalencia de enfermedades crónicas es mayor.

Enfermedades crónicas

Las enfermedades crónicas más prevalentes en la población mundial son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia y la osteoporosis[14,20]. De entre ellas, la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes son consideradas problemas graves de salud pública y se espera que la incidencia de las mismas pueda empeorar en los próximos años. Estas condiciones se consideran importantes factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca o la cardiopatía isquémica, y las cerebrovasculares, como el ictus. Además se asocian a un aumento del número de hospitalizaciones, un aumento de la utilización de los servicios de urgencias, un aumento de morbilidad, una disminución de la calidad de vida y un descenso de la efectividad del tratamiento[19]. Por ello es importante conocer el cumplimiento terapéutico de las mismas, para analizarlo y proponer medidas de actuación.

Hipertensión arterial

La Hipertensión Arterial (HTA) se define como la presencia de tensión arterial sistólica mayor de 140mmHg y/o presión arterial diastólica mayor de 90mmHg[14]. Es una patología frecuente con una prevalencia en la población española mayor de 60 años del 60%[4]. Se considera una de las causas más prevenibles de morbilidad y mortalidad cardiovascular[12,21]. La hipertensión arterial implica un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal. Por lo tanto supone una elevada morbimortalidad en la población. De hecho, por su magnitud y trascendencia se ha calificado a la hipertensión arterial como un “problema de salud pública de primer orden” para el sistema sanitario de nuestro país[6].

A pesar de conocer las ventajas sobre un buen control de la tensión arterial, en la práctica clínica se observa una importante baja adherencia y persistencia al tratamiento, lo que implica una disminución de la eficacia del mismo[10,12].

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) se puede considerar como uno de los principales problemas de salud por su elevada prevalencia, su elevado coste económico y el número de muertes prematuras que provoca. Existe una forma de origen inmunitario, la diabetes mellitus tipo 1, y otra forma producida por una resistencia progresiva a la acción periférica de la insulina, la diabetes mellitus tipo 2. La más frecuente es la diabetes tipo 2 que se produce por una mediación de factores genéticos y otros factores secundarios como la obesidad. Se considera que la diabetes tipo 2 es la punta del iceberg de un conjunto de factores de riesgo cardiovasculares descritos como «síndrome del nuevo mundo» o síndrome metabólico[23]. Por ello y entre otras razones, es importante su control ya que puede generar una serie de complicaciones como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, afectación ocular y ceguera, complicaciones renales, complicaciones en el embarazo y afectación vascular, pudiendo llegar a ser necesaria la amputación de estructuras[22-23]. El tratamiento de la diabetes tipo 2 consiste en dieta y cambios en los estilos de vida, aunque en la mayoría de las ocasiones suele ser necesario un tratamiento farmacológico. El tratamiento efectivo para el control de los niveles de glucemia son los antidiabéticos orales que disminuyen el número de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Pero se ha visto que la adherencia y persistencia de estos tratamientos es

baja[24][25], aumentando el riesgo de hospitalizaciones y de mortalidad. Además se asocia con depresión, deterioro cognitivo y deterioro de la calidad de vida[25].

Dislipemia

La dislipemia se caracteriza por una alteración en el metabolismo lipídico y se considera un factor de riesgo mayor asociado a la incidencia de eventos cardiovasculares.

Para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares se propone el control de los niveles lipídicos, siendo las estatinas el tratamiento más eficaz[25-26]. Las estatinas son fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, potentes en reducir los niveles plasmáticos de colesterol, por lo tanto son el tratamiento de elección para la reducción de hiperlipidemia, de tal manera que forman parte del tratamiento de muchas enfermedades crónicas como la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular, la diabetes y la hipercolesterolemia familiar[27-29].

La indicación del tratamiento con fármacos dislipémicos depende de:

- Prevención primaria: según el riesgo cardiovascular medido mediante la tabla REGICOR que estratifica el riesgo coronario a 10 años. Se iniciará el tratamiento con estatinas:
 - Personas entre 40-75 años con un riesgo coronario entre el 10 y 15% mediante la ecuación de REGICOR tras la intervención sobre otros factores de riesgo cardiovascular (obesidad, HTA, tabaquismo)
 - Personas entre 40-75 años con un riesgo coronario entre el 10 y el 15% mediante la ecuación de REGICOR y la presencia de otros factores de riesgo no modificables.
 - Con cifras de Colesterol total > 320 mg/dl y/o c-LDL >190mg/dl.
 - Si el riesgo coronario es >15%.
 - En los pacientes que estén en los umbrales del tratamiento se valorará la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular.
- Prevención secundaria está destinada a prevenir la aparición de un nuevo evento cardiovascular. El tratamiento con dislipémicos se iniciará en función de las comorbilidades, la situación funcional, la medicación concomitante y la esperanza de vida del paciente.

A pesar de su gran importancia, se ha visto que existe una adherencia subóptima al tratamiento lo que provoca un aumento de la mortalidad, un aumento del riesgo cardiovascular, un empeoramiento de la calidad de vida y un aumento en el número de hospitalizaciones y del gasto sanitario[25-27,29-30].

Osteoporosis

La osteoporosis es definida por la Organización Mundial de la Salud como “una enfermedad sistémica, caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que incrementa la fragilidad del mismo, con el consecuente aumento del riesgo de fractura”. La osteoporosis es una enfermedad silente hasta que se produce una fractura ósea, aumentando la morbilidad y mortalidad, afectando a la calidad de vida de los pacientes y aumentando el gasto sanitario[32].

Como tratamiento de primera elección se utilizan los bifosfonatos[33]. Durante muchos años se ha hablado de que su utilización, al aumentar la densidad ósea, produce una disminución del riesgo de fractura ósea[33-34]. Por ello se ha considerado que la adherencia subóptima a estos fármacos era un problema de salud pública[35-36]. Pero aunque en últimos estudios se habla de que los bifosfonatos aumentan la densidad ósea, no hay evidencia sobre la reducción de fracturas de cadera. Además su uso a largo plazo se asocia a efectos nocivos sobre la estructura ósea, tales como osteonecrosis de mandíbula, fracturas atípicas (subtrocanterea y diafisaria)[33-34,37] y dolor óseo, lo que provocó varias comunicaciones de seguridad emitidas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento[35]. Estos efectos pueden ser la explicación de la adherencia y persistencia subóptima a los mismos.

2.2 JUSTIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de un 50% de la población que presenta enfermedades crónicas no toma su medicación de la forma prescrita[39]. Es tal el incumplimiento terapéutico que estudios anteriores afirman que entre el 5 y el 20% de las recetas prescritas por los profesionales ni siquiera son retiradas de las oficinas de farmacia, y de las que son retiradas un 2% de los pacientes no recuerda la posología prescrita, lo que condiciona su correcta utilización y, por tanto, un aumento de incumplimiento[4].

Se trata de un importante problema de salud, no sólo por su incidencia sino por las repercusiones que supone el incumplimiento terapéutico, entre las que se encuentran una reducción de la eficacia, lo que provoca un aumento de la morbimortalidad, un aumento de la resistencia (en casos de antibióticos), un aumento de la automedicación, una alteración de la relación médico-paciente, un aumento de los costes sanitarios y una alteración en los resultados de investigación[4].

En la edad adulta sobre todo en mayores de 65 años, la adherencia es particularmente un serio problema porque este grupo tiene una mayor carga de síntomas y enfermedades, lo que lleva al uso de más medicamentos, y una mayor probabilidad de no adherencia[9,38-39]. Además los pacientes de este grupo de edad no se suelen incluir en número adecuado en muestras de estudios, y si los incluyen, utilizan a pacientes sanos, siendo lo frecuente en este grupo de edad que presenten patologías. Estos factores pueden provocar que los resultados de los distintos estudios realizados con anterioridad puedan subestimar la verdadera frecuencia de incumplimiento.

Este estudio se centra en la valoración del cumplimiento terapéutico en la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia y la osteoporosis porque son las enfermedades crónicas más prevalentes en la población mundial, llegando a ser consideradas como graves problemas de salud pública. Su importancia es tal, porque se consideran importantes factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, como la insuficiencia cardiaca o la cardiopatía isquémica, y las cerebrovasculares, como el ictus; lo que supone un aumento del número de hospitalizaciones, un aumento de visitas a los servicios de urgencias, un aumento de morbilidad, una disminución de la calidad de vida y un descenso de la efectividad del tratamiento, aumentando la carga asistencial del sistema sanitario.

Por todas estas razones se considera que es relevante la realización de un estudio sobre la adherencia y persistencia al tratamiento en pacientes mayores de 65 años de cuatro de las enfermedades más relevantes por su prevalencia, aumento de su incidencia y su relevancia dentro de la salud pública mundial, como son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia y la osteoporosis. De esta forma podemos realizar una aproximación al importante papel que supone el cumplimiento terapéutico en la práctica clínica diaria, y podemos identificar algunos de los factores relacionados.

2.3 OBJETIVOS

- *Objetivo principal*

Conocer el porcentaje de consumo y de nuevos usuarios en la población de Aragón de los fármacos más utilizados para el tratamiento de la diabetes, de la dislipemia, de la osteoporosis y de la hipertensión arterial, según la base de datos de facturación farmacéutica en Atención Primaria. Así como medir la adherencia y persistencia de los mismos.

- *Objetivos secundarios*

Valorar la relación entre adherencia, persistencia y las características demográficas de la población. Así como tratar de identificar predictores de adherencia y persistencia en el tratamiento con antihipertensivos, antiosteoporóticos, antidislipémicos y antidiabéticos.

3 MÉTODOS Y RECURSOS UTILIZADOS

3.1 PACIENTES

Este estudio incluye a pacientes que pertenecen al Sistema Aragonés de Salud (servicio regional de salud que depende del Sistema Nacional Español de Salud).

A partir de la base de datos de facturación farmacéutica del Sistema Aragonés de Salud se incluyen en el estudio a pacientes de 65 años y mayores que inician una prescripción de alguno de los siguientes fármacos a estudio entre el 1 de Julio y el 31 de Diciembre de 2010, siempre que no tengan una prescripción de otro fármaco del mismo grupo farmacológico en los seis meses anteriores a su inclusión en el estudio (1 de Enero de 2010 a 31 de Junio de 2010):

- **Fármacos antihipertensivos:** C09AA01, C09AA02, C09AA03, C09AA04, C09AA05, C09AA06, C09AA07, C09AA08, C09AA09, C09AA10, C09AA12, C09AA13, C09AA15, C09AA16, C09CA01, C09CA02, C09CA03, C09CA04, C09CA06, C09CA07 y C09CA08.
- **Fármacos antiosteoporóticos:** M05BA01, M05BA02, M05BA04, M05BA05, M05BA06 y M05BA07, M05BB01, M05BB02, M05BB03 y M05BB04.
- **Fármacos antihipercolesterolémicos:** C10AA01, C10AA02, C10AA03, C10AA04, C10AA05, C10AA07, C10AA08, C10AB02, C10AB04, C10AB05, C10AC01, C10AC02, C10AC04 y C10AX09.
- **Fármacos antidiabéticos:** A10BA02, A10BB01, A10BB02, A10BB07, A10BB08, A10BB09, A10BB12, A10BF01, A10BF02, A10BG02, A10BG03, A10BH01, A10BH02, A10BH03, A10BX02, A10BX03, A10BX04 y A10BX07.

Los pacientes serán clasificados en cada uno de los grupos farmacológicos a estudio basados en el fármaco recibido, de esta forma se realizarán análisis separados para cada grupo de fármaco, por lo que obtendremos cuatro estudios diferentes.

A los pacientes que cumplan con los requisitos para su inclusión, se valorará el grado de adherencia y persistencia al tratamiento durante un año, por lo que es necesario que tengan un año de datos validados sobre su prescripción en la base de datos de facturación farmacéutica del Sistema Aragonés de Salud.

Para ser incluidos en el estudio tienen que seguir una **monoterapia** del tratamiento del grupo farmacológico a estudio. No se incluyeron a aquellos pacientes que tenían prescritos dos fármacos de los subgrupos terapéuticos incluidos en el estudio y se excluyeron las combinaciones farmacológicas.

- Fármacos antihipertensivos: Se considera monoterapia si el paciente está en tratamiento con un C09AA (IECA) o C09CA (ARA II), sin estar asociado a hidroclorotiazida C03AA03 o clortalidona C03BA04. Se considera un paciente cumplidor si durante el año de estudio se sustituye el IECA por un ARA II, o viceversa.
- Fármacos antiosteoporóticos: Se considera monoterapia si el paciente usa bifosfonatos en monoterapia (M05BA) o asociado a calcio y colecalciferol (vitamina D3) (M05BB). En este caso se realiza una excepción de monoterapia, ya que es indicación médica que durante el tratamiento con un fármaco del grupo M5BA se asocie calcio o colecalciferol.
- Fármacos antidislipémicos. Se considera monoterapia y paciente cumplidor con el tratamiento si un paciente se encuentra en tratamiento con una estatina incluida en el estudio sin tener asociado ni ezetimiba (C10AX) ni fibratos (C10AB). Si sustituye una estatina por otra se considera paciente cumplidor.
- Fármacos antidiabéticos. Se considera monoterapia si el paciente se encuentra en tratamiento con un antidiabético oral del grupo A10B excluyendo asociaciones (A10BD). Si el paciente toma 2 o más principios activos del grupo se excluye por ser politerapia. Si el paciente cambia de principio activo durante el seguimiento por otro incluido en el estudio se considera cumplidor.

Se excluyeron a aquellos pacientes que recibieron prescripciones de un fármaco a estudio en los seis meses anteriores a la fecha de inclusión. Aquellos pacientes que entre el 1 de Julio y el 31 de diciembre inician con un fármaco a estudio (el fármaco que vamos a estudiar) pero estaban en tratamiento con un fármaco del mismo grupo terapéutico pero de un subgrupo no incluido en el estudio, se incluyeron.

Además se excluyeron a aquellos pacientes que no tenían un año de datos validados de la prescripción del fármaco y a aquellos pacientes con una única dispensación del fármaco a estudio.

Con estos requisitos se obtuvo una muestra que comprendía un total de 6,182 pacientes incluidos en el estudio en tratamiento con antihipertensivos, 2,421 pacientes con antiosteoporóticos, 2,950 pacientes con antidiabéticos y 7,076 pacientes con antidislipémicos.

3.2 FUENTES DE INFORMACIÓN

Los datos para el estudio se solicitaron al Servicio Aragonés de Salud. Del sistema de información de facturación farmacéutica del Sistema Aragonés de Salud se obtuvieron los datos sobre los pacientes a estudio, el tipo de fármacos dispensados así como las características de cada dispensación entre el 1 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2011. Las características demográficas de los pacientes se obtuvieron de la Base de datos de Usuarios (BDU). De la Historia Clínica Electrónica de Atención Primaria y del Registro de Altas Hospitalarias (CMBD) se obtenido los diagnósticos o registros asociados a cada paciente.

La información de dichas bases de datos fue proporcionada a través del grupo EpiChron de Investigación en Enfermedades Crónicas integrado en el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) que es miembro de REDISSEC-Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas.

3.3 MÉTODO

Se trata de un estudio de ámbito regional, descriptivo, observacional y retrospectivo en el que se han tenido en cuenta variables clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

Se estudian ciertos subgrupos terapéuticos de cuatro grupos farmacológicos (antidiabéticos, antidislipémicos, antidiabéticos y antiosteoporóticos) de forma separada para cada grupo, por lo que obtendremos, de forma individual para grupo farmacológico, datos sobre los pacientes incluidos y se realizarán análisis estadísticos. De esta forma obtendremos cuatro estudios en los que podremos valorar la adherencia y persistencia al tratamiento en cada grupo de fármaco. Posteriormente realizaremos un análisis estadístico para comparar entre sí los cuatro grupos farmacológicos.

Además se realiza un análisis descriptivo de frecuencias señalando los diagnósticos más frecuentes que presentan los pacientes adherentes.

Los pacientes serán clasificados en cada uno de los grupos farmacológicos a estudio basados en el fármaco recibido durante el periodo de estudio. Los grupos farmacológicos empleados fueron codificados de acuerdo al código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System). Los ATC de los fármacos escogidos para analizar la adherencia y persistencia de los grupos farmacológicos a estudio son los siguientes:

- **Fármacos antihipertensivos:**

- C09AA01: Captopril.
- C09AA02: Enalapril.
- C09AA03: Lisinopril.
- C09AA04: Perindopril.
- C09AA05: Ramipril.
- C09AA06: Quinapril.
- C09AA07: Benazepril.
- C09AA08: Cilazapril.
- C09AA09: Fosinopril.
- C09AA10: Trandolapril.
- C09AA12: Delapril.
- C09AA13: Moexipril.
- C09AA15: Zofenopril.
- C09AA16: Imidapril.
- C09CA01: Losartán.
- C09CA02: Eprosartan.
- C09CA03: Valsartán.

- C09CA04: Irbesartán.
- C09CA06: Candesartán.
- C09CA07: Telmisartán.
- C09CA08: Olmesartán.

- **Fármacos antiosteoporóticos (M05B):**

- M05BA01: Ácido etidróico.
- M05BA02: Ácido clodróico.
- M05BA04: Ácido alendróico.
- M05BA05: Ácido tiludróico.
- M05BA06: Ácido ibandróico.
- M05BA07: Ácido risedróico.
- M05BB01 Ácido etidróico y calcio secuencial.
- M05BB02 Ácido risedróico y calcio secuencial.
- M05BB03 Alendronic acid y colecalciferol.
- M05BB04 Ácido risedróico, calcio y colecalciferol secuenciales.

- **Fármacos antidislipémicos (C10A):**

- C10AA01: Simvastatina.
- C10AA02: Lovastatina.
- C10AA03: Pravastatina.
- C10AA04: Fluvastatina.
- C10AA05: Atorvastatina.

- C10AA07: Rosuvastatina.
- C10AA08: Pitavastatina.
- C10AB02: Bezafibrato.
- C10AB04: Gemfibrozilo.
- C10AB05: Fenofibrato.
- C10AC01: Colestiramina.
- C10AC02: Bezafibrato.
- C10AC04: Colesevelam.
- C10AX09: Ezetimiba.

- **Fármacos antidiabéticos (A10B):**

- A10BA02: Metformina.
- A10BB01: Glibenclamida.
- A10BB02: Clorpropamida.
- A10BB07: Glipizida.
- A10BB08: Gliquidona.
- A10BB09: Glicazida.
- A10BB12: Glimepirida.
- A10BF01: Acarbosa.
- A10BF02: Miglitol.
- A10BG02: Rosiglitazona.
- A10BG03: Pioglitazona.
- A10BH01: Sitagliptina.

- AHBH02: Vildagliptina.
- A10BH03: Saxagliptina.
- A10BX02: Replaginida.
- A10BX03: Nateglinida.
- A10BX04: Exenatida.
- A10BX07: Liraglutide.

Variables demográficas:

- **Edad:** población de 65 años o mayor. Se considera la edad de paciente según su edad en el año de inclusión al estudio. Para el análisis se dividirá a la población incluida en tres grupos de edad:
 - Desde 65 a 74 años.
 - Desde 75 a 84 años.
 - Mayor o igual a 85 años.
- **Fecha de nacimiento:** día/mes/año.
- **Sexo:** hombre o mujer.

Variables clínicas

- **ATC III:** Grupo farmacológico al que pertenece el fármaco a estudio.
- **ATC V:** Subgrupo terapéutico al que pertenece el fármaco.
- **Fecha de inicio de primera receta:** fecha índice.
- **Fecha de salida del estudio:**
 - cuando se cumple un año desde fecha índice.

- cuando no se cumplen las condiciones del estudio, como pérdida de monoterapia.
- **Número de envases dispensados en un año.**
- **Fecha de dispensación de cada envase.**
- **Número de formas farmacéuticas o comprimidos en cada envase.**
- **Dosis del fármaco de cada comprimido** (dosis que aparece en cada receta).
- **Dosis diaria definida** de cada fármaco (DDD).
- **Número de fármacos co-prescritos** de otros grupos farmacológicos diferentes al del estudio en los seis meses anteriores a la fecha de inclusión en el estudio. Se dividen en tres subgrupos según el número de los mismos:
 - 0-5.
 - 6-9.
 - ≥ 10 .
- **Diagnósticos asociados más frecuentes a cada paciente (16)**

Entre **los fármacos co-prescritos** incluimos a una serie de fármacos de tratamiento crónico que son los siguientes:

- Fármacos antihipertensivos: ATC C02, C03, C07 y C08.
- Fármacos psiquiátricos: ATC N03 y N05.
- Antidepresivos: ATC N06.
- Antiagregantes: ATC B01AC.
- Anticoagulantes: ATC B01AA.
- Fármacos broncodilatadores: ATC R03.

La dosis diaria definida (DDD)

La dosis diaria definida es una unidad técnica de medida que permite la comparación en la utilización de medicamentos. Es definida por la Organización Mundial de la Salud. La definición de DDD es la dosis promedio de mantenimiento diario para cualquier medicamento que se usa para su indicación principal en adultos y por una vía de administración determinada[41].

ANTIHIPERTENSIVOS		
ATC	FÁRMACO	DDD
C09AA01	CAPTOPRIL	0.5g
C09AA02	ENALAPRIL	0.1g
C09AA03	LISINOPRIL	0.1g
C09AA04	PERINDOPRIL	0.04g
C09AA05	RAMIPRIL	2.5mg
C09AA06	QUINAPRIL	0.15g
C09AA07	BENAZEPRIL	7.5mg
C09AA08	CILAZAPRIL	2.5mg
C09AA09	FOSINOPRIL	0.15g
C09AA10	TRANDOLAPRIL	0.02g
C09AA12	DELAPRIL	0.3g
C09AA13	MOEXIPRIL	0.15g
C09AA15	ZOFENOPRIL	0.3g
C09AA16	IMIDAPRIL	0.1g
C09CA01	LOSARTAN	0.5g
C09CA02	EPROSARTAN	0.6g
C09CA03	VALSARTAN	0.8g
C09CA04	IRBESARTAN	0.15g
C09CA06	CANDESARTAN	0.08g
C09CA07	TELMISARTAN	0.4g
C09CA08	OLMESARTAN	0.2g

Tabla 1: DDD antihipertensivos

ANTIOSTEOPORÓTICOS		
ATC	FÁRMACO	DDD
M05BA01	ETIDRONICO ACIDO	0,4g
M05BA02	CLODRONICO ACIDO	1,6g
M05BA04	ALENDRONICO ACIDO	0,1g
M05BA05	TILUDRONICO ACIDO	0,4g
M05BA06	IBANDRONICO ACIDO	0,05g
M05BA07	RISEDRONICO ACIDO	0,05g
M05BB01	ETIDRONICO ACIDO Y CALCIO	0.4g
M05BB02	RISEDRONICO ACIDO Y CALCIO	0.05g
M05BB03	ALENDRONICO ACIDO Y COLECALCIFEROL	0.1g
M05BB04	RISEDRONICO ACIDO, COLECALCIFEROL Y CALCIO	0.05g

Tabla 2: DDD antiosteoporóticos

ANTIDISLIPÉMICOS		
ATC	FÁRMACO	DDD
C10AA01	SIMVASTATINA	30mg
C10AA02	LOVASTATINA	45mg
C10AA03	PRAVASTATINA	30mg
C10AA04	FLUVASTATINA	60mg
C10AA05	ATORVASTATINA	20mg
C10AA07	ROSUVASTATINA	10mg
C10AA08	PITAVASTATINA	2mg
C10AB02	BEZAFIBRATO	60mg
C10AB04	GEMFIBROZILO	1200mg
C10AB05	FENOFIBRATO	20mg
C10AC01	COLESTIRAMINA	14g
C10AC02	COLESTIOL	20g
C10AC04	COLESEVELAM	3,75g
C10AX09	EZETIMIBA	10mg

Tabla 3: DDD antidislipémicos

ANTIDIABÉTICOS		
ATC	FÁRMACO	DDD
A10BA02	METFORMINA	2g
A10BB01	GLIBENCLAMIDA	0,7g
A10BB02	CLORPROPAMIDA	0,375g
A10BB07	GLIPIZIDA	0,1g
A10BB08	GLIQUIDONA	0,6g
A10BB09	GLICLAZIDA	0,6g
A10BB12	GLIMEPIRIDA	0,02g
A10BF01	ACARBOSA	0,3g
A10BF02	MIGLITOL	03g
A10BG02	ROSIGLITAZONA	0,06g
A10BG03	PIOGLITAZONA	0,3g
A10BH01	SITAGLIPTINA	0,1g
A10BH02	VILDAGLIPTINA	0,1g
A10BH03	SAXAGLIPTINA	0,05g
A10BX02	REPAGLINIDA	0,04g
A10BX03	NATEGLINIDA	0,36g
A10BX04	EXENATIDA	0,268mg
A10BX07	LIRAGLUTIDE	0,012g

Tabla 4: DDD antidiabéticos

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar se recogieron todos los datos y variables del estudio a través de la base de datos de facturación farmacéutica del Sistema Aragonés de Salud, de la Base de datos de Usuarios (BDU), la Historia Clínica Electrónica de Atención Primaria y del Registro de Altas Hospitalarias (CMBD). Se creó un fichero de datos en el programa SPSS Statistics versión 22.0 y a través del mismo se analizaron todos los datos.

3.4.1 Estudio descriptivo

Se realiza un estudio descriptivo en el cual se determina la cantidad de pacientes en tratamiento con el grupo farmacológico a estudio, tanto de la población de referencia, como de los nuevos usuarios de dicho fármaco en el periodo de inclusión (los pacientes a estudio), y su porcentaje. Además se clasifican por grupos de edad y se estratifica por sexo. Se realizan dos tablas, una para la población de referencia y otra para los nuevos usuarios. En ellas aparecen el número de personas pertenecientes a la muestra, el número de individuos clasificados en grupos de edad (65-74, 75-84 y ≥ 85 años) y su porcentaje. Así como la estratificación de dichos datos por sexo.

3.4.2 Adherencia

La adherencia de los nuevos usuarios se va a cuantificar por la relación de la posesión de medicación (MPR), que se ha convertido en un método estándar de evaluación del cumplimiento de los fármacos y se define como la relación entre el número de días que el medicamento podría durar si se tomara la dosis prescrita (suponiendo la dosis diaria definida (DDD) establecida por la OMS) para el número de recetas que se han dispensado durante el período de observación.

Se calcula $100 * \sum(\text{días cubiertos con medicación})/365$

Días cubiertos con medicación se calcula: dividiendo la cantidad total de fármaco activo (número de envases dispensados por el número de comprimidos en cada envase por la dosis de cada comprimido) entre la dosis diaria definida recomendada (DDD).

Una vez calculado esto consideramos **adherencia si MPR \geq 80 %** durante los doce meses de seguimiento.

A continuación creamos una variable cualitativa dicotómica siendo:

MPR \geq 80% \rightarrow Adherente \rightarrow 1

MPR < 80% \rightarrow No adherente \rightarrow 0

A través de un análisis descriptivo de frecuencias, obtendremos el porcentaje de adherentes (pacientes con MPR \geq 80%) y no adherentes (MPR < 80%). Este valor tendrá que calcularse para cada grupo de fármaco.

También vamos a calcular la adherencia de otra manera, por **cantidad de comprimidos o de formas farmacéuticas**. En vez de utilizar la DDD para calcular el número de días cubiertos con medicación, asumimos que se administra un único comprimido diario.

$$\text{MPR} = 100 * \sum (\text{N}^{\circ} \text{ de comprimidos en cada envase} \times \text{número de envases dispensados}) / 365$$

Consideraremos adherencia si MPR \geq 80 % durante los doce meses de seguimiento. A continuación se crea de nuevo la variable dicotómica con los datos obtenidos y con el análisis descriptivo de frecuencias obtendremos el número de adherentes (pacientes con MPR \geq 80%) y no adherentes (MPR < 80%) para cada grupo de fármaco en forma de porcentaje.

Por lo tanto **obtendremos en porcentaje el número de personas adherentes a cada grupo farmacológico calculado de los formas, según DDD y por cantidad de comprimidos.**

Además se realiza un análisis descriptivo de frecuencias para obtener los diagnósticos o registros más frecuentes asociados a los individuos adherentes, con el porcentaje de individuos que los presentaban.

Regresión logística

Seguidamente se realiza una **regresión logística binaria** que pretende valorar la relación entre fuerte adherencia (MPR \geq 80%), el tipo de fármaco introducido en el periodo de estudio, la edad, el sexo y el número de fármacos co-prescritos.

De tal forma que utilizaremos como

- Variable dependiente categórica dicotómica: adherencia medida según DDD
 - o 1 Adherentes
 - o 0 No adherentes
- Variables independientes:
 - o Sexo: hombre, mujer.
 - o Edad: 65-74, 75-84, ≥ 85 .
 - o Fármaco a estudio: ATC A10B, C10A, M05B y C09.
 - o Número de fármacos co-prescritos: 0-5, 6-9, ≥ 10 .

Las variables edad y fármaco a estudio son variables cualitativas que se clasifican en tres categorías, por lo que para incluirlas en el modelo de regresión logística creamos variables *dummys* para las mismas. Utilizaremos como categoría de referencia para el análisis al hombre y al grupo terapéutico A10B.

De forma inicial se realiza un análisis bivariado de la variable adherencia con cada una de las variables independientes de forma individual. Aquellas con $\text{sig} < 0.05$ se consideran estadísticamente significativas y se incluyen para realizar el modelo de regresión logística mediante el test de regresión logística binaria con bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow en el programa informático SPSS Statistics. En el modelo de regresión logística, se consideraron resultados estadísticamente significativos los que presentaron $\text{sig} < 0.05$ e IC 95% que no incluyera la unidad.

En este momento se valoran los datos de los cuatro grupos farmacológicos de forma simultánea y así poder objetivar si la administración de un grupo de fármaco determinado influye en mayor medida en la adherencia en comparación a otro de los grupos farmacológicos a estudio. Al unir los datos de los cuatro grupos farmacológicos a estudio obtendremos pacientes duplicados ya que pueden haber iniciado dos fármacos de distinto grupo terapéutico durante la fecha índice y por lo tanto hayan sido clasificados en dos grupos farmacológicos distintos. Con el fin de evitar pacientes duplicados para esta valoración, se excluyen de este análisis de regresión logística.

3.4.3 Persistencia

Será calculada tras la fecha de inclusión en el estudio hasta que el paciente abandone el tratamiento en el periodo máximo de un año. La interrupción se produce cuando el período

entre el final de la cobertura de una receta y la fecha de la siguiente dispensación es más larga que la distancia permitida (GAP), incluso si más tarde se reanuda el tratamiento.

Se permite la existencia de un GAP de 30 días, es decir, un periodo máximo de 30 días en el que permitimos que el paciente retrase la recogida de la medicación respecto a la última dispensación realizada. Este periodo se tiene en cuenta porque puede existir una variación en el tiempo de dispensación que puede no estar relacionada con la persistencia, como son titulaciones de la dosis del fármaco (se calcula mayor cantidad de la necesaria para evitar errores y así tener medicación suficiente), vacaciones de los pacientes o hospitalizaciones.

Para calcular persistencia, en primer lugar definimos cómo se calcula la duración de un envase:

Los días que dura un envase, y por lo tanto una receta farmacéutica, se calculan dividiendo la cantidad total de fármaco activo en cada envase (número de comprimidos en un envase por la dosis de cada comprimido) entre la dosis diaria definida recomendada (DDD) establecida por la OMS. De esta forma obtenemos el número de días que el paciente tiene medicación con una receta.

Al conocer el periodo que dura una receta para un paciente observamos cuando se dispensa la siguiente receta farmacéutica. Si ese periodo es mayor que el permitido (30 días) hablaremos **de paciente no persistente**.

También vamos a calcular la persistencia de otra manera, por cantidad de comprimidos o formas farmacéuticas. Es decir en vez de utilizar las DDD para calcular el número de días cubiertos por una receta, asumimos que se administra un único comprimido al día. Como se considera que se administra una forma farmacéutica cada día, el número de comprimidos que presente un envase se corresponderá al número de días que dura cada envase y por lo tanto cada receta. Al conocer el periodo que dura una receta para un paciente observamos cuando se dispensa la siguiente receta farmacéutica. Si ese periodo es mayor que el permitido (30 días) hablaremos de paciente no persistente.

Una vez calculada si hay persistencia o no, en cada uno de los grupos farmacológicos creamos una variable cualitativa dicotómica para cada forma de medida siendo:

Persistencia →1

No Persistencia →0

A través de análisis descriptivo de frecuencias, obtendremos **en porcentaje el número de persistentes y no persistentes para cada grupo de fármaco, mediante el cálculo de la persistencia según DDD y cantidad de comprimidos.**

Análisis de supervivencia

En primer lugar para realizar este análisis de supervivencia recodificaremos la variable persistencia (calculada con la unidad de medida DDD), ya que consideraremos el abandono del tratamiento como fallo del mismo:

1 No persistente

0 Persistente

En este momento analizaremos los cuatro grupos farmacológicos en conjunto para comparar la probabilidad de no persistencia dependiendo del tipo de fármaco administrado. Al unir los datos de los cuatro grupos farmacológicos a estudio obtendremos pacientes duplicados ya que pueden haber iniciado dos fármacos de distinto grupo terapéutico durante la fecha índice y por lo tanto hayan sido clasificados en dos grupos farmacológicos distintos. Con el fin de evitar pacientes duplicados para esta valoración, se excluyen de este análisis de supervivencia.

Seguidamente, para comparar los datos de persistencia emplearemos el método Kaplan-Meier y el test de Long-Rank. Con el **método de Kaplan-Meier** se obtiene la tabla de supervivencia y la tabla resumen con las medias y medianas para cada tiempo de supervivencia. El **test de Long-Rank** compara la probabilidad de no persistencia de los cuatro grupos farmacológicos con el contraste de hipótesis Long-Rank y se obtiene el gráfico que compara las curvas de supervivencia de los cuatro grupos. Se considera estadísticamente significativo una $\text{sig} < 0.05$.

Por último realizaremos un **análisis de regresión de Cox** para predecir la probabilidad de persistencia. Se medirán los coeficientes de riesgo *hazard ratio* con un intervalo de confianza del 95%. Las variables empleadas para predecir la persistencia en función de las mismas son:

- Sexo: hombre, mujer.
- Edad: 65-74, 75-84, ≥ 85
- Fármaco a estudio: ATC A10B, C10A, M05B y C09.
- Número de fármacos co-prescritos: 0-5, 6-9, ≥ 10 .

Las variables edad y fármaco a estudio son variables cualitativas que se clasifican en tres categorías, por lo que para incluirlas en el modelo de regresión de Cox creamos variables *dummys* para las mismas. Utilizaremos como categoría de referencia para el análisis al hombre y al grupo terapéutico A10B.

Se consideraron resultados estadísticamente significativos los que presentaron $\text{sig} < 0.05$ e IC 95% que no incluyera la unidad.

3.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los investigadores declaran no tener conflictos de interés en relación con los fármacos analizados en este estudio y específicamente declaran que no han recibido en los últimos años financiación de ninguna compañía dedicada a la fabricación o comercialización de estos fármacos.

Se ha mantenido absoluta confidencialidad sobre los datos de los pacientes incluidos en la base de datos de facturación farmacéutica en Atención Primaria del Sistema Aragonés de Salud, así como la información de la Base de datos de Usuarios (BDU), la Historia Clínica Electrónica de Atención Primaria y del Registro de Altas Hospitalarias (CMBD).

Se han realizado las solicitudes pertinentes al Comité Ético de Investigación Clínica (CEICA) para la realización de este estudio siendo aprobado por el mismo.

4 RESULTADOS

4.1 Estudio descriptivo

Se obtiene para cada grupo farmacológico dos tablas, una para la población de referencia y otra para los nuevos usuarios. En ellas aparecen el número de personas pertenecientes a la muestra, el número de individuos clasificados en grupos de edad (65-74, 75-84 y ≥ 85) y su porcentaje. Así como la población masculina y femenina tanto de la población de referencia como la de nuevos usuarios, y su estratificación por sexo.

1. Fármacos antihipertensivos

Población de referencia	N (%)
Total	91,861
Grupos de edad	
65-74 años	34,151 (37.18)
75-84 años	40,521 (44.11)
≥ 85 años	17,189 (18.71)
Hombres	40,061 (43.61)
Grupos de edad	
65-74 años	17,072 (42.62)
75-84 años	17,413 (43.57)
≥ 85 años	5,576 (13.92)
Mujeres	51,800 (56.39)
Grupos de edad	
65-74 años	17,079 (32.97)
75-84 años	23,108 (44.61)
≥ 85 años	11,613 (22.42)

Nuevos usuarios	N (%)
Total	6,182 (6.72)
Grupos de edad	
65-74 años	2,422 (39.18)
75-84 años	2,731 (44.18)
≥ 85 años	1,029 (16.65)
Hombres	2,733 (44.21)
Grupos de edad	
65-74 años	1,203 (44.02)
75-84 años	1,196 (43.76)
≥ 85 años	334 (12.22)
Mujeres	3,449 (55.79)
Grupos de edad	
65-74 años	1,219 (35.34)
75-84 años	1,535 (44.51)
≥ 85 años	695 (20.15)

Tabla 5: Población antihipertensivos

En tratamiento con fármacos antihipertensivos tenemos una población de referencia de 91,861 pacientes. Se objetiva un mayor consumo en la población de 75 a 84 años (44.11%), seguido con un 37.18% de los de 65 a 74 años. En cuanto a su uso en mujeres y hombres es muy similar, con un 56.39% en mujeres y un 43.61% en hombres. Si estratificamos los datos por sexo, encontramos que en ambos sexos el grupo de edad con mayor uso de antihipertensivos son los de 75 a 84 años, seguidos por el de 65 a 74 años. En cuanto al uso de fármacos en pacientes de 85 años y mayores el consumo es menor que en el resto de grupos de edad, tanto en la población general como en su estratificación por sexo.

La muestra de nuevos usuarios se compone de 6,182 pacientes (un 6.72% de la población de referencia). Como ocurre en la población de referencia, el consumo es mayor en el grupo de edad de 75 a 84 años (44.18%), seguido del de 65 a 74 años (39.18%) y con una mayor diferencia con el de mayores de 85 años (16.65%). El uso también es mayor en mujeres (55.79%) que en hombres (44.21%). Si estratificamos por sexo se observa que en los hombres hay más nuevos usuarios de antihipertensivos en los de 65 a 74 años, mientras que en las mujeres hay más nuevas usuarias en el grupo de 75 a 84 años. Tanto en hombres como en mujeres hay menos nuevos usuarios en los de 85 años y mayores.

2. Fármacos antiosteoporóticos

Población de referencia	N (%)
Total	29,588
Grupos de edad	
65-74 años	12,800 (43.26)
75-84 años	13,223 (44.69)
≥85 años	3,565 (12.05)
Hombres	2835 (9.58)
Grupos de edad	
65-74 años	1,069 (37.71)
75-84 años	1,359 (47.94)
≥85 años	407 (14.36)
Mujeres	26,753 (90.42)
Grupos de edad	
65-74 años	11,731 (43.85)
75-84 años	11864 (44.35)
≥85 años	3158 (11.8)

Nuevos usuarios	N (%)
Total	2,421 (8.18)
Grupos de edad	
65-74 años	1,078 (44.53)
75-84 años	1,057 (43.66)
≥85 años	286 (11.81)
Hombres	322 (13.3)
Grupos de edad	
65-74 años	120 (37.27)
75-84 años	167 (51.86)
≥85 años	35 (10.87)
Mujeres	2,099 (86.7)
Grupos de edad	
65-74 años	958 (45.64)
75-84 años	890 (42.4)
≥85 años	251(11.96)

Tabla 6: Población antiosteoporóticos

En tratamiento con fármacos antiosteoporóticos en mayores de 65 años tenemos una población de 29,588 pacientes. En su gran mayoría son consumidos por las mujeres con un 90.42% frente a un consumo de 9.58% en los hombres. En general el grupo de edad con mayor uso de este fármaco, tanto de forma estratificada por sexo como sin estratificar es el de 75-84 años seguido del grupo de edad 65-74 años. En menor medida es consumido en el grupo de edad mayor de 85 años.

Los nuevos pacientes seleccionados, es decir, los que cumplen las condiciones para el estudio suponen una muestra de 2,421 pacientes que se corresponde con un 8.18% de la población de referencia en tratamiento con antiosteoporóticos. El porcentaje de hombres consumidores de

este fármaco es mayor que el de la población de referencia con un 13.3% de los nuevos usuarios. Tanto en la población de nuevos usuarios sin estratificar por sexo como en la población femenina, el consumo es mayor en la población del grupo de edad de 65 a 74 años, seguido del grupo de edad de 75 a 84 años y por el grupo de edad de mayores de 85 años.

Existe una variación a nivel de los hombres a estudio, ya que el consumo es superior en el grupo de edad de 75 a 84 años con un consumo de 51.86%, seguido del grupo de edad de 65 a 74 años con un 37.27% y por el de mayor de 85 años con 10.87%.

3. Fármacos antidislipémicos

Población de referencia	N (%)
Total	101,995
Grupos de edad	
65-74 años	47,615 (46.68)
75-84 años	43,489 (42.64)
≥85años	10,891 (10.68)
Hombres	44,576 (43.7)
Grupos de edad	
65-74 años	22,624 (50.75)
75-84 años	18,175 (40.77)
≥85años	3,777 (8.47)
Mujeres	57,419 (56.3)
Grupos de edad	
65-74 años	24,991 (43.52)
75-84 años	25,314 (44.09)
≥85años	7,114 (12.39)

Nuevos usuarios	N (%)
Total	7,076 (6.94)
Grupos de edad	
65-74 años	3,497 (49.42)
75-84 años	2,826 (39.94)
≥85años	753 (10.64)
Hombres	2,856 (40.36)
Grupos de edad	
65-74 años	1,545 (54.10)
75-84 años	1,070 (37.46)
≥85años	241 (8.44)
Mujeres	4,220 (59.64)
Grupos de edad	
65-74 años	1,952 (46.26)
75-84 años	1,756 (41.61)
≥85años	512 (12.13)

Tabla 7: Antidislipémicos

La población de referencia en tratamiento con fármacos antidislipémicos compone una muestra de 101,995 pacientes. Se objetiva un consumo mayor en el grupo de edad de 65 a 74 años con un consumo de este tipo de fármaco del 46.68%, seguido de un 42.64% en el grupo de 75 a 84 años y con una mayor diferencia por el grupo de pacientes mayores de 85 años con un consumo del 10.68%. Un 43.7% de esta población son hombres mientras que un 56.3% son mujeres. Al estratificar por sexo el consumo de antidislipémicos, observamos diferencias de consumo entre los grupos de edad. El grupo de edad con mayor consumo en hombres es el de 65 a 74 años (50.75%) seguido del de 75 a 84 años (40.77%), mientras que en mujeres es el grupo de edad de 75 a 84 años (44.09%) seguido del de 65 a 74 años (43.52%).

Nuestra muestra a estudio está compuesta de 7,076 pacientes que se corresponde a un 6.94% de la población de referencia. Se objetiva un mayor consumo en mujeres, al igual que en la población de referencia, con un 59.64% sobre los hombres con un consumo de 40.36%. Tanto en la forma estratificada como sin estratificar se objetiva un mayor consumo en la población de 65 a 74 años, seguido de la población de 75 a 84 años.

4. Fármacos antidiabéticos

Población de referencia	N (%)	Nuevos usuarios	N (%)
Total	44,137	Total	2,950 (6.68)
Grupos de edad		Grupos de edad	
65-74 años	17,904 (40.56)	65-74 años	1,213 (41.12)
75-84 años	19,698 (44.63)	75-84 años	1,301 (44.10)
≥85años	6,535 (14.81)	≥85años	436 (14.78)
Hombres	21,197 (48.03)	Hombres	1,395 (47.29)
Grupos de edad		Grupos de edad	
65-74 años	9,871 (46.57)	65-74 años	663 (47.53)
75-84 años	9,003 (42.47)	75-84 años	608 (43.58)
≥85años	2,323 (10.96)	≥85años	124 (8.89)
Mujeres	22,940 (51.97)	Mujeres	1,555 (52.71)
Grupos de edad		Grupos de edad	
65-74 años	8,033 (35.02)	65-74 años	550 (35.37)
75-84 años	10,695 (46.62)	75-84 años	693 (44.57)
≥85años	4,212 (18.36)	≥85años	312 (20.06)

Tabla 8: Población antidiabéticos

La población de referencia de nuestro estudio se compone de 44,137 pacientes consumidores de antidiabéticos. De estos un 48.03% son hombres y un 51.97% son mujeres. En la clasificación general (sin estratificar por sexo) y en la población de mujeres se observa un mayor consumo en el grupo de edad de 75 a 84 años, seguido del grupo de 65 a 74 años y, con mayor diferencia, por el grupo mayor de 85 años. En los hombres, el consumo de antidiabéticos es mayor en pacientes entre 65 y 74 años (46.57%), seguido del grupo de 75 a 84 (42.47%) y, con mayor diferencia en mayores de 85 años (10.96%).

Nuestros pacientes a estudio componen una muestra de 2,950 personas, un 6.68% de la población de referencia. Existe un mayor consumo de este fármaco en mujeres (como ocurre en la población de referencia y en los estudios de los demás grupos farmacológicos) con un 52.71%. Como ocurre en la población de referencia de antidiabéticos, en la clasificación general (sin estratificar por sexo) y en la población de mujeres se observa un mayor consumo

en el grupo de edad de 75 a 84 años, seguido del grupo de 65 a 74 años y, con mayor diferencia, por el grupo mayor de 85 años. En los hombres, el consumo de antidiabéticos es mayor en pacientes entre 65 y 74 años (47.53%), seguido del grupo de 75 a 84 (43.58%) y, con mayor diferencia en mayores de 85 años (8.89%).

4.2 Adherencia

Una vez calculada la adherencia para cada individuo mediante el MPR, utilizando como unidad de medida del consumo de medicamentos la DDD y la cantidad de comprimidos, se recodifica la variable, realizándose un análisis descriptivo de frecuencias del que se obtiene una tabla de frecuencias con el porcentaje de adherentes (pacientes con $MPR \geq 80\%$) y no adherentes ($MPR < 80\%$).

Adherencia	DDD		Cantidad de comprimidos	
	MPR $\geq 80\%$	MPR $< 80\%$	MPR $\geq 80\%$	MPR $< 80\%$
Antihipertensivos	64.1	35.9	50.71	49.29
Antiosteoporóticos	47.58	52.42	0.06	99.94
Antidislipémicos	21.06	78.94	44.31	55.69
Antidiabéticos	26.98	73.02	72.4	27.6

Tabla 9: Adherencia

Cuando se utiliza como unidad de medida DDD para medir MPR, un 64.1% de la población con antihipertensivos toma más del 80% de su medicación prescrita, es decir, un 64.1% es adherente. Mientras que si utilizamos como unidad de medida la cantidad de comprimidos, la adherencia baja a un 50.71%.

Si se utiliza como unidad de medida DDD para medir el MPR, un 47.58% de la población consumidora de fármacos antiosteoporóticos es adherente. Esta adherencia es menor si empleamos como unidad de medida el método de cantidad de comprimidos para calcular los días cubiertos con medicación, ya que la adherencia disminuye al 0.06%.

Un 21.06% de la población que inicia tratamiento con fármacos antidislipémicos consumen más del 80% de su medicación si medimos los días cubiertos por DDD, y si los medimos por cantidad de comprimidos asciende al 44.31% de adherentes.

En cuanto a los antidiabéticos, un 26.98% de la población son adherentes, es decir, toman más del 80% de su medicación si se emplea como unidad de medida DDD. Si empleamos la cantidad de comprimidos, la población que toma más del 80% de su medicación es del 72.4%.

Observamos que la adherencia si la medimos por el método de la DDD es más baja que la no adherencia en todos los grupos farmacológicos, excepto en antihipertensivos. Incluso en antidiabéticos y antidislipémicos la adherencia es menor del 25% o aproximada.

Si empleamos la segunda unidad de medida, por cantidad de comprimidos para calcular los días cubiertos con medicación, observamos como la adherencia en antidiabéticos aumenta hasta casi el 75% del consumo. En antidislipémicos la adherencia mejora aunque no supera al 50%. La adherencia en antiosteoporóticos calculada de esta forma desciende, siendo casi la falta de adherencia cercana al 100%. En el caso de antihipertensivos, la adherencia calculada por cantidad de comprimidos es inferior que la calculada por DDD y desciende un 21%.

En cuanto a los diagnósticos o registros más frecuentes en pacientes adherentes podemos observar:

Diagnósticos en adherentes a antihipertensivos	%	Diagnósticos en adherentes a antidiabéticos	%
Hipertensión	88,05	Diabetes	93,39
Alteraciones del metabolismo lipídico	40,03	Hipertensión	72,94
Artropatía	28,95	Alteraciones del metabolismo lipídico	45,08
Infecciones del tracto respiratorio	26,49	Artropatía	25,44
Diabetes	24,37	Infecciones del tracto respiratorio	22,86
Catarata	18,21	Obesidad	20,77
Insuficiencia venosa crónica	16,96	Catarata	19,32
Signos y síntomas no específicos	16,58	Insuficiencia venosa crónica	16,58
Alteraciones musculoesqueléticas	16,2	Alteraciones musculoesqueléticas	16,42
Signos y síntomas musculoesqueléticos	16,03	Depresión	16,10
Depresión	14,88	Signos y síntomas musculoesqueléticos	14,81
Osteoporosis	13,75	Signos y síntomas no específicos	14,49
Arritmia cardiaca	13,54	Problemas para dormir	13,20
Obesidad	13,12	Incontinencia	12,88
Anormalidades de laboratorio	12,57	Arritmia cardiaca	12,24
Enfermedad cerebrovascular	11,25	Anormalidades de laboratorio	11,92
Prevención primaria	5,37	Prevención primaria	4,51

Tabla 10: Diagnósticos más frecuentes en adherentes a antihipertensivos y antiosteoporóticos

Un 88.05% de los pacientes adherentes a antihipertensivos, tienen asociado en su historia clínica el diagnóstico de hipertensión, un 40.03% alteraciones del metabolismo lipídico, un 29.95% artropatía y un 24.37% diabetes.

Entre los diagnósticos más frecuentes asociados a pacientes adherentes a antidiabéticos se encuentran diabetes (93.39% de adherentes), hipertensión (72.94%), alteraciones del metabolismo lipídico (45.08%) y artropatía (25.44%).

Diagnósticos en adherentes a antidislipémicos	%	Diagnósticos en adherentes a antiosteoporóticos	%
Hipertensión	72,37	Osteoporosis	64,55
Alteraciones del metabolismo lipídico	68,41	Hipertensión	60,56
Diabetes	31,15	Alteraciones del metabolismo lipídico	38,14
Artropatía	26,68	Artropatía	37,09
Infecciones del tracto respiratorio	26,59	Infecciones del tracto respiratorio	28,99
Catarata	17,21	Insuficiencia venosa crónica	28,87
Signos y síntomas musculoesqueléticos	16,69	Alteraciones musculoesqueléticas	26,41
Alteraciones musculoesqueléticas	16,35	Catarata	20,89
Enfermedad cerebrovascular	16,26	Depresión	20,89
Insuficiencia venosa crónica	16,09	Signos y síntomas musculoesqueléticos	18,89
Depresión	16,09	Problemas para dormir	17,48
Enfermedad isquémica	14,97	Signos y síntomas no específicos	15,96
Signos y síntomas no específicos	14,80	Diabetes	13,85
Obesidad	14,80	Incontinencia	13,26
Osteoporosis	13,42	Hipotiroidismo	13,14
Anormalidades de laboratorio	13,34	Obesidad	12,67
Prevención primaria	5,59	Prevención primaria	4,23

Tabla 11: Diagnósticos más frecuentes en adherentes a antidislipémicos y antidiabéticos

Un 72.37% de los pacientes adherentes a antidislipémicos, tienen asociado en su historia clínica el diagnóstico de hipertensión, un 68.41% alteraciones del metabolismo lipídico, un 31.15% diabetes y un 26.68% artropatía.

Entre los diagnósticos más frecuentes asociados a pacientes adherentes a antiosteoporóticos se encuentran osteoporosis (64.55% de adherentes), hipertensión (60.56%), alteraciones del metabolismo lipídico (38.14%) y artropatía (37.09%).

Regresión logística

Análisis bivariante

Se analizó la relación entre la variable dependiente adherencia y las independientes:

- Sexo: (Chi-cuadrado 12.133, p0) Con una confianza del 95% se observa relación entre el sexo y la adherencia.
- Intervalo de edad: (Chi-cuadrado 0.166 con p0.920) para ninguno de los intervalos de edad se objetiva una asociación estadísticamente significativa con la adherencia.
- Fármaco a estudio: (Chi-cuadrado 1746.511 p0): se objetiva una relación estadísticamente significativa entre los fármacos a estudio y la adherencia.
- Número de fármacos co-prescritos:(Chi-cuadrado 963.472, p0): asociación estadísticamente significativa entre el número de fármacos co-prescritos y adherencia.

Modelo multivariante

Todas las variables salvo la edad, son estadísticamente significativas, por lo que se van a incluir en el modelo de regresión logística. A pesar que la edad no es estadísticamente significativa la incluimos en el modelo porque es relevante clínicamente.

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a sexo(1)	-,132	,037	12,863	1	,000	,876	,815	,942
int_edad (65-74)			16,025	2	,000			
int_edad 75-84	-,110	,038	8,491	1	,004	,896	,832	,965
int_edad ≥85	-,197	,055	12,920	1	,000	,821	,737	,914
atc3_A10			752,158	3	,000			
atc3_C10A	-,378	,059	41,211	1	,000	,685	,611	,769
atc3_M05	,876	,068	167,969	1	,000	2,401	2,103	2,741
atc3_C09	1,538	,085	330,650	1	,000	4,657	3,946	5,498
nº co-fármacos			21,176	3	,000			
nº co-fármacos_0-5	,278	,072	14,901	1	,000	1,321	1,147	1,521
nº co-fármacos_6-9	,400	,092	18,822	1	,000	1,491	1,245	1,786
nº co-fármacos_≥10	,357	,138	6,690	1	,010	1,428	1,090	1,871
Constante	-1,420	,083	293,386	1	,000	,242		

a. Variables especificadas en el paso 1: int_edad, ncomed_rec, atc3_num, sexo.

Tabla 11: Modelo de regresión logística

Adherencia= -1.42 -0.132 sexo mujer -0.11 Edad 75-84 -0.197 Edad ≥85 + 0.278 co-fármacos0-5 + 0.4 co-fármacos6-9 + 0.357 co-fármacos ≥10 -0.378 ATC C10A +0.875 ATC M05 +1.538 ATC C09

Hemos encontrado que el valor más fuertemente asociado a la **adherencia** es el uso de antihipertensivos ATC C09 (su prescripción aumenta el riesgo de adherencia entre 3.946 y 5.498 con una confianza del 95%).

- Las mujeres tienen un 0.876 veces menos de riesgo de adherencia que los hombres, con un nivel de confianza del 95%, es decir con una confianza del 95% las mujeres tienen un 13% más de riesgo de ser no adherentes respecto a los hombres.
- Los individuos con una edad de entre 75 y 84 años tienen 0.89 veces menos de riesgo de adherencia que los individuos de 65 a 74 años, de forma estadísticamente significativa. Por lo que con un intervalo de confianza del 95%, los individuos entre 75 y 84 años tienen un 11% más riesgo de ser no adherentes que los individuos de 65 a 74 años.
- Los individuos con edad ≥ 85 años tienen 0.82 veces menos de riesgo de ser adherentes que los individuos de entre 65 y 74 años con un nivel del confianza del 95%. Los mayores de 85 años tienen un 18% de más de riesgo de ser no adherentes respecto a los de 65 a 74 años.
- Los pacientes que han iniciado tratamiento con antidislipémicos (C10A) tienen 0.685 veces menos riesgo de ser adherentes que los que han iniciado con antidiabéticos (A10B) de forma estadísticamente significativa, es decir, tienen un 31.5% más de riesgo de ser no adherentes respecto a los que inician antidiabéticos.
- Los pacientes que han iniciado tratamiento con antiosteoporóticos (M10B) tienen 2.4 veces más de riesgo de ser adherentes que los consumidores de antidiabéticos (A10B) de forma estadísticamente significativa.
- Los pacientes que han iniciado tratamiento con antihipertensivos (C09) tienen 4.65 veces más de riesgo de ser adherentes que los consumidores de antidiabéticos (A10B) con un intervalo de confianza del 95%.
- De forma estadísticamente significativa los consumidores de 0 a 5 co-fármacos tienen 1.32 veces más de riesgo de adherencia.

- Con un intervalo de confianza del 95%, los consumidores de 6 a 9 fármacos tienen 1.49 veces más de riesgo de ser adherentes.
- Los consumidores de 10 o más co-fármacos tienen 1.43 veces más de riesgo de ser adherentes, es decir, de consumir más del 80% de su medicación pautada.

Con la realización de este modelo se han perdido 85 casos, por lo que el modelo ha clasificado de forma correcta al 99.5% de los casos. En la prueba ómnibus de coeficientes de modelo se obtiene una significación estadística que nos indica que el modelo con las variables introducidas mejoran el ajuste de forma significativa. Rcuadrado de Cox y Snell es de 0.101. El modelo explica un 14.2% la variación de la variable adherencia (Rcuadrado de Nagelkerke).

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Escalón	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	44,973	8	,000

En cuanto al test de Hosmer y Lemeshow se ha obtenido un χ^2 de 44.973 y una significación de p 0.001. Al ser el test de χ^2 significativo, no podemos asegurar que haya un buen ajuste del modelo.

4.3 Persistencia

Tras calcular la persistencia, utilizando como unidad de medida del consumo de medicamentos la DDD y cantidad de comprimidos para cada individuo, se recodificó la variable y se realizó análisis descriptivo de frecuencias, del cual obtendremos el porcentaje de pacientes persistentes y no persistentes por las dos unidades de medida.

GAP 30	DDD		Cantidad de comprimidos	
	Persistentes (N/%)	No-persistentes (N/%)	Persistentes (N/%)	No-persistentes (N/%)
Antihipertensivos	1,367 (28.87)	3,368 (71.13)	660 (13.64)	4,075 (86.06)
Antiosteoporóticos	217 (11.81)	1,620 (88.19)	0 (0)	1,837 (100)
Antidislipémicos	451 (7.9)	5,257 (92.1)	644 (11.28)	5,064 (88.72)
Antidiabéticos	177 (7.34)	2,236 (92.66)	734 (30.42)	1,679 (69.58)

Tabla 12: Persistencia

Si utilizamos la unidad de medida DDD para medir la persistencia, se obtiene que el 28.87% de los pacientes que toman antihipertensivos son persistentes, es decir, que no hay detención de la dispensación de su medicación mayor del GAP permitido que son 30 días. En cambio si

empleamos la unidad de medida cantidad de comprimidos para calcular los días cubiertos con medicación se obtiene que un 13.64% de los pacientes son persistentes.

Si utilizamos la unidad DDD para medir la persistencia, un 11.81% de los nuevos usuarios de antiosteoporóticos son persistentes. En cambio con la unidad de medida de cantidad de comprimidos para calcular los días cubiertos con medicación se obtiene una persistencia del 0%, todos los pacientes detienen su tratamiento más de 30 días.

Se obtiene una persistencia para el tratamiento con antidiabéticos utilizando la unidad DDD del 7.9%. Mientras que si se utiliza la cantidad de comprimidos esta persistencia aumenta al 11.28%, es decir, un 88.72% detiene su tratamiento en mayor medida de los 30 días permitidos.

En cuanto a los fármacos antidiabéticos, un 92.66% de los consumidores detiene su tratamiento en días superiores al GAP permitido, por lo que sólo son persistentes un 7.34% de los pacientes midiendo los días con medicación según DDD. Si empleamos como unidad de medida cantidad de comprimidos los pacientes persistentes a antidiabéticos son un 30.42%.

Se objetiva como la persistencia es más baja que la no persistencia a la medicación en todos los grupos farmacológicos, tanto si se ha medido con DDD o con cantidad de comprimidos. Existe diferencia de persistencia entre las dos unidades de medida. La persistencia aumenta si la medimos por la cantidad de comprimidos, en vez del DDD, en el grupo de antidiabéticos y de antidiabéticos, aumentando hasta un 30% de persistencia en el tratamiento con antidiabéticos. En cambio la persistencia disminuye en el grupo de antiosteoporóticos llegando a una nula persistencia si la medimos con la unidad de cantidad de comprimidos. En el grupo de antihipertensivos la persistencia también disminuye si la medimos por cantidad de comprimidos.

Análisis de supervivencia

Con el método Kaplan-Meier se obtiene una tabla de supervivencia para cada ATC y la tabla resumen con las medias y medianas para cada tiempo de supervivencia o no adherencia.

atc3	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
A10B	145,163	3,511	138,282	152,044	79,250	1,087	77,119	81,381
C	283,158	3,919	275,478	290,839	135,000	1,918	131,241	138,759
C10A	126,704	1,673	123,424	129,983	77,666	1,090	75,530	79,802
M05B	161,101	3,078	155,067	167,135	103,000	2,604	97,896	108,104
Global	198,730	1,909	194,989	202,471	90,889	,562	89,787	91,990

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Tabla 13: Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Podemos observar como de media los pacientes dejan de ser persistentes a los 145 días en el caso de antidiabéticos, 283 días en el caso de antihipertensivos, 127 días en el caso de antidislipémicos y 161 días en antiosteoporóticos, de forma estadísticamente significativa.

El 50% de los pacientes dejan de ser persistentes a los 79 días en el caso de antidiabéticos, a los 135 días en antihipertensivos, a los 77 días en antidislipémicos y a los 103 días en antiosteoporóticos.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1560,783	3	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de atc3.

Con la realización de Long-Rank test se obtiene un contraste de hipótesis chi² de 1560.783 con p₀, por lo que podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, existe una diferencia de persistencia entre los cuatro grupos de fármacos estadísticamente significativa.

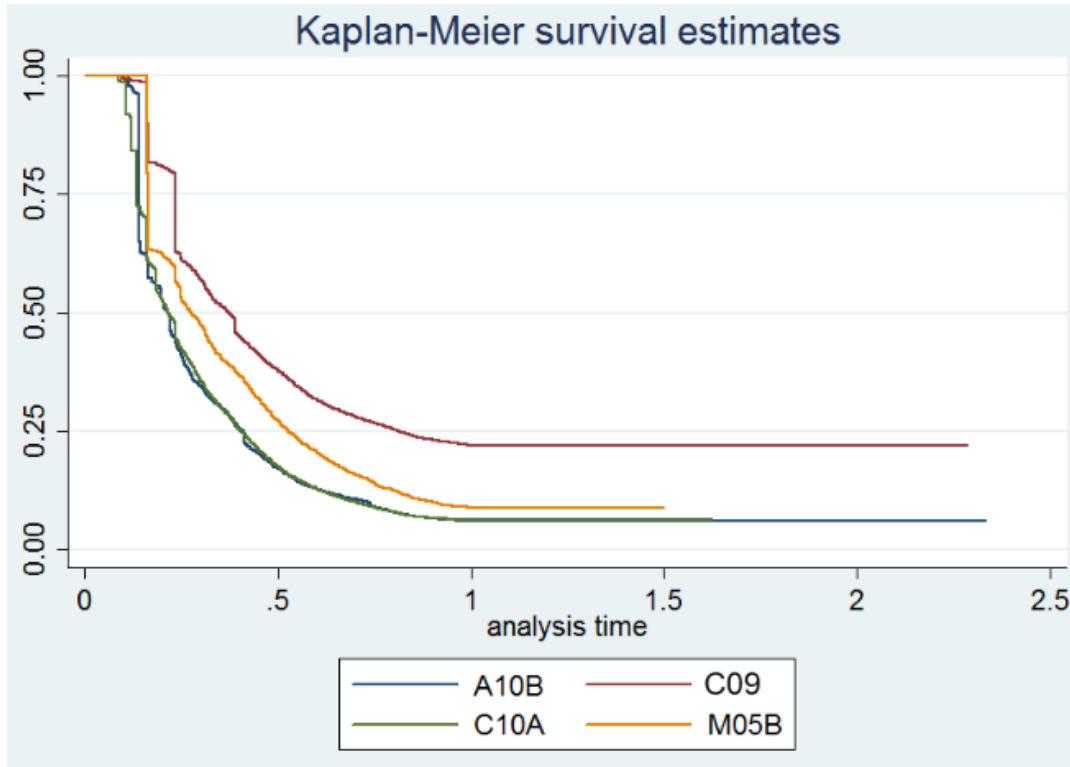


Tabla 14: Curva de supervivencia

En la curva de supervivencia podemos ver como al hasta los 250 días de seguimiento la persistencia en los cuatro grupos es muy similar y a partir de entonces va disminuyendo en mayor proporción en antidislipémicos y antidiabéticos (con probabilidad de persistencia al año de seguimiento del 8%). Con una persistencia ligeramente mayor a estos dos grupos en antiosteoporóticos (con probabilidad de persistencia al año de seguimiento del 11%). Mientras que en el grupo de antihipertensivos se observa una persistencia del 25% al año del seguimiento.

Análisis de regresión de Cox

Al realizar el modelo de regresión de Cox, observamos que 2,049 casos fueron censurados (11.9%) y 85 casos tenían valores perdidos por lo que se analizaron 15,062 eventos (un 87.6% de los disponibles).

Tiempo	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>z	[95% Int de confianza]	
sexo	1,0619	0,018	3,47	0,001	1,026537	1,098664
int_edad (65-74)						
int_edad 75-84	1,067	0	3,65	0	1,030419	1,10438
int_edad ≥85	1,161	0	5,8	0	1,103837	1,221062
atc3_A10						
atc3_C10A	1,028	0,024	1,2	0,229	0,9825519	1,076466
atc3_M05	0,686	0,021	-12,15	0	0,6457184	0,729173
atc3_C09	0,435	0,016	-22,93	0	0,4050171	0,4669813
nº co-fármacos						
nº co-fármacos_0-5	0,859	0,025	-5,11	0	0,8099139	0,9102745
nº co-fármacos_6-9	0,823	0,032	-5,07	0	0,7632093	0,8872783
nº co-fármacos_≥10	0,89	0,051	-2,04	0,042	0,7958416	0,9955706

Tabla 15: Modelo de regresión de Cox

Con este modelo se puede determinar:

- Las mujeres tienen 1.06 más riesgo de ser no persistentes que los hombres de forma estadísticamente significativa.
- Los pacientes entre 75 y 84 años tienen un riesgo 1.067 mayor de ser no persistentes que los individuos de 65 a 74 años con un 95% de confianza.
- Los pacientes mayores de 85 años tiene 1.16 veces más riesgo de ser no persistentes que los de 65 a 74 años.
- No existen diferencias estadísticamente significativas del riesgo de no persistencia entre los usuarios de antidiabéticos y antidiabéticos.
- Los que consumen fármacos antiosteoporóticos, de forma estadísticamente significativa tienen un 0.686 veces menos de riesgo de ser no persistentes que los que usan antidiabéticos, es decir, los usuarios de antiosteoporóticos tienen un 31.4% más de riesgo de ser persistentes respecto a antidiabéticos con un 95% de confianza.

- Los que se encuentran en tratamiento con antihipertensivos tienen un 0.435 veces menos de riesgo de ser no persistentes que los de antidiabéticos de forma estadísticamente significativa. De tal forma que los consumidores de antihipertensivos tienen un 56.5% más de riesgo de ser persistentes que los antidiabéticos de forma estadísticamente significativa.
- Los pacientes que tienen 5 y menos co-fármacos prescritos tienen 14.1% veces más de riesgo de ser persistentes con un intervalo de confianza del 95%.
- Los que presentan entre 6 y 9 co-fármacos prescritos tienen 17.7% veces más de riesgo de ser persistentes de forma estadísticamente significativa.
- Los usuarios de 10 y más co-fármacos tienen un 11% más de riesgo de ser persistentes al tratamiento con un intervalo de confianza del 95%.

5 DISCUSIÓN

5.1 Análisis de los datos

Distribución de la población de nuevos usuarios

El grupo farmacológico con mayor número de nuevos usuarios en nuestro estudio es el de antidislipémicos (7,076 pacientes), seguidos de antihipertensivos (6,182), de antidiabéticos (2,950) y de antiosteoporóticos (2,421 pacientes). Según la Encuesta Nacional de Salud de 2011-2012 la incidencia de hipertensión arterial y dislipemia era similar (18.6 y 16.4% respectivamente), con una mayor diferencia con la incidencia de diabetes que era del 7%. Estos datos se asemejan a los de nuestra población, con una mayor proporción de nuevos usuarios de antidislipémicos y antihipertensivos, y menor proporción de antidiabéticos. El hecho de que haya menos incidencia de osteoporosis es por su baja frecuencia en comparación con el resto de enfermedades.

De forma general los nuevos usuarios son pacientes con edades entre 65 y 74 años (antidislipémicos 49.42% y antiosteoporóticos 44.53%) y entre 75 y 84 años (antidiabéticos 44.10% y antihipertensivos 44.18%). El tratamiento de la osteoporosis se suele iniciar en la postmenopausia que coincide aproximadamente con el grupo de edad de 65 a 74 años. El tratamiento de la dislipemia, hipertensión arterial y diabetes se inicia con cambios en los estilos de vida y si no hay mejoría se inicia el tratamiento farmacológico coincidiendo con estos grupos de edades entre 65 y 84 años. Sin embargo hay una menor proporción de nuevos usuarios de 85 años y mayores en todos los grupos farmacológicos, que puede ser explicado porque en este grupo de edad no hay indicación de iniciar estos tipos de fármacos en prevención primaria.

En todos los grupos farmacológicos hay mayor proporción de mujeres que de hombres, existiendo una mayor diferencia en el grupo de antiosteoporóticos donde las mujeres suponen un 86.7% de los nuevos usuarios y los hombres un 13.3%. Este mayor inicio en mujeres puede deberse a que en ellas hay una mayor incidencia de síndrome metabólico por lo que está indicado el tratamiento de la dislipemia, tensión arterial y diabetes. Hay mayor diferencia entre sexos en osteoporosis, ya que es más incidente en mujeres que en hombres, aunque hay

que tener en cuenta que se ha visto que la osteoporosis en hombres es un serio problema de salud y que puede causar una mayor morbimortalidad en hombres que en mujeres[42].

Adherencia

Con la utilización de la unidad de medida DDD, se obtiene adherencia al tratamiento en el 47.58% de los casos de antiosteoporóticos, un 64.1% de los casos de antihipertensivos, un 26.98% de los casos de antidiabéticos y un 21.06% de antidislipémicos. En la mayoría de estudios realizados con anterioridad, la adherencia estimada es mayor al 50%, pero en nuestro estudio sólo se obtiene una adherencia mayor al 50% medida por DDD en antihipertensivos.

Si empleamos la unidad de medida cantidad de comprimidos o de formas farmacéuticas se observa como la adherencia aumenta en antidiabéticos(72.4%) y en antidislipémicos (44.31%). Mientras que en antihipertensivos la adherencia disminuye al 50.71% y en la osteoporosis los casos adherentes son nulos. En el caso de antidiabéticos y antidislipémicos, se debe a que la DDD de estos fármacos es muy superior a la dosis usual. Además en los ancianos la dosis utilizada, sobre todo al comienzo del tratamiento, es inferior que la que se observa en otros grupos de edad, por ajuste de dosis en presencia de insuficiencia renal, hecho que es más prevalente en estos grupos de edad. Es por ello que al tomar como referencia la DDD, con una dosis que es mucho mayor que la usada en la práctica clínica (ejemplo: Metformina DDD: 3g y dosis usual es 1.275g, en insuficiencia renal 0.875mg), los cálculos indicarán que una receta dura menos días de la realidad, por lo que habrá una infraestimación de los días cubiertos y empeorará la cifra de adherencia. Si calculamos la adherencia teniendo en cuenta que se ha consumido un comprimido al día (método de cantidad de comprimidos), aumenta la adherencia ya que se acerca más a la realidad de la práctica clínica (en la mayoría de los casos la administración es única). En la osteoporosis la adherencia por cantidad de comprimidos es nula porque mide una unidad por día y en la realidad la dosis de antiosteoporóticos es semanal. En el caso de los antihipertensivos la DDD si es más similar a la dosis utilizada en la práctica clínica por lo que la adherencia medida en DDD es más real, mientras que si lo medimos teniendo en cuenta que toman un comprimido diario la adherencia disminuye ya que en ancianos se suele iniciar este tratamiento con mitad del comprimido.

En cuanto a la comparación de la adherencia con un estudio realizado en Korea con datos de 2012 y antihipertensivos el resultado fue del 64.24% [13] que se asemeja a la adherencia de nuestro estudio de un 64.1%. En cambio, en un análisis realizado en la comunidad autónoma

de Aragón en 2010 la adherencia con la unidad de medida DDD fue de 79.8% [43], que es un 20% superior a la adherencia obtenida en nuestro estudio.

La adherencia obtenida en antidiabéticos es superior que en antidislipémicos con una adherencia medida por cantidad de comprimidos de 72.4% en antidiabéticos y 44.31% en antidislipémicos. Estos resultados son similares a la adherencia medida en un estudio en 2011, donde la adherencia en antidiabéticos también era superior a antidislipémicos con un 68.6% de los casos frente a un 57.5% de forma estadísticamente significativa[44]. Sin embargo hemos encontrado otro artículo donde un 11.6% de individuos que inician tratamiento con antidiabéticos eran adherentes[45]. Este es un valor inferior al que hemos obtenido en nuestro estudio con una adherencia en el 26.98% de los casos medido con DDD. También observamos una diferencia en el número de pacientes adherentes al tratamiento con antidislipémicos comparando los datos de un estudio con pacientes con enfermedad coronaria donde la adherencia aumenta hasta un 79.8% de los casos a los 400 días de seguimiento [26], respecto a nuestro resultado de adherencia en el 44.31% de los casos medidos por cantidad de comprimidos.

En un estudio realizado similar a nuestro estudio se objetivó una adherencia a antiosteoporóticos similar a nuestro resultado, con una adherencia del 49.9% en aquellos que habían estado en tratamiento hasta dos años (nuestra adherencia en un año medida en DDD es del 47.58% de los pacientes). En el mismo se indica que la adherencia es mayor hasta los 6 años de prescripción y posteriormente va disminuyendo[36], por lo que sería interesante realizar un estudio con la evolución de la adherencia a lo largo del tiempo.

En el modelo de **regresión logística**, se ha determinado que de forma estadísticamente significativa hay más riesgo de adherencia en el hombre, en edades entre 65 y 74 años, con el uso de antihipertensivos aumenta el riesgo 4.65 veces respecto al uso de antidiabéticos, y el consumo de 6 a 9 co-fármacos aumenta el riesgo de adherencia 1.49 veces. También aumentan el riesgo de adherencia aunque en menor medida y de forma estadísticamente significativa, el consumo de antiosteoporóticos sobre antidiabéticos (2.4 veces más de riesgo), el uso de 0 a 5 co-fármacos aumenta el riesgo 1.32 veces y el uso de más de 10 co-fármacos aumenta el riesgo de adherencia 1.43 veces. De forma estadísticamente significativa el riesgo de no adherencia aumenta en mujeres un 13% respecto a ser hombre, un 11% con edad entre 75 y 84 años, un 18% con edad mayor de 85 años y un 31.5% con el uso de antidislipémicos sobre antidiabéticos.

Sobre las características demográficas en nuestro modelo de regresión logística, se ha visto que ser hombre y tener edad entre 65 y 74 años aumenta el riesgo de adherencia. En un estudio realizado también se vió como aumentaba el riesgo de adherencia en hombres, explicándose este resultado porque la mujer en estas edades son las cuidadoras principales teniendo menos tiempo y energía para el cuidado de ella misma[46]. En cuanto a los estudios realizados sobre la influencia de la edad en la adherencia, algunos han valorado que la adherencia aumenta conforme aumenta la edad, aunque otros estudios indican lo contrario [30,46].

En nuestro estudio se observó que tener entre 6 y 9 co-fármacos prescritos aumentaba el riesgo de adherencia 1.87 veces, y más de 10 fármacos lo aumentaba en 1.43 veces. Aunque estos resultados no son similares a los de un estudio realizado sobre la adherencia al tratamiento de antihipertensivos en pacientes mayores de Nueva Jersey, donde se afirma que tener prescritas más de 8 prescripciones disminuye el riesgo de adherencia de forma estadísticamente significativa (95% CI 0.7 to 0.9)[48]. Apoyando estos resultados se encuentra el estudio realizado en la comunidad autónoma de Aragón en 2010, que indica que la polifarmacia (más de 5 fármacos co-prescritos) se asocia de forma estadísticamente significativa a una baja adherencia (este factor fue valorado en el tratamiento con antihipertensivos, con 1.12 veces más riesgo de no adherencia con polifarmacia IC95%) [43].

En el modelo de regresión logística se ha determinado que con el uso de antihipertensivos aumenta el riesgo de adherencia 4.65 veces más respecto al uso de antidiabéticos y los usuarios de antiosteoporóticos tienen 2.4 veces más riesgo de adherencia que los antidiabéticos. De forma contraria a nuestros resultados, en un trabajo similar al nuestro con nuevos usuarios de los fármacos a estudio en el año 2005, se observó como los usuarios de antidiabéticos tenían un mayor riesgo de adherencia que los de antidislipémicos (2.06 veces más riesgo), 1.92 veces más riesgo que los usuarios de antiosteoporóticos y 1.29 veces más riesgo que los consumidores de antihipertensivos de forma estadísticamente significativa [15].

Persistencia

La persistencia obtenida en nuestro estudio tiene unos valores inferiores a los obtenidos en la adherencia, lo que nos hace pensar que aunque la suma total de adherentes sea mayor, un porcentaje de los adherentes habrán discontinuado su tratamiento en un periodo mayor de 30 días y por ello no son persistentes.

Con la utilización de la unidad de medida DDD, se obtiene una persistencia de un 28.87% de los usuarios de antihipertensivos, un 11.81% de los de antiosteoporóticos, un 7.9% de antidislipémicos y un 7.34% de antidiabéticos. En todos los grupos farmacológicos los casos de no persistencia son más que los persistentes.

Como ocurría en la adherencia existe una diferencia al calcular la persistencia con la DDD y con la cantidad de comprimidos. Al calcular por comprimidos, la persistencia aumenta en antidiabéticos (30.42%) y en antidislipémicos (11.28%). Mientras que la persistencia disminuye a 0 en antiosteoporóticos y a 13.64% en antihipertensivos. Esta diferencia de persistencia según la unidad de medida se debe al igual que en adherencia a la diferencia entre la dosis DDD y la empleada en la práctica clínica. Como ocurría en la adherencia, en el caso de los antiosteoporóticos al calcular la duración de la receta según cantidad de comprimidos la persistencia es nula porque se mide teniendo en cuenta el uso de un comprimido al día y en la realidad la dosis de antiosteoporóticos es semanal, lo que afecta al cálculo de la duración de la receta y el tiempo entre una dispensación y otra será superior al permitido.

En una revisión sistemática sobre los antihipertensivos se obtuvo una persistencia al año de seguimiento entre 32% y 74% [49], que es mayor a la persistencia que obtuvimos con DDD de 28.87%. En otro estudio realizado sobre estos fármacos se encontró que el 62.07% de pacientes con antihipertensivos eran persistentes al año de tratamiento con una media de 276.5 ± 123.1 días [13], por lo que la persistencia calculada es mucho mayor que la de nuestro estudio, pero la media de ocurrencia de la no persistencia era muy similar (283 días en nuestro estudio).

Si comparamos nuestro estudio con uno similar con población de 2005 se observa una persistencia con GAP 30 en antidislipémicos de 43% (frente 11.28% de nuestro estudio calculado por cantidad de comprimidos), de 41% en antiosteoporóticos (nuestro estudio persistencia 0% medido con cantidad), de 54% en antidiabéticos (30.42% en nuestro estudio) y 50% en antihipertensivos (en nuestro estudio de 13.64%)[15]. Estas diferencias en los datos pueden deberse a la forma de medir la duración en días de la receta dispensada, ya que también observamos diferencia en la persistencia medida en otro estudio con población de 2006 donde la persistencia en el consumo de antidislipémicos era del 28% frente al 41% de antidiabéticos.[44] En estos tres análisis se objetiva que la persistencia en antidiabéticos es mayor que en antidislipémicos.

Con la realización del **análisis de supervivencia** se objetivó que la persistencia es mayor en días durante el año de seguimiento con la utilización de antihipertensivos, seguidos de los antiosteoporóticos y por los antidiabéticos y antidislipémicos de forma estadísticamente significativa. Con un intervalo de confianza del 95% existe una diferencia de persistencia entre los cuatro grupos de fármacos.

Al realizar el *modelo de regresión de Cox*, se obtiene que ser mujer aumenta el riesgo de no persistencia en 1.06 veces respecto a ser hombre, tener más de 85 años aumenta el riesgo de no persistencia en un 1.16 veces sobre tener de 65 a 74 años y tener entre 75 y 84 años aumenta el riesgo de no persistencia en 1.067 veces sobre tener de 65 a 74 años. No se encuentra asociación estadísticamente significativa sobre el riesgo de no persistencia con el uso de antidislipémicos sobre antidiabéticos. El uso de antiosteoporóticos y antihipertensivos aumenta el riesgo de persistencia sobre el uso de antidiabéticos en un 31.4% y 56.5% respectivamente. El consumo de co-fármacos aumenta el riesgo de persistencia un 11% con más de 10 fármacos, 14.1% con 0-5 fármacos y 17.7% con 6-9 co-fármacos prescritos.

En nuestro estudio el riesgo de persistencia aumenta en el sexo varón y con edades entre 65 a 74 años. En cambio en otro publicado por Young-Mi Ah se observó un aumento de la persistencia en mujeres y con edades entre 65 y 79 años, siendo los mayores de 80 años los menos persistentes[13].

Aunque en nuestro estudio no se ha objetivado relación estadísticamente significativa en el aumento de riesgo de no persistencia con el uso de antidislipémicos sobre antidiabéticos, en un estudio si se objetivó un aumento de riesgo de no persistencia de 1.47 con el uso de antidislipémicos sobre antidiabéticos de forma estadísticamente significativa[44].

Como ocurría en el estudio de la adherencia, el uso de co-fármacos también aumenta la persistencia y esta asociación no se corresponde a la observada en la bibliografía. En este análisis se obtiene que el consumo de co-fármacos disminuye el riesgo de no persistencia, mientras que en un estudio sobre la persistencia con antihipertensivos se observó que tener prescritos más de 10 fármacos aumentaba el riesgo de no persistencia con hazard ratio 1.27 (1.00–1.60)[50].

Como podemos objetivar tanto la persistencia como la adherencia están relacionadas con ser varón, tener entre 65 y 74 años, con el consumo de co-fármacos (sobre todo con el consumo de 6 a 9 co-fármacos) y con el uso de antiosteoporóticos y antihipertensivos sobre los antidiabéticos, de forma estadísticamente significativa.

5.2 Factores relacionados con la adherencia y persistencia

En función de las variables que hemos analizado en el análisis de regresión logística y de supervivencia podemos concluir que hemos encontrado relación de estos factores con la adherencia y persistencia al tratamiento. Estos factores que hemos analizado se pueden dividir en tres tipos:

1. **Factores relacionados con el paciente:** Se objetiva en nuestro estudio un aumento de adherencia en hombres y con edades entre 65 a 74 años, de la misma forma que se observa en algunos estudios valorados[4]. En cuanto a estudios realizados anteriormente sobre la influencia de la edad, algunos valoran que la adherencia y persistencia aumentan conforme aumenta la edad, aunque no hay consenso[30,46].
2. **Factores relacionados con la enfermedad:** en nuestro estudio se vio que en la osteoporosis y en la hipertensión había una mayor adherencia y persistencia que en la diabetes. No se ha encontrado un consenso sobre la mayor influencia de estas enfermedades, aunque se cree que el cumplimiento terapéutico puede estar influenciado por factores relacionados con la enfermedad como son el rechazo o aceptación del cuadro, la sintomatología, la gravedad del cuadro y la duración del proceso[4]. Se ha valorado como la duración del proceso influye de forma negativa en el cumplimiento, con tasas progresivamente mayores de incumplimiento con la evolución del cuadro. La ausencia de conocimiento sobre la duración del tratamiento también influye de forma negativa, ya que en muchos casos los pacientes piensan que cuando mejoren las cifras, se podrá suprimir el tratamiento[31].
3. **Relacionados con el tratamiento:** El incumplimiento terapéutico puede deberse a la complejidad del mismo y es mayor en tratamientos que implican modificaciones en el estilo de vida, cambios de hábitos o medidas dietéticas[4,42]. Se ha visto como la complejidad del tratamiento es inversamente proporcional a la adherencia. Los factores que contribuyen a la complejidad incluyen un gran número de fármacos co-prescritos, medicación dispensada de forma no sincronizada, la frecuencia de la administración, variabilidad en las dosis y tomar la medicación con instrucciones especiales[43]. Como hemos mencionado, en dos estudios se objetivó como la

polifarmacia, se asocia de forma estadísticamente significativa a una baja adherencia y persistencia[42, 47], aunque este hecho no coincide con nuestros resultados.

Aunque nosotros hemos valorado el sexo, la edad, el tipo de tratamiento y otros fármacos co-prescritos, creemos que existen otra serie de factores que han influido en nuestros resultados. Los siguientes factores han sido estudiados en otros trabajos encontrados en la bibliografía y con una metodología similar a la nuestra, así que sería interesante incluirlos en estudios futuros para ajustar las causas de los datos de baja adherencia y persistencia al tratamiento.

- **Relacionados con el paciente:**

- Enfermedades mentales: incrementan el riesgo de no adherencia en un 8%. Los mecanismos que pueden influir son la falta de motivación, la falta de atención, la memoria, el deterioro cognitivo, la disminución del autocuidado y las autolesiones[43].
- Localización: Sobre este aspecto no hay mucha concordancia. Algunos estudios afirman que vivir en el medio rural aumenta el riesgo en un 11%, pero otros afirman que no existen diferencias significativas sobre la adherencia en mayores de 65 años que viven en el medio rural o en el urbano[4].
- Estado civil: Hay pruebas contradictorias acerca de si vivir sólo o no estar en pareja se asocia con adherencia o no adherencia en los mayores de 65 años[39]. En algunos estudios si se ha encontrado que estar en pareja se asocia a una mayor adherencia[47].
- Nivel educacional: hay algunos estudios que hablan de que el nivel educacional tiene un papel en la adherencia, aunque es más importante que los pacientes comprendan el tratamiento[50]. En algunos estudios no se han objetivado diferencias estadísticamente significativas según el nivel educacional[18].
- Nivel socioeconómico: se relaciona con la capacidad económica para costear la medicación. En cuanto a este aspecto hay que valorar que las personas con mayor poder socioeconómico tienen una mayor facilidad para llevar a cabo una adecuada prevención y promoción de la salud, en comparación con los de menor poder económico. Por lo que en los de menor economía hay mayor patología crónica, por lo tanto mayor probabilidad de no adherencia.

- Motivación: La falta de información acerca de la importancia de tomar la medicación aumenta el riesgo de incumplimiento terapéutico[27,50].

- **Relacionado con el tratamiento**

- Dosis: en un estudio se determinó que no había diferencias estadísticamente significativas en la adherencia al tratamiento con una dosis al día (79%) y dos veces al día (69%), pero aumentando la frecuencia a 3 o 4 veces la adherencia descendía a un 65 y un 51% respectivamente[9]. Esto puede deberse a que con un aumento de la dosis, aumenten los efectos adversos, lo que provoque una disminución de la adherencia.
- Efectos adversos: Se han realizado estudios que advierten que hay riesgo de discontinuación con la percepción de efectos adversos [13,21,51].
- Objetivar una falta de eficacia al tratamiento. El tratamiento para la hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y osteoporosis sirve para evitar las complicaciones a largo plazo y para el control evolutivo de la enfermedad. En caso de presencia de sintomatología este tratamiento no la mejora, por lo que puede darse el caso que debido a la persistencia de sintomatología el paciente crea que el tratamiento no está realizando efecto y decida abandonarlo. Por el ejemplo la presencia de dolor en osteoporosis no mejora con el tratamiento antiosteoporótico, por lo que al creer en falta de eficacia, pueden abandonar el tratamiento.

- **Relacionados con el profesional**

- Relación médico-paciente: diferentes estudios han demostrado que existe un mayor cumplimiento terapéutico con una estrecha relación entre ambos. No es únicamente importante la relación con el médico, sino también con otros profesionales encargados de la atención del paciente, entre los que destaca el personal de enfermería[4,30].
- Ausencia de explicación de la enfermedad y de la necesidad del cumplimiento del tratamiento para mayor eficacia. En esto influye la relación médico-paciente y el grado de supervisión al tratamiento, ya que aquellos pacientes que consideran que son atendidos el tiempo suficiente o que se supervisa periódicamente su medicación tienden a ser mejores cumplidores[4]. El límite de tiempo para las consultas de Atención Primaria puede llegar a limitar la

posibilidad que se produzca una correcta comunicación con el paciente y que éste pueda resolver las dudas sobre el tratamiento.

5.3 Otros factores a tener en cuenta

Se han obtenido los diagnósticos más frecuentes que tenían asociados los pacientes adherentes y se ha indicado el porcentaje de adherentes que los presentaban. En los cuatro grupos farmacológicos, los 16 diagnósticos más frecuentes se repiten y la mayoría de los ellos son comunes para los cuatro grupos. En los cuatro grupos farmacológicos los cinco diagnósticos más frecuentes son los mismos: hipertensión, alteraciones del metabolismo lipídico, diabetes, artropatía e infección del tracto respiratorio, lo que nos hace pensar que estas patologías se suelen presentar a la vez en el mismo individuo, es decir, con frecuencia hay pluripatología que provoca una polifarmacia. Entre el resto de las patologías más frecuentes en adherentes encontramos patología cardiovascular, cerebrovascular y musculoesquelética.

Por lo tanto además de valorar que la adherencia y persistencia al tratamiento se encuentra relacionada con los factores anteriormente valorados en el estudio de supervivencia y de regresión logística, y con los factores que han sido estudiados en otros trabajos y que también podrán influir, hay que tener en cuenta los siguientes factores al objetivar cuáles son los diagnósticos más frecuentes presentes en los adherentes:

1. Diferencias de adherencia y persistencia dependiendo de si la utilización de los fármacos es para prevención primaria o secundaria.

Se ha visto en varios estudios como en prevención primaria existe una mayor tasa de no cumplimiento que en la prevención secundaria. Así como la presencia de comorbilidades cardiovasculares o complicaciones derivadas de la enfermedad mejoran la adherencia[17,29,42,49,52]. Entre los 16 diagnósticos más frecuentes que presentan los adherentes, no encontramos ningún diagnóstico relacionado con la prevención primaria, sino que la mayoría ya presentan enfermedad o complicaciones propias de la patología (como enfermedad cerebrovascular en antihipertensivos). También podemos observar como el diagnóstico asociado a prevención primaria, sólo se encuentra en el 5.37% de los adherentes a antihipertensivos, en el 4.51% de los

antidiabéticos, en el 5.59% de antidislipémicos y en el 4.23% de antiosteoporóticos. Por ejemplo, en el caso de los antidiabéticos el 93.99% de los adherentes ya presentaban el diagnóstico de la enfermedad y entre los 10 primeros no aparece el diagnóstico o CIAP asociado a cifras de glucemia alteradas.

Esto se puede deber a la baja percepción de enfermedad que se da en la prevención primaria[31]. En la prevención primaria el paciente se encuentra asintomático, aún no ha sufrido ningún evento ni ninguna patología, por lo que el paciente puede que no valore la necesidad de tratamiento y no se adhiera de forma adecuada al mismo. Mientras que en la prevención secundaria el paciente ha tenido un evento y se administra la medicación para evitar las complicaciones. Al tener la enfermedad o haber tenido un evento cardiovascular o cerebrovascular, el paciente ya es consciente de la patología y de la necesidad de la toma de medicación, de tal forma que se adhiere en mayor medida al tratamiento. Se puede comprobar una mayor adherencia y persistencia al tratamiento en estos pacientes con mayor riesgo cardiovascular, debido a una mayor conciencia de la importancia del tratamiento por parte del paciente y su médico de Atención Primaria, así como un aumento de la motivación para seguir el curso del tratamiento[43].

En el caso de las estatinas, la mala adherencia es común en la población de prevención primaria con frecuentes discontinuaciones tempranas [31]. En cambio en los pacientes con historia de eventos cardiovasculares, hipertensión o diabetes presentan una mayor adherencia que individuos sin esas patologías[53]. En nuestra muestra el 72.37% de los adherentes a antidislipémicos presentaban el diagnóstico de hipertensión y un 31.15% de diabetes, siendo el primer y tercer diagnóstico asociado más frecuente en estos pacientes.

En cuanto a la toma de antihipertensivos, se ha observado que si coexisten complicaciones cardiovasculares como la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca o arritmias hay unos mayores niveles de adherencia[43].

En este sentido, en un estudio realizado en Lugo, se determinó como la adherencia al tratamiento con antiosteoporóticos era mayor en aquellos pacientes que habían presentado una fractura previa[54], es decir, el consumo era mayor en prevención secundaria.

Sobre el consumo de antidiabéticos también se ha objetivado como la adherencia y persistencia a los mismos era mayor en aquellos casos en los que los pacientes habían presentado una complicación o presentaban otras comorbilidades[45]. Esto se corresponde a nuestros hallazgos, ya que un 12.23% de los adherentes tenían asociados el diagnóstico de arritmia, un 11.43% de glaucoma, un 9.98% de enfermedad cerebrovascular, mientras que sólo un 4.5% tenían el registro de prevención primaria. Otro a punto a tener en cuenta en el análisis de los resultados es que los antidislipémicos se están prescribiendo a mujeres entre 74 y 85 años cuando no hay ningún ensayo clínico que apoye estas prescripciones, por lo que sería importante seguir con estudios de cumplimiento considerando si son utilizados en prevención primaria o secundaria en estos grupos de edad.

2. Presencia de sintomatología

La sintomatología influye de forma positiva en el cumplimiento terapéutico. Al presentar sintomatología los pacientes son más conscientes de la enfermedad y toman la medicación para evitarlos, por lo que se adhieren más al tratamiento. Así, es fácil de entender que existan altas tasas de incumplimiento en procesos asintomáticos, como la dislipemia[4]. Hemos estudiado la adherencia al tratamiento en la hipertensión, la diabetes, la osteoporosis y la dislipemia, que son enfermedades de forma general asintomáticas, salvo que se hayan producido complicaciones clínicas, lo que influye negativamente en la persistencia y adherencia. Entre los diagnósticos más frecuentes de los pacientes adherentes, se encuentran la presencia de artropatía, cataratas y alteraciones musculoesqueléticas que producen sintomatología, lo que puede explicar las buenas cifras de adherencia en estos pacientes. Para evitar el incumplimiento si no hay sintomatología es preciso promover educación sanitaria al paciente, explicar la enfermedad, el curso del tratamiento y reforzarlo durante el seguimiento.

3. Enfermedades crónicas.

Tanto la hipertensión arterial, como la osteoporosis, dislipemia y diabetes son enfermedades crónicas, es decir, precisan de un tratamiento a largo plazo, y en general son las que presentan mayores índices de incumplimiento con respecto a las enfermedades agudas[10]. Esto puede deberse a que con el tratamiento a largo plazo es más probable que haya una interrupción del mismo que con tratamientos de corta

duración. Este hecho se relaciona con la complejidad del tratamiento que es inversamente proporcional a la adherencia terapéutica[43].

Debido a la ausencia de conocimiento sobre la enfermedad y de su evolución, muchos pacientes dejan de tomar la medicación cuando se normalizan las cifras de control de la enfermedad, como por ejemplo la tensión arterial, los niveles de colesterol o la glucemia. Al abandonar el tratamiento no se controla la enfermedad y aparecen las complicaciones de la misma, aumentando la morbimortalidad. Por este motivo es necesario incidir en la información sobre las enfermedades crónicas y la necesidad del mantenimiento del tratamiento a largo plazo.

4. Además, consideramos que se trata de un importante factor de baja adherencia y persistencia la presencia de **efectos adversos o interacciones farmacológicas** que conlleva a un abandono del tratamiento, aunque en la mayoría de los casos se sustituirá por otro fármaco[13,21,51].

5.4 Recomendaciones para intervenir y mejorar el cumplimiento

Debido a los hallazgos sobre una deficiente adherencia y persistencia al tratamiento en la cohorte aragonesa y al valorar los posibles factores relacionados con la misma, se proponen una serie de recomendaciones para promover un mejor cumplimiento terapéutico:

- Integrar las intervenciones sobre promoción de un adecuado consumo de fármacos en la práctica clínica diaria, actuando tanto sobre el incumplidor (para mejorar el tratamiento) como sobre el cumplidor (para prevención de un posible incumplimiento).
- Implicar a los diferentes profesionales que trabajan en el sistema sanitario sobre la necesidad de fortalecer el cumplimiento, informando sobre la importancia del mismo.
- Recordar la existencia de otras formas de incumplimiento, como no realizar actividades preventivas o no acudir a los controles de las distintas enfermedades crónicas.
- Individualizar la intervención para mejorar la asistencia y reforzar el seguimiento de la enfermedad.

- Fortalecer la relación profesional-paciente, ya que esta favorece un mejor cumplimiento terapéutico.
- Evitar culpabilizar al paciente en caso de falta de adherencia o persistencia al tratamiento, ya que empeora la relación médico-paciente y con ello hay menos posibilidad de cumplimiento del tratamiento.
- Escucha activa por parte de los profesionales para detectar los efectos adversos que refiere el paciente, así como advertir al paciente sobre la posibilidad de los mismos y que en caso de aparición los comunique al profesional sanitario para tomar de forma conjunta una decisión sobre su sustitución por otro antes de que el paciente abandone el tratamiento sin aviso.
- Hacer partícipe del tratamiento al paciente y así aumentará su implicación en el curso de la enfermedad.
- Simplificar el tratamiento lo máximo posible, para evitar una complejidad que puede dificultar la continuidad del tratamiento.
- Dar información escrita e involucrar a la familia, para mejorar la adhesión al tratamiento.
- Reforzar periódicamente la importancia de un adecuado tratamiento para el control de la enfermedad, y para ello educar a todos los profesionales de salud para que participen en ello.

5.5 Limitaciones

Para medir la adherencia y persistencia al tratamiento hemos empleado dos métodos, el método que utiliza la dosis diaria definida (DDD) y el método calificado como cantidad de comprimidos o de formas farmacéuticas. Como hemos visto en el apartado de resultados, existen diferencias entre los valores de adherencia y persistencia entre los dos métodos. Con la utilización del **método DDD** para calcular persistencia y adherencia, asumimos que todos los pacientes están empleando la dosis estándar de los medicamentos, pero la mayoría de los pacientes en tratamiento con antihipertensivos, antidislipémicos, antiosteoporóticos y antidiabéticos no consumen estas cifras estándares, sino que la dosis recomendada que se emplea en la práctica clínica habitual es inferior a la de DDD, por lo que con la utilización de la DDD se genera una infraestimación de la persistencia y de la adherencia. Se utiliza el método DDD porque se trata de un método de consenso a nivel de

la Organización Mundial de la Salud que permite de esta forma comparar datos entre los distintos países, aunque hay que tener en cuenta que la DDD es superior a la dosis que se utiliza de forma habitual y por lo tanto tendremos una infravaloración de los datos de adherencia y persistencia. Con el **método cantidad de comprimidos** valoramos que un paciente consume un comprimido al día, pero en muchos casos el tratamiento diario son varias dispensaciones. Al calcular la duración de una receta teniendo en cuenta una dosis diaria podremos tener una sobreestimación de la adherencia y de la persistencia ya que los pacientes con más de una dispensación pueden dejar de tomar la medicación considerándolos adherentes sin consumirla de forma correcta. También puede ocurrir que se haya prescrito medio comprimido diario, por lo que si se mide la duración de la receta como un comprimido diario, en la práctica clínica la receta durará más días de lo calculado y habrá una infravaloración de la adherencia y persistencia. A pesar de ello la utilización del método cantidad de comprimidos para valorar adherencia y persistencia se acerca más a la realidad que el método de DDD, ya que se asemeja más a la dosis recomendada empleada en la práctica clínica. Sobre todo la diferencia se objetiva en mayores de 65 años, y particularmente a partir de 75 años, ya que hay que al ajustar la medicación según el filtrado glomerular que suele estar disminuido en estas edades la dosis es muy inferior a la DDD (se reduce la dosis usual al 50%), por lo que en estas edades se ajustaría más a la práctica clínica la valoración por cantidad de comprimidos.

En nuestro estudio se realiza el cálculo de la adherencia y de la persistencia suponiendo que todos los pacientes tienen un tratamiento con la misma **posología**, y esto no se corresponde a la práctica clínica diaria donde la dispensación de un medicamento no se realiza de forma igualitaria en todos los pacientes ya que hay que tener en cuenta que las diferencias en la tolerabilidad, los comportamientos de la enfermedad o las interacciones con otros fármacos pueden contribuir a la diferencia en los ratios de persistencia y adherencia.

Para medir la adherencia utilizamos el **método MPR**, pero hay que tener en cuenta que la principal limitación de su utilización es asumir que la proporción de días que el paciente tiene medicación según la receta se corresponde a los días que el paciente las consume, ya que los pacientes pueden recoger la medicación de la farmacia (elemento con el cual se miden los días con medicación) pero pueden no tomarlos. Debido a la dificultad para realizar estudios midiendo el consumo real de la medicación, se acepta al método MPR

como método estándar para medir la adherencia con el uso de base de datos de forma retrospectiva[22].

Para medir **persistencia** también se utiliza los datos sobre la dispensación farmacéutica y puede ocurrir, como en la adherencia, que no se corresponda con la verdadera cantidad de fármaco consumida.

Una de las razones que hay que tener en cuenta sobre los datos de baja adherencia y de persistencia al tratamiento de los fármacos a estudio es que los pacientes pueden dejar la medicación por **efectos adversos**. En la práctica clínica cuando esto sucede se sustituye el fármaco por otro. Si el fármaco por el que se ha sustituido era uno de los incluidos en el estudio se continúa con el seguimiento del paciente y su permanencia en el estudio, pero si se sustituía por otro fármaco no incluido, el paciente es excluido del estudio, por lo que puede haber un sesgo al considerar a estos pacientes no adherentes o no persistentes, cuando en realidad se ha sustituido un fármaco por otro. Lo mismo ocurre con aquellos que por **falta de eficacia** hay que añadir un segundo fármaco al del estudio, y como ya no es monoterapia el paciente es excluido. En este caso también se pierde información sobre un paciente y se consideran no adherentes o persistentes a pesar de un buen tratamiento.

6 CONCLUSIONES

Se obtiene una mayor muestra de nuevos usuarios de fármacos antidislipémicos, seguidos de antihipertensivos, antidiabéticos y antiosteoporóticos, con una mayor proporción de mujeres y pacientes entre 65 y 84 años. La adherencia medida por DDD es inferior al 65%, y medida por cantidad de comprimidos es inferior al 73%, mientras la persistencia es inferior al 30%. Con el cálculo por cantidad de comprimidos, en el caso de antihipertensivos y antiosteoporóticos la adherencia y persistencia disminuyen respecto a la medida por DDD, mientras que aumentan en antidislipémicos y antidiabéticos.

La adherencia y la persistencia están relacionadas de forma estadísticamente significativa con el sexo varón, tener edad entre 65 y 74 años, tener fármacos co-prescritos y con el uso de antihipertensivos y antiosteoporóticos sobre antidiabéticos.

Las diferencias entre la cantidad de comprimidos y DDD se deben a que la dosis usual no se corresponde a la dosis diaria definida que es superior. Además en el caso de ancianos la diferencia es mucho mayor ya que se disminuye más la dosis (50%) debido a la presencia de insuficiencia renal. Por ello, la DDD no la consideramos una técnica adecuada para medir la adherencia en ancianos.

Hay que considerar aquellos factores que influyen en el incumplimiento terapéutico, como la aparición de eventos adversos como síntomas menores no reconocidos por los profesionales, la indicación del tratamiento habiendo diferencia en el cumplimiento si existe sintomatología o si se indica para prevención primaria o secundaria, así como la falta de conocimiento sobre la importancia del correcto tratamiento a largo plazo de las enfermedades crónicas. Por ello es necesario explicar e implicar al paciente en el tratamiento y fortalecer el cumplimiento.

Es preciso continuar con el estudio de los factores relacionados con el incumplimiento terapéutico y poner medidas para evitarlas ya que presenta diversas e importantes repercusiones negativas que han llevado a afirmar a la OMS que “aumentar la adherencia terapéutica puede tener un impacto más grande en la salud que cualquier avance en las terapias.”

7 BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. Calderón-Larrañaga, B. Poblador-Plou, F. González-Rubio, L. A. Gimeno-Feliu, J. M. Abad-Díez, and A. Prados-Torres, "Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: Are we doing things well?," *Br. J. Gen. Pract.*, vol. 62, no. 605, pp. 821–826, 2012.
- [2] A. Calderón-Larrañaga, L. A. Gimeno-Feliu, F. González-Rubio, B. Poblador-Plou, M. Lairla-San José, J. M. Abad-Díez, A. Poncel-Falcó, and A. Prados-Torres, "Polypharmacy patterns: Unravelling systematic associations between prescribed medications," *PLoS One*, vol. 8, no. 12, pp. 1–10, 2013.
- [3] A. Prados-Torres, B. Poblador-Plou, A. Calderón-Larrañaga, L. A. Gimeno-Feliu, F. González-Rubio, A. Poncel-Falcó, A. Sicras-Mainar, and J. T. Alcalá-Nalvaiz, "Multimorbidity patterns in primary care: Interactions among chronic diseases using factor analysis," *PLoS One*, vol. 7, no. 2, 2012.
- [4] A. En and M. D. E. Familia, "Cumplimiento terapéutico," vol. 34, no. 5, pp. 235–243, 2008.
- [5] D. Vermiere E., Hearnshaw H., Van Royen P., "Patient Adherence to Treatment: Three decades of research: a comprehensive review," *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 26, pp. 331–342, 2001.
- [6] Artacho et al, "Cumplimiento terapéutico en pacientes con Hipertensión Arterial. ¿Ha cambiado con el paso del tiempo?," *Med Fam Andal.*, vol. 2, no. original, pp. 95–106, 2012.
- [7] B. Vrijens, S. De Geest, D. A. Hughes, K. Przemyslaw, J. Demonceau, T. Ruppard, F. Dobbels, E. Fargher, V. Morrison, P. Lewek, M. Matyjaszczyk, C. Mshelia, W. Clyne, J. K. Aronson, and J. Urquhart, "A new taxonomy for describing and defining adherence to medications," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 73, no. 5, pp. 691–705, 2012.
- [8] S. E. Andrade, K. H. Kahler, F. Frech, and K. A. Chan, "Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases," *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 15, no. 8, pp. 565–574, 2006.
- [9] A. S. Mixon, E. Neal, S. Bell, J. S. Powers, and S. Kripalani, "Care transitions: a leverage point for safe and effective medication use in older adults--a mini-review.," *Gerontology*, vol. 61, no. 1, pp. 32–40, 2015.
- [10] T. Dilla, A. Valladares, L. Lizán, and J. A. Sacristán, "Adherencia y persistencia terapéutica: Causas, consecuencias y estrategias de mejora," *Aten. Primaria*, vol. 41, no. 6, pp. 342–348, 2009.
- [11] I. Arnet, I. Abraham, M. Messerli, and K. E. Hersberger, "A method for calculating adherence to polypharmacy from dispensing data records," *Int. J. Clin. Pharm.*, vol. 36, no. 1, pp. 192–201, 2014.
- [12] G. Mazzaglia, E. Ambrosioni, M. Alacqua, A. Filippi, E. Sessa, V. Immordino, C. Borghi, O.

- Brignoli, A. P. Caputi, C. Cricelli, and L. G. Mantovani, "Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients," *Circulation*, vol. 120, no. 16, pp. 1598–1605, 2009.
- [13] Y. M. Ah, J. Y. Lee, Y. J. Choi, B. Kim, K. H. Choi, J. Kong, J. M. Oh, W. G. Shin, and H. Y. Lee, "Persistence with antihypertensive medications in uncomplicated treatment-naïve patients: Effects of initial therapeutic classes," *J. Korean Med. Sci.*, vol. 30, no. 12, pp. 1800–1806, 2015.
- [14] C. Bourgault, M. Sénécal, M. Brisson, M. a Marentette, and J.-P. Grégoire, "Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study.," *J. Hum. Hypertens.*, vol. 19, no. 8, pp. 607–613, 2005.
- [15] J. Yeaw, J. S. Benner, J. G. Walt, S. Sian, and D. B. Smith, "Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes.," *J. Manag. Care Pharm.*, vol. 15, no. 9, pp. 728–740, 2009.
- [16] L. Osterberg and T. Blaschke, "Adherence to Medication," *N. Engl. J. Med.*, vol. 353, no. 5, pp. 487–497, Aug. 2005.
- [17] S. Saarti, A. Hajj, L. Karam, H. Jabbour, A. Sarkis, N. El Osta, and L. Rabbaa Khabbaz, "Association between adherence, treatment satisfaction and illness perception in hypertensive patients.," *J. Hum. Hypertens.*, vol. 30, no. 5, pp. 341–5, 2016.
- [18] F. Rodriguez, C. P. Cannon, P. G. Steg, D. J. Kumbhani, S. Goto, S. C. Smith, K. A. Eagle, E. M. Ohman, A. A. Umez-Eronini, E. Hoffman, and D. L. Bhatt, "Predictors of long-term adherence to evidence-based cardiovascular disease medications in outpatients with stable atherothrombotic disease: Findings from the REACH registry," *Clin. Cardiol.*, vol. 36, no. 12, pp. 721–727, 2013.
- [19] R. N. Iyengar, D. S. Balagere, R. R. Henderson, A. L. LeFrancois, R. M. Rabbitt, and S. G. Frazee, "Association Between Dispensing Channel and Medication Adherence Among Medicare Beneficiaries Taking Medications to Treat Diabetes, High Blood Pressure, or High Blood Cholesterol," *J. Manag. care Spec. Pharm.*, vol. 20, no. 8, pp. 851–861, 2014.
- [20] A. Garcia-Perez, F. Leiva-Fernandez, F. Martos-Crespo, A. Garcia-Ruiz, D. Prados-Torres, and F. Alarcon, "¿Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria?," *Med. Fam.*, vol. 1, no. 1, pp. 13–19, 2000.
- [21] M. C. Sokol, K. a McGuigan, R. R. Verbrugge, and R. S. Epstein, "Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost.," *Med. Care*, vol. 43, no. 6, pp. 521–530, 2005.
- [22] M. T. Halpern, Z. M. Khan, J. K. Schmier, M. Burnier, J. J. Caro, J. Cramer, W. L. Daley, J. Gurwitz, and N. K. Hollenberg, "Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data," *Hypertension*, vol. 47, no. 6, pp. 1039–1048, 2006.
- [23] M. Ruiz-Ramos, A. Escolar-Pujolar, E. Mayoral-Sánchez, F. Corral-San Laureano, and I. Fernández-Fernández, "La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades," *Gac. Sanit.*, vol. 20, no. Supl 1, pp. 15–24, 2006.

- [24] E. K. Buysman, F. Liu, M. Hammer, and J. Langer, "Impact of Medication Adherence and Persistence on Clinical and Economic Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Liraglutide: A Retrospective Cohort Study," *Adv. Ther.*, vol. 32, no. 4, pp. 341–355, 2015.
- [25] V. J. Zhu, W. Tu, M. B. Rosenman, and J. M. Overhage, "Nonadherence to Oral Antihyperglycemic Agents: Subsequent Hospitalization and Mortality among Patients with Type 2 Diabetes in Clinical Practice," *Stud. Health Technol. Inform.*, vol. 216, pp. 60–63, 2015.
- [26] M. D. Chi, S. S. Vansomphone, I. L. A. Liu, T. C. Cheetham, K. R. Green, R. D. Scott, and K. Reynolds, "Adherence to statins and LDL-cholesterol goal attainment," *Am. J. Manag. Care*, vol. 20, no. 4, pp. 105–112, 2014.
- [27] J. H. Watanabe, R. Kazerooni, and M. Bounthavong, "Association of copayment with likelihood and level of adherence in new users of statins: a retrospective cohort study.," *J. Manag. Care Pharm.*, vol. 20, no. 1, pp. 43–50, 2014.
- [28] T. C. Cheetham, "Primary Nonadherence to Statin Medications," vol. 19, no. 5, pp. 367–374, 2013.
- [29] G. Sanf elix-Gimeno, S. Peir o, I. Ferreros, R. P erez-Vicente, J. Libroero, F. Catal a-L opez, F. Ortiz, and V. Tortosa-N acher, "Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information systems in Valencia, Spain.," *J. Manag. Care Pharm.*, vol. 19, no. 3, pp. 247–57, 2013.
- [30] A. Pedan, L. Varasteh, and S. Schneeweiss, "Analysis of factors associated with statin adherence in a hierarchical model considering physician, pharmacy, patient, and prescription characteristics.," *J. Manag. Care Pharm.*, vol. 13, no. 6, pp. 487–96, 2007.
- [31] D. M. Mann, J. P. Allegrante, S. Natarajan, E. A. Halm, and M. Charlson, "Predictors of adherence to statins for primary prevention," *Cardiovasc. Drugs Ther.*, vol. 21, no. 4, pp. 311–316, 2007.
- [32]  . T z n, G. Aky z, N. Eskiyurt, A. MemiŐ, B. Kuran, A. I aŐasioĐlu, T. Sarpel, F.  zdemir, N.  zgirgin, R. G naydin, A.  akĐi, and M. Yurtkuran, "Impact of the training on the compliance and persistence of weekly bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled study," *Int. J. Med. Sci.*, vol. 10, no. 13, pp. 1880–1887, 2013.
- [33] M. A., S. E.S., Y. X., and F. C.-P.S., "Association between gastrointestinal events and persistence with osteoporosis therapy: Analysis of administrative claims of a U.S. managed care population," *J. Manag. Care Pharm.*, vol. 21, no. 6, pp. 499–506, 2015.
- [34] J. Erviti, A. Alonso, B. Oliva, J. Gorricho, A. L pez, J. Timoner, C. Huerta, M. Gil, and F. De Abajo, "Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: a nested case-control study.," *BMJ Open*, vol. 3, no. 1, pp. 1–6, 2013.
- [35] J. Erviti,  . Alonso, J. Gorricho, and A. L pez, "Oral bisphosphonates may not decrease hip fracture risk in elderly Spanish women: a nested case-control study," *BMJ Open*, vol. 3, no. 2, 2013.

- [36] J. S. Sampalis, J. D. Adachi, E. Rampakakis, J. Vaillancourt, A. Karellis, and C. Kindundu, "Long-term impact of adherence to oral bisphosphonates on osteoporotic fracture incidence," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 27, no. 1, pp. 202–210, 2012.
- [37] A. M. Burden, J. M. Paterson, A. Gruneir, and S. M. Cadarette, "Adherence to osteoporosis pharmacotherapy is underestimated using days supply values in electronic pharmacy claims data," *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 24, no. 1, pp. 67–74, Jan. 2015.
- [38] Z. Wang, M. M. Ward, L. Chan, and T. Bhattacharyya, "Adherence to oral bisphosphonates and the risk of subtrochanteric and femoral shaft fractures among female medicare beneficiaries," *Osteoporos. Int.*, vol. 25, no. 8, pp. 2109–2116, Aug. 2014.
- [39] S. A. Doggrell and T. Kairuz, "Comparative studies of how living circumstances influence medication adherence in 65 year olds," *Int. J. Clin. Pharm.*, vol. 36, no. 1, pp. 30–35, 2014.
- [40] S. T. de Vries, J. C. Keers, R. Visser, D. de Zeeuw, F. M. Haaijer-Ruskamp, J. Voorham, and P. Denig, "Medication beliefs, treatment complexity, and non-adherence to different drug classes in patients with type 2 diabetes," *J. Psychosom. Res.*, vol. 76, no. 2, pp. 134–138, 2014.
- [41] S. T. Wertheimer A, "Problemas en el uso de Dosis Diaria Definida (DDD) como base estadística para fijar precios de medicamentos y reembolsos," no. Ddd, pp. 3–20, 2007.
- [42] C.-K. Chiu, M.-C. Kuo, S.-F. Yu, B. Y.-J. Su, and T.-T. Cheng, "Adherence to osteoporosis regimens among men and analysis of risk factors of poor compliance: a 2-year analytical review.," *BMC Musculoskelet. Disord.*, vol. 14, no. 1, p. 276, 2013.
- [43] A. Calderón-Larrañaga, E. Diaz, B. Poblador-Plou, L. A. Gimeno-Feliu, J. M. Abad-Díez, and A. Prados-Torres, "Non-adherence to antihypertensive medication: The role of mental and physical comorbidity," *Int. J. Cardiol.*, vol. 207, pp. 310–316, 2016.
- [44] Q. Zhang, C. Zhao, M. J. Davies, L. Radican, and T. Seck, "Compliance and persistence with concomitant statin and oral antihyperglycemic therapy," *Am. J. Manag. Care*, vol. 17, no. 11, pp. 746–752, 2011.
- [45] M. S. Kirkman, M. T. Rowan-Martin, R. Levin, V. A. Fonseca, J. A. Schmittziel, W. H. Herman, and R. E. Aubert, "Determinants of adherence to diabetes medications: Findings from a large pharmacy claims database," *Diabetes Care*, vol. 38, no. 4, pp. 604–609, 2015.
- [46] S. J. Rolnick, P. A. Pawloski, B. D. Hedblom, S. E. Asche, and R. J. Bruzek, "Patient characteristics associated with medication adherence," *Clin. Med. Res.*, vol. 11, no. 2, pp. 54–65, 2013.
- [47] A. B. Morris, J. Li, K. Kroenke, T. E. Bruner-England, J. M. Young, and M. D. Murray, "Factors Associated with Drug Adherence and Blood Pressure Control in Patients with Hypertension," *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.*, vol. 26, no. 4, pp. 483–492, 2006.
- [48] M. Monane, R. L. Bohn, J. H. Gurwitz, R. J. Glynn, R. Levin, and J. Avorn, "The effects of

- initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance. Results from a population-based study in the elderly," *Am. J. Hypertens.*, vol. 10, no. 7 I, pp. 697–704, 1997.
- [49] P. A. Caetano, J. M. C. Lam, and S. G. Morgan, "Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: Examples from research on statin and antihypertensive utilization," *Clin. Ther.*, vol. 28, no. 9, pp. 1411–1424, 2006.
- [50] M. Qvarnstrom, T. Kahan, H. Kieler, L. Brandt, J. Hasselstrom, K. Bengtsson Bostrom, K. Manhem, P. Hjerpe, and B. Wettermark, "Persistence to antihypertensive drug treatment in Swedish primary healthcare," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 69, no. 11, pp. 1955–1964, 2013.
- [51] P. Latry, M. Molimard, B. Dedieu, T. Couffinhal, B. Bégaud, and K. Martin-Latry, "Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study.," *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 11, no. 1, p. 46, 2011.
- [52] R. J. Romanelli and J. B. Segal, "Predictors of statin compliance after switching from branded to generic agents among managed-care beneficiaries," *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 29, no. 10, pp. 1372–1378, 2014.
- [53] H. Halava, H. Westerlund, M. J. Korhonen, J. Pentti, M. Kivimaki, L. Kjeldgard, K. Alexanderson, and J. Vahtera, "Influence of retirement on adherence to statins in the insurance medicine all-Sweden total population data base," *PLoS One*, vol. 10, no. 6, pp. 1–14, 2015.
- [54] J. Miguel-carrera, M. E. Varela-prado, M. Bravo-pérez, and C. García-porrúa, "Características epidemiológicas de los pacientes en tratamiento antiosteoporótico del Centro de Salud de Sarria (Lugo)," pp. 85–89, 2011.