

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ FACULTAD DE

MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Título del Trabajo Fin de Grado: Una revisión sistemática de los métodos de medición de la adherencia a las estatinas en prevención secundaria cardiovascular

AUTORA: Martínez Muñoz, María

TUTOR: Gil Guillen, Vicente Francisco

COTUTORA: López Pineda, Adriana

Departamento y Área de Medicina Clínica

Curso académico 2023 - 2024

Convocatoria de Febrero

ÍNDICE

1. Resumen
2. Introducción
3. Objetivos
4. Material y métodos
5. Resultados
6. Discusión
7. Conclusiones
8. Referencias Bibliográficas



RESUMEN

Contexto: La falta de adherencia al tratamiento supone la principal causa de mal control en la prevención secundaria cardiovascular. Uno de los tratamientos más importantes en estos pacientes son las estatinas, indicadas según las guías clínicas.

Objetivo: El objetivo de esta revisión es conocer los métodos utilizados para detectar de la falta de adherencia/persistencia a las estatinas en pacientes en prevención secundaria cardiovascular.

Métodos: Siguiendo las recomendaciones PRISMA, se llevó a cabo una revisión sistemática empleando las bases de datos MEDLINE, Embase y Scopus. Dos investigadores de forma independiente revisaron títulos y resúmenes. Una vez seleccionados los artículos, se realizó una revisión de los textos completos. Tras finalizar con el proceso de selección, se evaluó la calidad de los estudios y se realizó la extracción de datos.

Resultados: Fueron seleccionados un total de 39 artículos, de los cuales el 71.8% valoran adherencia, el 12,8% persistencia y el 15,4% adherencia junto con persistencia. La mayoría fueron estudios de cohortes llevados a cabo en Estados Unidos, que estudiaban la adherencia a las estatinas en pacientes en prevención secundaria cardiovascular. Los métodos de medición de la adherencia más reportados fueron aquellos basados en el registro de prescripción y suministro de fármacos: proporción de días cubiertos (PDC) y proporción de posesión de medicamentos (MPR). En cuanto a persistencia, el método de medición más reportado por los estudios revisados fue aquel basado en la prescripción electrónica en el ámbito hospitalario. Destacó la escasez de estudios que aportaron indicadores de validez de los métodos de medición de adherencia y/o persistencia.

Conclusiones: Los métodos indirectos son los más utilizados en los artículos de esta revisión, siendo el PDC y el MPR los más frecuentes. Falta más investigación clínica para conseguir un método validado y de fácil aplicación en la práctica clínica.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular; Estatinas; Adherencia; Persistencia.

ABSTRACT

Background: Lack of adherence to treatment is the main cause of poor control in secondary cardiovascular prevention. One of the most important treatments in these patients are statins, as recommended by clinical guidelines.

Objective: The aim of this review is to explore the methods used to detect lack of adherence/persistence to statins in patients undergoing secondary cardiovascular prevention.

Methods: Following PRISMA recommendations, a systematic review was conducted using the MEDLINE, Embase and Scopus databases. Two researchers independently reviewed titles and abstracts. Once the articles were selected, a review of the full texts was performed. After completing the selection process, the quality of the studies was assessed and data extraction was carried out.

Results: A total of 39 articles were selected, of which 71.8% assess adherence, 12.8% persistence, and 15.4% both adherence and persistence. Most of them were cohort studies carried out in the United States, which studied adherence to statins in patients undergoing secondary cardiovascular prevention. The most reported adherence measurement methods were those based the record of drug prescription and supply: proportion of days covered (PDC) and medication possession proportion (MPR). Regarding persistence, the most reported measurement method by the reviewed studies was based on electronic prescription in the hospital setting. The scarcity of studies providing validity indicators for adherence and/or persistence measurement methods was noted.

Conclusions: Indirect methods are the most used in the articles in this review, with PDC and MPR being the most frequent. More clinical research is needed to develop a validated and easily applicable method in clinical practice.

Keywords: Cardiovascular Disease; Statins; Adherence; Persistence

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) suponen una de las patologías más prevalentes en nuestro medio y, conllevan una elevada morbilidad y mortalidad a nivel mundial^{1,2}. Según la World Heart Federation (WHF)³ se estima que alrededor de 35 millones de personas al año sufren un evento cardiovascular. Estas enfermedades producen un detrimento en la calidad de vida y suponen un elevado gasto económico sanitario. En su etiopatogenia se han visto relacionados múltiples factores de riesgo, tanto modificables (dislipemia, tabaquismo, obesidad, hipertensión, etc.) como no modificables (edad, sexo, genética e historia familiar)⁴.

El escaso control de los factores de riesgo cardiovasculares hace que cada vez cobre mayor importancia la prevención secundaria cardiovascular, que consiste en la aplicación de medidas higiénico dietéticas y farmacológicas para el manejo de los factores de riesgo en pacientes que han padecido un evento cardiovascular, con la finalidad de disminuir el riesgo de sufrir una recurrencia^{1,5}.

En relación al control de la dislipemia, la American Heart Association junto con la American College of Cardiology Foundation (AHA/ACCF)⁶ recomiendan, con un nivel de evidencia A y una fuerza de recomendación clase 1, el tratamiento con estatinas (además de medidas higiénico dietéticas y estilos de vida cardiosaludable) en pacientes en prevención secundaria cardiovascular. Las estatinas intervienen en la síntesis de colesterol mediante la inhibición de una enzima conocida como HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA), produciendo una

disminución de los niveles de LDL circulantes en plasma. A día de hoy, existen siete clases de estatinas: lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina. En cuanto a la potencia o intensidad, ésta se puede clasificar según la capacidad reductora del LDLc plasmático que presentan las estatinas. Así, distinguimos tres grupos: baja potencia, que supone una reducción <30% del LDLc; moderada potencia, entre el 30-50%; y de alta potencia, cuando la reducción es >50%^{7,8}.

Sin embargo, a pesar de la efectividad demostrada de las estatinas, hoy en día ésta se ve obstaculizada por la baja adherencia terapéutica. La adherencia terapéutica se define como el grado en el que el paciente cumple con las recomendaciones establecidas por el profesional sanitario y, actualmente supone la principal causa de mal control de las patologías crónicas⁹, conllevando una disminución de la supervivencia, aumento del riesgo de recurrencias, empeoramiento de la calidad de vida y aumento de gasto económico sanitario.

Generalmente, los métodos de medición de la adherencia se dividen en directos e indirectos. Los métodos directos permiten cuantificar la concentración de un fármaco, su metabolito o algún marcador biológico en sangre u orina. Otro tipo de método directo podría ser la terapia directamente observada (TDO) que consiste en observar directamente al paciente durante la toma de la medicación. Estos métodos a pesar de ser los más objetivos y satisfactorios no son los más empleados en la práctica clínica por ser de elevado costo y por aportar escasa información en cuanto al patrón de adherencia del paciente y los posibles factores y causas que influyen en ella. Dentro de los métodos indirectos, encontramos distintas formas de evaluar la adherencia. Una de las formas más extendidas en la práctica clínica debido a su sencillez y bajo coste son los métodos basados en la entrevista clínica, bien preguntando directamente al paciente acerca de la adherencia al régimen propuesto o bien mediante cuestionarios. Entre los distintos tipos de cuestionarios destacar el Test de Haynes-Sackett^{10,11} y el Test de Morisky-Green^{10,11}, uno de los cuestionarios más empleados en la práctica clínica.

~~Por otro lado,~~ También existen otros métodos indirectos basados en el recuento de comprimidos o en la revisión de los registros de prescripciones y suministros en farmacia, tales como el cálculo de la proporción de días cubiertos (Proportion of Days Covered (PDC)) o de la proporción de posesión de la medicación (Medication Possession Ratio (MPR)). Por último, destacar el uso de dispositivos electrónicos incorporados en los envases de medicación. Uno de los más conocidos en la actualidad es el Medication Event Monitoring System (MEMS). Sin embargo, su alto coste hace que el uso de cuestionarios y otros métodos indirectos comentados previamente estén más extendidos en la práctica clínica habitual^{10,11}.

Todos estos métodos indirectos a pesar de tener un menor coste y ser más sencillos que los métodos directos pueden sobreestimar la adherencia debido, en gran parte, a la falta de veracidad en la respuesta de los pacientes. Ya Hipócrates señaló que “el médico debe saber que los pacientes a menudo mienten cuando sostienen que están tomando ciertas medicinas”¹². Y es por ello que se ha propuesto la potenciación de la relación médico-paciente como medida para mejorar la veracidad de las respuestas.

En resumen, la falta de adherencia terapéutica presenta una alta prevalencia, así como graves consecuencias, especialmente en patologías crónicas como en la ECV, suponiendo la principal causa de reingreso hospitalario en pacientes que se encuentran en prevención secundaria cardiovascular. Es importante que los profesionales sanitarios conozcan de qué herramientas disponen para medir la adherencia o persistencia a las estatinas.

OBJETIVOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática con el objetivo principal de identificar métodos de medición de la adherencia y persistencia de estatinas en pacientes en prevención secundaria cardiovascular. Además, el objetivo secundario fue conocer los indicadores de validez y precisión de los métodos encontrados.

MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo de esta revisión sistemática (RS) fue registrado en PROSPERO (Nº registro: CRD42023463981) y, se siguieron las pautas de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)¹³ para reportar la metodología y los resultados. Se realizó un cambio respecto al protocolo inicial: se decidió excluir los ensayos clínicos debido a la gran cantidad existente que dificultaba la selección, y a que la mayoría de ellos emplean un método de medición común (recuento de comprimidos). La realización de este estudio fue aprobada por la Oficina de Investigación Responsable (TFG.GME.VFGG.MMM.231103).

Criterios de elegibilidad

Los estudios elegibles para esta revisión fueron aquellos que medían la adherencia/persistencia a cualquier tipo de estatina y reportaban el método de medición usado, excluyendo aquellos que medían la adherencia/persistencia a las estatinas y a algún otro tipo de tratamiento de forma conjunta. Según la OMS (2003), se define adherencia terapéutica como “el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario”⁹. Mientras que, la persistencia se define como “el tiempo durante el cual el paciente continúa con el tratamiento, es decir, el tiempo que transcurre desde el inicio hasta la interrupción”⁹.

En referencia a la población de estudio, se seleccionaron aquellos artículos que incluían a personas ≥ 18 años en prevención secundaria cardiovascular (cardiopatía isquémica (CI), infarto agudo de miocardio (IAM), ictus, hemorragia cerebral y accidente cerebral transitorio,

insuficiencia renal (IR), insuficiencia cardiaca (IC), arteriopatía periférica, aneurisma disecante de aorta y retinopatía diabética e hipertensiva) y que se encontraban en tratamiento con estatinas.

En cuanto al tipo de estudio, eran elegibles solo los estudios observacionales: estudios transversales, estudios de casos y controles, y estudios de cohortes. Se excluyeron los estudios experimentales, cartas, editoriales, casos clínicos, cualquier tipo de revisión, artículos de opinión, resúmenes, textos de conferencias, protocolos de estudio y estudios no científicos.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Para realizar la búsqueda de los estudios, se emplearon las siguientes bases de datos: Medline, Embase y Scopus. Se incluyeron todos aquellos estudios publicados desde el inicio de la base de datos hasta la fecha de la búsqueda, aceptando todos aquellos idiomas que emplean el alfabeto latino. La búsqueda se realizó el 3 de octubre de 2023 y no se realizaron búsquedas complementarias.

En la estrategia de búsqueda, algunos de los términos empleados fueron: "Treatment Adherence and Compliance", "Medication Adherence", "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors", "Cardiovascular Diseases", "Acute Coronary Syndrome", entre otros, que se combinaron como vocabulario controlado y términos de texto libre. Se utilizaron filtros por tipo de publicación y edad de la población de estudio. El anexo 1 muestra la estrategia de búsqueda empleada para cada base de datos.

Proceso de selección

Los artículos que resultaron de la búsqueda de cada una de las bases de datos fueron exportados a la herramienta Rayyan. Se eliminaron duplicados de forma manual tras la detección automática de duplicados mediante la herramienta Rayyan. Posteriormente, dos investigadores de forma

independiente realizaron una primera ronda de selección revisando títulos y resúmenes. En una segunda ronda de selección, los dos investigadores, de forma independiente, evaluaron la elegibilidad de los estudios incluidos en la primera ronda mediante una revisión de los textos completos. Cabe destacar que, tanto en la primera como en la segunda ronda de selección, en caso de discrepancia se recurrió a un tercer investigador. En los casos en los que no se disponía de acceso a los textos completos, se solicitó a la biblioteca de la Universidad Miguel Hernández y, en caso de no poder ser recuperados, se excluyeron de la revisión.

Recogida de datos

Un único investigador realizó la extracción de datos de los artículos finalmente incluidos en la revisión. Los datos a extraer fueron: autor principal del estudio, año de publicación y lugar en el que se llevó a cabo el estudio; criterios de inclusión y exclusión de la población incluida en el estudio; tamaño muestral del estudio; métodos de medición de la adherencia (nombre, en qué consisten, qué criterios emplean para definir al paciente como adherente o persistente), tipo de estatina de la que miden adherencia, ámbito de estudio; indicadores de validez de los métodos de medición (si corresponde); y, propiedades psicométricas del cuestionario de medición de adherencia (si corresponde).

Riesgo de sesgo (evaluación de calidad)

Se evaluó el riesgo de sesgo de los artículos incluidos empleando las herramientas del Journal Briggs Institute (JBI)¹⁴, que tienen como objetivo evaluar la calidad metodológica de un estudio y determinar el riesgo de sesgo. Basándonos en los resultados de las herramientas, aquellos estudios con un total de respuestas positivas entre 0-50% se categorizaron como calidad pobre.

Dicha evaluación de calidad se llevó a cabo por dos investigadores de forma independiente y, en caso de discrepancia se recurrió a un tercer investigador.

Síntesis y análisis de datos

Se realizó una síntesis descriptiva de las características de los estudios incluidos en la revisión. Además, se realizó una síntesis narrativa para describir los métodos de medición de adherencia y persistencia por separado, tabulando los indicadores de validez de aquellos métodos validados para estatinas y propiedades psicométricas de los cuestionarios usados para medir adherencia a las estatinas. Debido a la falta de estudios que proporcionan indicadores de validez para medir la estatina, no se pudo realizar un metaanálisis.



RESULTADOS

Tras la búsqueda se identificaron un total de 1722 artículos y, tras eliminar duplicados, se evaluaron los títulos y resúmenes de 1461 de ellos. A continuación, se evaluaron a texto completo los 63 estudios incluidos en la primera fase de selección, resultando un total de 39 artículos incluidos en la revisión. La razón principal de exclusión fue el no cumplimiento con los criterios de inclusión de la población. En la Figura 1 se proporciona el diagrama PRISMA que ilustra detalladamente el flujo de los estudios a través del proceso de realización de la RS.

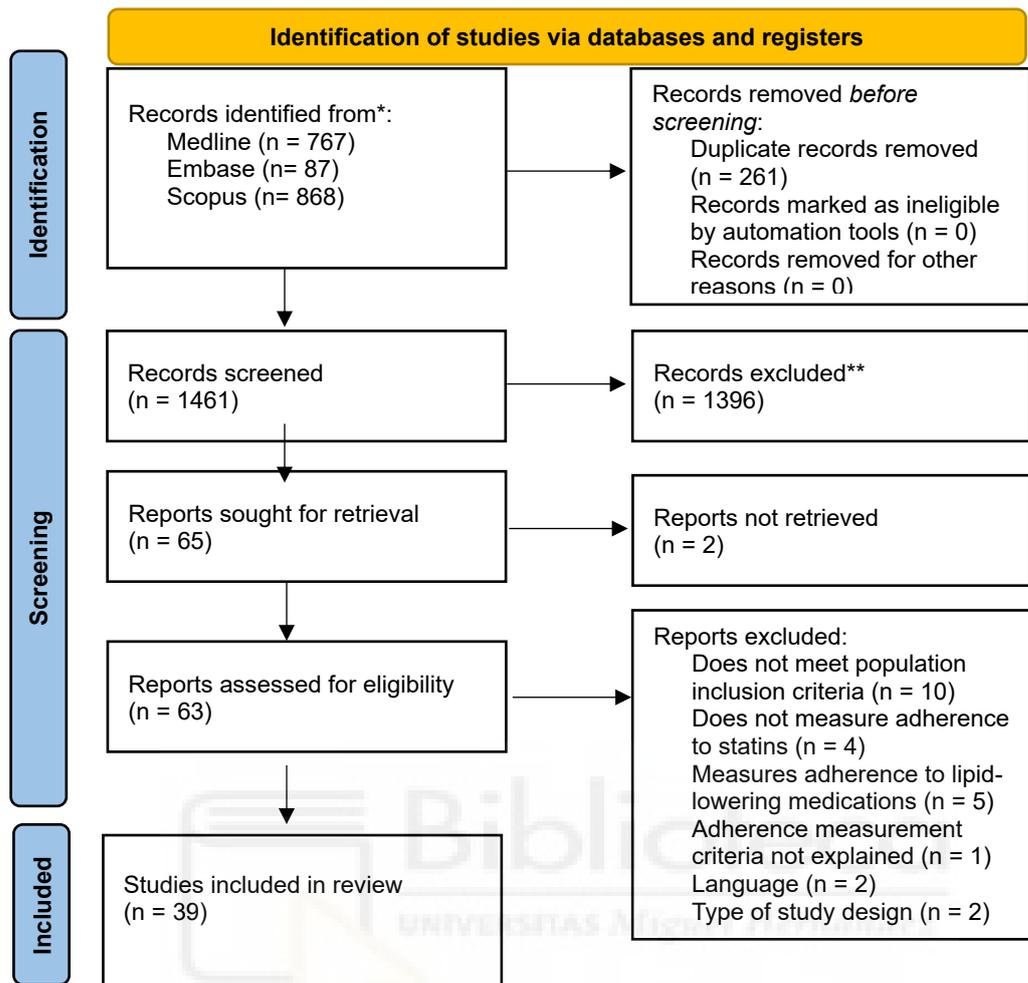


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA. Fuente: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Las características descriptivas generales de los artículos están representadas en la Tabla 1. Los artículos incluidos fueron publicados entre 2002 y 2023. La mayoría se llevaron a cabo en Estados Unidos (n= 12)^{21,28,30,31,34,36,38,39,41-43,48}, seguido de otros países como Canadá (n= 4)^{19,20,32,33}, Taiwan (n= 3)^{26,27,45}, y Reino Unido (n= 3)^{23,25,52}, principalmente. En cuanto al diseño de estudio, el 90% de ellos son estudios de cohortes (n= 35)^{17-23,25-27,29-34,36-46,48-55}, mientras que el 10% restante se trata de estudios transversales (n= 4)^{24,28,35,47}. Los tamaños muestrales de los estudios oscilaron entre 18 pacientes⁴⁷ y 1,987,605 pacientes³⁸. En lo referente al ámbito de aplicación, la mayor parte se han efectuado en un ámbito hospitalario (n= 25)^{17-19,21-23,26,27,29,30,32,33,35-37,39-}

^{42,45,46,49,52,53,55} y, en menor medida en un ámbito ambulatorio (n= 7)^{24,25,34,43,47,48,54}. Por otro lado, una gran proporción de artículos (70%) miden adherencia (n=28)^{17,19,20,22-24,26,28,29,33-43,46-49,52-55}, mientras que en menor frecuencia se presentan estudios que miden persistencia (12,5%) (n= 5)^{21,25,32,44,51} o que miden adherencia junto con persistencia (17,5%) (n=6)^{18,27,30,31,45,50}.

Métodos de medición de adherencia

La información detallada acerca de los métodos de medición de la adherencia, se puede observar en la Tabla 2. Respecto a los estudios que miden adherencia, la mayor parte de ellos emplean la PDC (n= 17)^{19,27,30,33,34,36,38-41,45,46,48,50,52,55} como método de medición, definido como la relación entre el número de días con suministro de estatinas dividido entre el número total de días del periodo de seguimiento. Este método no ha sido validado por ninguno de los estudios y, en todos los casos se ha considerado buena adherencia como una $PDC \geq 80\%$. El segundo método más empleado para medir la adherencia a las estatinas y que tampoco fue validado, ha sido la MPR (n= 10)^{17,20,22,23,26-28,31,37,43}. Este método establece una relación entre el número de comprimidos dispensados de estatinas, dividido por el número de días de seguimiento y, se considera buena adherencia como una $MPR \geq 80\%$. Otro método empleado hasta por tres artículos^{29,35,49} fue la Escala de Adherencia a la Medicación Morisky (MMAS-8) de 8 ítems que fue validado previamente por otros autores, para otro fármaco y en otro ámbito de aplicación²⁹. Cabe destacar otro de los métodos de medición empleados, en este caso un cuestionario (Instrumento de medida de adherencia al tratamiento o MAT adaptado para estatinas) que consta de 7 ítems²⁴, cuyas respuestas se obtienen en una escala Likert de 6 puntos y, cuya consistencia interna ha sido valorada tanto por los mismos autores (α de Crombach=0.66) como por autores previos para otro tipo de fármacos. Además, dicho método fue comparado con otras dos herramientas evaluado la concordancia entre ellos: la Escala Analógica Visual (EVA) de adherencia, que consiste en una línea numerada del 0-100% dividida en 10 intervalos, en los cuales los pacientes

indican el intervalo correspondiente a la adherencia a las estatinas; y el recordatorio de los 7 días, que consiste en una pregunta acerca de la cantidad de días que los pacientes tomaron la estatina en los últimos 7 días. Mencionar también tres estudios^{35,47,54} que emplearon un mismo método de medición directo (cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS)), que permite evaluar la adherencia terapéutica mediante la medición de determinadas estatinas y sus metabolitos en sangre.

Métodos de medición de persistencia

En la Tabla 2 se puede encontrar en detalle la información acerca de los métodos de medición de la persistencia a las estatinas. En términos de persistencia, el método de medición más frecuente fue aquel basado en la prescripción electrónica en el ámbito hospitalario. Este método empleó como medida principal la continuidad en la toma del fármaco en un periodo de seguimiento determinado por cada estudio. Como ejemplo de ello, Allonen J. et al¹⁸, emplearon este método basándose en la continuidad de la toma de estatinas en un periodo de 180 días (punto de corte validado mediante un análisis de sensibilidad por los mismos autores). Otra forma frecuente de medir la persistencia a la toma de estatinas fue la medición de la discontinuidad en un periodo determinado de tiempo ($n=3$)^{27,30,31}, en este caso, tres estudios emplearon este método en periodos de tiempo diferentes (60 días, 30 días y 90 días, respectivamente). Otros estudios emplearon un método de medición basado en los suministros de estatinas²¹, un método basado en el periodo que se tarda en renovar la prescripción de estatinas⁵⁰ y, otro método que se basó en el periodo de tiempo que transcurrió sin prescripción desde el último día cubierto por la toma de estatinas, definiendo la no persistencia como un periodo de al menos de 6 meses (periodo validado mediante un análisis de sensibilidad por los mismos autores)⁵¹. Además, dos estudios emplearon métodos que han sido utilizados también para la medición de la adherencia a estatinas: PDC⁴⁴ y MPR³². En el caso del estudio que empleó

la PDC, se consideró como pacientes muy persistentes aquellos con $PDC \geq 80\%$ y poco persistentes aquellos con $PDC \leq 33\%$. Por su parte, el estudio que empleó la MPR como método de medición de persistencia, consideró como persistentes a los pacientes con $MPR \geq 0.8$. Ninguno de los métodos de medición de persistencia a las estatinas fue validado.

Por último, con respecto a los tipos de estatinas que se miden en los distintos estudios, en la mayoría se aborda cualquier tipo de estatina, destacando por su alta frecuencia atorvastatina y rosuvastatina.

Calidad de los estudios

Las tablas 3 y 4 muestran los resultados de la evaluación de calidad de los estudios transversales y de cohortes, respectivamente. Únicamente un estudio²² fue categorizado con una calidad pobre. Cabe señalar que el posible sesgo de este estudio no repercute en los resultados de la revisión, ya que solo se extrae el método de adherencia usado por los autores y no aportaba indicadores de validez de éstos.

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, no existe una revisión sistemática previa que valore los métodos empleados para medir la adherencia/persistencia a las estatinas en prevención secundaria cardiovascular y valore su validez. Los resultados de esta revisión sistemática muestran que los métodos usados para medir la adherencia a las estatinas en población en prevención secundaria cardiovascular son: métodos indirectos basados en la revisión de registros de prescripción y suministro de las estatinas, destacando la PDC y la MPR; métodos indirectos como el MAT adaptado para estatinas, la EVA de adherencia, la pregunta de los últimos 7 días, la MMAS-8 y la

pregunta de adherencia Gehi et al.; y, métodos directos mediante la medición directa de niveles de estatinas y sus metabolitos en sangre usando la LC-MS/MS. En términos de persistencia, los resultados de esta revisión muestran que los métodos de medición están basados en datos de prescripción. En referencia a los indicadores de validez de los métodos revisados, únicamente un estudio⁴⁷ calculó la sensibilidad y especificidad de la concentración plasmática a la simvastatina y sus metabolitos detectados a través de un método directo (LC-MS/MS) para medir la adherencia terapéutica, demostrando excelentes valores de sensibilidad y especificidad. Por otro lado, se reportó un estudio que analizó la precisión de un método directo para medir la adherencia a atorvastatina y rosuvastatina, el cual mostró buenos indicadores tanto de precisión como de exactitud⁵⁴.

Destacar que los métodos directos, a pesar de presentar buenos indicadores de validez y precisión, no son aplicables a la práctica clínica habitual debido a su elevado consumo de recursos y tiempo (son métodos sofisticados y caros). En cuanto a métodos indirectos, únicamente se estudió la consistencia interna de un cuestionario (MAT adaptado para estatinas)²⁴ mediante el cálculo del alfa de Cronbach, pero no ha sido validado usando un método de referencia. Además, en dicho estudio²⁴ se evaluó el nivel de concordancia, mediante el coeficiente Kappa de Cohen, entre el cuestionario MAT con la EVA y, EVA con el recordatorio de los 7 días. Los resultados mostraron un nivel de concordancia bajo entre MAT y EVA, pero alto entre EVA y el recordatorio de los 7 días.

Basándonos en los resultados obtenidos a partir de la literatura revisada, podemos decir que el concepto de persistencia y adherencia a veces no están bien definidos cuando se utilizan métodos que se basan en registros de medicación y suministros de fármacos. Así los métodos más frecuentemente empleados son el PDC y el MPR y su valoración va a depender de la interpretación de los autores. La dificultad más importante de estos métodos es que no permiten saber si el paciente toma o no la medicación. A pesar de no haber sido reportado en la literatura

revisada, otros estudios señalan el recuento de comprimidos como uno de los métodos validados de referencia en los estudios de investigación¹¹, en esta revisión he de señalar que no se encontró ningún estudio que empleara la técnica MEMS en este tipo de pacientes, método que sí es empleado en ensayos clínicos porque nos permite conocer si el paciente toma o no la medicación. Destacar que, en cuanto a la interpretación de dicho método, la Escuela Canadiense de Epidemiología Clínica recomienda considerar a los pacientes como normocumplidores cuando el recuento de comprimidos se sitúa entre 80-110%; hipocumplidores <80%; e hipercumplidores >110%¹⁵. Mencionar que tanto PDC y MPR justifican buena adherencia con unos valores $\geq 80\%$, basándose en otros estudios similares y en la Escuela Canadiense de Epidemiología Clínica. Otro método de medición muy empleado tanto en la práctica clínica como en el ámbito de investigación es el cuestionario de Morisky de 8 ítems (MMAS-8)¹¹. Se trata de uno de los métodos validados más extendido, empleándose en una gran variedad de patologías crónicas como la diabetes, la dislipemia o la hipertensión. Sin embargo, en esta revisión no se han encontrado estudios que validen este cuestionario en la toma de estatinas en pacientes en prevención secundaria cardiovascular^{10,11}. En España se han investigado las propiedades psicométricas del cuestionario en población diabética, no obteniendo buenos indicadores¹⁶.

Acerca de los métodos directos, además de la determinación del fármaco y sus metabolitos en sangre, existen otros métodos como la determinación de marcadores biológicos o la terapia directamente observada. En esta revisión, únicamente se han encontrado estudios que midan los niveles de estatinas y sus metabolitos en sangre. A día de hoy, no ha sido estudiado ningún marcador biológico que permita evaluar la adherencia y persistencia a las estatinas. Tampoco se han obtenido resultados acerca de la terapia directamente observada en la medición de adherencia y persistencia a estatinas.

Mencionar también algunos aspectos a señalar, como es la gran variabilidad del tamaño muestral y de los métodos indirectos a la hora de medir la adherencia a las estatinas. La escasa

presencia de estudios transversales que midan indicadores de validez de métodos de medición (la mayoría los diseños son de cohortes), así como la existencia de un mayor porcentaje de estudios que emplean dichos métodos en el ámbito hospitalario en lugar del ámbito ambulatorio, siendo la enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular isquémico las patologías más estudiadas. En la valoración de los diseños, al analizar las cohortes, cuando el método indirecto se fundamenta en análisis de registros de medicación, suelen ser retrospectivas y cuando se valora la relación entre adherencia con variables que implican seguimiento, como la mortalidad, suelen ser prospectivas.

Esta revisión sistemática, presenta algunas limitaciones. En primer lugar, se excluyeron aquellos idiomas que no emplearan el alfabeto latino, lo que no supuso una gran limitación, dado que la mayoría de estudios revisados emplearon el inglés como idioma. Además, en la búsqueda se emplearon tres bases de datos y no se tuvo en cuenta la literatura gris o artículos presentes en otras bases de datos distintas. Otra limitación de esta revisión es que se excluyeron los estudios experimentales que miden la adherencia/persistencia a las estatinas debido a la gran cantidad existente que dificultaba la selección y, consideramos que no aportaban ningún método novedoso ni tampoco indicadores de validez, ya que su objetivo primario no se centra en medir adherencia, sino en comparar intervenciones, siendo la adherencia un objetivo secundario para valorar la eficacia. Por último, mencionar que, a pesar de una selección amplia de artículos desde la creación de las distintas bases de datos hasta el año 2023, se ve necesaria la actualización periódica de la revisión, con el fin de incluir nuevos artículos publicados con el paso del tiempo.

En vistas a la escasez de métodos de medición de adherencia para estatinas en prevención secundaria cardiovascular que hayan sido validados, es necesario desarrollar un método que pueda aplicarse en práctica clínica, que tenga en cuenta la perspectiva de género y que pueda compararse con un con un gold standard, que en este caso es el método directo. Por esta razón, en el Departamento de Medicina Clínica, ya se está validando un método sencillo para medir la

adherencia a las estatinas en pacientes con cardiopatía isquémica, teniendo en cuenta la perspectiva de género.

CONCLUSIONES

Con respecto al objetivo principal, en la mayoría de los estudios consultados se valoran en tres de cada cuatro la adherencia y/o persistencia al tratamiento mayoritariamente con métodos indirectos. Así por cada cuatro métodos utilizados en las publicaciones científicas revisadas, casi la mitad utilizan la PDC, en uno la MPR y en el otro se utilizan el resto de métodos indirectos y directos. Respecto a la adherencia, el método más empleado fue la PDC y, en la persistencia el método basado en la prescripción electrónica. Con respecto a los objetivos secundarios, la mayoría de los métodos utilizados no están ni validados ni analizada la precisión ni valorada la consistencia del método. Y, de los dos estudios que sí lo hicieron se correspondieron con métodos directos, obteniendo excelentes resultados en la validez y resultados parciales en la precisión y consistencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bansilal S, Castellano JM, Fuster V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2015 Dec;201 Suppl 1:S1-7. doi: 10.1016/S0167-5273(15)31026-3. PMID: 26747389.
2. Perel P, Avezum A, Huffman M, Pais P, Rodgers A, Vedanthan R, Wood D, Yusuf S. Reducing Premature Cardiovascular Morbidity and Mortality in People With Atherosclerotic Vascular Disease: The World Heart Federation Roadmap for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Glob Heart.* 2015 Jun;10(2):99-110. doi: 10.1016/j.gheart.2015.04.003. Erratum in:

- Glob Heart. 2015 Sep;10(3):225. Vedanthan, Raj [corrected to Vedanthan, Rajesh]. PMID: 26213297.
3. Laranjo L, Lanas F, Sun MC, Chen DA, Hynes L, Imran TF, et al.. World Heart Federation Roadmap for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: 2023 Update. Global Heart. 2024;19(1):8. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.1278>
 4. Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. Curr Cardiol Rev. 2018;14(3):153-163. doi: 10.2174/1573403X14666180222102312. PMID: 29473518; PMCID: PMC6131408.
 5. Mangoni AA, Jackson SH. The implications of a growing evidence base for drug use in elderly patients. Part 1. Statins for primary and secondary cardiovascular prevention. Br J Clin Pharmacol. 2006 May;61(5):494-501. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02609.x. PMID: 16669841; PMCID: PMC1885067.
 6. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, Gibbons RJ, Grundy SM, Hiratzka LF, Jones DW, Lloyd-Jones DM, Minissian M, Mosca L, Peterson ED, Sacco RL, Spertus J, Stein JH, Taubert KA; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2011 Nov 29;124(22):2458-73. doi: 10.1161/CIR.0b013e318235eb4d. Epub 2011 Nov 3. Erratum in: Circulation. 2015 Apr 14;131(15):e408. PMID: 22052934.
 7. Sirtori CR. The pharmacology of statins. Pharmacol Res. 2014 Oct;88:3-11. doi: 10.1016/j.phrs.2014.03.002. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24657242.

8. Ramos PM. Del concepto de estatinas de alta potencia a Los Efectos Extralipídicos de las estatinas. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2015;15:22–7. doi:10.1016/s1131-3587(15)70121-4
9. Sabaté E. Setting the scene. In: *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*. Geneva: World Health Organization; 2003. p. 1–11.
10. Pagès-Puigdemont N., Valverde-Merino M.I. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm.* 2018 Sep; 59 (3): 163-172. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942018000300163&lng=es. Epub 19-Oct-2020. <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v59i3.7387>.
11. Orozco-Beltrán D, Carratalá-Munuera C, Gil-Guillén V. Mejorar la adherencia: una de las acciones más eficientes para aumentar la supervivencia de los pacientes en prevención secundaria. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2015;15(E):12-18. doi:10.1016/s1131-3587(16)30004-8
12. Salvador-Carulla L, Melgarejo-Ochoa M. Cumplimiento terapéutico: El gran reto de la medicina del siglo XXI. Barcelona: *Ars Medica*;2002; p.61.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71.
14. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, Holly C, Kahlil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an Umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):132-40.
15. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tungwell P. Ayudar a los pacientes a cumplir los tratamientos. In: *Epidemiología Clínica. Ciencia básica para la Medicina Clínica*. 2nd ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana SA; 1994; p.249-278.

16. Martinez-Perez P, Orozco-Beltrán D, Pomares-Gomez F, Hernández-Rizo JL, Borrás-Gallen A, Gil-Guillen VF, Quesada JA, Lopez-Pineda A, Carratala-Munuera C. Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in type 2 diabetes patients in Spain. *Aten Primaria*. 2021 Feb;53(2):101942. doi: 10.1016/j.aprim.2020.09.007. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33508739; PMCID: PMC7844132.
17. Ali M, Kerr AJ, Lee M, Chan DZL. What is the Statin Possession Ratio Cut-Off Which Identifies Those at Increased Risk Following Acute Coronary Syndrome (ANZACS-QI 68)? *Heart Lung Circ*. 2023 Apr;32(4):487-496. doi: 10.1016/j.hlc.2022.11.012. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36641263.
18. Allonen J, Nieminen MS, Lokki M, Parkkonen O, Vaara S, Perola M, Hiekkalinna T, Strandberg TE, Sinisalo J. Mortality rate increases steeply with nonadherence to statin therapy in patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2012 Nov;35(11):E22-7. doi: 10.1002/clc.22056. Epub 2012 Sep 7. PMID: 22961648; PMCID: PMC6652510.
19. Alsabbagh MW, Eurich D, Lix LM, Wilson TW, Blackburn DF. Does the association between adherence to statin medications and mortality depend on measurement approach? A retrospective cohort study. *BMC Med Res Methodol*. 2017 Apr 20;17(1):66. doi: 10.1186/s12874-017-0339-z. PMID: 28427340; PMCID: PMC5397806.
20. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW. Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. *Pharmacotherapy*. 2005 Aug;25(8):1035-43. doi: 10.1592/phco.2005.25.8.1035. PMID: 16207093.
21. Booth JN 3rd, Colantonio LD, Chen L, Rosenson RS, Monda KL, Safford MM, Kilgore ML, Brown TM, Taylor B, Dent R, Muntner P, Levitan EB. Statin Discontinuation, Reinitiation, and Persistence Patterns Among Medicare Beneficiaries After Myocardial Infarction: A Cohort Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017 Oct;10(10):e003626. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003626. PMID: 29021332.

22. Brogaard HV, Køhn MG, Berget OS, Hansen HS, Gerke O, Mickley H, Diederichsen AC. Significant improvement in statin adherence and cholesterol levels after acute myocardial infarction. *Dan Med J*. 2012 Sep;59(9):A4509. PMID: 22951203.
23. Brown R, Lewsey J, Wild S, Logue J, Welsh P. Associations of statin adherence and lipid targets with adverse outcomes in myocardial infarction survivors: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2021 Sep 27;11(9):e054893. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054893. PMID: 34580105; PMCID: PMC8477332.
24. Camila de Souza Groia Veloso R, Cruzeiro MGM, Dias BM, Reis AMM. Assessment of adherence to statin therapy in patients with coronary artery disease: comparison of three self-reporting measures. *Eur J Hosp Pharm*. 2023 Jan;30(1):24-28. doi: 10.1136/ejhpharm-2021-002725. Epub 2021 May 24. PMID: 34031152; PMCID: PMC9811568.
25. Carey IM, DeWilde S, Shah SM, Harris T, Whincup PH, Cook DG. Statin use after first myocardial infarction in UK men and women from 1997 to 2006: Who started and who continued treatment? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 May;22(5):400-8. doi: 10.1016/j.numecd.2010.09.010. Epub 2010 Dec 30. PMID: 21194912.
26. Chen PS, Cheng CL, Kao Yang YH, Li YH. Statin Adherence After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack Is Associated With Clinical Outcome. *Circ J*. 2016;80(3):731-7. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0753. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26742588.
27. Chen ST, Huang ST, Shau WY, Lai CL, Li JZ, Fung S, Tse VC, Lai MS. Long-term statin adherence in patients after hospital discharge for new onset of atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study of real world prescriptions in Taiwan. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Mar 15;19(1):62. doi: 10.1186/s12872-019-1032-4. PMID: 30876393; PMCID: PMC6420763.

28. Chi MD, Vansomphone SS, Liu IL, Cheetham C, Green KR, Scott RD, Reynolds K. Adherence to statins and LDL-cholesterol goal attainment. *Am J Manag Care*. 2014 Apr 1;20(4):e105-12. PMID: 24884955.
29. Chung PW, Yoon BW, Lee YB, Shin BS, Kim HY, Park JH, Kim BK, Yoo BG, Shin WC, Kim EG, Do JK, Park KP, Jung Y, Seo WK, Han MK, Kim J, Kim Y, Bang OY, Hwang YH, Cha JH, Kim YJ. Medication Adherence of Statin Users after Acute Ischemic Stroke. *Eur Neurol*. 2018;80(1-2):106-114. doi: 10.1159/000493530. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30347393.
30. Colantonio LD, Huang L, Monda KL, Bittner V, Serban MC, Taylor B, Brown TM, Glasser SP, Muntner P, Rosenson RS. Adherence to High-Intensity Statins Following a Myocardial Infarction Hospitalization Among Medicare Beneficiaries. *JAMA Cardiol*. 2017 Aug 1;2(8):890-895. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0911. PMID: 28423147; PMCID: PMC5815081.
31. Cooke CE, Bresette JL, Khanna R. Statin use in American Indians and Alaska Natives with coronary artery disease. *Am J Health Syst Pharm*. 2006 Sep 15;63(18):1717-22. doi: 10.2146/ajhp050517. PMID: 16960255.
32. Hudson M, Rahme E, Richard H, Pilote L. Comparison of measures of medication persistency using a prescription drug database. *Am Heart J*. 2007 Jan;153(1):59-65. doi: 10.1016/j.ahj.2006.10.018. PMID: 17174638.
33. Huynh T, Lecca P, Montigny M, Gagnon R, Eisenberg MJ, Lauzon C, Mansour S, Rinfret S, Afilalo M, Nguyen M, Kouz S, Dery JP, Harvey R, Schampaert E, Tardif JC. Ten-Year Statin Adherence in Survivors of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2018 Nov 6;25(2):e63-e77. doi: 10.22374/1710-6222.25.2.5. PMID: 30725543.
34. Jia X, Al Rifai M, Ramsey DJ, Ahmed ST, Akeroyd JM, Nambi V, Ballantyne CM, Petersen LA, Stone NJ, Virani SS. Association Between Lipid Testing and Statin Adherence in the Veterans

- Affairs Health System. *Am J Med.* 2019 Sep;132(9):e693-e700. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.04.002. Epub 2019 May 17. PMID: 31103643.
35. Kristiansen O, Sverre E, Peersen K, Fagerland MW, Gjertsen E, Gullestad L, Perk J, Dammen T, Husebye E, Vethe NT, Munkhaugen J. The relationship between directly measured statin adherence, self-reported adherence measures and cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2021 Nov;336:23-29. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.020. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34610521.
36. Kulik A, Shrank WH, Levin R, Choudhry NK. Adherence to statin therapy in elderly patients after hospitalization for coronary revascularization. *Am J Cardiol.* 2011 May 15;107(10):1409-14. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.013. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21414595.
37. Liao YB, Lee M, Poppe KK, Kerr AJ, Stewart RAH. A Risk Model to Predict Statin Non-Adherence Following an Acute Coronary Syndrome. *Heart Lung Circ.* 2023 May;32(5):612-618. doi: 10.1016/j.hlc.2023.01.015. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36933980.
38. Lip GYH, Genaidy A, Jones B, Tran G, Estes C, Sloop S. Medication non-adherence patterns and profiles for patients with incident myocardial infarction: Observations from a large multi-morbid US population. *Eur J Clin Invest.* 2023 Jun;53(6):e13968. doi: 10.1111/eci.13968. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36789887.
39. McGinnis BD, Olson KL, Delate TM, Stolcpart RS. Statin adherence and mortality in patients enrolled in a secondary prevention program. *Am J Manag Care.* 2009 Oct;15(10):689-95. PMID: 19845421.
40. Padilla López A. Statin adherence and health outcomes after st-elevation myocardial infarction: 1-year follow-up study. *Rev Clin Esp (Barc).* 2021 Jun-Jul;221(6):331-340. doi: 10.1016/j.rceng.2020.04.012. Epub 2021 Apr 25. PMID: 34059230.

41. Phan DQ, Duan L, Lam B, Hekimian A, Wee D, Zadegan R, Lee MS. Statin Adherence and Mortality in Patients Aged 80 Years and Older After Acute Myocardial Infarction. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Oct;67(10):2045-2049. doi: 10.1111/jgs.16037. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31206603.
42. Rana JS, Virani SS, Moffet HH, Liu JY, Coghlan LA, Vasadia J, Ballantyne CM, Karter AJ. Association of Low-Density Lipoprotein Testing After an Atherosclerotic Cardiovascular Event with Subsequent Statin Adherence and Intensification. *Am J Med*. 2022 May;135(5):603-606. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.11.011. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34861203; PMCID: PMC9081243.
43. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association of Statin Adherence With Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2019 Mar 1;4(3):206-213. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4936. PMID: 30758506; PMCID: PMC6439552.
44. Shalev V, Goldshtein I, Halpern Y, Chodick G. Association between persistence with statin therapy and reduction in low-density lipoprotein cholesterol level: analysis of real-life data from community settings. *Pharmacotherapy*. 2014 Jan;34(1):1-8. doi: 10.1002/phar.1326. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23836549.
45. Shau WY, Lai CL, Huang ST, Chen ST, Li JZ, Fung S, Tse VC, Lai MS. Statin adherence and persistence on secondary prevention of cardiovascular disease in Taiwan. *Heart Asia*. 2019 Sep 2;11(2):e011176. doi: 10.1136/heartasia-2018-011176. PMID: 31565075; PMCID: PMC6743447.
46. Sjölander M, Eriksson M, Glader EL. Inequalities in medication adherence to statin treatment after stroke: A nationwide observational study. *Eur Stroke J*. 2016 Jun;1(2):101-107. doi: 10.1177/2396987316646026. Epub 2016 Apr 21. PMID: 31008271; PMCID: PMC6301226.

47. Vethe NT, Husebye E, Andersen AM, Bergan S, Kristiansen O, Fagerland MW, Munkhaugen J. Monitoring Simvastatin Adherence in Patients With Coronary Heart Disease: A Proof-of-Concept Study Based on Pharmacokinetic Measurements in Blood Plasma. *Ther Drug Monit.* 2022 Aug 1;44(4):558-567. doi: 10.1097/FTD.0000000000000992. PMID: 35482468.
48. Virani SS, Woodard LD, Akeroyd JM, Ramsey DJ, Ballantyne CM, Petersen LA. Is high-intensity statin therapy associated with lower statin adherence compared with low- to moderate-intensity statin therapy? Implications of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines. *Clin Cardiol.* 2014 Nov;37(11):653-9. doi: 10.1002/clc.22343. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25324147; PMCID: PMC6649436.
49. Vitturi BK, Gagliardi RJ. The influence of statin withdrawal and adherence on stroke outcomes. *Neurol Sci.* 2021 Jun;42(6):2317-2323. doi: 10.1007/s10072-020-04790-y. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33037514.
50. Wake M, Oh A, Onishi Y, Guelfucci F, Shimasaki Y, Teramoto T. Adherence and persistence to hyperlipidemia medications in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and those with diabetes mellitus based on administrative claims data in Japan. *Atherosclerosis.* 2019 Mar;282:19-28. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.026. Epub 2018 Dec 29. PMID: 30669019.
51. Wawruch M, Zatko D, Wimmer G Jr, Luha J, Wimmerova S, Matalova P, Kukumberg P, Murin J, Tesar T, Havelkova B, Shah R. Age-Related Differences in Non-Persistence with Statin Treatment in Patients after a Transient Ischaemic Attack. *Clin Drug Investig.* 2017 Nov;37(11):1047-1054. doi: 10.1007/s40261-017-0559-3. PMID: 28791591.
52. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart.* 2002 Sep;88(3):229-33. doi: 10.1136/heart.88.3.229. PMID: 12181210; PMCID: PMC1767352.

53. Xie G, Sun Y, Myint PK, Patel A, Yang X, Li M, Li X, Wu T, Li S, Gao R, Wu Y. Six-month adherence to Statin use and subsequent risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients discharged with acute coronary syndromes. *Lipids Health Dis.* 2017 Aug 15;16(1):155. doi: 10.1186/s12944-017-0544-0. PMID: 28810873; PMCID: PMC5558746.
54. Yaglioglu H, Eryavuz Onmaz D, Abusoglu S, Erdem K, Sivrikaya A, Abusoglu G, Unlu A. New steps in acute coronary syndrome and antihyperlipidemic treatment: Determination of statins and metabolites by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 2022 Aug;36(8):e5390. doi: 10.1002/bmc.5390. Epub 2022 May 8. PMID: 35487588.
55. Yu G, Zhang Y, Wang Y, Chang G, Tao H, Zhang D. Factors that contribute to poor adherence to statin therapy in coronary heart disease patients from Chongqing and measures to improve their therapeutic outcomes. *Genes Dis.* 2018 Feb 13;5(4):335-341. doi: 10.1016/j.gendis.2018.01.001. PMID: 30591935; PMCID: PMC6303681.

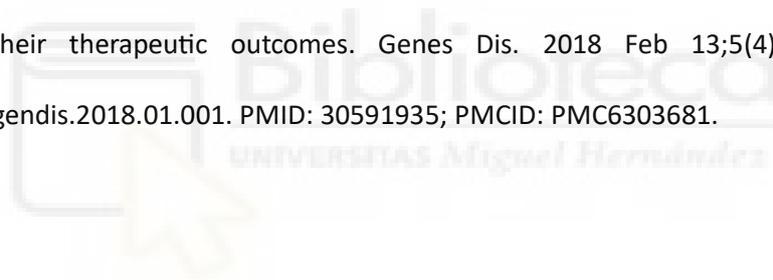


Tabla 1. Características descriptivas generales de los estudios incluidos en la revisión (n=39).

Primer autor y año de publicación	Localización	Diseño del estudio	Población de estudio	Ámbito del estudio	¿Adherencia o persistencia?	Tamaño muestral
Ali M, 2023 ¹⁷	Nueva Zelanda	Estudio de cohortes	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes de 35 a 84 años, inscritos en el registro ANZACS-QI con diagnóstico confirmado de SCA tratados mediante angiografía coronaria, dados de alta entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018.</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - No residentes en Nueva Zelanda. - Pacientes a quienes no se les recetó una estatina al momento del alta. - Pacientes que fallecieron antes de 1 año de seguimiento. 	Ámbito hospitalario	Adherencia	N=30,452 pacientes

Allonen J, 2012 ¹⁸	Finlandia	Estudio de cohortes	<p align="center"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes con SCA (definido como un episodio de dolor torácico típico por isquemia y >50% de estenosis en ≥ 1 arteria coronaria) que fueron asignados para angiografía coronaria en el Hospital Central de la Universidad de Helsinki entre marzo de 2006 y marzo de 2008.</p> <p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p align="center">-</p>	Ámbito hospitalario	Adherencia y persistencia	N=2,091 pacientes
-------------------------------	-----------	---------------------	--	---------------------	---------------------------	-------------------



Alsabbagh W, 2017 ¹⁹	Canadá	Estudio de cohortes	<p style="text-align: center;"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes de al menos 30 años de edad que recibieron al menos una dispensación de una estatina dentro de los 90 días del alta hospitalaria y para quienes el diagnóstico responsable/principal en el registro hospitalario fue Síndrome Coronario Agudo (SCA) (incluyendo infarto de miocardio (IM) y angina inestable (AI)). Se retuvieron todos los individuos que cumplieron con los criterios de inclusión de la cohorte entre el 1 de enero de 1994 y el 31 de diciembre de 2008.</p> <p style="text-align: center;"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes que se sometieron a un procedimiento de revascularización sin un diagnóstico de IM o AI, no pudieron ser seguidos durante al menos 102 días o recibieron algún medicamento con estatinas dentro de los 365 días anteriores a la hospitalización índice.</p>	Ámbito hospitalario	Adherencia	N=9,051 pacientes
---------------------------------	--------	---------------------	--	---------------------	------------	-------------------

Blackburn DF, 2005 ²⁰	Canadá	Estudio de cohortes	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes entre 30-70 años que recibieron una nueva prescripción de una estatina entre el 1 de enero de 1994 y el 31 de diciembre de 2001, dentro del año posterior a su primer evento cardiovascular y, estaban registrados en Saskatchewan Health al menos 5 años antes del primer evento cardiovascular.</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - En los 5 años anteriores a la primera prescripción de estatinas: diagnóstico VIH, prescripción de cualquier medicamento antirretroviral, trasplante de órganos sólidos, prescripción de un medicamento para trasplante (ciclosporina, micofenolato de mofetilo, sirolimus, tacrolimus), un accidente cerebrovascular de cualquier tipo o prescripción de un agente hipolipemiante sin estatinas. - Evento cardiovascular en los 10 meses posteriores a recibir la primera prescripción de estatinas. 	Ámbito ambulatorio y/o hospitalario	Adherencia	N=1,221 pacientes
Booth JN, 2017 ²¹	Estados Unidos	Estudio de cohortes	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes ≥ 66 años y ≤ 110 años, con una hospitalización por IM entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2012, que tenían pago por servicio y cobertura de farmacia de Medicare (en el momento del evento desde 365 días antes de la fecha de admisión a la hospitalización de MI hasta 730 días después del alta hospitalaria), que tomaran una estatina en los 30 días posteriores al alta.</p>	Ámbito hospitalario	Persistencia	N=158,795 pacientes

			<p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - No residentes en Estados Unidos - Pacientes con cuidados paliativos - Atención en un centro de enfermería especializada. 			
Brogaard HV, 2012 ²²	Dinamarca	Estudio de cohortes	<p align="center"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes dados de alta con diagnóstico de IAM del Departamento de Cardiología del Hospital Universitario de Odense, durante el período de 2003 a 2008.</p> <p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Muerte dentro de los 90 días posteriores al alta - Residencia fuera de la Región de Fionia. 	Ámbito hospitalario	Adherencia	N=474 pacientes



Brown R, 2021 ²³	Reino Unido	Estudio de cohortes	<p align="center"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes ≥ 18 años que experimentaron un ingreso hospitalario por infarto de miocardio (IM) no mortal entre enero de 2009 y julio de 2014.</p> <p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes < 18 años. - Pacientes que residían fuera de la región (Servicio Nacional de Salud (NHS) Greater Glasgow and Clyde (GGC), una región del NHS del Reino Unido en el oeste de Escocia). - Pacientes que sólo experimentaron IM mortales. - Pacientes con adherencia a las estatinas $> 200\%$. - Pacientes a los que les faltaba un índice de privación socioeconómica. 	Ámbito hospitalario	Adherencia	N=11,031 pacientes
Camila de Souza Groia Veloso R, 2021 ²⁴	Brasil	Estudio transversal	<p align="center"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes ≥ 18 años, con diagnóstico de enfermedad coronaria (definida como presencia de estenosis $\geq 50\%$ del diámetro de una o más arterias coronarias identificadas mediante cateterismo o diagnóstico de infarto agudo de miocardio), prescripción de estatinas y uso de estatinas durante al menos 30 días.</p> <p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p align="center">-</p>	Ámbito ambulatorio multidisciplinario de cardiología de un hospital universitario del sudeste de Brasil.	Adherencia	N=148 pacientes

Carey 2012 ²⁵	IM,	Reino Unido	Estudio de cohortes	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes entre 30-84 años con un código de diagnóstico para un primer IM entre 1997 y 2006.</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p>-</p>	Ámbito ambulatorio	Persistencia	N=10,138 pacientes
Chen 2016 ²⁶	PS,	Taiwan	Estudio de cohortes	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes ≥ 18 años que ingresaron en el hospital por accidente cerebrovascular isquémico o AIT entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2005.</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes ingresados en el hospital con el diagnóstico de ACV isquémico o AIT dentro del año anterior al ingreso inicial - Pacientes que recibieron tratamiento con estatinas dentro de los 90 días anteriores al ingreso inicial - Pacientes con información de registro incompleta. - Pacientes que no tenían datos de seguimiento disponibles después del alta. - Pacientes que no tenían datos disponibles para calcular el índice de posesión de medicamentos (MPR) - Pacientes que no recibieron una nueva terapia con estatinas durante la hospitalización o dentro de los 3 meses posteriores al alta. 	Ámbito hospitalario	Adherencia	N=15,408 pacientes

Chen ST, 2019 ²⁷	Taiwan	Estudio de cohortes	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes de entre 20-100 años que iniciaron el tratamiento con estatinas dentro de los 90 días posteriores al alta de la hospitalización por un nuevo episodio de ASCVD (incluyendo: infarto agudo de miocardio, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular isquémico) entre 2006 y 2012.</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p>-</p>	Ámbito hospitalario	Adherencia y persistencia	N=169,624 pacientes
Chi MD, 2014 ²⁸	Estados Unidos	Estudio transversal	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes ≥ 18 años, miembros del registro CAD de KPSC (a partir de 27 de mayo de 2010), con 12 meses de inscripción previa continua y que habían recibido al menos 2 prescripciones de estatinas (simvastatina o una combinación de simvastatina y ezetimiba) y tenían al menos 1 resultado de LDL-C en este período de tiempo.</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p>Se excluyeron los pacientes con: rabdomiólisis, CK > 10.000 UI/L, alergia o intolerancia a las estatinas y aquellos que no eran miembros del registro de forma continua o sin beneficios de medicamentos entre mayo de 2009 y mayo de 2010.</p>	Ámbito ambulatorio y hospitalario.	Adherencia	N=67,100 pacientes

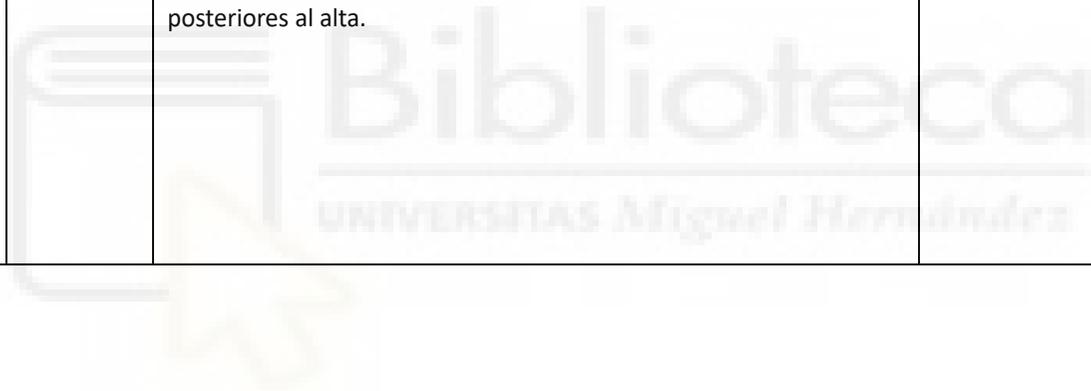
Chung PW, 2018 ²⁹	Corea del Sur	Estudio de cohortes	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes ≥ 20 años ingresados con un diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico agudo o ataque isquémico transitorio (AIT) dentro de los 7 días posteriores al inicio de los síntomas y, a los que se le habían recetado estatinas al alta.</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que participaban en otro ensayo clínico. - Pacientes con condiciones de salud graves o inestables. - Pacientes no considerados aptos para participar, basado en la discreción de los médicos. 	Ámbito hospitalario	Adherencia	N=991 pacientes
Colantonio LD, 2017 ³⁰	Estados Unidos	Estudio de cohortes	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes ≥ 66 años, con una hospitalización por Infarto de Miocardio (IM) entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2012, cuyo suministro inicial de estatina dentro de los 30 días posteriores al alta hospitalaria fue para una dosis de alta intensidad</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Se excluyeron a pacientes más jóvenes. - Se excluyó también a los pacientes cuyo suministro inicial de estatinas fue simvastatina, 80 mg. 	Ámbito hospitalario	Adherencia y persistencia	N= 57,888 pacientes

Cooke 2006 ³¹	CE,	Estados Unidos	Estudio de cohortes	<p align="center"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes (hospitalizados o ambulatorios) con diagnóstico de enfermedad arterial coronaria (se incluyeron: Infarto agudo de miocardio, angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio previo, angina de pecho, otras cardiopatías isquémicas crónicas y angioplastia coronaria transluminal percutánea).</p> <p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p>- Pacientes <18 años</p>	Ámbito ambulatorio y hospitalario	Adherencia y persistencia	N=2,095 pacientes
Hudson 2006 ³²	M,	Canadá	Estudio de cohortes	<p align="center"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes dados de alta con un diagnóstico primario de infarto agudo de miocardio (IAM) entre el 1 de abril de 1999 y el 31 de marzo de 2004, y asegurados por el plan provincial de medicamentos durante todo el período de seguimiento.</p> <p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p>- Pacientes que murieron en el curso de su ingreso por IAM - Pacientes que fueron dados de alta a una institución de atención a largo plazo, un centro de rehabilitación u otra provincia después de su IAM - Pacientes que tuvieron una hospitalización por un IAM en el año anterior.</p>	Ámbito hospitalario	Persistencia	N= 20,239 pacientes

Huynh T, 2018 ³³	Canadá	Estudio de cohortes	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes que padecieron un SCACEST; cuya información de salud pudo recuperarse de los conjuntos de datos administrativos provinciales entre el 1 de abril de 2003 y el 31 de marzo de 2013; que recibieron al menos 1 dosis de estatina entre el SCACEST y el 31 de marzo de 2013; y que presentaban cobertura de medicamentos por parte del RAMQ (Régie de l'Assurance Maladie du Québec).</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p>-</p>	Ámbito hospitalario	Adherencia	N=524 pacientes
Jia X, 2019 ³⁴	Estados Unidos	Estudio de cohortes	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (definida como presencia de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica o enfermedad arterial periférica), con al menos 1 visita de atención primaria en el sistema de atención médica de VA (veterans affairs) del 1 de octubre de 2013 al 30 de septiembre de 2014.</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p>-</p>	Ámbito ambulatorio	Adherencia	N=813,887 pacientes
Kristiansen O, 2021 ³⁵	Noruega	Estudio transversal	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>- Participantes del estudio NOR-COR en 2014-2015 (pacientes entre 18-80 años sometidos a un primer evento coronario o recurrente de</p>	Ámbito hospitalario	Adherencia	N=373 pacientes

		(cross-sectional study)	<p>2011 a 2014 en dos hospitales noruegos) y tener muestras de sangre almacenadas.</p> <p>- Se les prescribieron atorvastatina en el evento índice y no hubo información sobre cambios en el tratamiento con estatinas por parte de un médico entre el evento índice y participación en el estudio.</p> <p style="text-align: center;"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p style="text-align: center;">-</p>			
Kulik A, 2011 ³⁶	Estados Unidos	Estudio de cohortes	<p style="text-align: center;"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes que fueron dados de alta vivos del hospital después del ingreso por enfermedad coronaria activa desde el 1 de enero de 1995 hasta el 31 de diciembre de 2004, incluyendo aquellos que fueron tratados mediante: terapia médica; intervención coronaria percutánea (ICP); o bypass coronario (CABG).</p> <p style="text-align: center;"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p style="text-align: center;">-</p>	Ámbito hospitalario	Adherencia	N= 13,130 pacientes

Liao YB , 2023 ³⁷	Nueva Zelanda	Estudio de cohortes	<p align="center"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes ingresados en hospitales de Nueva Zelanda con un Síndrome Coronario Agudo (SCA), tratados con una estrategia invasiva y registrados en el registro del All New Zealand Acute Coronary Syndrome Quality Improvement program (ANZACS-QI) entre Diciembre de 2013 y Noviembre de 2017; y, a los que se les recetó una estatina al alta.</p> <p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - No residentes de Nueva Zelanda. - Pacientes a los que no se les recetó una estatina al alta. - Pacientes que fallecieron dentro de los primeros 6 meses posteriores al alta. 	Ámbito hospitalario	Adherencia	N= 19,942 pacientes
------------------------------	---------------	---------------------	--	---------------------	------------	---------------------



Lip GYH, 2023 ³⁸	Estados Unidos	Estudio de cohortes	<p style="text-align: center;"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes entre 18-90 años, pertenecientes a alguno de los 3 planes de salud (Commercial, Medicare y Medicaid) entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2021.</p> <p>Además, deben presentar al menos 42 meses de inscripción continua en los planes de salud y, deben estar registrados en la base de datos médica con al menos un reclamo en el sistema.</p> <p>Sub-cohorte con Infarto de Miocardio (IM) (reclamo médico con un código IM CIE 10).</p> <p style="text-align: center;"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p style="text-align: center;">-</p>	No se especifica	Adherencia	<p>N=1,987,605 pacientes</p> <p><u>Sub-cohorte con IM:</u> 31,029 pacientes</p> <p><u>Sub-cohorte sin IM:</u> 1,956,576 pacientes</p>
-----------------------------	----------------	---------------------	--	------------------	------------	---



<p>McGinnis BD, 2009³⁹</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>Estudio de cohortes</p>	<p style="text-align: center;"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes con evento coronario incidente (IAM, cirugía de revascularización miocárdica (CABG o bypass coronario) o revascularización coronaria percutánea (ICP)) entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2005; inscritos en el CPCRS (Clinical Pharmacy Cardiac Risk Service); e inició el tratamiento con estatinas dentro de los 90 días posteriores al evento coronario. Además, debían haber sido miembros continuos de KPCO (Kaiser Permanente Colorado) durante todo el período de evaluación del estudio.</p> <p style="text-align: center;"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes >80 años en el momento del evento coronario. - Pacientes que murieron dentro de los 30 días posteriores al evento coronario. - Pacientes que estaban recibiendo tratamiento con estatinas dentro del año anterior al evento coronario. 	<p>Ámbito hospitalario</p>	<p>Adherencia</p>	<p>N=2,201 pacientes</p>
---------------------------------------	-----------------------	----------------------------	---	----------------------------	-------------------	--------------------------

Padilla López A, 2021 ⁴⁰	España	Estudio de cohortes	<p style="text-align: center;"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes >18 años que presentaron un primer episodio de SCACEST asociado con la presencia de aterosclerosis como principio de admisión del diagnóstico; que fueron dados de alta (vivos) entre Enero de 2008 y Diciembre de 2013 en el hospital de referencia; y que tenían una prescripción activa de estatinas durante el primer año siguiente al alta.</p> <p style="text-align: center;"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes en estado terminal al alta hospitalaria. - Pacientes que murieron en los primeros 30 días de seguimiento. - Pacientes que no pertenecían a la asistencia sanitaria del área o residentes en otras comunidades autónomas o países. - Pacientes con cobertura farmacéutica no proporcionada por el Sistema Nacional de Salud (SNS) o aquellos sin seguro médico. 	Ámbito hospitalario	Adherencia	N=552 pacientes
-------------------------------------	--------	---------------------	--	---------------------	------------	-----------------

Phan DQ, 2019 ⁴¹	Estados Unidos	Estudio de cohortes	<p align="center"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes ≥ 80 años hospitalizados con diagnóstico principal de infarto agudo de miocardio entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2016.</p> <p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que no eran miembros de KPSC (Kaiser Permanente Southern California) o que no tenían membresía continua durante 1 año antes de la fecha de admisión. - Pacientes que fallecieron durante la hospitalización y los que fallecieron dentro de los 365 días posteriores al alta. 	Ámbito hospitalario	Adherencia	N=5,629 pacientes
Rana JS, 2021 ⁴²	Estados Unidos	Estudio de cohortes	<p align="center"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes entre 18-90 años, miembros de Kaiser Permanente del Norte de California, que fueron hospitalizados con un evento de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) desde el 1 de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2017 con seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2019.</p> <p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p align="center">-</p>	Ámbito hospitalario	Adherencia	N=19,604 pacientes

Rodriguez F, 2019 ⁴³	Estados Unidos	Estudio de cohortes	<p align="center"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes ambulatorios del Sistema de Salud de Veterans Affairs (VA), entre 18 y 85 años con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (<i>enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad cerebrovascular, enfermedad, o enfermedad arterial periférica</i>), identificados entre el 1 de enero de 2013 y el 1 de abril de 2014, con al menos 1 código ASCVD en al menos 2 fechas diferentes y al menos 1 visita ambulatoria al sistema VA durante el período de estudio durante los 2 años anteriores. - Se incluyeron pacientes si completaron al menos 1 receta de estatinas en los 6 meses anteriores y los 6 meses posteriores a la fecha índice. <p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que no obtuvieron medicamentos de VA durante los 6 meses posteriores a la fecha índice. - Pacientes que no tenían prescripción de estatinas entre 5 años y 6 meses antes de la fecha índice. - Pacientes que se sometieron a reducción de dosis o intensificación durante los 6 meses siguientes a la fecha índice. 	Ámbito ambulatorio	Adherencia	N=487,812 pacientes
---------------------------------	----------------	---------------------	--	--------------------	------------	---------------------

Shalev V, 2014 ⁴⁴	Israel	Estudio de cohortes	<p style="text-align: center;"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Miembros del Servicio de salud Maccabi (MHS) que compraron su primera receta de estatinas entre 1998 y 2008, y estuvieron asegurados continuamente en MHS durante al menos 2 años antes de la fecha de su primera compra de estatinas. - Sub-cohorte de Prevención 2º CV: primer diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) o enfermedades vasculares (como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular o fibrilación auricular). <p style="text-align: center;"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p style="text-align: center;">-</p>	Ámbito ambulatorio y hospitalario.	Persistencia	<p>2 cohortes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Prevención primaria CV</u>: 87,219 pacientes - <u>Prevención secundaria CV</u>: 15,139 pacientes
------------------------------	--------	---------------------	---	------------------------------------	--------------	---



Shau WY, 2019 ⁴⁵	Taiwan	Estudio de cohortes	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes entre 20 y 100 años que iniciaron el tratamiento con estatinas dentro de los 90 días posteriores al alta hospitalaria por ASCVD (se incluyó: infarto agudo de miocardio, la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular isquémico) entre 2006-2012, utilizando la base de datos de reclamaciones del Seguro Nacional de Salud de Taiwán.</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p>-</p>	Ámbito hospitalario	Adherencia y persistencia	N=185,252 pacientes
Sjölander M, 2016 ⁴⁶	Suecia	Estudio de cohortes	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular isquémico y fueron dados de alta (vivos) del hospital entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2010. Y, se incluyeron tanto los usuarios nuevos como los anteriores de estatinas.</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes con dispensación de medicamentos multidosis.</p>	Ámbito hospitalario	Adherencia	N=15,192 pacientes

Vethe 2022 ⁴⁷	NT,	Noruega	Estudio transversal	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes adultos con enfermedad coronaria que tomaban simvastatina 20 mg, 40 mg u 80 mg. Además, otro criterio es que no hubiera eventos de enfermedad coronaria durante 2 años y que no hubiera síntomas presentes de enfermedad coronaria inestable.</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones médicas o técnicas asociadas con la toma de muestras de sangre. - Dificultades para cumplir con el protocolo del estudio. 	Ámbito ambulatorio	Adherencia	N=18 pacientes
Virani 2014 ⁴⁸	SS,	Estados Unidos	Estudio de cohortes	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes con ≥ 2 códigos de diagnóstico ambulatorio o 1 código de diagnóstico hospitalario para angina inestable, o 1 código para IM, intervención coronaria percutánea o injerto de derivación de arteria coronaria; con visitas a clínicas de atención primaria en el sistema de atención médica de VA entre el 1 de octubre de 2010 y el 30 de septiembre de 2011; y, que recibían estatinas.</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes con cánceres metastásicos y/o que reciben cuidados paliativos.</p>	Ámbito ambulatorio	Adherencia	N=629,005 pacientes

Vitturi 2021 ⁴⁹	BK,	Brasil	Estudio de cohortes	<p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes ≥ 18 años con un primer accidente cerebrovascular isquémico dentro de las 24 horas posteriores al inicio de los síntomas y que recibieron tratamiento con estatinas.</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que utilizaron otros fármacos hipolipemiantes. - Pacientes que tuvieron un seguimiento <24 meses por cualquier motivo. 	Ámbito hospitalario	Adherencia	N=344 pacientes
----------------------------	-----	--------	---------------------	--	---------------------	------------	-----------------



Wake 2019 ⁵⁰	M,	Japón	Estudio de cohortes	<p align="center"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes ≥ 18 años de edad con ≥ 1 diagnóstico de hiperlipidemia y ≥ 1 prescripción dentro de una clase de fármaco objetivo para la hiperlipidemia entre el 1 de Enero de 2014 y el 31 de Diciembre de 2015. - ≥ 12 meses de inscripción continua en la base de datos antes y después de la fecha índice sin receta de la clase de medicamento índice dentro del período previo al índice. - Sub-cohorte de ASCVD (enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas previas) debían tener ≥ 1 de los siguientes diagnósticos dentro del período previo al índice: accidente cerebrovascular, EAP o enfermedad coronaria. <p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p align="center">-</p>	No se especifica	Adherencia y persistencia	<p>N=39 499 pacientes</p> <p><u>Sub-cohorte ASCVD</u> N=18 457 pacientes</p>
----------------------------	----	-------	------------------------	--	------------------	------------------------------	--

Wawruch M, 2017 ⁵¹	Eslovaquia	Estudio de cohortes	<p align="center"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Personas >18 años en quienes se inició la administración de estatinas en asociación con el diagnóstico de AIT durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2010. - Ausencia de prescripción de estatinas los 12 meses previos a la primera prescripción de estatinas asociada con el diagnóstico de AIT. <p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes con accidente cerebrovascular/AIT recurrente o infarto de miocardio durante el período de seguimiento de 3 años.</p>	No se especifica	Persistencia	N= 797 pacientes
Wei L, 2002 ⁵²	Reino Unido	Estudio de cohortes	<p align="center"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes que sufrieron su primer infarto de miocardio (IM) entre enero de 1990 y noviembre de 1995.</p> <p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p>Sujetos que fueron hospitalizados por IM antes del 1 de enero de 1990.</p>	Ámbito hospitalario	Adherencia	N= 5 590 pacientes

Xie G, 2017 ⁵³	China	Estudio de cohortes	<p align="center"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Los pacientes con SCA a los que se les habían recetado estatinas al alta, los cuales sobrevivieron hasta 6 meses después del alta sin IM recurrente o accidente cerebrovascular.</p> <p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de seguimiento - Eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en los 6 primeros meses desde el alta. - Ausencia de información sobre estatinas en el seguimiento a los 6 meses 	Ámbito hospitalario	Adherencia	N=12 516 pacientes
Yaglioglu H, 2022 ⁵⁴	Turquía	Estudio de cohortes	<p align="center"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes con un diagnóstico de angina de pecho inestable, infarto de miocardio con elevación del segmento ST (SCACEST) o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (SCASEST) en un período de 6 meses (julio de 2019 y agosto de 2020) en la Clínica de Cardiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Selcuk; y a los que se les prescribió atorvastatina (40 mg/día) o rosuvastatina (20 mg/día).</p> <p align="center"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p align="center">-</p>	Ámbito ambulatorio	Adherencia	N= 180 pacientes

Yu G, 2018 ⁵⁵	China	Estudio de cohortes	<p style="text-align: center;"><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria (estenosis del 50% en ≥ 1 vasos coronarios o si habían sufrido un IAM previo) sometidos a angiografía coronaria entre el 1 de Febrero y el 31 de Octubre de 2013 (en el primer hospital afiliado de la Universidad Médica de Chongqing en China) y a los que se les recetaron estatinas.</p> <p style="text-align: center;"><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u></p> <p>Pacientes sin enfermedad coronaria que fallecieron en el hospital con disfunción hepática o renal.</p>	Ámbito hospitalario	Adherencia	N=615 pacientes
--------------------------	-------	---------------------	--	---------------------	------------	-----------------



Tabla 2. Métodos de medición de adherencia y persistencia

Primer autor y año de publicación	Tipo/s de estatinas que mide	Método de medición	Definición paciente adherente/persistente	¿Método validado?	Indicadores de validez*	Propiedades psicométricas cuestionario*
Ali M, 2023 ¹⁷	Atorvastatina, simvastatina (sola o en combinación con ezetimiba), pravastatina y fluvastatina.	Adherencia Índice de posesión de medicación (MPR).	- Adherencia óptima: MPR $\geq 1,0$. - Adherencia adecuada: MPR 0,8 a $<1,0$. - Adherencia subóptima: MPR 0 a $<0,8$.	No.	-	-
Allonen J, 2012 ¹⁸	Cualquier tipo de estatinas	Adherencia Se midió calculando los días que pasan desde el alta hasta que compra la medicación. Persistencia (adherencia secundaria) Se basó en la continuación y regularidad de la compra de medicamentos durante el seguimiento.	Adherencia Se categoriza la adherencia: ≤ 7 días, de 7 a 120 días, >120 días desde el alta. No adherente si no compra la medicación. Persistencia <u>No consumidores</u> - Pacientes que no compraron ninguna estatina recetada. - Pacientes que compraron medicamentos solo 1 vez y el tiempo desde la primera compra hasta la muerte del paciente o el final del seguimiento fue > 180 días. <u>Usuarios irregulares</u> Pacientes que murieron dentro de los 180 días posteriores a la primera compra o que compraron la primera estatina recetada	No.	-	-

			<p>menos de 180 días antes del final del seguimiento.</p> <p><u>Usuarios habituales</u> Pacientes que compraron estatinas >1 vez de las que debían haber comprado sus primeras estatinas antes o dentro de los 30 días posteriores al alta y no haber tenido intervalos de compra >180 días.</p>			
Alsabbagh W, 2017 ¹⁹	Cualquier tipo de estatinas	<p>Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC), con un ajuste para evitar la sobreestimación.</p> <p>La evaluación de la adherencia se aplicó de dos maneras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Método A: se calculó una única medida entre la fecha de la primera dispensación y la fecha de muerte, terminación de la cobertura de salud provincial o final del periodo de estudio (31 de diciembre de 2008). - Método B: se dividió en intervalos de 3 meses el mismo periodo de seguimiento. 	Adherente: PDC \geq 80%.	No.	-	-

Blackburn DF, 2005 ²⁰	Cualquier tipo de estatinas	Adherencia Índice de posesión de medicación (MPR).	- Adherente: frecuencia de suministro >80%. - No adherente: frecuencia de suministro ≤60%.	No.	-	-
Booth JN, 2017 ²¹	Cualquier tipo de estatinas	Persistencia Se midió calculando el número de días cubiertos en el periodo de 182 días posteriores a la fecha del alta.	- <u>Alta persistencia</u> : proporción de días cubiertos ≥80% durante los 182 días posteriores al reinicio y con al menos un suministro de estatina para 1 día el día 182 posterior al reinicio. - <u>Discontinuidad</u> (o interrupción): periodo continuo de 60 días sin suministro de estatinas después del suministro inicial de estatinas después del alta.	No.	-	-
Brogaard HV, 2012 ²²	Cualquier tipo de estatinas	Adherencia Índice de posesión de medicamentos (MPR), en un periodo de 730 días.	Adherente: MPR ≥ 80%.	No.	-	-
Brown R, 2021 ²³	Cualquier tipo de estatinas	Adherencia Proporción de posesión de medicamentos (MPR).	Se midió el promedio de adherencia utilizando como puntos de corte 50% y 80%: - Cumplimiento promedio MPR ≥50% - Cumplimiento promedio MPR ≥80%	No.	-	-

Camila de Souza Veloso Groia R, 2021 ²⁴	Cualquier tipo de estatinas	<p>Adherencia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Instrumento Medida de Adherencia al Tratamiento (MAT) adaptado para estatinas. - Escala Visual Analógica (EVA) de adherencia. - Recordatorio de 7 días. 	<p><u>Medida de Adherencia al Tratamiento (MAT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - No adherente: puntuación de 1 a 4 (respuestas: “siempre”, “casi siempre”, “frecuentemente” y “a veces”) - Adherentes: puntuación de 5 a 6 (respuestas: “rara vez” y “nunca”). <p><u>Escala Visual Analógica (EVA)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - No adherentes: puntuación <80%. - Adherentes: puntuación ≥80%. <p><u>Recordatorio de 7 días</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - No adherentes: uso de estatina ≤5 días. - Adherentes: uso de estatina 6 o 7 días. 	Sí, por los mismos autores y por autores previos para otro tipo de fármaco y otro ámbito de aplicación.	-	<p><u>MAT</u></p> <p>Realizado por los mismos autores (consistencia interna) para el cuestionario adaptado a estatinas. Alfa de Cronbach = 0,66.</p>
Carey IM, 2012 ²⁵	<ul style="list-style-type: none"> - Atorvastatina - Cerivastatina - Fluvastatina - Pravastatina - Rosuvastatina - Simvastatina 	<p>Persistencia</p> <p>Se midió calculando el número de días cubiertos por estatinas, a través de datos de prescripción y recogida de medicamentos.</p>	<p><u>Prevalencia puntual de prescripción en un día determinado:</u> se definió como tener medicación disponible ese día (independientemente de cualquier brecha en la prescripción).</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Persistencia:</u> >80% de los 365 días anteriores estaban cubiertos por una prescripción de estatinas o no. 	No.	-	-

Chen 2016 ²⁶	PS,	Cualquier tipo de estatinas	<p>Adherencia Índice de posesión de medicación (MPR), en un periodo de 365 días.</p>	<p>- Buena adherencia: MPR>80%.</p> <p>- Adherencia intermitente: MPR 40-80%.</p> <p>- Mala adherencia: MPR<40%.</p>	No.	-	-
Chen 2019 ²⁷	ST,	Cualquier tipo de estatinas	<p>Adherencia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de días cubiertos (PDC) en el periodo de 180 días. - Proporción de posesión de medicamentos (MPR) en el periodo de 180 días. <p>Persistencia El tiempo de persistencia comenzó a partir de la fecha de primera prescripción dentro de los 90 días posteriores al alta hospitalaria.</p>	<p>Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Buena adherencia: PDC≥0.8 - Adherencia subóptima: PDC<0.8 <p>Persistencia <u>No persistencia:</u> fecha en la que un paciente no pudo reponer el medicamento con estatinas por primera vez durante 90 días después del final de la última prescripción.</p>	No.	-	-
Chi MD, 2014 ²⁸		Cualquier tipo de estatinas	<p>Adherencia Proporción de posesión de medicamentos (MPR), entre la primera fecha de dispensación y la fecha fin de estudio.</p>	<p>Buena adherencia: MPR_≥80%.</p>	No.	-	-

Chung PW, 2018 ²⁹	<p><u>Estatinas de altas dosis:</u> atorvastatina ≥40 mg y rosuvastatina ≥20 mg</p> <p><u>Estatinas de bajas dosis:</u> el resto excepto atorvastatina ≥40 mg y rosuvastatina ≥20 mg.</p>	<p>Adherencia Escala de Adherencia a la Medicación de Morisky (MMAS-8).</p>	<p><u>Adherencia:</u> - Alta adherencia: suma de todos los ítems igual a 8 puntos.</p> <p><u>No adherencia:</u> - Adherencia moderada: 6-7 puntos. - Baja adherencia: <6 puntos.</p>	Sí, por autores previos para otro tipo de fármaco u otro ámbito de aplicación.	-	-
Colantonio LD, 2017 ³⁰	<p>Estatinas de alta intensidad: atorvastatina, 40-80 mg, y rosuvastatina, 20-40 mg.</p>	<p>Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC) tras 6 meses después del alta.</p> <p>Persistencia Se midió como la discontinuación en la toma de estatinas.</p>	<p>Adherencia - <u>Alta adherencia:</u> PDC ≥80%. - <u>Baja adherencia:</u> PDC <80%.</p> <p>Persistencia <u>Discontinuidad:</u> no tener una estatina disponible para tomar en los últimos 60 días del periodo de 6 meses.</p>	No.	-	-
Cooke CE, 2006 ³¹	<p>Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.</p>	<p>Adherencia - Índice de posesión de medicación (MPR), entre la primera fecha de dispensación y la fecha fin de estudio.</p> <p>- Brecha mediana, que fue una estimación del tiempo promedio desde las fechas en que debían renovarse los medicamentos recetados y las fechas en que realmente se surtieron.</p>	<p>Adherencia - Buena adherencia: MPR ≥0,8.</p> <p>- Mala adherencia: MPR 0,5 ≤ MPR < 0,8.</p> <p>- Muy pobre adherencia: MPR < 0,5.</p> <p>Persistencia Persistencia: periodo de tiempo que un paciente continuó con el tratamiento con estatinas sin un intervalo en el suministro de más de 30 días.</p>	No.	-	-

		<p>Persistencia Se midió mediante el tiempo transcurrido entre prescripción y suministro.</p>				
Hudson M, 2006 ³²	Cualquier tipo de estatinas	<p>Persistencia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de posesión de medicamentos (MPR) - Proporción de pacientes que ha completado una receta en un momento determinado - Proporción de individuos con exposición continua después de la prescripción inicial. 	<p>La tasa de persistencia a las estatinas en 1 año se definió:</p> <p><u>Proporción de posesión de medicamentos (MPR)</u> Persistente si $MPR \geq 80\%$.</p> <p><u>Proporción de pacientes que ha completado una receta en un momento determinado</u> Se consideran persistentes si tienen receta vigente en una fecha predeterminada</p> <p><u>Proporción de individuos con exposición continua después de la prescripción inicial</u> Persistencia = periodo de exposición continua que comienza con la prescripción inicial y permite ciertos intervalos predeterminados entre prescripciones sucesivas de recetas. Se emplea un intervalo permisible de 7 días o 25% de la duración de la prescripción anterior.</p>	No.	-	-

Huynh T, 2018 ³³	Cualquier tipo de estatina	Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC).	Adherencia óptima: PDC≥80%.	No.	-	-
Jia X, 2019 ³⁴	Cualquier tipo de estatinas	Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC).	- Adherente: PDC ≥80%. - No adherente: PDC <80%.	No.	-	-
Kristiansen O, 2021 ³⁵	Atorvastatina	Adherencia - Escala de Adherencia a la Medicación Morisky (MMAS-8). - Pregunta de adherencia de Gehi et al. - Pregunta sobre la adherencia a estatinas en los últimos 7 días. - Método directo: cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).	<u>MMAS-8</u> Una puntuación <6 se considera baja adherencia. <u>Pregunta de adherencia de Gehi et al.</u> Los participantes que respondieron <90% se consideran con baja adherencia. <u>Pregunta sobre la adherencia a estatinas en los últimos 7 días</u> Una ingesta de estatinas <6/7 días se considera como adherencia reducida. <u>LC-MS/MS</u> - <u>Adherencia parcial</u> : suma de dosis normalizada de atorvastatina + metabolitos < 0,10 nM/mg, que refleja ≥2 dosis omitidas consecutivamente - <u>Falta de adherencia</u> : ácido 2-OH atorvastatina <0,014 nmol/L, que refleja >3 dosis omitidas consecutivamente.	No.	-	-

Kulik A, 2011 ³⁶	Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina.	Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC).	Completamente Adherente: PDC \geq 80%.	No.	-	-
Liao YB, 2023 ³⁷	Cualquier tipo de estatinas	Adherencia Proporción de posesión de medicamentos (MPR), entre 6 y 18 meses después del alta, o hasta el fallecimiento del paciente.	No adherencia: MPR<0.8.	No.	-	-
Lip GYH, 2023 ³⁸	Cualquier tipo de estatinas	Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC), con la adherencia total definida en el rango de 0,8 a 1,0.	No se especifica.	No.	-	-
McGinnis BD, 2009 ³⁹	Pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, simvastatina/ezetimiba, rosuvastatina y fluvastatina.	Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC).	Se clasificaron a los pacientes en 3 grupos: - PDC >80 %. - PDC 20 % a <80 %. - PDC <20 %. No se especifica a partir de qué porcentaje se considera adherente.	No.	-	-

Padilla López A, 2021 ⁴⁰	Cualquier tipo de estatinas	Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC).	Adherente: PDC>80%.	No.	-	-
Phan DQ, 2019 ⁴¹	Cualquier tipo de estatinas	Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC) durante 365 días.	- Alta adherencia: PDC \geq 80%. - Adherencia parcial: PDC \geq 40% - <80% (entre 40% y 80%). - Baja adherencia: PDC<40%.	No.	-	-
Rana JS, 2021 ⁴²	Cualquier tipo de estatinas	Adherencia Brecha de medicación continua (CMG), definido como el porcentaje de tiempo que un paciente carece de un suministro adecuado de pastillas.	- Buen porcentaje de tiempo: CMG \leq 20%. - Inadecuado porcentaje de tiempo: CMG >20%.	No.	-	-
Rodriguez F, 2019 ⁴³	<u>Estatinas de baja intensidad:</u> fluvastatina (20-40 mg), lovastatina (20 mg), simvastatina (10 mg), pitavastatina (1 mg) y pravastatina (10-20 mg). <u>Estatinas de moderada intensidad:</u> atorvastatina (10-20	Adherencia Proporción de posesión de medicamentos (MPR), durante un periodo de 12 meses.	Adherencia: MPR \geq 80%.	No.	-	-

	<p>mg), fluvastatina (40 mg dos veces al día o or 80 mg una vez al día), lovastatina (40 mg), pitavastatina (2-4 mg), pravastatina (40-80 mg), rosuvastatina (5-10 mg) y simvastatina (20-40 mg)</p> <p><u>Estatinas de alta intensidad:</u> atorvastatina (40-80 mg) o rosuvastatina (20-40 mg).</p>					
Shalev V, 2014 ⁴⁴	<p>Simvastatina , pravastatina , lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina.</p>	<p>Persistencia Proporción de días cubiertos (PDC).</p>	<p>- Poco persistentes: PDC ≤33%. - Moderadamente persistentes: PDC 34–79%. - Muy persistentes: PDC ≥80%.</p>	No.	-	-

Shau 2019 ⁴⁵	WY,	Cualquier tipo de estatinas	<p>Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC) cada 180 días.</p> <p>Persistencia Se midió por periodos de prescripción.</p>	<p>Adherencia - Buena adherencia: PDC\geq0,8. - Adherencia subóptima: PDC$<$0,8.</p> <p>Persistencia <u>No persistente</u>: \geq90 días sin prescripción de estatinas.</p> <p><u>Uso intermitente</u>: si después del estado de no persistencia se reanudaba la prescripción de estatinas.</p> <p><u>Suspensión reciente</u>: $<$90 días sin prescripción de estatinas.</p> <p><u>Uso constante</u>: desde el inicio de la administración de estatinas. También se consideró como uso constante si se prescribían estatinas después del estado de suspensión reciente.</p>	No.	-	-
Sjölander 2016 ⁴⁶	M,	Cualquier tipo de estatinas	<p>Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC).</p>	<p>Adherente: PDC\geq80%.</p>	No.	-	-

Vethe 2022 ⁴⁷	NT,	Simvastatina (20 mg, 40 mg u 80 mg)	Adherencia Método directo: cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).	- Dosificación adherente (t_{24h}). - Adherencia reducida (omisión de dosis) (t_{48h} , t_{72h} , t_{96h}) se establecieron los siguientes puntos de corte: 1.0×10^{-2} nmol L ⁻¹ para simvastatina lactona y ácido de simvastatina; y 2.0×10^{-2} nmol L ⁻¹ para la suma de dos componentes.	Sí, por los mismos autores. Se calculó la sensibilidad y especificidad de la concentración plasmática normalizada por dosis después de dos dosis omitidas versus dosificación adherente.	Sensibilidad del 100% y especificidad del 100% para simvastatina lactona, ácido de simvastatina y simvastatina lactona + ácido de simvastatina.	-
Virani 2014 ⁴⁸	SS,	Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina y pitavastatina.	Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC).	- Adherentes: PDC \geq 80%. - No adherentes: PDC<80%.	No.	-	-

Vitturi 2021 ⁴⁹	BK,	Cualquier tipo de estatina	Adherencia Escala de Adherencia a la Medicación Morisky (MMAS-8).	- Mala adherencia: <6 puntos. - Adherencia intermedia: 6 a < 8 puntos. - Buena adherencia: 8 puntos.	No.	-	-
Wake 2019 ⁵⁰	M,	- <u>Estatinas de moderada intensidad</u> : pravastatina, simvastatina, fulvastatina, atorvastatina < 20 mg, rosuvastatina <10mg, pitavastatina <4mg; - <u>Estatinas de alta intensidad</u> : atorvastatina ≥20 mg, rosuvastatina ≥10 mg, pitavastatina ≥4 mg.	Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC). Persistencia La persistencia se midió contabilizando el tiempo desde la fecha de primera prescripción hasta la interrupción o siguiente renovación.	Adherencia Adherentes: PDC ≥80%. Persistencia Se consideró discontinuidad cuando no hubo renovación de la prescripción durante un periodo mayor que 1,5 veces la mediana de la duración de la prescripción del tratamiento.	No.	-	-
Wawruch 2017 ⁵¹	M,	Cualquier tipo de estatinas	Persistencia Se midió como el periodo entre el inicio de la prescripción de estatinas y el final del periodo de seguimiento de 3 años, o el último día anterior al periodo de interrupción del tratamiento si dicho periodo ocurriera, o la	- <u>No persistente</u> : periodo de al menos 6 meses sin prescripción de estatinas después de la fecha estimada del último día cubierto por comprimidos de la última prescripción. - <u>Persistente</u> : pacientes sin interrupción del tratamiento.	No.	-	-

		fecha de muerte si un paciente murió durante el periodo de seguimiento de 3 años.				
Wei L, 2002 ⁵²	Cualquier tipo de estatinas	Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC).	<p>- <u>Adherencia nula</u>: no prescripción de estatinas.</p> <p>- <u>Buena adherencia</u>: porcentaje de cumplimiento $\geq 80\%$.</p> <p>- <u>Cumplimiento máximo</u>: porcentaje de cumplimiento $>100\%$ (si un paciente recogía más medicamento del que se le había indicado).</p>	No.	-	-
Xie G, 2017 ⁵³	Cualquier tipo de estatinas	Adherencia Se midió mediante datos sobre la prescripción de estatinas al alta y a los 6 meses después del alta.	<p><u>Buena adherencia</u>: pacientes que recogieron estatinas entre el alta y 6 meses después del alta.</p> <p><u>Mala adherencia</u>: pacientes que interrumpieron el tratamiento con estatinas.</p>	No.	-	-

Yaglioglu H, 2022 ⁵⁴	- Atorvastatina 40 mg/día - Rosuvastatina 20 mg/día	Adherencia Método directo: cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (liquid chromatography–tandem mass spectrometry: LC-MS/MS).	No se aportan valores a partir de los cuales considerar a los pacientes como adherentes o no adherentes.	No.	-	-
Yu G, 2018 ⁵⁵	Cualquier tipo de estatinas	Adherencia Proporción de días cubiertos (PDC).	- Adherentes: PDC≥80%. - No adherentes: PDC<80%.	No.	-	-



Tabla 3. Evaluación de calidad de los Estudios transversales seleccionados (n=4)

	✓	✓	✓	✓	x	x	✓	✓	75%
Camila de Souza Groia Veloso R, 2021 ²⁴	✓	✓	✓	✓	x	x	✓	✓	75%
Chi MD, 2014 ²⁸	✓	✓	✓	✓	x	x	✓	✓	75%
Kristiansen O, 2021 ³⁵	✓	✓	x	?	x	x	✓	✓	50%
Vethe NT, 2022 ⁴⁷	NA	✓	✓	?	x	?	✓	✓	62.5%

v: Sí; x: No; ?: Poco claro; NA: No Aplica

Tabla 4. Evaluación de calidad de los Estudios de cohortes seleccionados (n=35)

Ali M, 2023¹⁷

Allonen J, 2012¹⁸

Alsabbagh W, 2017¹⁹

	Grupos similares y seleccionados de la misma población	Exposición medida similar para asignar a los sujetos en grupos.	Exposición medida de forma válida y fiable	Factores de confusión identificados	Estrategias de manejo de los factores de confusión	Sujetos libres del resultado al inicio del estudio	Resultados medidos de forma válida y fiable	Tiempo de seguimiento informado y suficientemente largo	Seguimiento completo o descritas/exploradas las causas de pérdida de seguimiento	Estrategias para abordar seguimiento incompleto	Análisis estadístico apropiado	Resultado general de la evaluación de calidad
Ali M, 2023 ¹⁷	NA	NA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	91%
Allonen J, 2012 ¹⁸	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	✓	72.7 %
Alsabbagh W, 2017 ¹⁹	NA	NA	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	x	✓	82%

Blackburn DF, 2005²⁰

Booth JN, 2017²¹

Brogaard HV, 2012²²

Brown R, 2021²³

Carey IM, 2012²⁵

Chen PS, 2016²⁶

Chen ST, 2019²⁷

Chung PW, 2018²⁹

Colantonio LD, 2017³⁰

Cooke CE, 2006³¹

Hudson M, 2006³²

Huynh T, 2018³³

Jia X, 2019³⁴

Kulik A, 2011³⁶

Liao YB, 2023³⁷

Lip GYH, 2023³⁸

McGinnis BD, 2009³⁹

Padilla López A, 2021⁴⁰

Phan DQ, 2019⁴¹

NA	NA	√	√	√	√	√	√	√	?	√	91%
NA	NA	√	√	?	?	√	√	√	x	√	72.7%
√	√	x	x	x	x	?	√	√	x	x	36%
NA	NA	√	√	√	√	√	√	√	x	√	91%
NA	NA	√	x	x	NA	√	√	x	x	√	63.6%
NA	NA	√	√	x	√	√	√	√	x	√	82%
NA	NA	√	x	x	√	√	√	√	√	√	82%
NA	NA	x	x	√	√	√	√	√	x	√	72.7%
NA	NA	x	?	√	?	√	√	√	?	?	54.5%
NA	NA	√	x	x	NA	√	?	?	x	√	54.5%
NA	NA	√	x	x	√	√	√	√	x	√	72.7%
NA	NA	√	?	√	NA	√	√	√	x	√	82%
NA	NA	√	x	x	x	√	√	√	x	√	63.6%
√	√	x	√	x	x	√	√	√	x	√	63.6%
√	√	x	x	x	NA	√	√	√	x	√	63.6%
x	√	√	√	√	√	√	√	?	x	√	72.7%
NA	NA	√	√	√	√	√	√	√	x	√	91%
NA	NA	√	√	√	√	√	√	√	x	√	91%
NA	NA	√	√	√	√	√	√	√	√	√	100%

Rana JS, 2021⁴²

Rodriguez F, 2019⁴³

Shalev V, 2014⁴⁴

Shau WY, 2019⁴⁵

Sjölander M, 2016⁴⁶

Virani SS, 2014⁴⁸

Vitturi BK, 2021⁴⁹

Wake M, 2019⁵⁰

Wawruch M, 2017⁵¹

Wei L, 2002⁵²

Xie G, 2017⁵³

Yaglioglu H, 2022⁵⁴

Yu G, 2018⁵⁵

NA	NA	√	√	x	√	√	√	x	x	√	72.7%
NA	NA	√	x	x	√	√	√	√	x	√	72.7%
√	√	√	x	x	x	√	√	√	x	√	63.6%
NA	NA	√	√	√	√	√	√	x	√	√	91%
NA	NA	√	√	√	√	√	√	x	x	√	82%
NA	NA	√	√	x	NA	√	?	√	x	√	72.7%
NA	NA	x	√	√	√	√	√	√	x	√	82%
NA	NA	√	x	x	NA	√	√	x	x	√	63.6%
√	√	√	√	√	√	√	√	√	x	√	91%
√	√	x	x	x	√	√	√	√	x	√	63.6%
NA	NA	√	√	√	√	√	√	√	x	√	91%
NA	NA	√	x	x	?	√	?	√	x	√	54.5%
NA	NA	x	√	x	√	√	x	√	x	√	63.6%

v: Sí; x: No; ?: Poco claro; NA: No Aplica

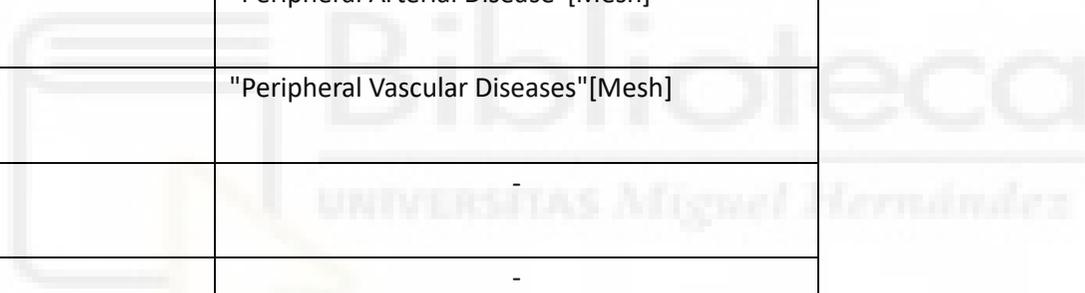
Anexo 1. Palabras clave y estrategias de búsqueda utilizadas.

Las palabras clave utilizadas para definir la población fueron:

Término libre	MeSH
Cardiovascular Diseases	"Cardiovascular Diseases"[Mesh]
Secondary cardiovascular prevention	-
Ischemic heart disease	"Myocardial Ischemia"[Mesh]
Coronary artery disease	"Coronary Artery Disease"[Mesh]
Coronary heart disease	"Coronary Disease"[Mesh]
Acute Coronary Syndrome	"Acute Coronary Syndrome"[Mesh]
Acute myocardial infarction	"Myocardial Infarction"[Mesh]
Heart attack	-
Angina	"Angina Pectoris"[Mesh]

Stroke	"Stroke"[Mesh] "Hemorrhagic Stroke"[Mesh] "Embolic Stroke"[Mesh] "Ischemic Stroke"[Mesh] "Thrombotic Stroke"[Mesh]
Brain Attack	-
Cerebral haemorrhage	"Cerebral Hemorrhage"[Mesh]
Brain haemorrhage	-
Transient brain accident	-
Transient ischemic attack	"Ischemic Attack, Transient"[Mesh]
Renal insufficiency	"Renal Insufficiency"[Mesh] "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]

Renal disease	"Kidney Diseases"[Mesh]
Kidney injury	"Acute Kidney Injury"[Mesh]
Kidney failure	"Kidney Failure, Chronic"[Mesh]
Heart failure	"Heart Failure"[Mesh]
Peripheral arterial disease	"Peripheral Arterial Disease"[Mesh]
Peripheral vascular disease	"Peripheral Vascular Diseases"[Mesh]
Lower limb arterial disease	-
Dissecting aortic aneurysm	-
Aortic dissection	"Aortic Dissection"[Mesh]
Diabetic retinopathy	"Diabetic Retinopathy"[Mesh]
Diabetic macular edema	-
Hypertensive retinopathy	"Hypertensive Retinopathy"[Mesh]



Statin/s	"Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh]
Lipid-lowering drug	"Hypolipidemic Agents"[Mesh] "Lipid Regulating Agents"[Mesh]
Lovastatin	"Lovastatin"[Mesh]
Pravastatin	"Pravastatin"[Mesh]
Simvastatin	"Simvastatin"[Mesh]
Fluvastatin	"Fluvastatin"[Mesh]
Atorvastatin	"Atorvastatin"[Mesh]
Rosuvastatin	"Rosuvastatin Calcium"[Mesh]
Pitavastatin	"Pitavastatin" [Supplementary Concept]

Las palabras clave para definir el parámetro de medición fueron:

Término libre	Mesh
Method of measurement	-
Measure	-
Method	"Methods"[Mesh]
Tool	-
Adherence Persistence Compliance Cooperation	"Treatment Adherence and Compliance"[Mesh] "Medication Adherence"[Mesh] "Patient Compliance"[Mesh]

Therapeutic Adhesion	-
----------------------	---

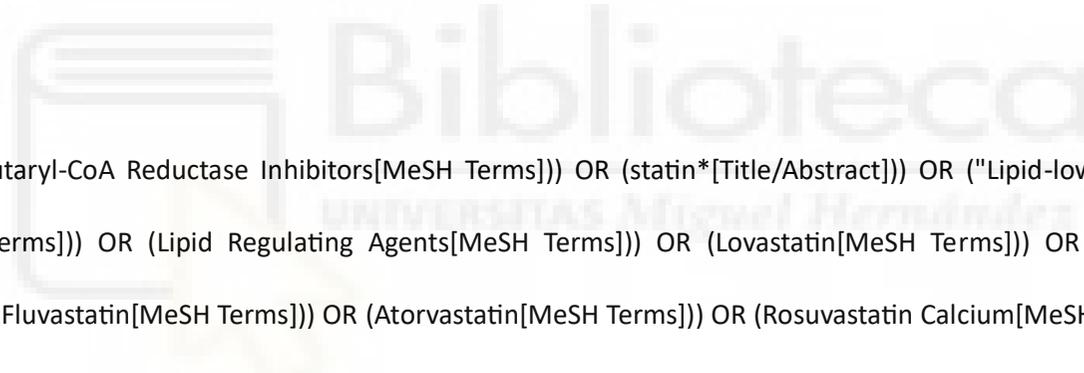
A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos: MEDLINE

Fecha: 3/10/2023

#1 (((("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR "cardiovascular disease*"[Title/Abstract] OR "Secondary cardiovascular prevention"[Title/Abstract] OR ("myocardial ischemia"[MeSH Terms] OR "coronary artery disease"[MeSH Terms]) OR "Ischemic heart disease"[Title/Abstract] OR "coronary artery disease"[MeSH Terms] OR "coronary artery disease"[Title/Abstract] OR "Coronary heart disease"[Title/Abstract] OR "coronary disease"[MeSH Terms] OR "Acute Coronary Syndrome"[MeSH Terms] OR "Acute Coronary Syndrome"[Title/Abstract] OR "Acute myocardial infarction"[Title/Abstract] OR "myocardial infarction"[MeSH Terms] OR "Heart attack"[Title/Abstract] OR "angina pectoris"[MeSH Terms] OR "Angina"[Title/Abstract] OR "stroke"[Title/Abstract] OR "stroke"[MeSH Terms] OR "hemorrhagic stroke"[MeSH Terms] OR "embolic stroke"[MeSH Terms] OR "ischemic stroke"[MeSH Terms] OR "thrombotic stroke"[MeSH Terms] OR "Brain Attack"[Title/Abstract] OR "Cerebral haemorrhage"[Title/Abstract] OR "cerebral hemorrhage"[MeSH Terms] OR "Transient ischemic attack"[Title/Abstract] OR "ischemic attack, transient"[MeSH Terms] OR "Renal insufficiency"[Title/Abstract] OR "Renal insufficiency"[MeSH Terms]

OR "renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR "Renal disease"[Title/Abstract] OR "kidney diseases"[MeSH Terms] OR "Kidney injury"[Title/Abstract] OR "acute kidney injury"[MeSH Terms] OR "Kidney failure"[Title/Abstract] OR "Heart failure"[Title/Abstract] OR "Heart failure"[MeSH Terms] OR "Peripheral arterial disease"[Title/Abstract] OR "Peripheral arterial disease"[MeSH Terms] OR "peripheral vascular diseases"[MeSH Terms] OR "peripheral vascular disease*"[Title/Abstract] OR "Lower limb arterial disease"[Title/Abstract] OR "Dissecting aortic aneurysm"[Title/Abstract] OR "Aortic dissection"[Title/Abstract] OR "Aortic dissection"[MeSH Terms] OR "Diabetic retinopathy"[MeSH Terms] OR "Diabetic retinopathy"[Title/Abstract] OR "Diabetic macular edema"[Title/Abstract] OR "Hypertensive retinopathy"[Title/Abstract] OR "Hypertensive retinopathy"[MeSH Terms])



#2 ((((((((((((((Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors[MeSH Terms])) OR (statin*[Title/Abstract])) OR ("Lipid-lowering drug"[Title/Abstract])) OR (Hypolipidemic Agents[MeSH Terms])) OR (Lipid Regulating Agents[MeSH Terms])) OR (Lovastatin[MeSH Terms])) OR (Pravastatin[MeSH Terms])) OR (simvastatin[MeSH Terms])) OR (Fluvastatin[MeSH Terms])) OR (Atorvastatin[MeSH Terms])) OR (Rosuvastatin Calcium[MeSH Terms])) OR (Pitavastatin[MeSH Subheading])) OR (Lovastatin[Title/Abstract])) OR (Pravastatin[Title/Abstract])) OR (Simvastatin[Title/Abstract])) OR (Fluvastatin[Title/Abstract])) OR (Atorvastatin[Title/Abstract])) OR (Rosuvastatin[Title/Abstract])) OR (Pitavastatin[Title/Abstract]))

#3 ((((((Treatment Adherence and Compliance[MeSH Terms]) OR (Medication Adherence[MeSH Terms])) OR (patient compliance[MeSH Terms])) OR (Adherence[Title/Abstract])) OR (Persistence[Title/Abstract])) OR (Compliance[Title/Abstract])) OR ("therapeutic adhesion"[Title/Abstract]))

#4 (((method[Title/Abstract]) OR (measure*[Title/Abstract])) OR (measurement[Title/Abstract])) OR (tool[Title/Abstract])) OR (questionnaire[Title/Abstract])

#1 AND #2 AND #3 AND #4

N= 1092

Filtros: Humans

Excluyendo: Address, Autobiography, Bibliography, Biography, Books and Documents, Case Reports, Classical Article, Clinical Conference, Clinical Trial Protocol, Research Support, N.I.H., Intramural, Clinical Trial, Veterinary, Comment, Congress, Consensus Development Conference, Consensus Development Conference, NIH, Corrected and Republished Article, Dataset, Dictionary, Directory, Duplicate Publication, Editorial, Electronic Supplementary Materials, English Abstract, Festschrift, Government Publication, Guideline, Historical Article, Interactive Tutorial, Interview, Introductory Journal Article, Lecture, Legal Case, Legislation, Letter, Meta-Analysis, News, Newspaper Article, Observational Study, Veterinary, Patient Education Handout, Periodical Index, Personal Narrative, Portrait, Practice Guideline, Research Support, American Recovery and Reinvestment Act, Research Support, N.I.H., Extramural, Review, Systematic Review, Video-Audio Media, Webcast

N =767

Base de datos: EMBASE

Fecha 3/10/2023

#1 'cardiovascular disease'/mj/exp OR 'cardiovascular disease' OR 'heart muscle ischemia'/mj/exp OR 'heart muscle ischemia' OR 'coronary artery disease'/mj/exp OR 'coronary artery disease' OR 'acute coronary syndrome'/mj/exp OR 'acute coronary syndrome' OR 'heart infarction'/mj/exp OR 'heart infarction' OR 'angina pectoris'/mj/exp OR 'angina pectoris' OR 'cerebrovascular accident'/mj/exp OR 'cerebrovascular accident' OR 'stroke patient'/mj/exp OR 'stroke patient' OR 'brain hemorrhage'/mj/exp OR 'brain hemorrhage' OR 'transient ischemic attack'/mj/exp OR 'transient ischemic attack' OR 'kidney failure'/mj/exp OR 'kidney failure' OR 'chronic kidney failure'/mj/exp OR 'chronic kidney failure' OR 'kidney disease'/mj/exp OR 'kidney disease' OR 'acute kidney failure'/mj/exp OR 'acute kidney failure' OR 'heart failure'/mj/exp OR 'heart failure' OR 'peripheral arterial disease'/mj/exp OR 'peripheral arterial disease' OR 'peripheral vascular disease'/mj/exp OR 'peripheral vascular disease' OR 'aortic dissection'/mj/exp OR 'aortic dissection' OR 'diabetic retinopathy'/mj/exp OR 'diabetic retinopathy' OR 'hypertension retinopathy'/mj/exp OR 'hypertension retinopathy' OR 'cardiovascular disease':ab,ti OR 'secondary cardiovascular prevention':ab,ti OR 'ischemic heart disease':ab,ti OR 'coronary artery disease':ab,ti OR 'coronary heart disease':ab,ti OR 'acute coronary syndrome':ab,ti OR 'acute myocardial infarction':ab,ti OR 'heart attack':ab,ti OR 'angina':ab,ti OR 'stroke':ab,ti OR 'brain attack':ab,ti OR 'cerebral haemorrhage':ab,ti OR 'transient ischemic attack':ab,ti OR 'renal insufficiency':ab,ti OR 'renal disease':ab,ti OR 'kidney injury':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'heart failure':ab,ti OR 'peripheral arterial disease':ab,ti OR 'peripheral vascular disease':ab,ti OR 'lower limb arterial disease':ab,ti OR 'dissecting aortic aneurysm':ab,ti OR 'aortic dissection':ab,ti OR 'diabetic retinopathy':ab,ti OR 'diabetic macular edema':ab,ti OR 'hypertensive retinopathy':ab,ti

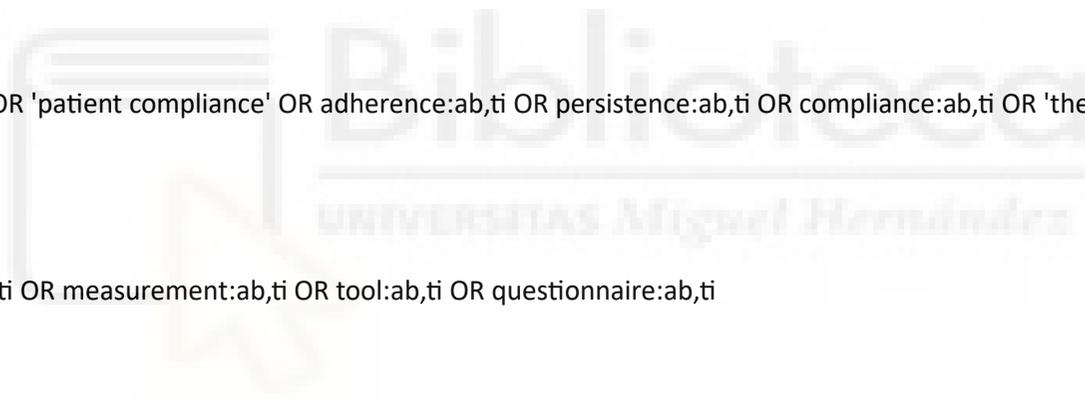
#2 'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/mj/exp OR 'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor' OR 'antilipemic agent'/mj/exp OR 'antilipemic agent' OR 'agents affecting lipid metabolism'/mj/exp OR 'agents affecting lipid metabolism' OR 'mevinolin'/mj/exp OR 'mevinolin' OR 'pravastatin'/mj/exp OR 'pravastatin' OR 'simvastatin'/mj/exp OR 'simvastatin' OR 'fluvastatin'/mj/exp OR 'fluvastatin' OR 'atorvastatin'/mj/exp OR 'atorvastatin' OR 'rosuvastatin'/mj/exp OR 'rosuvastatin' OR 'pitavastatin'/mj/exp OR 'pitavastatin' OR 'statin':ab,ti OR 'lipid-lowering drug':ab,ti OR 'lovastatin':ab,ti OR 'pravastatin':ab,ti OR 'simvastatin':ab,ti OR 'fluvastatin':ab,ti OR 'atorvastatin':ab,ti OR 'rosuvastatin':ab,ti OR 'pitavastatin':ab,ti

#3 'patient compliance'/mj/exp OR 'patient compliance' OR adherence:ab,ti OR persistence:ab,ti OR compliance:ab,ti OR 'therapeutic adhesion':ab,ti

#4 method:ab,ti OR measure:ab,ti OR measurement:ab,ti OR tool:ab,ti OR questionnaire:ab,ti

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

N=1,316



#6 #5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

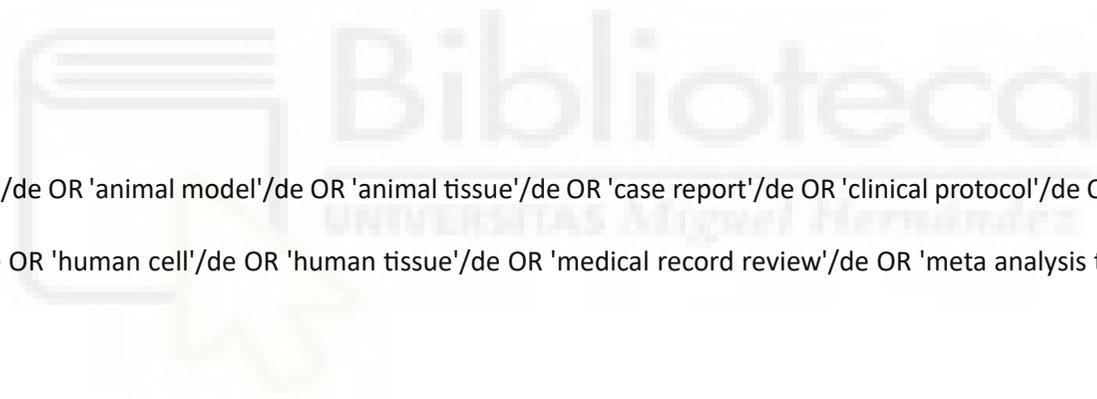
N=598

#7 #6 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND 'article'/it

N=122

#8 #7 NOT ('animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'case report'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'evidence based medicine'/de OR 'evidence based practice'/de OR 'human cell'/de OR 'human tissue'/de OR 'medical record review'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'nonhuman'/de OR 'practice guideline'/de)

N =87



Base de datos: SCOPUS

Fecha: 3/10/2023

#1 TITLE-ABS-KEY ("cardiovascular disease") OR TITLE-ABS-KEY ("secondary cardiovascular prevention") OR TITLE-ABS-KEY ("myocardial ischemia") OR TITLE-ABS-KEY ("coronary artery disease") OR TITLE-ABS-KEY ("ischemic heart disease") OR TITLE-ABS-KEY ("coronary heart disease") OR TITLE-ABS-KEY ("coronary disease") OR TITLE-ABS-KEY ("acute coronary syndrome") OR TITLE-ABS-KEY ("acute myocardial infarction") OR TITLE-ABS-KEY ("myocardial infarction") OR TITLE-ABS-KEY ("heart attack") OR TITLE-ABS-KEY ("angina pectoris") OR TITLE-ABS-KEY (angina) OR TITLE-ABS-KEY (stroke) OR TITLE-ABS-KEY ("brain attack") OR TITLE-ABS-KEY ("cerebral haemorrhage") OR TITLE-ABS-KEY ("transient ischemic attack") OR TITLE-ABS-KEY ("renal insufficiency") OR TITLE-ABS-KEY ("renal disease") OR TITLE-ABS-KEY ("kidney disease") OR TITLE-ABS-KEY ("kidney injury") OR TITLE-ABS-KEY ("kidney failure") OR TITLE-ABS-KEY ("heart failure") OR TITLE-ABS-KEY ("peripheral arterial disease") OR TITLE-ABS-KEY ("peripheral vascular diseases") OR TITLE-ABS-KEY ("lower limb arterial disease") OR TITLE-ABS-KEY ("dissecting aortic aneurysm") OR TITLE-ABS-KEY ("aortic dissection") OR TITLE-ABS-KEY ("diabetic retinopathy") OR TITLE-ABS-KEY ("diabetic macular edema") OR TITLE-ABS-KEY ("hypertensive retinopathy")

#2 TITLE-ABS-KEY ("hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors") OR TITLE-ABS-KEY (statin) OR TITLE-ABS-KEY ("lipid-lowering drug") OR TITLE-ABS-KEY ("hypolipidemic agents") OR TITLE-ABS-KEY ("lipid regulating agents") OR TITLE-ABS-KEY ("lovastatin") OR TITLE-ABS-KEY ("pravastatin") OR TITLE-ABS-KEY ("simvastatin") OR TITLE-ABS-KEY ("fluvastatin") OR TITLE-ABS-KEY ("atorvastatin") OR TITLE-ABS-KEY ("rosuvastatin") OR TITLE-ABS-KEY ("pitavastatin")

#3 TITLE-ABS-KEY ("treatment adherence and compliance") OR TITLE-ABS-KEY ("medication adherence") OR TITLE-ABS-KEY ("patient compliance") OR TITLE-ABS-KEY (adherence) OR TITLE-ABS-KEY (persistence) OR TITLE-ABS-KEY (compliance) OR TITLE-ABS-KEY ("therapeutic adhesion")

#4 TITLE-ABS-KEY (method) OR TITLE-ABS-KEY (measure) OR TITLE-ABS-KEY (measurement) OR TITLE-ABS-KEY (tool) OR TITLE-ABS-KEY (questionnaire)

#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND NOT TITLE-ABS-KEY(review) AND NOT TITLE-ABS-KEY("guideline") AND NOT TITLE-ABS-KEY("editorial") AND NOT TITLE-ABS-KEY("case report") AND NOT TITLE-ABS-KEY("letter") AND NOT TITLE-ABS("study protocol") AND NOT TITLE-ABS(conference) AND NOT TITLE(abstract) AND NOT TITLE-ABS-KEY(children) AND NOT TITLE-ABS-KEY(infant) AND NOT TITLE("primary prevention") AND NOT TITLE-ABS-KEY("polypill") AND NOT TITLE(evolocumab) AND NOT TITLE(alirocumab) AND NOT TITLE("primary cardiovascular disease prevention") AND NOT TITLE("primary cardiovascular

prevention") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE,"ar")) AND (EXCLUDE (SUBJAREA,"CENG") OR EXCLUDE (SUBJAREA,"BUSI") OR EXCLUDE (SUBJAREA,"MATH") OR EXCLUDE (SUBJAREA,"ENGI") OR EXCLUDE (SUBJAREA,"DENT") OR EXCLUDE (SUBJAREA,"ARTS") OR EXCLUDE (SUBJAREA,"COMP") OR EXCLUDE (SUBJAREA,"AGRI") OR EXCLUDE (SUBJAREA,"ECON") OR EXCLUDE (SUBJAREA,"ENVI")) AND (EXCLUDE (LANGUAGE,"Russian") OR EXCLUDE (LANGUAGE,"Chinese")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"Patient Compliance") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"Medication Compliance") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"Medication Adherence") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD,"Practice Guideline") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD,"Practice Guidelines As Topic") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD,"Review"))

N= 868

