

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**UNIVERSITAS**  
*Miguel Hernández*

UNIVERSITAS Miguel Hernández

**Métodos de medición de la adherencia al tratamiento con ácido acetilsalicílico en pacientes en prevención secundaria cardiovascular: Revisión sistemática.**

Methods for measuring adherence to treatment with acetylsalicylic acid in patients undergoing secondary cardiovascular prevention: a systematic review.

**Autor:** RAMÍREZ FAMILIA, ELIZABETH.

**Tutora:** LÓPEZ PINEDA, ADRIANA

**Cotutor:** GIL GUILLÉN, VICENTE

**FRANCISCO Departamento y Área:** Dto. de Medicina clínica **Curso académico:** 2023 – 2024

**Convocatoria de febrero**



## Índice

|  |    |
|--|----|
| Resumen.....   | 4  |
| Abstract .....   | 5  |
| Introducción .....   | 6  |
| Objetivos .....  | 9  |
| Metodología.....   | 9  |
| Criterios de elegibilidad .....                                  | 9  |
| Fuentes de información .....                                     | 10 |
| Estrategia de búsqueda.....                                      | 10 |
| Proceso de selección de los estudios .....                       | 10 |
| Proceso de extracción de los datos.....                          | 11 |
| Métodos de Síntesis de resultados .....                          | 11 |
| Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales..... | 11 |
| Resultados.....  | 12 |
| Características de los estudios incluidos.....                   | 12 |
| Métodos de medición de la adherencia y persistencia al AAS.....  | 13 |
| Evaluación de la calidad de los estudios incluidos.....          | 15 |
| Discusión .....  | 15 |
| Limitaciones y fortalezas.....                                   | 18 |
| Conclusión .....   | 19 |
| Bibliografía .....   | 19 |
| Base de datos: MEDLINE .....                                     | 24 |

## Resumen

---

**Introducción:** Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo una de las principales causas de muerte, la prevención secundaria cardiovascular consta de una serie de medidas encaminadas a disminuir los factores de riesgo evitando posibles recidivas y eventos fatales. Dentro de las posibles intervenciones farmacológicas aplicadas en prevención secundaria nos encontramos con los antiplaquetarios. El ácido acetilsalicílico es uno de más utilizados, reduciendo riesgo cardiovascular significativamente. Sin embargo, la efectividad del tratamiento con este fármaco está estrechamente ligada a su adherencia, la cual puede llegar a ser de hasta el 50% en algunos países. Las intervenciones para disminuir la falta de adherencia disminuyen los costes invertidos en asistencia sanitaria, por lo cual es importante conocer los métodos disponibles para su medición.

**Objetivos:** Realizar una revisión sistemática para identificar los métodos utilizados para medir la adherencia y/o persistencia al ácido acetilsalicílico en pacientes en prevención secundaria cardiovascular. El objetivo secundario es analizar cuáles son los indicadores de validez de los métodos utilizados en los estudios de esta revisión.

**Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda en tres bases de datos EMBASE, MEDLINE y Scopus. Dos revisores de forma independiente y mediante la plataforma informática Rayyan® revisaron títulos y resúmenes de los artículos encontrados. Los artículos seleccionados fueron descargados y subidos a la plataforma Rayyan®, donde dos revisores valoraron si cumplían los criterios leyendo texto completo. En ambas fases un tercer revisor resolvió posibles discrepancias. La búsqueda fue realizada el 30 de octubre de 2023.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 22 publicaciones publicadas desde 2002 hasta 2023. El diseño más frecuente fue el estudio de cohorte (90%). Las poblaciones estudiadas más frecuentes fueron Estados Unidos (25%) y Reino Unido (20%). El ámbito de estudio más frecuente fue de

ingresos hospitalarios (70%), y la patología más frecuente fueron enfermedades cardiovasculares de origen coronario (75%). En un 75% se valoró la adherencia, en un 20% se valoró conjuntamente adherencia y persistencia y en 5% solo la persistencia. Los métodos indirectos más utilizados fueron aquellos basados en entrevista clínica (35%) seguido del PDC (20%) y los MEMS (20%). En ningún estudio se realizó la validación de los métodos utilizados.

**Conclusiones:** Los métodos más utilizados en esta revisión sistemática fueron los indirectos, siendo los más frecuentes los basados en entrevista clínica, el PDC y los MEMS. Debido a la relevancia clínica en pacientes en prevención secundaria cardiovascular en la toma de aspirina, falta más investigación clínica que identifique un método sencillo, válido y fácil de aplicar en la práctica clínica.

**Palabras clave:** Adherencia, persistencia, prevención secundaria, ácido acetilsalicílico.

## **Abstract**

---

**Background:** Cardiovascular diseases continue to be one of the main causes of death, and secondary cardiovascular prevention consists of a series of measures aimed at reducing risk factors to avoid possible recurrences and fatal events. Among the possible pharmacological interventions applied in secondary prevention are antiplatelet drugs. Acetylsalicylic acid is one of the most widely used, significantly reducing cardiovascular risk. However, the effectiveness of treatment with this drug is closely linked to adherence, which can be as low as 50% in some countries. Interventions to reduce nonadherence reduce the costs invested in health care, so it is important to know the methods available for measuring adherence.

**Objectives:** To conduct a systematic review to identify the methods used to measure adherence and/or persistence to acetylsalicylic acid in patients in secondary cardiovascular prevention. The secondary objective is to analyse the validity indicators of the methods used in the studies in this review.

**Materials and methods:** We searched three databases: EMBASE, MEDLINE and Scopus. Two reviewers independently and using the Rayyan® computer platform reviewed titles and abstracts

of the articles found. The selected articles were downloaded and uploaded to the Rayyan® platform, where two reviewers assessed whether they met the criteria by reading full text. In both phases a third reviewer resolved possible discrepancies. The search was conducted on 30 October 2023.

**Results:** A total of 22 publications published from 2002 to 2023 were included. The most frequent design was the cohort study (90%). The most frequent populations studied were the United States (25%) and the United Kingdom (20%). The most frequent study setting was hospital admissions (70%), and the most frequent pathology was cardiovascular diseases of coronary origin (75%). Adherence was assessed in 75%, adherence and persistence together in 20% and persistence alone in 5%. The most commonly used indirect methods were those based on clinical interview (35%) followed by PDC (20%) and MEMS (20%). Validation of the methods used was not performed in any study.

**Conclusion:** The most commonly used methods in this systematic review were indirect methods, with those based on clinical interview, PDC and MEMS being the most frequent. Due to the clinical relevance of aspirin use in patients in secondary cardiovascular prevention, more clinical research is needed to identify a simple, valid and easy-to-apply method in clinical practice.

**Keywords:** Adherence, persistence, secondary prevention, acetylsalicylic acid.

## Introducción

---

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo una de las primeras causas de muerte a nivel mundial. Las ECV llegan a producir 19,7 millones de muertes anuales a nivel mundial según la organización mundial de la salud (OMS), pero debido al envejecimiento poblacional se prevé que en las próximas décadas siga aumentando(1) . En España sigue siendo la primera causa de muerte con una tasa de 251,8 fallecidos por cada 100.000 habitantes (26,4%) en 2021.(2).

La prevención secundaria cardiovascular (PSC) consta de una serie de medidas dirigidas a disminuir los factores de riesgo aplicadas a pacientes que ya han tenido algún evento cardiovascular, como por ejemplo infarto agudo de miocardio (IAM), arteriopatía periférica, para prevenir la progresión o recidiva de estas, siendo una intervención clave en el manejo de estos pacientes, ya que se ha demostrado que un correcto abordaje mediante medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas disminuye la mortalidad, evita recidivas y mejora la calidad de vida de los pacientes (3).

Entre fármacos recomendados, el ácido acetilsalicílico (AAS) también llamado aspirina, es un antiagregante plaquetario que mediante la disminución de la formación de tromboxano A<sub>2</sub> reduce la agregación plaquetaria impidiendo así la obstrucción vascular mediante la formación de coágulos(4). Son muchos los ensayos que avalan que administrado de forma indefinida a dosis bajas reduce significativamente tanto los eventos fatales como los no fatales en personas de alto riesgo que se encuentran en PSA, independientemente de la edad o el sexo del paciente (5,6). El tratamiento antiplaquetario a largo plazo ha demostrado ser efectivo reduciendo el riesgo anual a padecer otro evento cardiovascular (CV) por lo que se recomienda su uso con un nivel de recomendación A clase I (7), interviniendo en el curso de la enfermedad mediante la disminución del riesgo, de la recurrencia de eventos CV y de los días de hospitalización (8).

Sin embargo, la efectividad del tratamiento con AAS está estrechamente ligada a su adherencia por parte del paciente. La adherencia terapéutica se define como el grado en el que el paciente cumple con las recomendaciones del personal sanitario, ya sean medidas higiénico-dietéticas o farmacológicas. Diversos estudios avalados por la OMS muestran unas tasas de adherencia al tratamiento prescrito preocupantemente bajas, estimándose una adherencia aproximada del 50% en países desarrollados e inferiores en los países en vías de desarrollo como consecuencia de la falta de acceso a la sanidad (9).

La adherencia puede verse afectada conjuntamente por diversos factores, debido a que la capacidad de los pacientes para seguir las recomendaciones correctamente cuenta con múltiples barreras. Cuando los pacientes se encuentran ante un gran número de patologías el hecho de tener

que seguir varias pautas a la vez dificulta que sigan las indicaciones adecuadamente disminuyendo las tasas de adherencia en un 20%(10). La cronicidad de las enfermedades y sobre todo los tratamientos preventivos son los más afectados por este motivo. También nos encontramos con barreras comprensivas que dificultan el conocimiento de la enfermedad y de las medidas aplicadas. La confianza médico-paciente es un estabón crucial para manejar este tipo de circunstancias ya que mediante la aplicación de estrategias se puede corregir, evitando así posibles las consecuencias relacionadas con la ineffectividad del tratamiento. Igualmente, la adherencia puede verse influenciada por la presencia de efectos adversos que en ocasiones se ven acentuados por el seguimiento deficiente de la medicación. En algunos países también se hace presente la barrera económica, ya que el alto coste de algunos medicamentos hace que la falta de acceso sea el motivo principal convirtiéndose en un problema socioeconómico.

La adherencia al tratamiento con AAS presenta resultados similares, variando el grado de adherencia desde el 77,3% al 27,5%(11) dependiendo del periodo de tiempo en el que se mida desde la prescripción. El tratamiento con AAS es un tratamiento preventivo y crónico ya que su duración es indefinida. Una falta de continuidad compromete la efectividad del tratamiento impidiendo alcanzar los beneficios esperados de la medicación, empeorando la calidad de vida de los pacientes y originando una serie de complicaciones médicas y psicosociales de la enfermedad, ya que cuanto menor el grado de cumplimiento mayor es el riesgo a recurrencia. Las intervenciones para mejorar la adherencia disminuyen los costes invertidos en asistencia sanitaria disminuyendo las hospitalizaciones debidas a recidivas.

Es importante que los facultativos no asuman inicialmente que la solución ante una falta de efectividad se encuentra en la modificación del tratamiento sin antes haber aplicado medidas encaminadas a valorar la adherencia del paciente. Esto podría conllevar resultados subóptimos de salud ya que no se estaría tratando el problema principal, que es la falta de adherencia, y estaríamos optando por opciones menos beneficiosas para el paciente. Es preciso contar con una visión más clara sobre las diferentes herramientas que nos permitan identificar de manera efectiva la ausencia de cumplimiento.



## **Objetivos**

Con esta revisión se pretende conocer los distintos métodos para medir la adherencia y/o persistencia al AAS en PSC. Como objetivo secundario de la revisión se plantea identificar aquellos que sean utilizados con mayor frecuencia y comprobar los indicadores de validez de estos.

## **Metodología**

---

Esta revisión sistemática se ha realizado acorde a los elementos de informe referido de la guía PRISMA (12) para revisiones sistemáticas. El protocolo de este estudio ha sido registrado en PROSPERO (ID: CRD42023470993). Y aprobado por la oficina de investigación responsable (OIR) de la UMH (TFG.GME.ALP.ERF.231213). En cuanto a las modificaciones al protocolo inicial, mencionar, que se decidió excluir los estudios experimentales de la revisión ya que dificultaba la selección de estudios y se consideró que no aportaban métodos novedosos ni análisis de validación del método.

## **Criterios de elegibilidad**

Los estudios eran elegibles para esta revisión si contenían métodos de medición de adherencia al tratamiento en pacientes en PSC, redactados en alfabeto latino, sin restricciones en la fecha de publicación. Entre los tipos de estudio, fueron incluidos los estudios observacionales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales y estudios cualitativos. La población de los estudios incluidos debía ser mayor de 18 años, con antecedentes de enfermedad cardiovascular y que estuvieran en tratamiento con AAS en PSC (retinopatía diabética, aneurisma, IAM, accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIT), IR, insuficiencia cardíaca (IC) y arteriopatía periférica (AP). Solo se incluyeron los estudios en los que se medía la adherencia (como adherencia o persistencia) al AAS por separado mediante un método reportado.

Se excluyeron los ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios no publicados, los estudios piloto, los estudios que no cumplieran con los criterios de diseño adecuados para responder a la pregunta de investigación, estudios duplicados, cartas al editor, editoriales, resúmenes, conferencias, protocolos, estudios no experimentales, reseñas, artículos de opinión, informes de casos, literatura gris, revisiones narrativas y estudios no científicos. También se excluyen los estudios en los que la población se encontraba en prevención primaria o terciaria, pacientes que presenten contraindicaciones o alergias al AAS, aquellos en los que el AAS se administraba en píldora combinada o aquellos en los que los pacientes que no se encontraran en tratamiento con AAS.

## **Fuentes de información**

Tres bases de datos fueron escogidas para realizar la búsqueda: EMBASE, MEDLINE y Scopus. La búsqueda fue realizada el 30 de octubre de 2023.

## **Estrategia de búsqueda**

La estrategia de búsqueda se realizó en el departamento de medicina clínica junto con la tutora principal. Para ello se utilizó vocabulario controlado combinado con términos de texto libre mediante operadores booleanos. Se combinaron tres cadenas de búsqueda, una sobre población deseada y dos sobre la exposición, que se pueden observar en el **Anexo 1**.

## **Proceso de selección de los estudios**

Los artículos fueron seleccionados por dos revisores independientes y mediante la plataforma informática Rayyan® (que gestiona los datos de referencia para compilar un registro de estudios, organizarlos, eliminar duplicaciones y configurar el filtro que permita seleccionar un subconjunto de referencia). Los dos revisores analizaron los artículos previamente cegados descartando los posibles duplicados. Se eliminaron los duplicados con la ayuda de la detección de duplicados de la herramienta. La primera ronda de descarte cribado se realizó por ambos revisores de manera independiente. Posteriormente un tercer revisor se encargó de solventar los posibles conflictos y discrepancias. Los artículos incluidos en esta primera ronda de cribado fueron revisados a texto

completo para su inclusión por dos revisores de forma independiente, un tercer revisor solventó los posibles conflictos y discrepancias. En la fase de extracción los estudios seleccionados anteriormente fueron descargados. La extracción de datos de los estudios finalmente fue realizada por un solo revisor.

## **Proceso de extracción de los datos**

La fase de extracción se realizó por un solo revisor y posteriormente un segundo revisor realizó la verificación. Se desarrolló un formulario de extracción de datos mediante la herramienta de Microsoft Excel®. La extracción de datos se centró en los elementos clave que se relacionan con la adherencia.

En cuanto a la extracción de datos, contamos con variables de tipo descriptivo (tabla 1) que incluyen autor, año, localización del estudio, diseño del estudio, población, ámbito, y tamaño muestral. Por otro lado, se han extraído variables para resolver el objetivo del estudio (outcome) (tabla 2) que incluyen tipo de medición (adherencia o persistencia), método, definición de paciente adherente o persistente, validación del método, indicadores de validez y las propiedades psicométricas en caso de ser un cuestionario.

## **Síntesis de resultados**

Se realizó una síntesis descriptiva de los estudios incluidos, una síntesis narrativa (también tabulados) de los resultados obtenidos sobre los distintos métodos de medición de la adherencia terapéutica. Inicialmente se pretendía realizar un metaanálisis de aquellos estudios que incluyeran indicadores de validez con una calidad adecuada, finalmente esto se descarta tras no encontrar indicadores en ningún artículo.

## **Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales**

La calidad o riesgo de sesgo de los estudios finalmente incluidos en la revisión se evaluaron con la herramienta JBI critical appraisal, que evalúa el sesgo mediante una lista de preguntas de verificación de estudios. Estos, fueron clasificados en sesgo alto o calidad pobre si no cumplían

al menos el 50% de los criterios, los cuales serían descartados del meta-análisis que finalmente no se pudo realizar.

## Resultados

Se obtuvieron 2291 artículos en la búsqueda. En la primera fase se revisaron las posibles duplicaciones, eliminando un total de 365 artículos. Posteriormente se analizaron de forma independiente los títulos y abstracts y se obtuvieron 106 artículos. En la segunda fase se excluyeron un total de 82 artículos, siendo los principales motivos la no medición de la adherencia al AAS (n=23) o la medición de la adherencia en combinación con otros fármacos (n=21). Finalmente, se incluyeron un total de 22 artículos. La figura 1 muestra el diagrama de flujo de estudios PRISMA. Ya que tanto los estudios de Rieckmann N, 2006 (13,14) como los de García Rodríguez, LA, 2011(15,16) son artículos realizados con distintos objetivos para la misma población y características de adherencia y persistencia respectivamente, se unificaron siendo considerados como dos únicos resultados, y por tanto, extrayendo de ellos dos métodos en lugar cuatro.

### Características de los estudios incluidos

La **tabla 1** muestra las características de los artículos que fueron analizados. Los artículos encontrados se publicaron desde 2002 hasta 2023. Entre los tipos de estudio, se incluyeron mayoritariamente estudios de cohortes (90% n=18)(11,13–15,17–32), seguidos de casos y controles (5% n=1)(16) y un estudio transversal (5% n=1)(33). Las poblaciones más estudiadas fueron los Estados Unidos (25% n=5)(13,14,22,23,29,32), Reino Unido (20% n=4)(15,16,18,25,26) y China (15% n=3)(19,24,30). Nos encontramos con que en la mayoría de ellos los pacientes provenían de ingresos hospitalarios (70% n=14)(11,13,14,17–19,21–25,27,28,30,32), seguido de atención primaria (20% n=4)(15,16,31,33). En todos los artículos la población estaba siendo tratada AAS en PSC, 15 de ellos por enfermedades CV coronarias (75%)(11,13,14,17,19–23,25–30,32), 3 por ACV (15%)(24,31,33) y 2 estudios incluyeron pacientes en prevención secundaria CV por cualquier motivo (10%)(15,16,18).

La adherencia fue medida de manera individual en la mayoría de los artículos siendo un total de 15 estudios (75%)(13,14,18–25,27,29–33), seguido de la medida conjunta de adherencia y persistencia encontrada en un total de 4 (20%)(11,17,26,28) y de la medida individual de la persistencia en 1 artículo (5(15,16)%). En la tabla 1 podemos apreciar el tamaño muestral que ha empleado cada estudio.

## **Métodos de medición de la adherencia y persistencia al AAS**

La **tabla 2** contiene los diferentes métodos de medición de adherencia y persistencia encontrados sobre toma de AAS en pacientes en prevención secundaria cardiovascular recopilados en los artículos encontrados.

Para medir la adherencia a AAS se utilizaron 7 métodos distintos. Entre lo más utilizados encontramos los métodos basados en la entrevista clínica, la proporción de días cubiertos y el Medication Event Monitoring System (MEMS).

Los métodos basados en la entrevista clínica, los encontramos 7 de los estudios incluidos en la revisión (35%)(24,25,29–31,33), evalúan el grado de cumplimiento del paciente mediante cuestionarios, estos pueden realizarse de manera telefónica o presencial. La puntuación obtenida depende del valor que se aplique en cada estudio a los resultados. Solamente en uno de los artículos revisados se aportan datos sobre las preguntas incluidas en su cuestionario(33), los otros 6 (85,71%)(24,25,29–31) métodos no especifican el tipo de cuestionario ni el umbral.

La PDC lo podemos encontrar en el 20% de los estudios incluidos (n=4)(11,17,19,27). Es un método basado en medir la proporción de días en los que el paciente ha tomado la medicación en relación con el número de días que debería haberlo tomado. Para su cálculo se requirieron datos como la fecha de prescripción y dispensación, la cantidad dispensada y la supuesta fecha de finalización. Posteriormente calculan los días totales cubiertos por la medicación entre el total de días que debía ser tratado durante el tiempo de seguimiento, el punto de corte de los artículos estudiados varía entre ellos. En los estudios que utilizan esta herramienta donde se especifica la definición de paciente adherente consideran a un paciente adherente si la PDC es superior del

80%. En tercer lugar, nos encontramos con el MEMS, enfocado en evaluar la adherencia mediante el uso de un dispositivo electrónico que registra el momento de apertura del frasco y almacena los datos permitiendo obtener una información más detallada y menos dependiente de los datos aportados por el paciente. La encontramos en el 20% de los artículos (n=4)(13,14,22,23,32). Los cuatro estudios encontrados coinciden en que debe considerarse a un paciente cumplidor si iguala o supera el 80% de los días. Por otro lado, también se utiliza la medición de los niveles de tromboxano A2 en sangre como método de adherencia en un 15% (n=3)(20,29,33) de los artículos. En uno de los artículos los pacientes debían tener un rango inferior a los pacientes no tratados con AAS y en caso de encontrar niveles dudosos se realizó una entrevista al paciente sobre su pauta de tratamiento delante de un adulto cercano. en uno de los artículos(29). En otro de ellos, la falta de adherencia se consideraba cuando una agregación plaquetaria máxima inducida por ácido araquidónico (AA)>20% o cuando se encontraba una agregación máxima inducida por Adenosín difosfato (ADP) >70%(20). En el tercero la síntesis de tromboxano A2 se analizaba en sangre mediante la técnica del ensayo multiabsorbente ligado a enzimas.(33)

Además, aparecen métodos como el Índice de Posesión de la Medicación (IPM)(21,26), el recuento de pastillas(20,24)y el número de suministros farmacéuticos(18,28), todos ellos utilizados en un 10% de artículos (n=2). El IPM, es una herramienta que se asemeja a la PDC, la diferencia entre ellas reside en el cálculo de la adherencia ya que en la PDC se calcula como la proporción de días cubiertos por la medicación en relación con el total de días y el IPM relaciona directamente el número de días con medicación entre el total de días que debería tomar medicación. Si los agrupamos en un solo método basado en mediciones de posesión medicación el total de artículos que ascienden a 6 (30%)(11,17,19,21,26,27), colocándose en segundo lugar.

En los métodos de medición de persistencia al AAS nos encontramos con 5 artículos(11,15–17,26,28), entre los cuales el 80% (n=4)(11,17,26,28) de ellos combinan la medición de la adherencia con la de la persistencia. El método más utilizado para medir la persistencia es la PDC, la metodología es similar a la utilizada en la adherencia, la única diferencia, reside en los resultados ya que en el caso de la persistencia los datos que nos interesan están relacionados con

la discontinuación. Los periodos encontrados en el 10% de los artículos que reportan esta técnica (n=2)(15,16,28) , varían entre una discontinuación superior a >30-90 días para ser considerado como no cumplidor. Otra de las herramientas encontradas es el modelo aniversario, consiste en comprobar si se ha dispensado el AAS cerca del año de tratamiento tras su primera dispensación (no especifica), si el paciente ha tenido su medicación >80% del año se considera cumplidor(17). Finalmente nos encontramos dos artículos (10%)(11,26) que miden la cantidad de días mediante métodos basados en registros farmacéuticos. En uno de ellos miden la cantidad de días entre dispensaciones farmacéuticas teniendo en cuenta la duración del tratamiento y considerando al paciente incumplidor si el periodo entre retiradas es >90 días.(11) Todos los métodos para medir la persistencia estaban basados en prescripción de medicación evaluada mediante los registros farmacéuticos.

En cuanto a la validez de las herramientas utilizadas para medir la adherencia y/o persistencia al AAS, no se han encontrado datos que objetiven que los métodos utilizados han sido previamente valorados en ningún estudio.

### **Evaluación de la calidad de los estudios incluidos**

Las tablas 3, 4 y 5 muestran el resultado de la evaluación de la calidad de los estudios transversales, de cohortes y casos-controles, respectivamente. Solo 3 estudios fueron categorizados con calidad pobre (15,20,22).

### **Discusión**

---

Como es posible apreciar en esta revisión sistemática, son varios los estudios que reportan métodos de medición de adherencia y/o persistencia para el AAS en PSC. Hasta la fecha, y en base a nuestro conocimiento, no existe ninguna revisión sistemática que evalúe de manera exhaustiva los métodos de medición de adherencia para el AAS en PSC. Se han realizado otras revisiones sistemáticas que abordan temas de adherencia/persistencia para otro tipo de

enfermedades y para diversos fármacos, pero ninguna de ellas ha abordado específicamente un tema similar al nuestro.

Según los resultados obtenidos en esta revisión, la medición de la adherencia a la AAS en pacientes en PSC se basa principalmente en métodos indirectos por entrevista clínica, registros sobre dispensación farmacéutica, principalmente el PDC y los MEMS (11,15–21,24–28,30,31). Los límites que consideran a un paciente adherente/persistente o no adherente/persistente varían entre los diferentes artículos. No hay consenso sobre la definición de paciente adherente, aunque en gran parte de ellos el límite se establece a partir del 80%.

Para evaluar la adherencia contamos diversos métodos tales como los directos, que consisten en determinar la concentración del fármaco directamente en muestras sanguíneas.(20,29,33). Encontramos tres métodos diferentes para la medición directa del AAS en sangre. En Cotter, G, 2004 se evalúa los niveles de TxB2 y los compara con pacientes sanos que no se encuentran en tratamiento con AAS, considerando a un paciente adherente si los niveles medidos se encuentran dentro de un rango de por debajo de 0,65 nmol/10<sup>11</sup>.(29) En Mortensen, J, 2008 se miden los niveles de tromboxano-B2 considerando baja capacidad de respuesta a los niveles de agregación máxima inducida por AA >20%.(20) En el artículo de Lago, A, 2006 se mide la síntesis de tromboxano A2 en sangre mediante la técnica del ensayo multiabsorbente ligado a enzimas.(33) Estos estudios encuentran una relación débil entre sus resultados y la falta de adherencia por lo que se precisa un mayor número de estudios. Este tipo de métodos suelen ser bastante fiables siempre y cuando se encuentren validados para el objetivo a analizar, no estando disponibles para todos los medicamentos(34). También podemos encontrar diferencias entre individuos a la hora de metabolizar el fármaco lo cual puede afectar a los resultados (35). Es importante recalcar que son métodos directos que miden con objetividad la adherencia, pero que a su vez resultan poco costo-efectivos, invasivos y poco concluyentes, por lo que no permiten su aplicabilidad generalizada utilizándose generalmente en el ámbito de la investigación como apoyo a los métodos indirectos (36)



Los métodos indirectos nos permiten conocer el grado de cumplimiento mediante una serie de parámetros subjetivos. Los métodos basados en la entrevista clínica son la herramienta más utilizada (24,25,30,31,33). Se trata de herramientas sencillas, económicas, accesibles y que en algunos casos nos permiten conocer también los motivos que llevan al paciente a no tomar correctamente la medicación. Como limitaciones nos encontramos con que, no siempre están validadas para todos los tipos de tratamiento. Al ser una herramienta subjetiva que dificulta la medición, ya que depende plenamente de la sinceridad (tendiendo a sobreestimar) y de la memoria del paciente, no siendo aplicable a toda la población (35). Existen cuestionarios validados para otro tipo de patologías o fármacos como el test de Test de cumplimiento The Medication Adherence Questionnaire (SMAQ) para el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o el test de Morinsky-Green para la HTA (con una sensibilidad del 81%), ampliamente utilizados(36) En los artículos revisados no hemos encontrado ningún cuestionario o método de entrevista clínica validado (34).

Otras herramientas como la PDC, IPM, el método aniversario y el número de suministros farmacéuticos(11,15–19,21,26–28), miden objetivamente la adherencia de manera indirecta mediante registros farmacéuticos. Esto permite estimar el grado de cumplimiento del paciente de manera económica, facilitando realizar mediciones por largos periodos de tiempo y a grandes poblaciones, por lo que está muy extendido en la comunidad científica. Por otro lado, este tipo de herramientas presentan limitaciones en su uso como la falta de precisión, ya que no es posible comprobar si realmente la medicación es tomada o no. No nos informa de los motivos que llevan al paciente a no ser adherente y requiere de una serie de registros que no siempre se encuentran disponibles (34).

Los métodos basados en el registro de medicamentos como el PDC, existe dificultad a la hora de valorar si se mide adherencia o persistencia, y son los autores los que indican si valoran adherencia (según el PDC  $80\geq\%$  adherente y  $<80\%$  no adherente) o persistencia (en función del PDC valoran continuidad o discontinuidad).

El MEMS es otro de los métodos indirectos encontrados en esta revisión; se trata de un sistema de monitoreo electrónico de medicamentos en el que se introduce en el tapón del envase un microchip que indica la fecha y la hora en la que el paciente abre el envase. Así registra el momento exacto en el que se toma la medicación, siendo una manera objetiva de medir la adherencia. Aunque algunos estudios reportan que los sistemas de monitoreo electrónico aumentan la adherencia de los pacientes durante los inicios de la prescripción (37), estas herramientas pueden resultar poco costo-efectivas lo que limita su disponibilidad en la práctica diaria por ser sofisticadas y caras. Mediante este tipo de dispositivos se pierde gran parte de la información que lleva al paciente a no ser adherente, como en el caso de los registros farmacéuticos. Resultan muy útiles para mediciones realizadas en el ámbito de la investigación, pero a su vez pueden influir en las decisiones del paciente al conocer la funcionalidad del dispositivo (34).

La falta de utilización de herramientas validadas para medir la adherencia en los artículos analizados impide garantizar la calidad de los resultados obtenidos. La existencia de herramientas validadas nos permite evaluar los diferentes aspectos de la adherencia de manera específica permitiendo evaluar la efectividad del tratamiento de manera confiable y con consistencia en los resultados obtenidos. Es importante que las herramientas utilizadas aborden la adherencia desde un enfoque multifactorial debido a que el bajo grado de cumplimiento no depende únicamente de factores asociados al paciente, puede deberse a factores relacionados con el fármaco como la existencia de efectos no deseados, factores relacionados con el tipo de enfermedad, ya que se conoce que el incumplimiento es mayor en enfermedades crónicas que no causan efectos a corto plazo. También nos encontramos con factores relacionados con el personal sanitario debido a la falta de tiempo para forjar una buena relación médico-paciente.(35,38)

## **Limitaciones**

Hemos contado con una estrategia de búsqueda basada únicamente en 3 bases de datos que, a pesar de incluir todos los artículos con alfabeto latino, mayoritariamente en inglés, tenía restricciones de idioma en otros alfabetos. En este estudio se ha excluido la literatura gris y los

ensayos clínicos debido a que los muchos de los métodos empleados en ellos son experimentales y no se usan en la práctica clínica.

## Conclusión

Los métodos indirectos son los más utilizados en el análisis de las publicaciones de esta revisión sistemática. De estos métodos los más frecuentes son aquellos basados en entrevista clínica seguido del PDC y los MEMS. En esta revisión ninguno de los métodos publicados fue validado. Por la relevancia clínica de la adherencia a la AAS, en pacientes con PSC, es necesario seguir investigando en la búsqueda de un método indirecto que sea sencillo, válido y fácil de aplicar en la práctica clínica.

## Bibliografía

---

1. Organización Panamericana de la Salud. La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019. Ops. 2020.
2. INE. Defunciones según la Causa de Muerte. Notas de prensa. 2021;2021:19.
3. Rodríguez Artalejo F, Del Rey Calero J. La prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular es prioritaria pero resulta insuficiente. Vol. 73, Revista Española de Salud Pública. 1999.
4. Cañivano Petreñas L, García Yubero C. Resistencia a la aspirina: prevalencia, mecanismos de acción y asociación con eventos tromboembólicos. Revisión narrativa. Farmacia Hospitalaria. 2010 Jan 1;34(1):32–43.
5. Altman R, Carreras L, Diaz R, Figueroa E, Paolasso E, Parodi JC, et al. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ : British Medical Journal [Internet]. 1994 Jan 1 [cited 2024 Jan 14];308(6921):81. Available from: /pmc/articles/PMC2539220/?report=abstract
6. Collins R, Peto R, Hennekens C, Doll R, Bubes V, Buring J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet [Internet]. 2009 May 5 [cited 2024 Jan 14];373(9678):1849. Available from: /pmc/articles/PMC2715005/
7. Orozco-Beltrán D, Brotons Cuixart C, Banegas Banegas JR, Gil Guillén VF, Cebrián Cuenca AM, Martín Rioboó E, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2022. Aten Primaria. 2022 Oct 1;54:102444.
8. Edney P, Jackson P, Burrell B, Lawton N, Leigh N, Lindsay McLellan P, et al. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Br Med J (Clin Res

- Ed) [Internet]. 1988 Jan 1 [cited 2024 Jan 14];296(6618):320. Available from: /pmc/articles/PMC2544833/?report=abstract
9. Who. World Health Statistics 2023 Monitoring health for the SDGs Sustainable Development Goals HEALTH FOR ALL [Internet]. 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/book-orders>.
  10. Martin LR, Williams SL, Haskard KB, DiMatteo MR. The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2024 Jan 14];1(3):189. Available from: /pmc/articles/PMC1661624/
  11. Yasmina A, de Boer A, Deneer VHM, Souverein PC, Klungel OH. Patterns of antiplatelet drug use after a first myocardial infarction during a 10-year period. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Mar 24;83(3):632–41.
  12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021 Sep;74(9):790–9.
  13. Rieckmann N, Gerin W, Kronish IM, Burg MM, Chaplin WF, Kong G, et al. Course of Depressive Symptoms and Medication Adherence After Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec;48(11):2218–22.
  14. Rieckmann N, Kronish IM, Haas D, Gerin W, Chaplin WF, Burg MM, et al. Persistent depressive symptoms lower aspirin adherence after acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2006 Nov;152(5):922–7.
  15. García Rodríguez LA, Cea Soriano L, Hill C, Johansson S. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid. *Neurology*. 2011 Feb 22;76(8):740–6.
  16. Garcia Rodriguez LA, Cea-Soriano L, Martin-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ*. 2011 Jul 19;343(jul19 1):d4094–d4094.
  17. Martin-Latry K, Latry P, Berges C, Coste P, Douard H, Pucheu Y, et al. One-year care pathway after acute myocardial infarction in 2018: Prescription, medical care and medication adherence, using a French health insurance reimbursement database. *Arch Cardiovasc Dis*. 2022 Feb;115(2):78–86.
  18. Wei L, Fahey T, MacDonald TM. Adherence to statin or aspirin or both in patients with established cardiovascular disease: exploring healthy behaviour vs . drug effects and 10-year follow-up of outcome. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Jul 6;66(1):110–6.
  19. Cao J, Zhang L, Zhou X. Constructing a prognostic tool for predicting the risk of non-adherence to antiplatelet therapy in discharged patients with coronary heart disease: a retrospective cohort study. *PeerJ*. 2023 Aug 9;11:e15876.
  20. Mortensen J, Poulsen TS, Grove EL, Refsgaard J, Nielsen HL, Pedersen SB, et al. Monitoring aspirin therapy with the Platelet Function Analyzer-100. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008 Jan 1;68(8):786–92.
  21. Halvorsen S, Jortveit J, Hasvold P, Thuresson M, Øie E. Initiation of and long-term adherence to secondary preventive drugs after acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Dec 31;16(1):115.

22. Wheat HL, Irani E, Hughes J, Josephson R, Dolanksy MA. Insights from Monitoring Aspirin Adherence: A Medication Adherence Cascade Tool. *Patient Prefer Adherence*. 2021 Jul;Volume 15:1639–46.
23. Kronish IM, Rieckmann N, Shimbo D, Burg M, Davidson KW. Aspirin Adherence, Aspirin Dosage, and C-Reactive Protein in the First 3 Months After Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2010 Oct;106(8):1090–4.
24. Zhong J, Gao Y, Huang D, Hu Y, He Q, Diao L, et al. Analysis of antiplatelet therapy adherence in patients with ischemic cerebral stroke. *Brain Behav*. 2023 May 16;13(5).
25. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J*. 2006 Jan;151(1):185–91.
26. Vora P, Soriano-Gabarró M, Russell B, Morgan Stewart H. Long-Term Adherence and Persistence to Low-Dose Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Population-Based Cohort Study. *Int J Clin Pract*. 2022 Dec 2;2022:1–9.
27. Rahhal A, Mahfouz A, Khir F, Okleh N, Aljundi AH, AlKhalaila O, et al. Medications adherence post-primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: A population-based cohort study. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Jun 31;46(3):772–9.
28. Simpson E, Beck C, Richard H, Eisenberg MJ, Pilote L. Drug prescriptions after acute myocardial infarction: Dosage, compliance, and persistence. *Am Heart J*. 2003 Mar;145(3):438–44.
29. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J*. 2004 Feb;147(2):293–300.
30. Bi Y, Gao R, Patel A, Su S, Gao W, Hu D, et al. Evidence-based medication use among Chinese patients with acute coronary syndromes at the time of hospital discharge and 1 year after hospitalization: Results from the Clinical Pathways for Acute Coronary Syndromes in China (CPACS) study. *Am Heart J*. 2009 Mar;157(3):509–516.e1.
31. Johnson C, Lane H, Barber PA, Charleston A. Medication compliance in ischaemic stroke patients. *Intern Med J*. 2012 Apr 13;42(4).
32. Kronish IM, Rieckmann N, Burg MM, Alcántara C, Davidson KW. The Psychosocial Context Impacts Medication Adherence After Acute Coronary Syndrome. *Annals of Behavioral Medicine*. 2014 Apr 26;47(2):158–64.
33. Lago A, Tembl JI, Pareja A, Ponz A, Ferrer JM, Vallés J, et al. Adherence to Aspirin in Secondary Prevention of Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2006;21(5–6):353–6.
34. Nogués Solán X, Sorli Redó ML, Villar García J. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. Vol. 24, *Anales de Medicina Interna*. 2007.
35. Rincón Rincón JR, Jaimes Fernández DA, García Casallas JC, Beltrán A, Téllez A, Fernández-Ávila DG, et al. Métodos para la medición de la adherencia a medicamentos modificadores de la enfermedad orales en artritis reumatoide y factores asociados con baja adherencia farmacológica. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2018 Oct;25(4):261–70.

36. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. [Review of the test used for measuring therapeutic compliance in clinical practice]. *Aten Primaria*. 2008 Aug;40(8):413–8.
37. Arain MA, Ahmad A, Chiu V, Kembel L. Medication adherence support of an in-home electronic medication dispensing system for individuals living with chronic conditions: a pilot randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2021 Jan 14;21(1):56.
38. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria*. 2009 Jun;41(6):342–8.



---

## Anexo 1: Estrategia de búsqueda

### Palabras clave utilizadas

|                                     |                        |
|-------------------------------------|------------------------|
| <b>Cardiovascular diseases</b>      | MESH                   |
| <b>Cardiovascular disease</b>       | Término de texto libre |
| <b>Ischemic heart disease</b>       | Término de texto libre |
| <b>Myocardial ischemia</b>          | MESH                   |
| <b>Myocardial ischemia</b>          | Término de texto libre |
| <b>Angina</b>                       | Término de texto libre |
| <b>Angina Pectoris</b>              | MESH                   |
| <b>Diabetic retinopathy</b>         | MESH                   |
| <b>Diabetic retinopathy</b>         | Término de texto libre |
| <b>Hypertensive retinopathy</b>     | MESH                   |
| <b>Hypertensive retinopathy</b>     | Término de texto libre |
| <b>Aortic Aneurysm</b>              | MESH                   |
| <b>Aortic Aneurysm</b>              | Término de texto libre |
| <b>Aortic dissection</b>            | MESH                   |
| <b>Aortic dissection</b>            | Término de texto libre |
| <b>Myocardial Infarction</b>        | MESH                   |
| <b>Myocardial Infarction</b>        | Término de texto libre |
| <b>Stroke</b>                       | Término de texto libre |
| <b>Stroke</b>                       | MESH                   |
| <b>Hemorrhagic stroke</b>           | MESH                   |
| <b>Embolic stroke</b>               | MESH                   |
| <b>Ischemic stroke</b>              | MESH                   |
| <b>Thrombotic stroke</b>            | MESH                   |
| <b>Brain attack</b>                 | Término de texto libre |
| <b>Transient brain accident</b>     | Término de texto libre |
| <b>Renal Insufficiency</b>          | MESH                   |
| <b>Renal Insufficiency, chronic</b> | MESH                   |
| <b>Renal Insufficiency</b>          | Término de texto libre |
| <b>Kidney diseases</b>              | MESH                   |
| <b>Renal disease</b>                | Término de texto libre |
| <b>Kidney injury</b>                | Término de texto libre |
| <b>Kidney failure</b>               | Término de texto libre |
| <b>Acute kidney injury</b>          | MESH                   |
| <b>Kidney failure, chronic</b>      | MESH                   |
| <b>Heart Failure</b>                | MESH                   |
| <b>Heart Failure</b>                | Término de texto libre |
| <b>Peripheral Arterial Disease</b>  | MESH                   |
| <b>Peripheral Arterial Disease</b>  | Término de texto libre |
| <b>Peripheral vascular Disease</b>  | MESH                   |
| <b>Peripheral vascular Disease</b>  | Término de texto libre |
| <b>Lower limb arterial disease</b>  | Término de texto libre |
| <b>Diabetic macular edema</b>       | Término de texto libre |
| <b>Acetylsalicylic acid</b>         | Término de texto libre |
| <b>Aspirin</b>                      | MESH                   |





Terms])) OR (Embolic stroke[MeSH Terms])) OR (Ischemic stroke[MeSH Terms])) OR (Thrombotic stroke[MeSH Terms])) OR (Renal Insufficiency[MeSH Terms])) OR (Renal Insufficiency, chronic[MeSH Terms])) OR (Kidney diseases[MeSH Terms])) OR (Acute kidney injury[MeSH Terms])) OR (Kidney failure, chronic[MeSH Terms])) OR (Heart Failure[MeSH Terms])) OR (Peripheral Arterial Disease[MeSH Terms])) OR (Peripheral vascular Disease[MeSH Terms])) OR (Ischemic attack, transient[MeSH Terms])) OR (Secondary cardiovascular prevention[MeSH Terms])) OR (Acute coronary syndrome[MeSH Terms])) OR (Coronary artery disease[MeSH Terms])) OR (Coronary disease[MeSH Terms])) OR (Acute coronary syndrome[MeSH Terms])) OR ("Cardiovascular disease"[Title/Abstract])) OR ("Ischemic heart disease"[Title/Abstract])) OR ("Myocardial ischemia"[Title/Abstract])) OR ("Angina"[Title/Abstract])) OR ("Diabetic retinopathy"[Title/Abstract])) OR ("Hypertensive retinopathy"[Title/Abstract])) OR ("Aortic Aneurysm"[Title/Abstract])) OR ("Aortic dissection"[Title/Abstract])) OR ("Myocardial Infarction"[Title/Abstract])) OR (stroke[Title/Abstract])) OR ("Brain attack"[Title/Abstract])) OR ("Transient brain accident"[Title/Abstract])) OR ("Renal Insufficiency"[Title/Abstract])) OR ("Renal disease"[Title/Abstract])) OR ("Kidney injury"[Title/Abstract])) OR ("Kidney failure"[Title/Abstract])) OR ("Heart Failure"[Title/Abstract])) OR ("Peripheral Arterial Disease"[Title/Abstract])) OR ("Peripheral vascular Disease"[Title/Abstract])) OR ("Lower limb arterial disease"[Title/Abstract])) OR ("Diabetic macular edema"[Title/Abstract])) OR ("Secondary cardiovascular prevention"[Title/Abstract])) OR (ACS[Title/Abstract])) OR ("Acute coronary syndrome"[Title/Abstract])) OR ("Heart attack"[Title/Abstract])) OR ("Coronary artery disease"[Title/Abstract])) OR ("Coronary heart disease"[Title/Abstract]))

[N= 3,534,752](#)

#2

((Aspirin[MeSH Terms]) OR (Aspirin[Title/Abstract])) OR ("Acetylsalicylic acid"[Title/Abstract])

N= [77,729](#)

#3

((((((((((((((((((Adher\*[Title/Abstract]) OR (Treatment Adherence and Compliance[MeSH Terms])) OR ("Medication Adherence"[MeSH Terms])) OR ("Patient compliance"[MeSH Terms])) OR ("Compliance"[Title/Abstract])) OR ("Adherence Methods"[Title/Abstract])) OR ("Noncompliance"[Title/Abstract])) OR ("Incompliance"[Title/Abstract])) OR ("Non-adherence"[Title/Abstract])) OR ("Non adherence"[Title/Abstract])) OR (Nonadherent[Title/Abstract])) OR (Cooperation[Title/Abstract])) OR ("Non adherent"[Title/Abstract])) OR ("Non-persistence"[Title/Abstract])) OR ("Non persistence"[Title/Abstract])) OR ("Non-persistent"[Title/Abstract])) OR ("Non-compliance"[Title/Abstract])) OR ("Non compliance"[Title/Abstract])) OR ("Therapeutic adhesion"[Title/Abstract])

N= [673,581](#)

#1 AND #2 AND #3

N= [1,596](#)

Filtros:

(address[Filter] OR autobiography[Filter] OR bibliography[Filter] OR biography[Filter] OR booksdocs[Filter] OR casereports[Filter] OR clinicalconference[Filter] OR clinicaltrialprotocol[Filter] OR veterinaryclinicaltrial[Filter] OR comment[Filter] OR congress[Filter] OR consensusdevelopmentconference[Filter] OR consensusdevelopmentconferencenih[Filter] OR dictionary[Filter] OR directory[Filter] OR editorial[Filter] OR electronicsupplementarymaterials[Filter] OR englishabstract[Filter] OR governmentpublication[Filter] OR guideline[Filter] OR interactivetutorial[Filter] OR interview[Filter] OR introductoryjournalarticle[Filter] OR lecture[Filter] OR legalcase[Filter] OR legislation[Filter] OR letter[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR news[Filter] OR

newspaperarticle[Filter] OR veterinaryobservationalstudy[Filter] OR  
patienteducationhandout[Filter] OR periodicalindex[Filter] OR personalnarrative[Filter] OR  
portrait[Filter] OR practiceguideline[Filter] OR review[Filter] OR  
scientificintegrityreview[Filter] OR systematicreview[Filter] OR technicalreport[Filter] OR  
videoaudiomedia[Filter] OR webcast[Filter])

Filtro: Humans

**Resultado=1022**

Base de datos: EMBASE

Fecha de búsqueda: 30/10/2023

#1

'cardiovascular disease':ti,ab OR 'cardiovascular disease'/mj/exp OR 'cardiovascular disease' OR  
'ischemic heart disease':ab,ti OR 'heart muscle ischemia'/mj/exp OR 'heart muscle ischemia' OR  
'myocardial ischemia':ab,ti OR 'angina':ab,ti OR 'angina pectoris'/mj/exp OR 'angina pectoris'  
OR 'diabetic retinopathy'/mj/exp OR 'diabetic retinopathy' OR 'diabetic retinopathy':ab,ti OR  
'hypertension retinopathy'/mj/exp OR 'hypertension retinopathy' OR 'hypertensive  
retinopathy':ab,ti OR 'aortic aneurysm'/mj/exp OR 'aortic aneurysm' OR 'aortic aneurysm':ab,ti  
OR 'aortic dissection'/mj/exp OR 'aortic dissection' OR 'aortic dissection':ab,ti OR 'myocardial  
infarction':ab,ti OR stroke:ab,ti OR 'hemorrhagic stroke':ab,ti OR 'cardioembolic stroke'/mj/exp  
OR 'cardioembolic stroke' OR 'embolic stroke':ab,ti OR 'ischemic stroke'/mj/exp OR 'ischemic  
stroke' OR 'ischemic stroke':ab,ti OR 'thrombotic stroke':ab,ti OR 'cerebrovascular  
accident'/mj/exp OR 'cerebrovascular accident' OR 'brain attack':ab,ti OR 'transient brain  
accident':ab,ti OR 'renal insufficiency, chronic':ab,ti OR 'renal insufficiency':ab,ti OR 'kidney  
disease'/mj/exp OR 'kidney disease' OR 'kidney diseases':ab,ti OR 'kidney injury'/mj/exp OR  
'kidney injury' OR 'kidney injury':ab,ti OR 'kidney failure'/mj/exp OR 'kidney failure' OR

'kidney failure':ab,ti OR 'acute kidney failure'/mj/exp OR 'acute kidney failure' OR 'acute kidney injury':ab,ti OR 'chronic kidney failure'/mj/exp OR 'chronic kidney failure' OR 'kidney failure, chronic':ab,ti OR 'heart failure'/mj/exp OR 'heart failure' OR 'heart failure':ab,ti OR 'peripheral arterial disease'/mj/exp OR 'peripheral arterial disease' OR 'peripheral arterial disease':ab,ti OR 'peripheral vascular disease'/mj/exp OR 'peripheral vascular disease'/exp OR 'peripheral vascular disease' OR 'lower limb arterial disease':ab,ti OR 'diabetic macular edema'/mj/exp OR 'diabetic macular edema'/exp OR 'diabetic macular edema' OR 'transient ischemic attack'/mj/exp OR 'transient ischemic attack' OR 'ischemic attack, transient':ab,ti OR 'secondary cardiovascular prevention':ab,ti OR 'heart infarction'/mj/exp OR 'heart infarction' OR 'heart attack':ab,ti OR 'coronary artery disease'/mj/exp OR 'coronary artery disease' OR 'coronary artery disease':ab,ti OR 'coronary disease':ab,ti OR 'ischemic heart disease'/mj/exp OR 'ischemic heart disease' OR 'coronary heart disease':ab,ti OR 'acute coronary syndrome'/mj/exp OR 'acute coronary syndrome' OR 'acute coronary syndrome':ab,ti

N= 5559707

#2

'acetylsalicylic acid'/mj OR 'acetylsalicylic acid':ab,ti OR aspirin:ab,ti

N=123568

#3

'patient compliance'/mj OR adherence:ab,ti OR compliance:ab,ti OR adher\*:ab,ti OR incomppliance:ab,ti OR 'non adherence':ab,ti OR persistence:ab,ti OR 'non persistence':ab,ti OR 'therapeutic adhesion':ti,ab OR 'non-compliance':ti,ab OR 'noncompliance':ti,ab OR 'cooperation':ti,ab OR 'non-persistent':ab,ti

N= 818,217

#1 AND #2 AND #3

N= 2899

Filtros:

Se incluye:

('article'/it OR 'article in press'/it)

([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim)

[embase]/lim

Se excluye:

('animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'case report'/de OR 'consensus development'/de OR 'evidence based practice'/de OR 'human cell'/de OR 'human tissue'/de OR 'in vitro study'/de OR 'interview'/de OR 'meta analysis'/de OR 'nonhuman'/de OR 'practice guideline'/de OR 'systematic review'/de)

**Resultado= 85**



Base de datos: Scopus

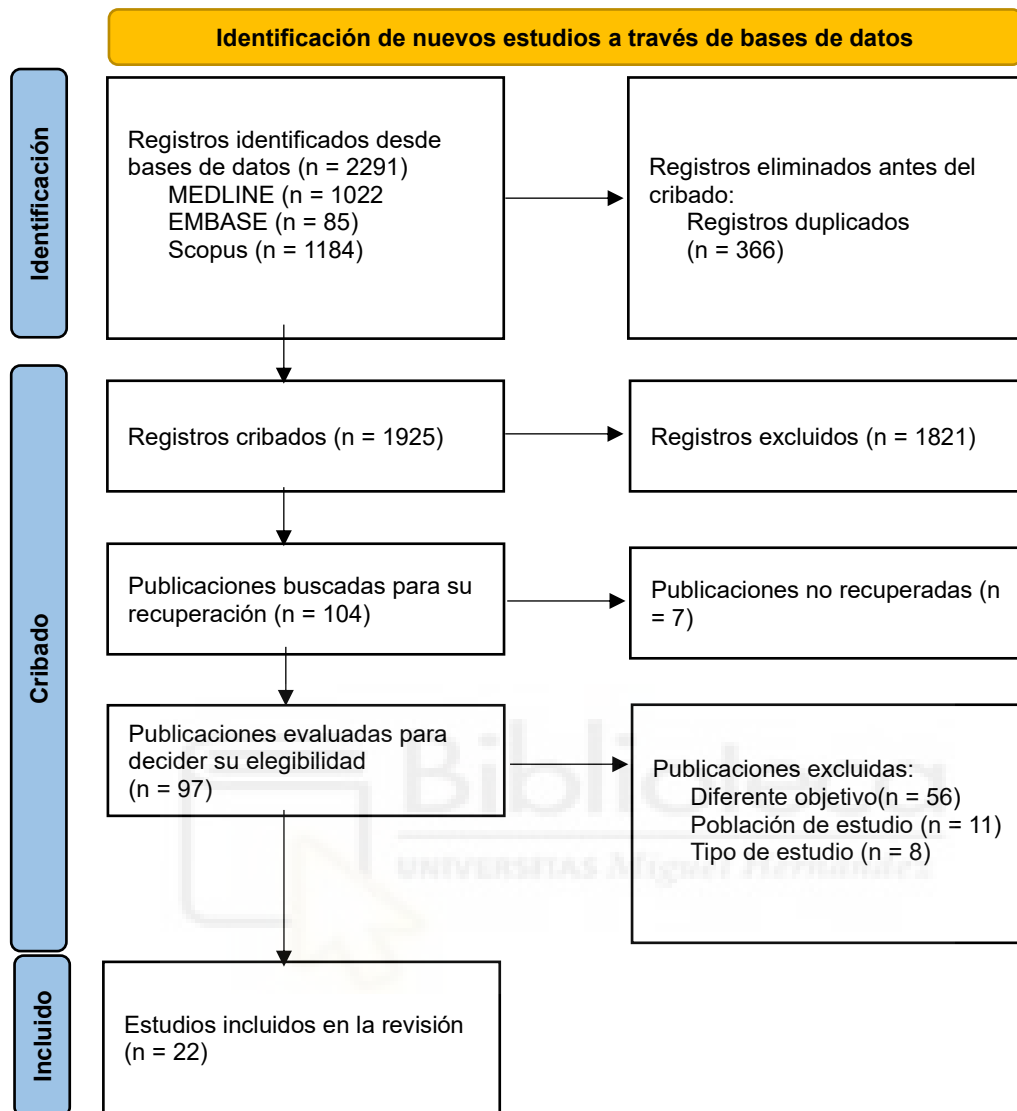
Fecha de búsqueda: 30/10/2023

(TITLE-ABS-KEY("Cardiovascular disease") OR TITLE-ABS-KEY("Ischemic heart disease") OR TITLE-ABS-KEY("Myocardial ischemia") OR TITLE-ABS-KEY(Angina) OR TITLE-ABS-KEY("Angina Pectoris") OR TITLE-ABS-KEY("Diabetic retinopathy")OR TITLE-ABS-KEY("Hypertensive retinopathy") OR TITLE-ABS-KEY("Hypertensive retinopathy") OR TITLE-ABS-KEY("Aortic Aneurysm") OR TITLE-ABS-KEY("Aortic dissection") OR TITLE-ABS-KEY("Myocardial Infarction") OR TITLE-ABS-KEY("Stroke") OR TITLE-ABS-KEY("Hemorrhagic stroke") OR TITLE-ABS-KEY("Embolitic stroke") OR TITLE-ABS-KEY("Ischemic stroke") OR TITLE-ABS-KEY("Thrombotic stroke") OR TITLE-ABS-KEY("Brain attack") OR TITLE-ABS-KEY("Transient brain accident") OR TITLE-ABS-KEY("Renal Insufficiency") OR TITLE-ABS-KEY("Renal Insufficiency, chronic") OR TITLE-

ABS-KEY("Kidney diseases") OR TITLE-ABS-KEY("Renal disease") OR TITLE-ABS-KEY("Kidney injury") OR TITLE-ABS-KEY("Kidney failure") OR TITLE-ABS-KEY("Acute kidney injury") OR TITLE-ABS-KEY("Kidney failure, chronic") OR TITLE-ABS-KEY("Heart Failure") OR TITLE-ABS-KEY("Peripheral Arterial Disease") OR TITLE-ABS-KEY("Peripheral vascular Disease") OR TITLE-ABS-KEY("Lower limb arterial disease") OR TITLE-ABS-KEY("Diabetic macular edema") OR TITLE-ABS-KEY("Ischemic attack, transient") OR TITLE-ABS-KEY("Secondary cardiovascular prevention") OR TITLE-ABS-KEY("Heart attack") OR TITLE-ABS-KEY("Coronary artery disease") OR TITLE-ABS-KEY("Coronary disease") OR TITLE-ABS-KEY("Coronary heart disease") OR TITLE-ABS-KEY("Acute coronary syndrome")) AND (TITLE-ABS-KEY("aspirin") OR TITLE-ABS-KEY("Acetylsalicylic acid")) AND (TITLE-ABS-KEY("treatment adherence") OR TITLE-ABS-KEY("medication adherence") OR TITLE-ABS-KEY("therapeutic adherence") OR TITLE-ABS-KEY("therapy adherence") OR TITLE-ABS-KEY("patient compliance") OR TITLE-ABS-KEY("medication persistence") OR TITLE-ABS-KEY("medication compliance") OR TITLE-ABS-KEY("therapeutic adhesion") OR TITLE-ABS-KEY("patient persistence") OR TITLE-ABS-KEY("incompliance")) AND ( EXCLUDE ( SUBJAREA,"ENVI" ) OR EXCLUDE ( SUBJAREA,"DENT" ) OR EXCLUDE ( SUBJAREA,"ARTS" ) OR EXCLUDE ( SUBJAREA,"MATE" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE,"ar" ) ) AND ( EXCLUDE ( LANGUAGE,"Russian" ) OR EXCLUDE ( LANGUAGE,"Chinese" ) OR EXCLUDE ( LANGUAGE,"Korean" ) OR EXCLUDE ( LANGUAGE,"Japanese" ) OR EXCLUDE ( LANGUAGE,"Arabic" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD,"Adult" ) )

**Resultado= 1184**

**Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA**



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

**Tabla 1.** Características descriptivas de los estudios incluidos en la revisión (n=22)

| <b>Autor, año</b>                      | <b>Localización del estudio</b> | <b>Diseño de estudio</b> | <b>Población de estudio</b>   | <b>Ámbito del estudio</b> | <b>Tamaño muestral</b> |
|--|---------------------------------|--------------------------|---|---------------------------|------------------------|
| <b>Bi, Y, 2009(30)</b>                 | China                           | Cohortes                 | <b>Patología:</b> IAMCEST, IAMSEST o angina inestable<br><b>Fecha:</b> septiembre 2004 - mayo 2006.   | Ingresos hospitalarios    | 2687                   |
| <b>Cao, J, 2023(19)</b>                | China                           | Cohortes                 | <b>Patología:</b> Enfermedad coronaria y en tratamiento con antiplaquetarios durante la hospitalización.<br><b>Exclusión:</b> comunicación y capacidades cognitivas anormales; aquellos que fueron previamente diagnosticados y reingresado; y aquellos perdidos durante el seguimiento después del alta.   | Ingresos hospitalarios    | 289                    |
| <b>Cotter, G, 2004(29)</b>             | Estados Unidos                  | Cohortes                 | <b>Patología:</b> IAM en tratamiento con AAS que acuden a una visita rutinaria a los 6 meses.<br><b>Seguimiento:</b> 1.5 años de media.   | Consultas externas        | 73                     |
| <b>García Rodríguez, L.A, 2011(16)</b> | Reino Unido                     | Casos- controles         | <b>Patología:</b> prevención secundaria de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares / Edad: entre 50 y 84 / Receta de AAS a dosis bajas / Fecha muestreo: 1 de enero 2000 - 31 de diciembre 2007.<br><b>Exclusión:</b> diagnóstico de cáncer, abuso de alcohol o enfermedades relacionadas con el alcohol; >70 años con seguimiento > 1 año, pero <2 consultas registradas con un PCP durante todo el seguimiento; accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio sin ingreso hospitalario<br><b>Duración:</b> durante una media de 3,2 años.                 | Atención primaria         | 39513                  |
| <b>García Rodríguez, L.A, 2011(15)</b> | Reino Unido                     | Cohortes                 | <b>Patología:</b> prevención secundaria de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares<br><b>Edad:</b> entre 50 y 84 / Receta de AAS a dosis bajas<br><b>Fecha muestreo:</b> 1 de enero 2000 - 31 de diciembre 2007.<br><b>Exclusión:</b> diagnóstico de cáncer, abuso de alcohol o enfermedades relacionadas con el alcohol; >70 años con seguimiento > 1 año, pero <2 consultas registradas con un PCP durante todo el seguimiento; accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio sin ingreso hospitalario<br><b>Duración:</b> durante una media de 3,2 años. | Atención primaria         | 39.512                 |
| <b>Halvorsen S, 2016(21)</b>           | Noruega                         | Cohortes                 | <b>Patología:</b> <85 años con IAM/<br><b>Fecha:</b> entre el 1 de enero de 2009 y el 30 de noviembre de 2013 que seguían vivos 30 días después del alta. <b>Seguimiento:</b> 24 meses o hasta muerte o 31 de diciembre de 2014.  | Ingresos hospitalarios    | 5404                   |
| <b>Johnson, C, 2012(31)</b>            | Nueva Zelanda                   | Cohortes                 | <b>Patología:</b> ictus isquémico<br><b>Fecha:</b> junio 2008 - septiembre de 2008.<br><b>Exclusión:</b> No aceptar el consentimiento informado o pacientes institucionalizados.  | Atención primaria         | 38                     |



|                                  |                        |             |  |                        |        |
|----------------------------------|------------------------|-------------|--|------------------------|--------|
| <b>Kronish IM, 2010(23)</b>      | Estados Unidos         | Cohortes    | <b>Patología:</b> primer episodio de síndrome coronario agudo o angina inestable   | Ingresos hospitalarios | 105    |
| <b>Kronish, IM, 2014(32)</b>     | Estados Unidos         | Cohortes    | <b>Patología:</b> IAM o angina inestable; Puntuación en la escala de depresión de Beck <5 o ≥ 10. <b>Fecha:</b> 01/05/2003 - 15/04/2005 / <b>Exclusión:</b> pacientes institucionalizados, deterioro cognitivo o abuso de alcohol/otros tóxicos  | Ingresos hospitalarios | 172    |
| <b>Kulkarn, 2006(25)</b>         | Reino Unido            | Cohortes    | <b>Patología:</b> Enfermedad coronaria significativa en el cateterismo cardíaco. <b>Exclusión:</b> incapacidad de dar su consentimiento, bypass de arteria coronaria previo injerto, intervención coronaria percutánea en el anterior 6 meses, antecedentes de cardiopatía congénita, antecedentes de enfermedad cardíaca trasplante, antecedentes de valvulopatía primaria o edad inferior a 45 años. | Ingresos hospitalarios | 1260   |
| <b>Lago A, 2006(33)</b>          | España                 | Transversal | <b>Patología:</b> accidente cerebrovascular isquémico en prevención secundario con AAS al menos 6 meses.   | Atención primaria      | 73     |
| <b>Martin-Latry, K, 2022(17)</b> | Francia                | Cohortes    | <b>Patología:</b> IAM <b>Fecha:</b> 01/01/2018 - 31/12/2018. <b>Seguimiento:</b> máximo de un año.   | Ingresos hospitalarios | 255    |
| <b>Mortensen, J, 2008(20)</b>    | Dinamarca              | Cohortes    | <b>Pacientes:</b> se dividen en 2 grupos. 21 voluntarios >18 años y 43 pacientes con EAC estable tratados con aspirina durante los 7 días anteriores y con CAD documentado verificado mediante angiografía. <b>Exclusión:</b> intolerancia a la aspirina, enfermedad sistémica o aguda, tratamiento con cualquier fármaco o pacientes que habían tomado 75-100 mg/día durante al menos 1 año.          | No especificado        | 43     |
| <b>Rahhal, A, 2021(27)</b>       | Qatar                  | Cohortes    | <b>Patología:</b> IAMCEST sometida a angioplastia primaria <b>Edad:</b> ≥18 años <b>Fecha:</b> 01/09/2016 - 30/09/2018. / <b>Exclusión:</b> Ingreso por angina inestable o sin IAMCEST (no requerirían PCI primaria), o ingreso para angioplastia programada. Muerte después del 10º mes en el período de seguimiento.   | Ingresos hospitalarios | 1333   |
| <b>Rieckman, N, 2006(14)</b>     | Estados Unidos         | Cohortes    | <b>Patología:</b> IAM o angina inestable, en tratamiento con AAS en dosis de 81 mg/día o 325mg/día; Puntuación en la escala de depresión de Beck <4 o ≥10. / <b>Exclusión:</b> Medicación prescrita en blísteres, pacientes institucionalizados, deterioro cognitivo o abuso de alcohol/tóxicos  | Ingresos hospitalarios | 172    |
| <b>Rieckman, N, 2006(13)</b>     | Estados Unidos         | Cohortes    | <b>Patología:</b> angina inestable o infarto agudo de miocardio  | Ingresos hospitalarios | 172    |
| <b>Simpson E, 2003(28)</b>       | Canadá                 | Cohortes    | <b>Patología:</b> IAM <b>Edad:</b> ≥60 años <b>Fecha muestreo:</b> 01/01/1996 - 31/12/1998 y que no había sido ingresadas por IAM desde el 01/01/1988.   | Ingresos hospitalarios | 9134   |
| <b>Vora, P, 2022(26)</b>         | Alemania y Reino Unido | Cohortes    | <b>Patología:</b> enfermedad cardiovascular, bypass coronario o intervención coronaria percutánea en tratamiento con al menos 2 prescripciones de  | Base de datos          | 169394 |

|                             |                |          |   |   |      |  |
|-----------------------------|----------------|----------|---|---|------|--|
|                             |                |          |   | AAS en prevención secundaria. No haber tenido ninguna prescripción de AAS en los 12 meses previos y tener un seguimiento de al menos 12 meses / <b>Edad:</b> $\geq 18$ años<br><b>Fecha muestreo:</b> 2007 - 31/12/2018 /<br><b>Exclusión:</b> Ausencia de datos sobre edad o sexo. |      |  |
| <b>Wei, L, 2008(18)</b>     | Escocia        | Cohortes | <b>Patología:</b> ECV entre enero de 1993 y diciembre de 2001.<br><b>Exclusión:</b> hospitalización por ECV antes del 1 de enero de 1993 fueron excluidos. Pacientes que tuvieron una hospitalización por enfermedad cardiovascular antes del 1 de enero de 1993 fueron excluidos tuvieron al menos 180 días de seguimiento en el estudio y al menos 28 días de seguimiento después de la primera prescripción de aspirina o una estatina.<br>Fecha de estudio: enero de 1993 a diciembre.2003. | Ingresos hospitalarios  | 4185 |  |
| <b>Wheat, H, 2021(22)</b>   | Estados Unidos | Cohortes | <b>Patología:</b> enfermedad aterosclerótica; IC sistólica; NYHA clase II o III durante $\geq 3$ meses por su médico.<br><b>Edad:</b> 50 a 85 año<br><b>Exclusión:</b> cirugía cardíaca dentro de los 3 meses anteriores; uso de un programa de monitoreo de IC de telesalud en el hogar; déficit cognitivo; trastornos psiquiátricos; insuficiencia renal que requiere diálisis; apnea del sueño no tratada; abuso de sustancias en la actualidad o en los últimos 5 años.                     | Ingresos hospitalarios  | 151  |  |
| <b>Yasmina, A, 2017(11)</b> | Holanda        | Cohortes | <b>Patología:</b> ingreso por IAM entre 1986 y 2009. Registrados en la base de datos PHARMO al menos un año antes del ingreso<br><b>Edad:</b> $\geq 18$ años.   | Ingresos hospitalarios  | 2321 |  |
| <b>Zhong J, 2023(24)</b>    | China          | Cohortes | <b>Patología:</b> ACV isquémico.  | Ingresos hospitalarios  | 99   |  |

**Tabla 2.** Métodos de medición de adherencia/persistencia del AAS en pacientes en prevención secundaria cardiovascular.

| <b>Autor, año</b>      | <b>¿Se mide adherencia o persistencia?</b> | <b>Método de medición</b>  | <b>Definición de paciente adherente/persistente</b> | <b>Método de validación</b> | <b>Indicadores de validez</b> |
|------------------------|--|--|---|-----------------------------|-------------------------------|
| <b>Bi, Y, 2009(30)</b> | Adherencia                                 | Cuestionarios estandarizados de forma telefónica o presencial en el momento del alta y | No específica                                       | No                          | No                            |

|  |              |   |   |    |    |
|--|--------------|---|---|----|----|
|  |              | a los 6 y 12 meses de seguimiento.  |   |    |    |
| <b>Cao, J, 2023</b> (19)                   | Adherencia   | PDC:Proporción de días cubiertos  | Adherente si > o igual al 80% de proporción de días cubiertos (PDC) |    |    |
| <b>Cotter, G, 2004</b> (29)                | Adherencia   | En los pacientes con niveles de tromboxano B2 (TxB2) en rango similar a los pacientes no tratados con AAS se pide que describan su pauta de tratamiento, se pregunta sobre la adherencia y se corrobora con al menos un adulto cercano. | Adherencia: Tomar la medicación más de la mitad de las veces.       | No |    |
| <b>García Rodríguez, L.A, 2011</b> (15,16) | Persistencia | PDC: Se utilizan registros computarizados de prescripciones para evaluar si los pacientes mantienen una continuidad en la toma de la medicación durante el período de seguimiento.  | Interrupción : no se renueva la prescripción >30 días.              | No | No |
| <b>Halvorsen S, 2016</b> (21)              | Adherencia   | Se mide con el índice de posesión de medicación (IPM)   | No especifica   | No | No |
| <b>Johnson, C, 2012</b> (31)               | Adherencia   | Cuestionarios sobre medicación actual, y cambios en la medicación realizados de forma telefónica a las 6 semanas del alta y a los 6 meses.  | No especifica   | No | No |
| <b>Kronish IM, 2010</b> (23)               | Adherencia   | MEMS (Sistema de monitoreo de eventos de medicación; APREX Corp, Fremont, CA): El porcentaje de días que se abrió el tapón de la botella el número correcto de veces (una vez al día).  | Adherencia: Mayor al 80%  | No | No |

|                                  |                           |  |   |    |    |
|----------------------------------|---------------------------|--|---|----|----|
| <b>Kronish, IM, 2014(32)</b>     | Adherencia                | MEMS (Sistema de monitoreo de eventos de medicación; APREX Corp, Fremont, CA)  | Adherencia: Abrir la botella de pastillas una vez al día durante $\geq$ 80% de los días durante los 3 meses de seguimiento.   | No | No |
| <b>Kulkarn, 2006(25)</b>         | Adherencia                | La información de seguimiento al año se obtuvo por teléfono. entrevista mediante un cuestionario estructurado.   | Adherentes si estaban tomando el régimen a los 12 meses similar al recomendado al alta hospitalaria.  | No | No |
| <b>Lago A, 2006(33)</b>          | Adherencia                | Entrevista sobre la adherencia al tratamiento. / La síntesis de tromboxano A2 (Tb-A2) se analizó en muestras de sangre mediante la técnica del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. | Adhería: inhibición del tromboxano A2 entre del 6 al 80%, en comparación con la población sin aspirina. Se consideró que la inhibición insuficiente del tromboxano A2 o no presentarse a la toma de muestras de sangre podría considerarse un incumplimiento. | No | No |
| <b>Martin-Latry, K, 2022(17)</b> | Adherencia y persistencia | Adherencia: PDC (registro farmacéutico)<br>Persistencia: modelo de aniversario (si saca la medicación cerca de la fecha de inicio 1 año después) para estimar el uso ininterrumpido.     |   | No | No |
| <b>Mortensen, J, 2008(20)</b>    | Adherencia                | Se realizó recuento de pastillas en todas las visitas y además el recuento fue controlado midiendo TxB2  | Baja capacidad de respuesta de la aspirina: Agregación máxima inducida por AAS $>20\%$  | No | No |
| <b>Rahhal, A, 2021(27)</b>       | Adherencia                | PDC: Se utilizan registros computarizados de prescripciones para evaluar si los pacientes mantienen una continuidad en la toma de la medicación durante el período de seguimiento        | Adherencia: disponibilidad de cada medicamento el 80% del año posterior al alta. Si el PDC era superior a 0,8, el paciente se consideraba adherente.  | No | No |

|                                  |                           |  |  |    |   |
|----------------------------------|---------------------------|--|--|----|---|
| <b>Rieckman, N, 2006</b> (13,14) | Adherencia                | MEMS (Sistema de monitoreo de eventos de medicación; APREX Corp, Fremont, CA)  | Adherencia: Abrir la botella de pastillas una vez al día durante $\geq$ 80% de los días durante los 90 días de seguimiento.  | No | No  |
| <b>Simpson E, 2003</b> (28)      | Adherencia y persistencia | Adherencia: Mediante la retirada de los fármacos en la farmacia . / Persistencia: PDC dividido entre el total de días donde debía ser tratado durante el primer año de tratamiento o hasta la fecha de su muerte | Cumplimiento: Si ha retirado la medicación en una fecha próxima al aniversario de su primera prescripción (días 305 a 365 de tratamiento) Persistencia: 80% de días cubiertos durante el primer año. | No | No  |
| <b>Vora, P, 2022</b> (26)        | Adherencia y persistencia | Adherencia: IPM / Persistencia: determinando el suministro de la medicación en farmacias.  | Adherencia: No específica / Persistencia: Ausencia de periodos entre el final de la medicación y el suministro de la siguiente $>60$ días.   | No | Realizan un análisis de sensibilidad para conocer el punto de corte óptimo. |
| <b>Wei, L, 2008</b> (18)         | Adherencia                | Numero de suministros entre el total de días   | Adherencia si $>80\%$  | No | No  |
| <b>Wheat, H, 2021</b> (22)       | Adherencia                | MEMS MedSignals® Pillbox (VitalSignals, LLC, Lexington, KY)  | Adherencia: porcentaje de días $>80\%$ .   | No | No  |
| <b>Yasmina, A, 2017</b> (11)     | Adherencia y persistencia | Adherencia: PDC/ Persistencia: Cantidad de días entre retiradas de la medicación en la farmacia valorado a los 6 y 12 meses del inicio y sucesivamente una vez al año hasta los 10 años de seguimiento.          | Adherencia: No específica / Persistencia: Periodo entre retiradas de medicación $\leq 90$ días considerándose "restarter" si volvía a retirar la medicación pasados 90 días.                         | No | No  |
| <b>Zhong J, 2023</b> (24)        | Adherencia                | Recuento de comprimidos mediante autoinforme del paciente y confirmado con el kit de comprimidos. se calculó la adherencia dividiendo el número de tabletas tomadas entre el                                     | Adherencia: $< 100\%$ se definió como falta de adherencia. La falta de adherencia grave se define como una adherencia $\leq 75\%$ .  | No | No  |

número total de  
tabletas que se  
debían tomar en el  
período específico.

**Tabla 3.** Evaluación de la calidad de estudios transversales (n=1)

|                  |                               |   |  |   |                                     |  |   |                                |   |
|------------------|-------------------------------|---|--|---|-------------------------------------|--|---|--------------------------------|---|
|                  | Criterios de inclusión claros | Descripción detallada de los temas y el entorno | Exposición medida de forma válida y fiable | Criterios estándar utilizados para medir la condición | Factores de confusión identificados | Estrategias para abordar los factores de confusión | Resultados medidos de manera válida y confiable | Análisis estadístico apropiado | <b>Resultado global de la evaluación de calidad (% de sí)</b> |
| Lago A, 2006(33) | √                             | X   | ?  | √   | X                                   | X  | ?   | ?                              | 25%   |

√: Sí; x: No; ?: No claro; NA: No aplicable

**Tabla 4.** Evaluación de la calidad de estudios de cohortes (n=20)

|                                 | ¿Dos grupos similares y de la misma población? | ¿Se midieron las exposiciones similares para asignar o a los grupos expuestos como x expuestos? | Exposición medida de forma válida y fiable | Factores de confusión identificados | Estrategias para abordar los factores de confusión | ¿Los participantes estaban libres del resultado al inicio del estudio (o en el momento de la exposición)? | Resultados medidos de manera válida y confiable | ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran resultados? | ¿Se completó el seguimiento y, en caso contrario, se | ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto? | ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado? | <b>Resultado global de la evaluación de calidad (% de sí)</b> |
|---------------------------------|--|---|--|-------------------------------------|--|---|---|--|--|--|--|---|
| Bi, Y, 2009(30)                 | √  | √   | √  | √                                   | √  | N/A   | ?   | √  | √  | N/A  | √  | 88,8%   |
| Cao, J, 202cao(19)              | √  | N/A   | √  | √                                   | X  | N/A   | √   | √  | √  | X  | √  | 77,7%   |
| Cotter, G, 2004(29)             | √  | √   | √  | √                                   | √  | N/A   | ?   | √  | √  | N/A  | √  | 88,8%   |
| García Rodríguez, L.A, 2011(15) | √  | √   | ?  | X                                   | X  | √   | ?   | √  | √  | X  | ?  | 45,4%   |
| Halvorsen S, 2016(21)           | √  | N/A   | √  | X                                   | X  | N/A   | √   | √  | √  | X  | √  | 66,6%   |
| Johnson, C, 2012(31)            | √  | √   | ?  | X                                   | N/A  | N/A   | ?   | √  | √  | N/A  | √  | 62,5%   |
| Kronish IM, 2010(23)            | √  | √   | √  | √                                   | √  | N/A   | √   | √  | √  | N/A  | √  | 100%  |

|                           |   |     |     |   |     |     |   |   |   |     |   |        |
|---------------------------|---|-----|-----|---|-----|-----|---|---|---|-----|---|--------|
| Kronish, IM, 2014(32)     | √ | √   | √   | √ | √   | N/A | √ | √ | √ | N/A | √ | 100%   |
| Kulkarn, 2006(25)         | √ | N/A | √   | √ | ?   | √   | √ | √ | √ | X   | √ | 80%    |
| Martin-Latry, K, 2022(17) | √ | √   | √   | √ | √   | N/A | √ | √ | √ | N/A | √ | 100%   |
| Mortensen, J, 2008(20)    | X | √   | √   | X | X   | ?   | √ | ? | √ | X   | √ | 45,45% |
| Rahhal, A, 2021(27)       | √ | √   | √   | ? | X   | √   | √ | √ | √ | X   | √ | 72,72% |
| Rieckman, N, 2006 (13)    | √ | √   | √   | √ | √   | N/A | √ | √ | √ | N/A | √ | 100%   |
| Rieckmann, N, 2006(14)    | √ | √   | √   | √ | √   | N/A | √ | √ | √ | N/A | √ | 100%   |
| Simpson E, 2003(28)       | √ | √   | √   | √ | ?   | N/A | √ | √ | √ | √   | √ | 90%    |
| Vora, P, 2022(26)         | √ | N/A | N/A | X | N/A | N/A | √ | √ | X | N/A | √ | 66,6%  |
| Wei, L, 2008(18)          | √ | N/A | √   | √ | X   | N/A | √ | √ | √ | X   | √ | 77,7%  |
| Wheat, H, 2021(22)        | √ | N/A | √   | X | X   | √   | ? | ? | X | X   | √ | 40%    |
| Yasmina, A, 2017(11)      | √ | √   | √   | √ | √   | N/A | √ | √ | √ | N/A | √ | 90%    |
| Zhong J, 2023(24)         | √ | N/A | √   | √ | ?   | N/A | √ | √ | ? | ?   | √ | 66,6%  |

√: Sí; x: No; ?: No claro; NA: No aplicable



**Tabla 5.** Evaluación de la calidad de los estudios de casos y controles (n=1)

|   |  |   |
|---|--|---|
| García Rodríguez, L.A, 2011(16)                     | ¿Fueron los grupos comparables aparte de la presencia de enfermedad en los casos o la ausencia de enfermedad en los controles? | √ |
|   | ¿Se emparejaron adecuadamente los casos y los controles?   | √ |
|   | ¿Se utilizaron los mismos criterios para la identificación de casos y controles?   | √ |
|   | ¿Se midió la exposición de manera estándar, válida y confiable?  | √ |
|   | ¿Se midió la exposición de la misma manera para los casos y los controles?   | √ |
|   | ¿Se identificaron factores de confusión?   | ? |
|   | ¿Se indicaron estrategias para abordar los factores de confusión?  | ? |
|   | ¿Se evaluaron los resultados de forma estándar, válida y confiable para los casos y controles?                                 | √ |
|   | ¿Fue el período de exposición de interés lo suficientemente largo como para ser significativo?                                 | √ |
|   | ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?   | √ |
| <b>Resultado global de la evaluación de calidad</b> | <b>80%</b>   |   |

√: Sí; x: No; ?: No claro; NA: No aplicable