



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACION EN
CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA A
PSICOFÁRMACOS: ESTUDIO
FARMACOEPIDEMIOLÓGICO DE
REGISTRO EN CASTILLA Y LEÓN.**

Presentada por Dña. María Aránzazu Pedrosa
Naudín para optar al grado de
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. F. Javier Álvarez González.
2025

Agradecimientos

En primer lugar, mi más sincero agradecimiento va dirigido a mi director de Tesis, el Profesor Dr. F. Javier Álvarez, por la oportunidad que me brindó a la hora de realizar esta Tesis Doctoral en el área de farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, y por haber confiado en mi para participar en este proyecto. Sin su experiencia, dirección y consejo no habría sido posible llevar a cabo esta investigación.

En segundo lugar, quiero agradecer al Comité Ético de Investigación con medicamentos de la Áreas de Valladolid por la aprobación del proyecto que sustenta esta Tesis Doctoral, a la Dirección Técnica de Farmacia de SACYL por la cesión de los datos necesarios para llevar a cabo esta investigación, y a la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León por la financiación del proyecto en el que se engloba esta Tesis Doctoral.

Quiero agradecer especialmente a mis compañeros de investigación y coautores de los artículos, tanto por la ayuda prestada en todo momento, como por haberme permitido incluirlos en esta Tesis Doctoral por compendio de publicaciones.

Por último, agradecer a mi familia por haberme animado siempre para alcanzar nuevos retos académicos. Sin sus ánimos y apoyo no habría sido posible realizar esta Tesis Doctoral.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	7
INDICE DE TABLAS.	11
INDICE DE FIGURAS.	12
Capítulo 1: Introducción	13
1. ANTECEDENTES.	15
1.1. ¿Qué es la adherencia terapéutica?	15
1.2. Tipos de falta de adherencia.	17
1.3. Factores que afectan a la adherencia.	19
1.4. Métodos para medir la adherencia.	20
1.5. Consecuencias clínicas y económicas de la falta de adherencia	24
1.6. Estado de la adherencia terapéutica en España.	25
1.7. Trastornos mentales.	27
1.8. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias.	33
2. HOGENEIDAD DE LA TESIS DOCTORAL.	37
3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	38
3.1. Justificación.	38
3.2. Hipótesis	39
3.3. Hipótesis específicas	39

4. OBJETIVOS	41
4.1. Objetivo principal.	41
4.2. Objetivos específicos	41
5. METODOLOGÍA.	43
5.1. Primer artículo.	43
5.2. Segundo artículo.	47
5.3. Tercer artículo.	48
6. FINANCIACIÓN.	50
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y CESIÓN DE DATOS.	51
8. PREMIOS Y RECONOCIMENTOS.	52
Capítulo 2.	53
Non-Adherence to Antidepressant Treatment and Related Factors in a Region of Spain: A Population-Based Registry Study.	
Capítulo 3.	55
Medication economic burden of antidepressant non-adherence in Spain.	
Capítulo 4.	57
Non-adherence to antimentia medications and associated factors: a study of Spanish population-based registry data study.	
Capítulo 5: Conclusiones	59
Capítulo 6: Bibliografía	63

ABREVIATURAS

ABC: Ascertain Barriers for Compliance.

AC: Cumplimiento Autocomunicado.

AChEIs: Inhibidores de la Acetilcolinesterasa.

AP: Atención Primaria.

ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system.

ATC: Antidepresivos Tricíclicos.

AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad.

BPSD: Behavioral and Psychological Symptoms.

CE: Comisión Europea.

CEIm: Comité Ético de Investigación con medicamentos.

CHEERS: Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards.

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10.

CIP: Código de Identificación del Paciente.

CMA: Continuous Measure of Medication Acquisition.

CMG: Continuous Measure of Medication Gaps.

COVID-19: Enfermedad del Coronavirus 2019.

CSA: Continuous, Single Interval Measure of Medication Acquisition.

CSG: Continuous, Single Interval Measure of Medication Gaps.

DDD: Dosis Diaria Definida.

DE: Desviación Estándar.

DLP: Dislipemia.

DM: Diabetes Mellitus.

DTF: Direccion Técnica de Farmacia.

ECV: Enfermedad Cardiovascular.

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

EMA: European Medicines Agency.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

ESPACOMP: European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence.

FDA: Food and Drug Administration.

FIV: Factor de Inflación de la Varianza.

GBD: Global Burden of Disease.

GRS: Gerencia Regional de Salud.

HTA: Hipertensión Arterial.

IBP: Inhibidores de la Bomba de Protones.

IC: Insuficiencia Cardiaca.

IC: Intervalo de Confianza.

IP: Investigador Principal.

IRSN: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina.

ISPOR: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina.

mAbs: Anticuerpos Monoclonales.

MAO: Monoamino oxidasa.

MEMS: Medication Event Monitoring Systems.

MG: Morisky-Green.

MPR: Medication Possession Ratio.

NMDA: N-metil-D-aspartato.

OF: Oficina de Farmacia.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ORA: Odds Ratio Ajustada.

PCA: análisis de Componentes Principales.

PDC: Proportion of Days Covered.

PIB: Producto Interior Bruto.

RECORD: Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data.

RECORD-PE: REporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data for Pharmacoepidemiology.

RIQ: Rango Intercuartílico.

SACYL: Sanidad de Castilla y León.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.

TDO: Terapia Directamente Observada.

UE: Unión Europea.

USA: Estados Unidos de América.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

INDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Causas de la falta de adherencia según la intencionalidad.	18
Tabla 2. Ventajas y limitaciones de los métodos para la estimación de la adherencia.	21
Tabla 3. Antidepresivos comercializados en España.	32
Tabla 4. Datos del proyecto de investigación GRS 2589/B 22.	50

INDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Diferencias entre adherencia y persistencia.	16
Figura 2. Clasificación de la falta de adherencia según el momento temporal en que se produzca.	19
Figura 3. Falta de adherencia (%) según estudios realizados en España en función de patologías, medicamentos y tipos de pacientes.	26
Figura 4. Ejemplos de estrategias llevadas a cabo para mejorar la adherencia terapéutica.	27
Figura 5. Prevalencia de los trastornos mentales a nivel global en el año 2021.	28
Figura 6. Efectos del COVID-19 en la carga de la depresión y la ansiedad por edad y sexo a nivel global.	29
Figura 7. Distribución de AVAD en España para todos los sexos y edades según el GBS de 2023.	30
Figura 8. Clasificación de los 10 enfermedades neurológicas con mayor número de AVAD asociados en 2021.	34

Capítulo 1: Introducción

1. ANTECEDENTES.

1.1. ¿Qué es la adherencia terapéutica?

Históricamente se han utilizado distintos términos para definir la toma de medicación por parte del paciente: cumplimiento, adherencia y persistencia.

En 1979, Haynes (1) definió el cumplimiento como *“la medida en que el comportamiento de la persona coincide con las instrucciones médicas o de salud que se le han dado”*. En esta definición no se hace alusión a la participación del paciente en el establecimiento de las recomendaciones, es decir, que implica una obediencia por parte del paciente hacia el profesional de la salud.

En 1982, DiMatteo y DiNicola (2) recogen la participación activa del paciente en el proceso y definen la adherencia como *“una implicación activa y voluntaria del paciente en un curso de comportamiento aceptado de mutuo acuerdo con el fin de producir un resultado terapéutico deseado”*. En esta misma línea, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2003, definió la adherencia 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”* (3).

La definición de la OMS es amplia, ya que contempla la adherencia más allá del tratamiento farmacológico. Para la realización de esta Tesis Doctoral se ha tenido en cuenta exclusivamente la adherencia relacionada con el uso de medicamentos o adherencia a la medicación, término adoptado en el consenso europeo impulsado por la *European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence* (ESPACOMP), definiéndose como *“el proceso mediante el cual el paciente toma la medicación según la prescripción recibida”* (4). Además,

generalmente, se ha preferido la palabra adherencia porque el término cumplimiento ignora la alianza terapéutica entre paciente y médico, es decir, se basa en la obediencia pasiva del paciente a las indicaciones del médico, sin embargo, en la práctica, ambos términos continúan empleándose indistintamente (5).

Por otra parte, otros autores (6,7) consideran que el resultado de un tratamiento farmacológico no solo depende de cómo el paciente toma la medicación, sino por cuanto tiempo lo hace. En este caso, el término utilizado es el de persistencia, que define el tiempo en el que el paciente está en tratamiento, desde el inicio hasta la interrupción (Figura 1). Antes de considerar que un paciente es no persistente al tratamiento se puede establecer un “*período de gracia*”, es decir, un intervalo de tiempo que permita al paciente acudir a retirar la medicación prescrita (8,9).

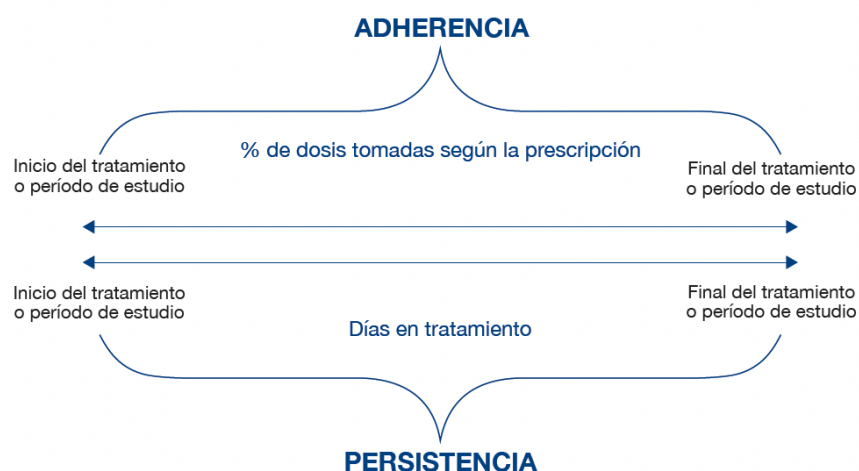


Figura 1. Diferencias entre adherencia y persistencia (6,10).

La diversidad de términos y definiciones relacionados con la adherencia a la medicación llevó a la Comisión Europea (CE) en el año 2012 a encargar a la ESPACOMP la estandarización de la terminología, dando lugar a la *Ascertain Barriers for Compliance (ABC) taxonomy for medication adherence* (4). Se trata de un listado de 7 términos y sus definiciones, que han sido traducidos al español recientemente

(11): adherencia a la medicación, inicio del tratamiento, implementación, persistencia, interrupción del tratamiento, manejo de la adherencia y disciplinas relacionadas con la adherencia.

1.2. Tipos de falta de adherencia.

La falta de adherencia terapéutica se ha clasificado desde diferentes puntos de vista: la intencionalidad, en función de si es primaria o secundaria y teniendo en cuenta el factor temporal.

En cuanto a la intencionalidad, la falta de adherencia puede ser intencionada o no intencionada. En el caso de falta de adherencia intencionada, el paciente decide de forma consciente no seguir el tratamiento prescrito. Por el contrario, en el caso de falta de adherencia no intencionada intervienen factores involuntarios como el olvido, la complejidad de la pauta posológica o la ausencia de rutinas y hábitos establecidos (12). Cortés et al. (13) describieron las causas relacionadas con la intencionalidad de la falta de adherencia (Tabla 1).

La falta de adherencia se puede clasificar también en primaria o secundaria. Hablamos de falta de adherencia primaria cuando el paciente no retira el tratamiento prescrito en la oficina de farmacia (OF), y de falta de adherencia secundaria cuando el paciente retira la medicación, pero la toma de forma inadecuada: dosis errónea, frecuencia inadecuada, olvido de dosis o finaliza el tratamiento antes de lo pautado (14).

En cuanto a la falta de adherencia primaria, se ha cuantificado que aproximadamente el 18% de las nuevas prescripciones realizadas en Atención Primaria (AP) no llegan a retirarse de la OF, disminuyendo hasta el 10% cuando se trata de fármacos para patologías crónicas (15).

Tabla 1. Causas de la falta de adherencia según la intencionalidad (13).

Tipo de adherencia	Causas
Intencionada	Creencias y vivencias del paciente con respecto al tratamiento (está en desacuerdo con su médico con respecto al tratamiento)
	Dejar el tratamiento por mejoría clínica
	Abandono voluntario del tratamiento
	Efectos secundarios
	Mala tolerancia
	Cuestiones económicas
	Falta de tiempo (medidas higiénico-dietéticas)
	Desmotivación del paciente (falta de mejoría aparente)
	Problemas de eficacia del tratamiento
	Horarios incompatibles
	Otros motivos
No intencionada	Olvido, mala memoria (causa más frecuente en patología crónica)
	Falta de información (desconocimiento del paciente)
	Tomar el tratamiento en horario y dosis incorrectas
	Otros motivos

En cuanto a los factores temporales, se definen varios tipos, según el momento y el modo de producirse, siempre tomando como punto de partida la situación de total adherencia (16) (Figura 2):

- No iniciación: el paciente no llega a comenzar el tratamiento.
- Iniciación tardía: el paciente comienza el tratamiento con retraso respecto al momento de la prescripción inicial.
- Discontinuación temprana o anticipada: el paciente interrumpe el tratamiento antes del período establecido por el prescriptor.
- Subdosificación: el paciente toma una cantidad de medicamento inferior a la posología establecida por el prescriptor, ya sea por omitir dosis puntuales o por mantener de forma continuada una toma de dosis insuficiente.
- Sobredosificación: el paciente toma una cantidad de medicamento superior a la indicada por el prescriptor.

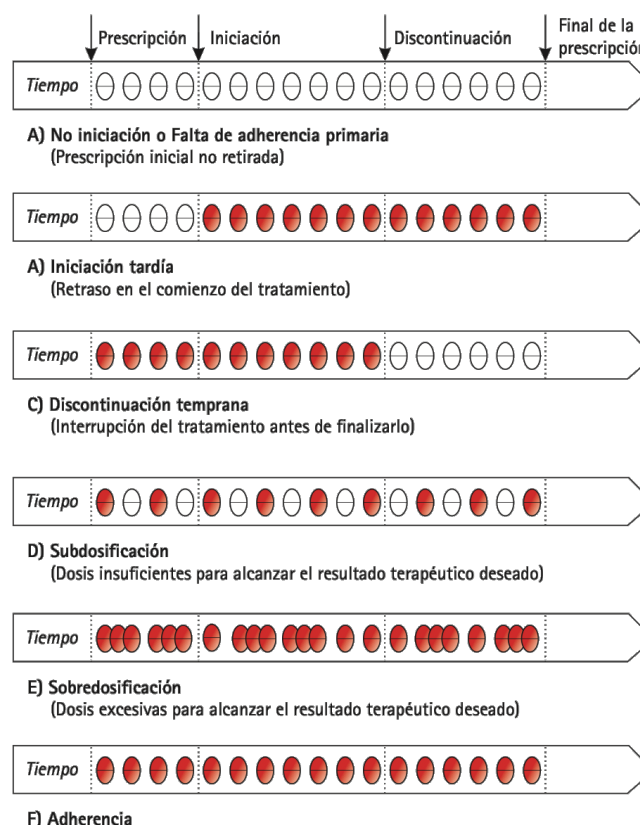


Figura 2. Clasificación de la falta de adherencia según el momento temporal en que se produzca (16).

1.3. Factores que afectan a la adherencia.

Se han asociado diferentes factores que podrían influir en la adherencia terapéutica. Entre ellos se incluyen factores sociodemográficos (edad, sexo, nivel educativo, contexto cultural, naturaleza del empleo, desempleo); factores clínicos (efectos secundarios, falta de conocimiento sobre su enfermedad y tratamiento, comorbilidad, eficacia de la medicación, duración de la medicación y complejidad de la medicación prescrita); factores relacionados con el sistema sanitario (falta de acceso gratuito a los medicamentos, relación inadecuada entre el paciente y el médico o terapeuta); abuso de sustancias; actitud del paciente hacia la medicación; estigma auto percibido por el paciente; falta de apoyo social y familiar; y el coste de la medicación (17–22).

1.4. Métodos para medir la adherencia.

La adherencia es un indicador cuantificable importante de la calidad general de la atención sanitaria, y es un elemento común para evaluar y mejorar la prestación de asistencia sanitaria por parte de los responsables organizativos de la gestión de dicha asistencia (22–24).

La adherencia puede expresarse como una variable dicotómica, o como el porcentaje resultante de dividir la dosis tomada por el paciente y la dosis prescrita por el profesional de la salud, con valores que pueden oscilar entre 0% y el 100% (25). Hasta la fecha no existe consenso sobre el umbral a partir del cual se podría considerar el grado de adherencia como suficiente. El valor más utilizado es el 80%, aunque se puede encontrar una amplia variabilidad de definiciones en la literatura científica (26–29).

Se han desarrollado varios métodos para evaluar la adherencia a la medicación, que pueden clasificarse en dos grupos: métodos directos, mediante observación directa o monitorización farmacocinética; y métodos indirectos, basados en cuestionarios, dispositivos electrónicos o registros farmacéuticos (25). La medición de la adherencia depende del método utilizado, y cada enfoque tiene ventajas e inconvenientes, así como una eficacia diferente para su aplicación a las enfermedades crónicas (30).

Los métodos directos para la evaluación de la adherencia suelen basarse en la medición de la concentración del medicamento o de sus metabolitos en sangre u orina. Esta técnica se ha utilizado fundamentalmente con antiepilépticos, fármacos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y antipsicóticos, ya que no está disponible para todo tipo de fármacos (25). Otro método directo es la terapia directamente observada (TDO), la cual puede ser supervisada por profesionales

sanitarios, trabajadores sociales, familiares, etc. La TDO puede realizarse en distintos entornos: centros de salud, hospitales, OF y el domicilio (25,31).

Entre los métodos indirectos, se pueden encontrar los siguientes: dispositivos electrónicos, registros de prescripción y dispensación, recuento de la medicación sobrante y los cuestionarios para valorar la adherencia según la percepción del paciente (25,32).

Tabla 2. Ventajas y limitaciones de los métodos para la estimación de la adherencia (32).

Método	Ventajas	Limitaciones
Determinación plasmática	- Método directo de adherencia - Las concentraciones plasmáticas determinan directamente la respuesta - Permite detectar o prevenir la toxicidad por fármaco - Ventaja en población con farmacocinética alterada (embarazo, disfunción hepática, etc.)	- Caro e invasivo - Los niveles pueden estar disminuidos por otras razones distintas a la no adherencia (por ejemplo, interacciones) - Información sobre adherencia reciente - No está estandarizada la recogida ni la interpretación
Registros de dispensación de farmacia	- Datos fáciles de obtener en organizaciones cerradas con dispensación únicas - Correlación moderada con resultados	- Sobrestimación - No mide la frecuencia horaria - Asume que la recogida de medicación equivale a adherencia - No diferencia tipos de adherencia (olvidos puntuales, interrupciones, etc.) - No es útil si la dispensación se realiza automáticamente o para períodos de tiempo largos
Recuento de medicación	- Bajo coste - Correlación moderada con resultados	- Mucho tiempo - Sobrestimación - Necesidad de colaboración del paciente (traer la medicación) - Asume que el paciente no almacena medicación
MEMS / dispositivos electrónicos	- Buena correlación con resultados virológicos - Análisis de dosis y frecuencia de administración - Patrones de adherencia en el tiempo	- Muy caro - No disponible en muchos centros - Infraestimación - Vulnerable a fallos tecnológicos
Cuestionario / adherencia según percepción del paciente	- Bajo coste - Fácil de implementar - Correlación moderada con resultados - Permite investigar los motivos de la no adherencia - Mide la adherencia cualitativa	- Muchos cuestionarios, poco estandarizado - Sobrestimación de la adherencia - Sensibilidad baja - Información de la adherencia reciente (4 días, 30 días, etc.)

MEMS: *Medication Event Monitoring Systems*

Ningún método de estimación de la adherencia terapéutica puede ser considerado como “*ideal*”, ya que todos tienen sus ventajas y limitaciones, tal y como se muestra en la tabla 2.

Para la realización de esta Tesis Doctoral, en los 3 artículos que forman parte del compendio se ha utilizado un método basado en registros de prescripción de profesionales sanitarios del Sistema Público de Salud de Castilla y León (SACYL – Sanidad de Castilla y León) y registros de dispensación de las OF de Castilla y León.

Se trata de un método ampliamente utilizado, sobre todo desde la inclusión de la receta informatizada y, posteriormente, de la receta electrónica en los sistemas sanitarios. Es un método sencillo de aplicar cuando existen sistemas de información para la gestión de la prestación farmacéutica, como puede ser el sistema de información CONCYLIA (33) en Castilla y León. Además, permite analizar poblaciones de gran tamaño, por lo que es un método ideal para la investigación. Por el contrario, el principal hándicap es que se da por hecho que el paciente toma toda la medicación que retira de la OF (25). No obstante, es un método ampliamente utilizado y refrendado en la literatura y también ha sido ampliamente utilizado por nuestro grupo de investigación (34–38).

A partir de los citados registros se puede calcular el grado de adherencia terapéutica. En la literatura se pueden encontrar diferentes fórmulas para evaluar la adherencia: *Medication Possession Ratio* (MPR), *Proportion of Days Covered* (PDC), *Continuous Measure of Medication Acquisition* (CMA), *Continuous Measure of Medication Gaps* (CMG), *Continuous, Single Interval Measure of Medication Acquisition* (CSA), and *Continuous, Single Interval Measure of Medication Gaps* (CSG) (39).

Según una revisión sistemática realizada por un grupo de trabajo de la *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), en los estudios sobre adherencia terapéutica basados en registros electrónicos de prescripción y dispensación los más utilizados son el MPR y el PDC (40).

El MPR se puede calcular como el número de días de suministro de medicación en un período temporal dividido por el número de días del período temporal (41). Por otra parte, el PDC se calcula como el número de días cubiertos en un período temporal dividido por el número de días del período temporal (40).

Para el cálculo del MPR, el período temporal se puede definir como un intervalo fijo o como el intervalo entre la primera y la última dispensación. El MPR no tiene en cuenta la fecha de dispensación, sino únicamente los días de suministro de medicación en función de las dispensaciones realizadas, lo que puede dar lugar a solapamientos causados por dispensaciones realizadas antes de la fecha asignada. Esto podría dar lugar a una sobreestimación de la adherencia y que alcance valores superiores al 100% (42).

Al igual que con el MPR, para el cálculo del PDC, el plazo puede ser fijo o referirse al intervalo entre la primera y la última dispensación. La palabra “*cubierto*” hace referencia a la disponibilidad de la dosis diaria prescrita según la cantidad de días para los que el paciente dispone de medicación por cada dispensación. En este caso, la fecha de inicio de la dispensación superpuesta se adelanta para comenzar en la fecha que se agota la medicación suministrada en la dispensación anterior. De esta forma, se evita el suministro de medicación más allá de período de tiempo establecido. Es decir, que cada día “*cubierto*” en el numerador tiene un máximo de un día de suministro, lo que evita valores del PDC superiores al 100% (42).

Como se ha indicado anteriormente, en principio, el MPR puede sobreestimar la adherencia en comparación con el PDC, que es una medida más conservadora (43). El PDC proporciona una medida más precisa de la adherencia a la medicación y ha sido recomendada por varias instituciones, incluida la *Pharmacy Quality Alliance*, para medir la adherencia en pacientes polimedicados. No obstante, a pesar de sus limitaciones, el MPR se utiliza ampliamente para medir la adherencia en

enfermedades crónicas debido a su facilidad de cálculo y su bajo coste (44), y por eso ha sido el elegido para el desarrollo de esta Tesis Doctoral.

1.5. Consecuencias clínicas y económicas de la falta de adherencia

La adherencia al tratamiento farmacológico se asocia con una mejora en la calidad y la esperanza de vida, así como con una menor incidencia de reacciones adversas y una evolución más favorable de las enfermedades (45). El que un paciente se ajuste a la pauta terapéutica prescrita se relaciona con una menor probabilidad de recaídas y complicaciones secundarias y, como consecuencia, con una reducción de la morbilidad. Por el contrario, la falta de adherencia se asocia directamente con peores resultados en salud (9).

Se ha demostrado que con una adherencia superior al 60%, los resultados terapéuticos son satisfactorios en más del 80% de los casos, mientras que cuando es inferior, la probabilidad de obtener resultados positivos se encuentra por debajo del 50% (9,46). Por ejemplo, en un estudio realizado en Estados Unidos (USA), se observó que el 20% de pacientes que acudieron a consulta por temas relacionados con la no adherencia fueron hospitalizados por causas vinculadas a la no adherencia, en comparación con el 12,7 % que ingresó por otros motivos (47).

Desde una perspectiva económica, la falta de adherencia se asocia con un aumento de las hospitalizaciones, las visitas a urgencias, la realización de pruebas complementarias y el uso de otros medicamentos, suponiendo un incremento significativo de los costes para el sistema sanitario (48).

Según el *“Enhancing Prescription Medicine Adherence: a National Action Plan”* de USA (49), los costes directos e indirectos derivados de la falta de adherencia se estiman en 177 millones de \$ anuales, representando los costes indirectos por pérdida

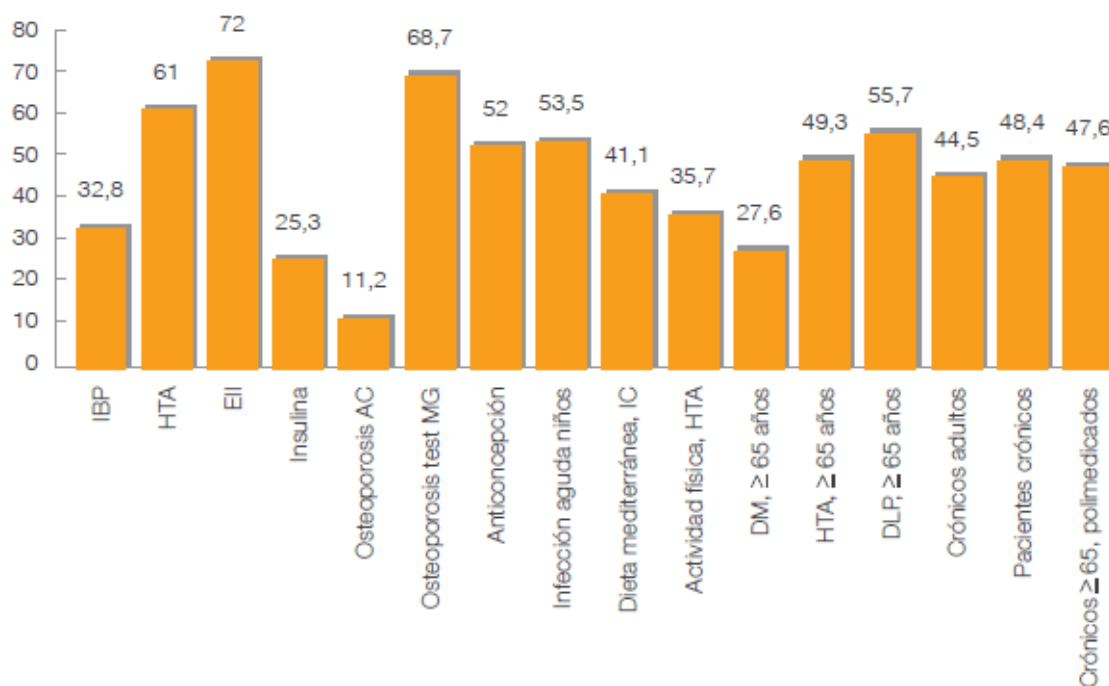
de productividad alrededor de un 70% del total (50). En la Unión Europea (UE), se estima que la no adherencia supone unos costes de alrededor de 125.000 millones de € y de 10.500 millones de € en España (48).

Cutler et al. (26) llevaron a cabo una revisión sistemática estimando que los costes sanitarios directos (consultas, ingresos y costes farmacológicos, entre otros) relacionados con la falta de adherencia en enfermedades crónicas oscilan entre 5.271 y 52.341 \$ por paciente. Por otra parte, un estudio europeo estimó un coste de 6.000 € por hospitalización prevenible debido a una mala utilización de los medicamentos (51).

En España, se han desarrollado modelos de Markov específicos para estimar el impacto económico de la falta de adherencia en enfermedades crónicas como la enfermedad cardiovascular (ECV), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la diabetes mellitus (DM) tipo 2 y la depresión mayor. Según dichos modelos, por ejemplo, en el caso de la ECV, aumentar la adherencia en un 10% evitaría más de 8.700 fallecimientos y alrededor de 7.650 eventos cardiovasculares, con unos costes sanitarios directos evitables de 75 millones de € (52).

1.6. Estado de la adherencia terapéutica en España.

Son numerosos los autores que han evaluado la adherencia terapéutica en España durante los últimos años (Figura 3) (53). Se ha estudiado la adherencia a diferentes tipos de patologías: DM (54), osteoporosis (55), dislipemia (54), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (56), hipertensión arterial (57), entre otras. Otros estudios han ido dirigidos a tipos de fármacos en concreto como insulina (58), inhibidores de la bomba de protones (IBP) (59), estatinas (37), antidepresivos (34), fármacos para demencia (36) y glucocorticoides inhalados (38) entre otros. Además, también se encuentran estudios dirigidos especialmente a pacientes crónicos (60,61).



IBP: inhibidores de la bomba de protones; HTA: hipertensión arterial; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; AC: cumplimiento autocomunicado; MG: Morisky-Green; IC: insuficiencia cardiaca; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipemia

Figura 3. Falta de adherencia (%) según estudios realizados en España en función de patologías, medicamentos y tipos de pacientes (53).

En los últimos años también han tenido lugar diferentes iniciativas para la mejora de la adherencia terapéutica. Estas iniciativas han tenido lugar tanto a nivel nacional como a nivel de las comunidades autónomas. En la figura 4, se muestran algunas de estas estrategias dirigidas a pacientes crónicos, pluripatológicos y polimedicados (52).



Figura 4. Ejemplos de estrategias llevadas a cabo para mejorar la adherencia terapéutica (52).

1.7. Trastornos mentales.

Según el *Global Burden of Disease* (GBD) del 2019 (62) se distinguen los siguientes tipos de trastornos mentales: trastornos depresivos, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, la esquizofrenia, los trastornos del espectro autista, el trastorno de conducta, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, los trastornos alimentarios, la discapacidad intelectual idiopática del desarrollo y otro tipo de trastornos mentales.

Desde 1990 los trastornos mentales han escalado en la clasificación de las principales causas de pérdida de salud a nivel global, pasando del noveno al sexto puesto. En el año 2021, el 13,9% de la población mundial experimentó algún tipo de trastorno mental, lo que equivale a una ratio de 19.936 casos por 100.000 habitantes. En el caso de España fue de 18.667 casos por 100.000 habitantes (Figura 5). En cuanto a la

carga global de la enfermedad, los trastornos mentales supusieron el 17,2 % del total de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) a nivel mundial (63).

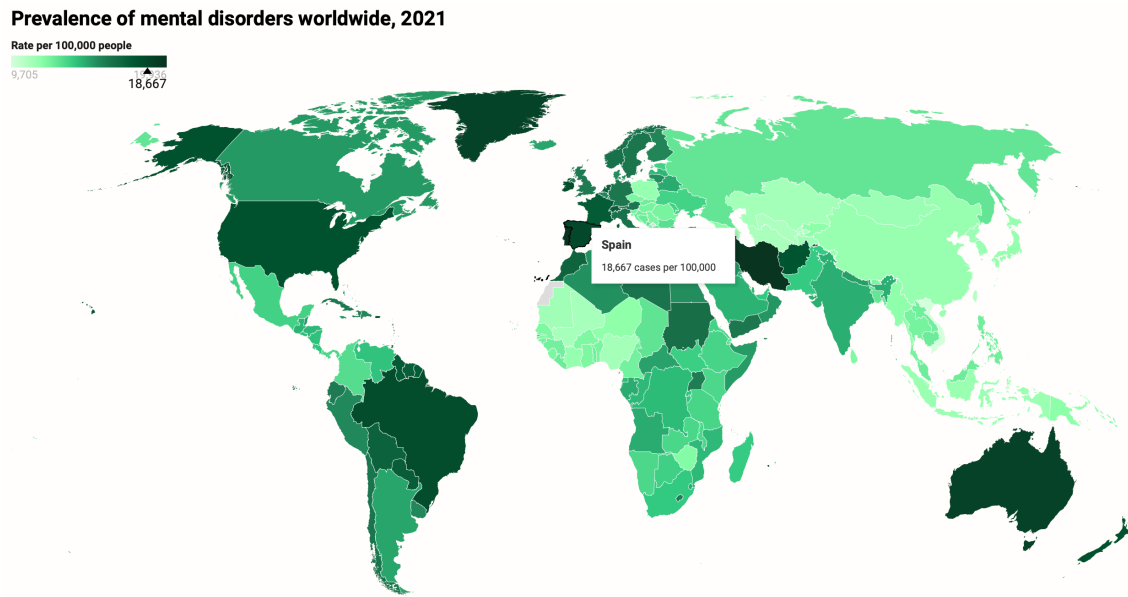


Figura 5. Prevalencia de los trastornos mentales a nivel global en el año 2021 (63).

1.7.1. Depresión y ansiedad.

Según el GBD del 2019, la prevalencia de los trastornos depresivos era de 301,4 millones de casos y la prevalencia de los trastornos de ansiedad era de 279,6 millones de casos, situándose en los puestos decimotercero y vigésimo cuarto, respectivamente, en cuanto la clasificación de enfermedades por AVAD (62).

La pandemia por la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) aumentó notablemente la carga de la enfermedad por trastornos depresivos y trastornos de la ansiedad en un 28%, registrándose 53 y 76 millones de casos nuevos respectivamente. Este incremento de la prevalencia fue observado principalmente en el grupo de edad de 20 a 35 años y en mujeres, con alrededor del doble de incidencia de nuevos casos que en el caso de los hombres (Figura 6) (63).

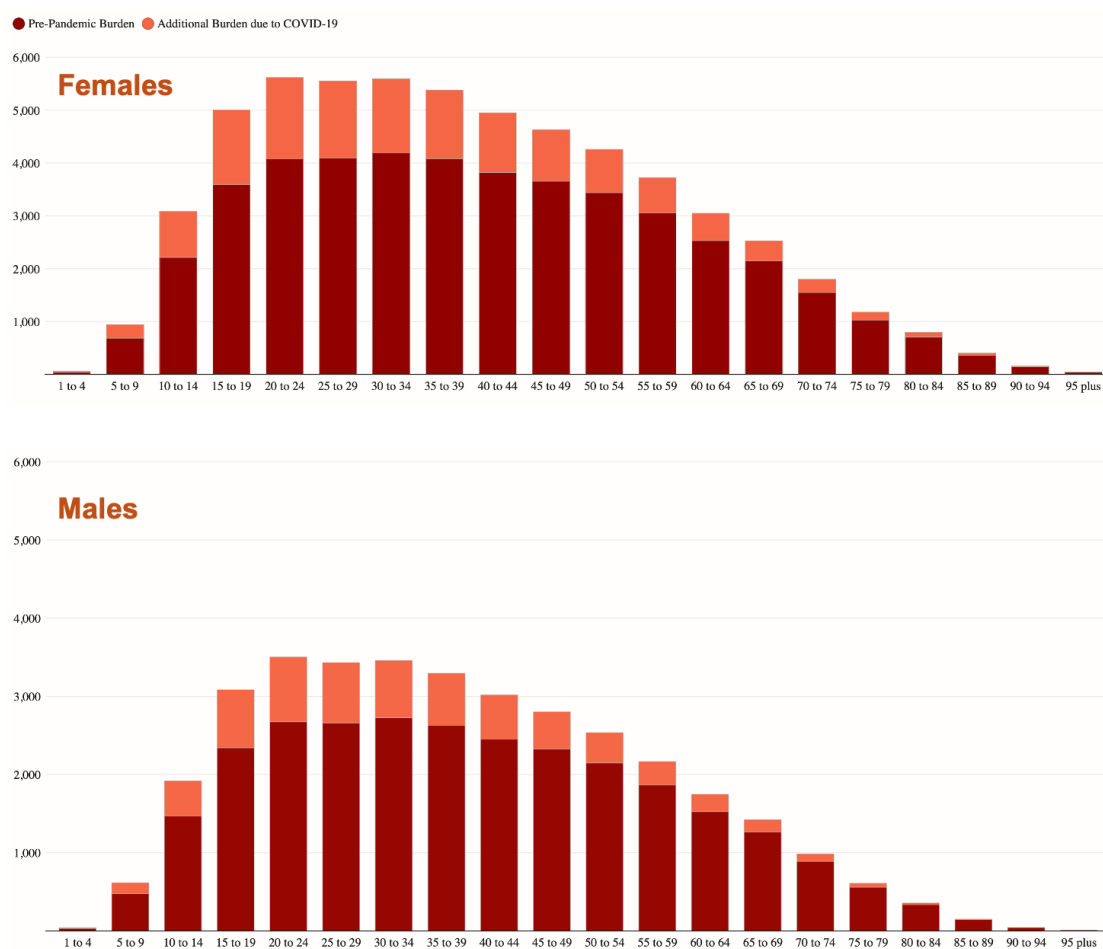


Figura 6. Efectos del COVID-19 en la carga de la depresión y la ansiedad por edad y sexo a nivel global (63).

Los datos de prevalencia de ambos trastornos continúan incrementándose notablemente, con aumentos que alcanzan el 63% en los trastornos de ansiedad y el 26% en los trastornos depresivos, según datos del GBD del 2023 (64).

En el año 2023, los trastornos depresivos supusieron el 2,69% del total de AVAD en España, con una ratio de 802,99 AVAD por 100.000 habitantes, mientras que los trastornos de ansiedad supusieron el 3,34% del total de AVAD, con una ratio de 996,91 AVAD por 100.000 habitantes (Figura 7) (65).

“fuera de indicación”, junto con antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia (68). De forma general, los objetivos del tratamiento son la mejora de los síntomas, evitar las recaídas y prevenir la recurrencia (69).

Los fármacos antidepresivos contribuyen a alcanzar el equilibrio homeostático de los neurotransmisores en el cerebro (70), como son la serotonina, la dopamina, la noradrenalina y la norepinefrina (71). Actualmente, hay disponibles en la clínica diferentes tipos de antidepresivos: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), agonistas de la melatonina y antagonistas no selectivos y no competitivos del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) (72,73).

Según la clasificación Anatómico Terapéutico Química (ATC), los antidepresivos se clasifican en cuatro subgrupos (74): inhibidores no selectivos de la recaptación de monoamina (o ATC) (N06A), ISRS (N06B), inhibidores no selectivos de la MAO A (N06AF), inhibidores de la MAO A (N06AG) y otros antidepresivos (N06AX). En la tabla 3 se muestran los antidepresivos comercializados en España actualmente (33,74).

1.7.3.No adherencia a antidepresivos.

Los pacientes con trastornos mentales presentan diversos factores (75), como la ansiedad, la depresión, el estrés, problemas cognitivos como el Alzheimer y otros trastornos psiquiátricos que afectan negativamente a los hábitos de toma de medicamentos, de modo que el incumplimiento terapéutico o la baja adherencia al tratamiento son problemas comunes en estos pacientes, asociándose con un mayor riesgo de utilización de recursos sanitarios (76) y de muerte (77). En general, la tasa de falta de adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas es del 50 % (3), y los

trastornos mentales son uno de los principales factores subyacentes de la baja adherencia de los tratamientos crónicos (78).

Tabla 3. Antidepresivos comercializados en España (33,74).

Tipo de antidepresivo	Código ATC	Denominación
Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas.	N06AA02	Imipramina
	N06AA04	Clomipramina
	N06AA06	Trimipramina
	N06AA09	Amitriptilina
	N06AA10	Nortriptilina
	N06AA12	Doxepina
	N06AA21	Maprotilina
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.	N06AB03	Fluoxetina
	N06AB04	Citalopram
	N06AB05	Paroxetina
	N06AB06	Sertralina
	N06AB08	Fluvoxamina
	N06AB10	Escitalopram
Inhibidores de la monoaminoxidasa A	N06AG02	Moclobemida
Otros antidepresivos	N06AX03	Mianserina
	N06AX05	Trazodona
	N06AX11	Mirtazapina
	N06AX12	Bupropión
	N06AX14	Tianeptina
	N06AX16	Venlafaxina
	N06AX18	Reboxetina
	N06AX21	Duloxetina
	N06AX22	Agomelatina
	N06AX23	Desvenlafaxina
	N06AX26	Vortioxetina
	N06AX27	Esketamina

ATC: Anatómico Terapéutico Química

Un estudio realizado en Canadá, que relacionó la prescripción de antidepresivos con las indicaciones, mostró que la falta de adherencia a los antidepresivos era mayor en pacientes que padecían trastornos depresivos (36,7%) y dolor (39,3%) (29). La falta de adherencia a los antidepresivos se aborda en muchos estudios realizados en diferentes entornos, pero principalmente cuando se utilizan para tratar trastornos

depresivos, con valores en torno al 50 % (79–81). En España, la falta de adherencia a antidepresivos se sitúa entre el 19,9% y el 48,5% (34,82,83).

Los trastornos depresivos están asociados con costes económicos elevados para los sistemas de salud, sobre todo el trastorno depresivo mayor, con un gasto global de más de 300.000 millones de \$ en USA en 2018 y representando el 6 % del gasto total (84). Por lo tanto, la falta de adherencia los antidepresivos no solo se asocia con peores resultados de morbilidad y mortalidad, sino que también está fuertemente asociado con el incremento del uso y los costes de los recursos sanitarios (85).

1.8. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

En la actualidad hay 50 millones de personas en el mundo que sufren algún tipo de demencia y, según recientes estimaciones, esa cifra alcanzará los 153 millones en el año 2050 (63). La prevalencia de la demencia aumenta con la edad, oscilando entre el 28% y el 44% en personas mayores de 95 años (86). En España, más de 700.000 personas viven con demencia, con una prevalencia máxima del 39,2% en personas mayores de 90 años (87).

La demencia es una de las principales causas de muerte y discapacidad en personas mayores de 65 años (88). En este sentido, según el GBD del 2021, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias ocupan el cuarto puesto entre las enfermedades neurológicas con más AVAD asociados (Figura 8) (63). En el año 2023, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias supusieron el 3,9% del total de AVAD en España, con una ratio de 1.1154,66 AVAD por 100.000 habitantes (Figura 7) (65).

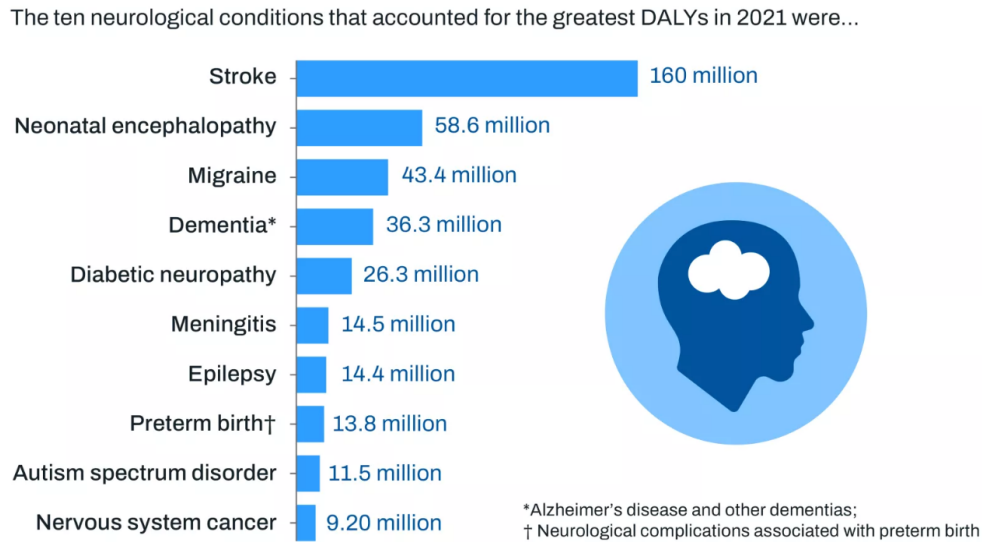


Figura 8. Clasificación de los 10 enfermedades neurológicas con mayor número de AVAD asociados en 2021 (63).

Tal y como se desprende de los datos aportados, la demencia es una enfermedad altamente discapacitante, suponiendo una importante carga económica para los sistemas de salud. De hecho, el coste de la atención sanitaria para esta enfermedad equivale al 1,1% del producto interior bruto (PIB) mundial y podría alcanzar los 2.000 millones de \$ en el año 2030 (89).

Desde el punto de vista clínico, la demencia es principalmente una enfermedad irreversible caracterizada por un deterioro cognitivo progresivo (90). Además, más del 90% de los pacientes con demencia experimentan síntomas conductuales y psicológicos, del inglés *behavioral and psychological symptoms* (BPSD), que incluyen trastornos motores y cambios en el comportamiento, el estado de ánimo, el pensamiento y la percepción (91,92).

1.8.1. Fármacos antidemencia.

Según la clasificación ATC, los fármacos antidemencia se clasifican en 2 subgrupos (74): anticolinesterásicos (N06DA), y otros medicamentos antidemencia (N06DX).

Los medicamentos tradicionales contra la demencia mejoran la función cognitiva y los BPDS, pero no modifican el curso de la enfermedad. Este tratamiento se basa en dos clases de medicamentos: los inhibidores de la acetilcolinesterasa o anticolinesterasas (AChEIs), como el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina, y los antagonistas del receptor del ácido N-metil-D-aspartico (NMDAR), como la memantina (93). Según las principales guías de práctica clínica, los AChEIs se recomiendan para el tratamiento de la demencia leve a moderada (94), mientras que la memantina está indicada para la demencia moderada a grave (95).

El uso de estos fármacos es controvertido. En primer lugar, aunque su eficacia ha sido demostrada en ensayos clínicos aleatorizados controlados (96), su eficacia en la práctica clínica real es cuestionable, especialmente en el caso del uso a largo plazo (>12 meses) (97). En segundo lugar, especialmente con los AChEIs, los efectos secundarios (náuseas, vómitos, diarrea, mareos, confusión) son frecuentes (10-25 %) (98), lo que provoca que 1 de cada 3 pacientes interrumpa el tratamiento (96). A pesar de estas limitaciones entre el 50 y el 70% de pacientes con demencia comienzan tratamiento con estos medicamentos (99,100).

Además de estos fármacos “clásicos”, la investigación de nuevos objetivos terapéuticos para desarrollar medicamentos que puedan modificar el curso de la demencia ha sido continua (101,102). Hasta la fecha, dos nuevos medicamentos han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento, del inglés *European Medicines Agency* (EMA), y por la *Food and Drug Administration* (FDA). Concretamente, se trata de dos anticuerpos monoclonales (mAbs) contra la proteína

beta amiloide (A β): lecanemab y donanemab. Además, actualmente se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos para investigar diferentes enfoques terapéuticos para la demencia, entre los que se incluyen la placa A β , la proteína tau, la orientación mitocondrial y las estrategias multiobjetivo (102,103).

1.8.2.No adherencia a fármacos antidemencia.

La falta de adherencia es un fenómeno frecuente en los pacientes con demencia, observándose tasas de incumplimiento de hasta el 70% en pacientes en tratamiento con AChEIs (104).

Debido a los síntomas de la enfermedad, los pacientes con demencia, especialmente aquellos de edad avanzada y con deterioro cognitivo significativo, son propensos al incumplimiento (105). El deterioro de la memoria, la depresión, las limitaciones funcionales, las comorbilidades (HTA, cardiopatía coronaria, DM o EPOC) (106), los regímenes de dosificación de medicamentos complejos y la alta incidencia de efectos secundarios son obstáculos para la adherencia (107).

Estudios anteriores han demostrado que las tasas más altas de falta de adherencia a medicamentos antidemencia se asocian con mujeres de edad avanzada con altos niveles de deterioro cognitivo y bajos niveles de educación (108). Además, el uso concomitante con antipsicóticos favorece dicha falta de adherencia (109). Por el contrario, los pacientes tratados con múltiples medicamentos contra la demencia presentan mejores tasas de adherencia terapéutica (110).

2. HOMEGENEIDAD DE LA TESIS DOCTORAL.

Los tres artículos incluidos esta Tesis Doctoral se realizaron con la intención de evaluar y detallar la falta de adherencia al tratamiento farmacológico en dos grandes grupos de medicamentos como son los antidepresivos y los medicamentos antidemencia, dirigidos al tratamiento de enfermedades prevalentes, discapacitantes y con un importante impacto económico sobre los sistemas públicos de salud, como son la depresión, la ansiedad y la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

Para conseguir la homogeneidad requerida en una Tesis Doctoral por compendio de publicaciones, se ha utilizado una metodología común en los tres artículos incluidos, llevando a cabo estudios observacionales de tipo retrospectivo, utilizando la perspectiva de SACYL, y utilizando los datos extraídos del sistema de información de consumo farmacéutico CONCYLIA (33).

Por lo tanto, cada uno de los artículos analiza un aspecto diferente: falta adherencia a antidepresivos, falta de adherencia a medicamentos antidemencia e impacto económico de la falta de adherencia a antidepresivos.

3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

3.1. Justificación.

Según los datos de la OMS (3) alrededor del 50% de los pacientes con enfermedades crónicas no es adherente al tratamiento farmacológico, lo que supone un importante problema terapéutico que tiene que ser abordado.

Esa falta de adherencia adquiere gran importancia cuando hablamos de trastornos mentales como la depresión y la ansiedad y de trastornos neurológicos como la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias, ya que la características clínicas de la propia enfermedad favorecen la falta de adherencia (75,78,105). Además, es claro que la falta de adherencia a estos medicamentos se asocia visiblemente a la pérdida de eficacia de los mismos (85).

En la bibliografía se disponen de datos de falta de adherencia a antidepresivos a nivel global (79–81) y en España (34,82,83), con valores que oscilan aproximadamente entre el 20 y 50% de pacientes no adherentes. También se encuentran datos disponibles sobre falta de adherencia a medicamentos antidemencia, donde los valores observados se incrementan hasta el 70% en algunos casos (104).

Sin embargo, desconocemos la adherencia a los tratamientos con estos fármacos que presentan los pacientes de SACYL en este momento. Por otra parte, no se han encontrados datos acerca del coste de la falta de adherencia a los antidepresivos en función de sus diferentes indicaciones aprobadas.

En este sentido, desde mi trabajo como facultativa especialista en Farmacia Hospitalaria en la Dirección Técnica de Farmacia (DTF) de la Gerencia Regional de Salud (GRS) de Castilla y León, me encuentro en disposición de realizar los análisis

requeridos para determinar la situación de SACYL en cuanto a los temas anteriormente indicados, tanto por mi experiencia en el sistema de información CONCYLIA, como por la experiencia de nuestro equipo de investigación a la hora de realizar estudios del mundo real con un elevado número de pacientes.

Creemos que conocer el estado de la situación actual, así como identificar factores de riesgo que puedan influir en la adherencia a los antidepresivos y los medicamentos antidemencia, permitirá optimizar las estrategias de intervención orientadas a la mejora de la adherencia en esta población de pacientes.

3.2. Hipótesis

La hipótesis general es que, según los datos encontrados en la bibliografía, tanto la falta de adherencia como los costes asociados a dicha falta de adherencia son elevados en SACYL.

Conocer esta información, así como los principales factores asociados a la falta de adherencia en cada caso, nos ayudará a conocer la magnitud del problema, lo que servirá como base para diseñar nuevas estrategias o modificar las existentes en el entorno de SACYL, con el fin de mejorar los resultados en salud en nuestros pacientes. Esperamos que los datos obtenidos tengan una aplicabilidad práctica, y que supongan un impacto socioeconómico en Castilla y León.

3.3. Hipótesis específicas

3.3.1. Primer artículo.

El uso de antidepresivos y la falta de adherencia a estos no es homogénea por sexo y edad, concentrándose los valores más elevados en determinados grupos de la

población según sus características sociodemográficas, clínicas y el diagnóstico asociado.

3.3.2. Segundo artículo.

Los costes asociados a la falta de adherencia a los antidepresivos son elevados, tanto para el sistema público de salud, como para el paciente, pudiendo existir diferencias en función del tipo de antidepresivo y la indicación terapéutica para la que es utilizado.

3.3.3. Tercer artículo.

La falta de adherencia a medicamentos antidepresivos es elevada, existiendo diferencias según las características sociodemográficas y clínicas del paciente, las enfermedades concomitantes y el tipo de medicamento utilizado. Además, se espera encontrar valores más elevados de falta de adherencia en aquellos pacientes en tratamiento con antipsicóticos para el tratamiento de las BDPS. Por el contrario, se espera encontrar valores más bajos de falta de adherencia en pacientes que hayan sido tratados con más de un tipo de medicamento antidepresivo.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal.

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es analizar el grado de utilización y falta de adherencia a medicamentos antidepresivos y antidecencia en la población de Castilla y León en los años 2021 – 2022.

4.2. Objetivos específicos

4.2.1. Primer artículo.

- Evaluar la prevalencia de la falta de adherencia entre los pacientes que toman antidepresivos, utilizando los registros de farmacia y comparando por edad y sexo cuando sea pertinente.
- Analizar los principales factores predictivos de la falta de adherencia para cada clase de antidepresivos.

4.2.2. Segundo artículo.

- Describir la falta de adherencia a antidepresivos por principio activo.
- Analizar los costes de los medicamentos antidepresivos, tanto para el sistema público de salud, como para el paciente.
- Analizar los costes de la medicación de los pacientes no adherentes a antidepresivos.

Los tres objetivos serán analizados para cada uno de los 26 antidepresivos disponibles en España.

4.2.3. Tercer artículo.

- Estimar la prevalencia de la falta de adherencia a los medicamentos antidepresión mediante comparaciones sociodemográficas, farmacológicas y clínicas.
- Analizar los principales factores predictivos de la falta de adherencia en la población con depresión.

5. METODOLOGÍA.

5.1. Primer artículo.

5.1.1. Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio epidemiológico de registro basado en la población. Al tratarse de un estudio de tipo observacional, se siguieron las declaraciones *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) (111) y *Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data* (RECORD) (112).

Este estudio se llevó a cabo en Castilla y León, con una población de 2.327.420 habitantes, y se centró en aquellos pacientes que utilizaron al menos un antidepresivo durante 2021. Nuestra fuente de datos fue CONCYLIA (33), el sistema de información farmacéutica de Castilla y León, que integra la información sobre los medicamentos dispensados en las farmacias y el reembolso por parte de la GRS de Castilla y León.

Los datos de recetas prescritas y dispensaciones se integran a través del código de identificación del paciente (CIP), lo que permite el anonimato del paciente. El CIP también se puede utilizar para obtener datos sociodemográficos y de salud, incluidos los diagnósticos. Por otro lado, los datos sobre el uso de medicamentos en el ámbito de la atención hospitalaria y sobre las recetas privadas no están disponibles en CONCYLIA. En definitiva, la validez y fiabilidad de la base de datos CONCYLIA es muy alta, ya que se integran tanto los datos de prescripción como los de dispensación. Además, las inconsistencias entre estos datos son revisadas mensualmente por los Inspectores Farmacéuticos de cada área de salud.

Dado que se trataba de un escenario del mundo real, al igual que en investigaciones anteriores de nuestro grupo (66,113–115), todas las dispensaciones se consideraron equivalentes al consumo.

5.1.2. Variables.

Para evaluar la adherencia a los antidepresivos se utilizó el MPR. El MPR se midió para cada paciente teniendo en cuenta los días de suministro durante un período de seguimiento específico (1 año) divididos por el número de días transcurridos desde la primera dispensación hasta el final del período de seguimiento (41). El MPR se consideró una variable continua y se expresó en forma de porcentaje. En este sentido, clasificamos a los pacientes como no adherentes cuando su MPR era inferior al 80 %, que es el punto de corte más comúnmente aceptado para este parámetro en la literatura (27,116). Además, se presentaron los resultados por nivel de adherencia, estratificados como nulo (<20 %), deficiente (20-49 %), moderado (50-79 %) y adherente (>80 %), tal y como se observa en otros estudios (77).

Por otra parte, evaluamos la adherencia a corto, medio y largo plazo, estableciendo límites de tiempo de 0-2 meses, 2-8 meses y >8 meses, respectivamente (69).

Otras variables recopiladas fueron sociodemográficas, como la edad, el sexo, la institucionalización y la urbanicidad; y relacionadas con la salud, como los diagnósticos, la clase de antidepresivos, los prescriptores múltiples y la polifarmacia.

A lo largo del estudio, la edad se ha considerado una variable continua. Sin embargo, se consideró interesante observar la falta de adherencia a los antidepresivos según el grupo de edad, convirtiendo la variable en una variable categórica. Los grupos de edad se dividieron de la siguiente manera: 0-17, niños y adolescentes; 18-64, adultos jóvenes y de mediana edad; 65-79, adultos mayores; y 80, ancianos. La división entre

los 17 y los 18 años se hizo con el fin de observar si la mayoría de edad legal influye en la falta de adherencia a los antidepresivos. Además, la división de los mayores de 80 años se ha realizado porque el número de pacientes institucionalizados aumenta a partir de esa edad. Por este motivo, se consideró interesante observar si la presencia de un cuidador influye en la falta de adherencia a los antidepresivos. La urbanicidad se refiere al impacto de vivir en zonas urbanas en un momento dado (117). A efectos de este estudio, definimos como urbanas aquellas localidades con 2500 o más habitantes.

Los diagnósticos se clasificaron de la siguiente manera: depresión, ansiedad, depresión y ansiedad, dolor de diferentes etiologías (dolor neuropático, cefalea y migraña) y otros trastornos psiquiátricos. Esto se hizo de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades-10 (CIE-10) (118) con el fin de incluirlos dentro de las indicaciones aprobadas de los medicamentos estudiados.

En cuanto a la clase de antidepresivos, estos medicamentos se dividen en cinco subgrupos farmacológicos según el sistema de clasificación ATC (74). Teniendo en cuenta que en el mercado español no hay disponibles inhibidores no selectivos de la MAO A y que los datos sobre los inhibidores de la MAO A eran insignificantes, las tres clases consideradas para los análisis fueron: ATC, ISRS, y otros antidepresivos (Tabla 3).

Consideramos que los pacientes tenían múltiples prescriptores cuando sus medicamentos eran recetados por tres o más médicos diferentes (119). Por último, para la polifarmacia, se adoptó la definición más comúnmente aplicada y reconocida por la OMS, es decir, el uso concomitante de cinco o más medicamentos (120).

5.1.3. Análisis estadístico.

Los resultados descriptivos se expresaron como prevalencias o porcentajes con un intervalo de confianza (IC) del 95 %, o como medias con su desviación estándar (DE). La hipótesis inicial de distribución normal se verificó mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Las diferencias entre variables continuas se calcularon mediante la prueba t de Student (t), y para las diferencias entre variables categóricas se utilizó la prueba chi-cuadrado de Pearson (χ^2).

Para identificar los predictores de la falta de adherencia a los antidepresivos, se realizó una regresión logística multivariante. Los resultados se expresaron como odds ratios ajustadas (ORA) con el correspondiente IC del 95 %. Las variables incluidas en el modelo fueron: sociodemográficas (edad, sexo, institucionalización y urbanicidad) y relacionadas con la salud (clase de antidepresivos, diagnósticos, prescriptores múltiples y polifarmacia). Además, se realizó un estudio de colinealidad. A la luz del análisis, se encontró que las variables depresión, ansiedad y depresión y ansiedad eran colineales. Para evitar esta colinealidad, utilizando el método de análisis de componentes principales (PCA), dichas variables se agruparon en un único predictor, depresión y/o ansiedad. En este modelo, todas las variables, excepto la edad, eran categóricas. No se detectaron valores faltantes en ninguna variable.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 24.0., SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). El nivel de significación se fijó en $p \leq 0.05$.

5.2. Segundo artículo.

5.2.1. Diseño del estudio.

Se realizó una evaluación económica basada en la población sobre el uso de antidepresivos en Castilla y León en el año 2021, siguiendo las directrices incluidas en la declaración *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) (121).

Al igual que en el primer artículo, la fuente de datos fue el sistema de información CONCYLIA (33).

5.2.2. Variables.

Como indicador de la adherencia se utilizó el MPR, de la misma forma que se describe en el primer artículo. En este caso, se incluyeron en el análisis los veintiséis antidepresivos disponibles en España que tuvieron consumo en Castilla y León en el año 2021. Los medicamentos fueron identificados mediante el sistema de clasificación ATC (74). La dispensación de antidepresivos se midió por el número de envases y las dosis diarias definidas (DDD) de cada medicamento. Los costes de los medicamentos se calcularon utilizando los precios que figuran en el Nomenclátor Oficial de medicamentos del Sistema Nacional de Salud (SNS) (122). El tipo de cambio de 1 € = 1,1326 \$ se basó en el tipo de cambio del Banco Central Europeo a 31 de diciembre de 2021.

5.2.3. Análisis estadístico.

Los resultados se presentaron como porcentajes con su IC del 95 % o medianas con su rango intercuartílicos (RIQ). Las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante la prueba de Mann-Whitney y la prueba de Kruskal-Wallis para variables continuas,

según correspondiera. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS versión 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Se utilizó un nivel de significación estadística de $p \leq 0,05$.

5.3. Tercer artículo.

5.3.1. Diseño del estudio.

Se realizó un estudio epidemiológico de registro basado en la población de Castilla y León en el año 2022, que fue diseñado de acuerdo a las declaraciones de STROBE (111) y *REporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data for Pharmacoepidemiology* (RECORD-PE) (123).

Se eligieron a aquellos pacientes que usaron, al menos, un medicamento antidemencia entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2022. Al igual que en los dos primeros artículos, la fuente de datos fue el sistema de información CONCYLIA (33).

5.3.2. Variables.

Al igual que en los dos primeros artículos, se ha utilizado de la misma forma el MPR como medida de la adherencia a medicamentos antidemencia.

Para evaluar la evolución de la falta de adherencia a lo largo de las etapas de la vida, se definieron diferentes grupos de edad: adultos de mediana edad (<65 años), adultos mayores (65-79 años) y ancianos (≥ 80 años).

Se seleccionaron los medicamentos contra la demencia financiados por el SNS según su ATC (74): donepezilo (N06DA02), rivastigmina (N06DA03), galantamina (N06DA04) y memantina (N06DX01).

Al igual que en el primer artículo, se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas (edad, sexo, institucionalización y urbanicidad), clínicas (tipo de medicamento antidepresión, comorbilidades, múltiples prescriptores y polifarmacia).

Se ha descrito que ciertas afecciones clínicas, como la depresión, predisponen la falta de adherencia terapéutica (34,35). Entre las comorbilidades de interés se incluyeron las enfermedades cardiovasculares y metabólicas, como la diabetes mellitus; las enfermedades mentales, como la depresión y/o la ansiedad y los trastornos psicóticos; y las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson.

5.3.3. Análisis estadístico.

El tratamiento estadístico de los datos fue el mismo que el descrito para el primer artículo. No obstante, en este caso, la ausencia de colinealidad entre las variables incluidas en el modelo se comprobó utilizando el factor de inflación de la varianza (FIV) de Cohen.

6. FINANCIACIÓN.

La realización de esta Tesis Doctoral ha estado enmarcada en un proyecto otorgado a nuestro grupo de investigación por la GRS de Castilla y León para realizar en el año 2023 (124), cuyos datos se recogen en la tabla 4.

Tabla 4. Datos del proyecto de investigación GRS 2589/B 22 (124).

TÍTULO DEL PROYECTO:

Evaluación de la adherencia al plan terapéutico en pacientes en tratamiento con psicofármacos en Castilla y León.

AÑO DE CONCESION / DURACIÓN DEL PROYECTO

2023 / Enero – diciembre 2023

INVESTIGADORES:

Dr. Eduardo Gutiérrez Abejón (IP).

Dr. F. Javier Álvarez.

Dr. Marta Martín Fernández.

Dña. María Aránzazu Pedrosa Naudín.

D. Miguel Bardají Carrillo.

Dña. Belén Sánchez Quirós

CENTRO

Gerencia de Atención Primaria de Valladolid Este

IDENTIFICACION PROYECTO / FINANCIACION

GRS 2589/B 22 / 11.881 €

IP: Investigador Principal, GRS: Gerencia Regional de Salud

Los tres artículos que forman parte de esta Tesis Doctoral, incluyendo su publicación en revistas en abierto, fueron financiados con cargo al citado proyecto de investigación.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y CESIÓN DE DATOS.

Para la realización de esta Tesis Doctoral se siguieron los procedimientos establecidos en la Declaración de Helsinki. Las investigaciones llevadas a cabo fueron remitidas en dos ocasiones para su valoración al Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) de las Áreas de Salud de Valladolid, una con motivo de la realización de la presente Tesis Doctoral, y otra con motivo del proyecto de investigación GRS 2589/B 22. Dicho CEIm dio su aprobación con fecha 24 de febrero de 2022 (Nº ref. PI 22-2622 TESIS), y con fecha 21 de julio de 2022 (Nº ref. PI-GR-22-2844 AP), respectivamente.

La identificación de cada paciente se realizó mediante el CIP. Para asegurar la protección de datos, en CONCYLIA se anonimiza dicho código de forma determinística, es decir, se sustituye el valor identificador original por un pseudónimo de manera consistente, de forma que el valor original es sustituido por el mismo valor alternativo en todos los casos donde aparece, por lo que en ningún momento se manejan datos de carácter personal. Debido a esta anonimización, no fue necesario recabar el consentimiento informado a los pacientes.

Por último, la DTF de la GRS de Castilla y León autorizó la cesión de datos de CONCYLIA con fecha 28 de marzo de 2022.

8. PREMIOS Y RECONOCIMIENTOS.

Se han recibido dos premios de investigación relacionados con esta Tesis Doctoral:

- Premios a la Investigación Biomédica e Innovación de las Áreas de Salud de Valladolid 2024.
 - Categoría: mejor artículo de investigación en Atención Primaria Área de Salud Valladolid Este.
 - Artículo: *Non-adherence to antimentia medications and associated factors: a study of Spanish population-based registry data.*
 - Autores: Eduardo Gutiérrez Abejón, M. Aránzazu Pedrosa Naudín, Diego Fernández Lázaro, Isabel Díaz Planelles y F. Javier Álvarez.
 - Fecha: 20 de marzo de 2025.
- I Premio de Investigación Biosanitaria de Castilla y León.
 - Categoría: Atención Primaria.
 - Proyecto: Evaluación de la adherencia al plan terapéutico en pacientes con psicofármacos en Castilla y León.
 - Investigadores: Eduardo Gutierrez Abejón (IP), F. Javier Álvarez, M. Aránzazu Pedrosa Naudín, Marta Martín Fernández, Miguel Bardají Carrillo y Belén Sánchez Quirós.
 - Fecha: 25 de octubre de 2024.

Capítulo 2.

Non-Adherence to Antidepressant Treatment and Related Factors in a Region of Spain: A Population- Based Registry Study.

Pedrosa-Naudín M.A, Gutiérrez-Abejón E, Herrera-Gómez F, Fernández-Lázaro D,
Álvarez F.J.

Pharmaceutics 2022, 14, 2696. doi: 10.3390/pharmaceutics14122696

*Factor de impacto (JCR) / Cuartil / Área / Año: 5,4 / Q1 (51/277) / Pharmacology
& Pharmacy / 2*

Capítulo 3.

Medication economic burden of antidepressant non-adherence in Spain.

Gutiérrez-Abejón E, Pedrosa-Naudín M.A, Fernández-Lázaro D and Álvarez F.J.

Front. Pharmacol. 14:1266034. doi: 10.3389/fphar.2023.1266034

Factor de impacto (JCR) / Cuartil / Área / Año: 4,4 / Q1 (65/354) / Pharmacology & Pharmacy / 2023

Capítulo 4.

Non-adherence to antimentia medications and associated factors: a study of Spanish population-based registry data study.

Gutiérrez-Abejón E*, Pedrosa-Naudín MA, Fernández-Lázaro D, Díaz Planelles I,
Álvarez FJ.

Front. Pharmacol. 2024; 15:1425442. doi: 10.3389/fphar.2024.1425442.

*Factor de impacto (JCR) / Cuartil / Área / Año: 4,4 / Q1 (65/354) / Pharmacology &
Pharmacy / 2023*

Capítulo 5: Conclusiones

- 1) Uno de cada diez habitantes de Castilla y León utilizó un antidepresivo en 2021, con una prevalencia de no adherencia inferior a la observada en otros estudios. La prevalencia de no adherencia disminuye con el envejecimiento, por lo que tener una población envejecida como en nuestro ámbito podría magnificar los valores de adherencia a los antidepresivos en términos generales.
- 2) Factores como vivir en zonas rurales, ser mujer, estar institucionalizado, estar polimedicado y tener depresión/ansiedad y otro diagnóstico psiquiátrico son factores protectores frente a la no adherencia a los antidepresivos. Los peores resultados de adherencia se detectaron para los ATC, aunque estos se utilizaron principalmente para el dolor neuropático. En nuestro estudio, no se han encontrado diferencias entre la adherencia a los ISRS y al grupo de "otros antidepresivos" en pacientes con trastornos depresivos.
- 3) En el año 2021, el coste total de los antidepresivos en Castilla y León fue de 29 millones de €, estando el 13,30% asociados a la falta de adherencia, lo que representa una carga económica significativa para SACYL. El coste medio fue de 70,08 € por paciente/año, siendo superior en pacientes varones, para la franja de 65-79 años y para el diagnóstico mixto de depresión/ansiedad, donde supera los 100 € por paciente/año. En cuanto a los costes derivados de la aportación del paciente, que se ha identificado como causa de no adherencia, se sitúa en 18,96 € por paciente/año, alcanzando valores máximos en el caso de la agomelatina (133,42 € paciente/año). No obstante, el impacto económico es menor que en otros países europeos y Estados Unidos.
- 4) El escitalopram fue el antidepresivo más utilizado, mientras que el citalopram, la venlafaxina y la mirtazapina se asociaron con la tasa más baja de no adherencia. Además, la fluoxetina fue el antidepresivo de menor coste, pero el que presentó el mayor porcentaje de costes asociados a la no adherencia. En definitiva, los antidepresivos difieren en cuanto a la falta de adherencia y su coste, lo que debe tenerse en cuenta al prescribir estos medicamentos.

- 5) En el año 2022, el 6% de la población de Castilla y León de más de 80 años consumió algún tipo de medicamento antidemencia, y uno de cada seis pacientes fue no adherente al tratamiento, especialmente en el caso de la rivastigmina donde la ratio fue de 1 de cada 5 pacientes.
- 6) Se ha observado un cambio sobre el perfil tradicional de pacientes no adherentes a medicamentos antidemencia: edad avanzada, sexo femenino y uso de medicamentos antipsicóticos. En Castilla y León, la falta de adherencia estuvo especialmente asociada a pacientes varones más jóvenes, con enfermedades cardiometabólicas y en tratamiento con rivastigmina. La posible causa de este cambio de comportamiento fue una mayor tasa de institucionalización entre las mujeres con demencia.
- 7) A pesar de que la institucionalización es un factor protector frente a la falta de adherencia a medicamentos antidemencia, hay que destacar que todavía un 10% de los pacientes institucionalizados es no adherente a estos medicamentos, lo que es un problema terapéutico, ya que se trata de pacientes más frágiles y en fases más avanzadas de la demencia.
- 8) El MPR ha resultado ser un indicador adecuado para estimar la falta de adherencia. No obstante, al tratarse de un método indirecto, podría subestimar la falta de adherencia, por lo que es fundamental que los profesionales sanitarios evalúen el comportamiento de adherencia de forma individual. En este sentido, desde la DTF de la GRS se ha incluido un indicador de adherencia basado en el MPR en CONCYLIA y en los sistemas informatizados de historia clínica MEDORA (Atención Primaria) y JIMENA (Atención Hospitalaria) para ayudar al equipo multidisciplinar (personal médico, farmacéutico y de enfermería) a realizar esta identificación.

Capítulo 6: Bibliografía

1. Haynes R. "A critical review of the determinants of patient compliance with therapeutic regimens.," *En Sackett DL, Haynes RB, editors. Compliance with therapeutic regimens.* Baltimore: Johns Hopkins University Press (1979). p. 24–40
2. DiMatteo MR, DiNicola DD. *Achieving patient compliance: The psychology of the medical practitioner's role.* Nueva York: Pergamon Press. (1982).
3. Sabaté E ed. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action.* Geneva, Switzerland: World Health Organization. (2003).
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf> [Accessed February 12, 2024]
4. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, Dobbels F, Fargher E, Morrison V, Lewek P, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* (2012) 73:691–705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
5. López San Román A. [Treatment adhesion, treatment adherence or treatment compliance?]. *Rev Clin Esp* (2006) 206:414. doi: 10.1157/13090520
6. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* (2008) 11:44–47. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
7. Raebel MA, Schmittdiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care* (2013) 51:S11-21. doi: 10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a
8. Dailey G, Kim MS, Lian JF. Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* (2001) 23:1311–1320. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80110-7

9. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. [Treatment adherence and persistence: causes, consequences and improvement strategies]. *Aten Primaria* (2009) 41:342–348. doi: 10.1016/j.aprim.2008.09.031
10. Ibarra Barrueta O, Navarro Ruiz A. “Definición e importancia de la adherencia.,” *Lo que debes sobre la adherencia al tratamiento*. Badalona: Euromedicine Vivactis (2017)
11. Garcia-Cardenas V, Hughes D, Aguilar-Palacio I, Benrimoj SI, Rabanaque MJ, Martinez-Martinez F, Malo S. Spanish translation of the ABC taxonomy for medication adherence. *Res Soc Adm Pharm RSAP* (2023) 19:1292–1297. doi: 10.1016/j.sapharm.2023.05.012
12. Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud* (2007) 44:1468–1477. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2006.07.010
13. Cortés E, Gil V, Pereira A. *Cátedra de Adherencia al Tratamiento*. Alicante: UMH. (2019).
14. Adams AJ, Stolpe SF. Defining and Measuring Primary Medication Nonadherence: Development of a Quality Measure. *J Manag Care Spec Pharm* (2016) 22:516–523. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.5.516
15. Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Fajó-Pascual M, Moreno-Peral P, Peñarrubia-María MT, Serrano-Blanco A, Sánchez-Niubó A, March-Pujol MA, Jové AM, et al. Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients. *Br J Clin Pharmacol* (2017) 83:1328–1340. doi: 10.1111/bcp.13215
16. Rubio-Valera M. Pharmacist interventions in depressed patients. Barcelona: Universidad de Barcelona. (2012). 191 p. <https://www.tdx.cat/handle/10803/95993> [Accessed October 13, 2025]

17. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatry J Ment Sci* (2002) 180:104–109. doi: 10.1192/bjp.180.2.104
18. van Servellen G, Heise BA, Ellis R. Factors associated with antidepressant medication adherence and adherence-enhancement programmes: a systematic literature review. *Ment Health Fam Med* (2011) 8:255–271.
19. Rivero-Santana A, Perestelo-Perez L, Pérez-Ramos J, Serrano-Aguilar P, De Las Cuevas C. Sociodemographic and clinical predictors of compliance with antidepressants for depressive disorders: systematic review of observational studies. *Patient Prefer Adherence* (2013) 7:151–169. doi: 10.2147/PPA.S39382
20. Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* (2020) 9:17. doi: 10.1186/s13643-020-1274-3
21. Prieto-Vila M, Estupiñá FJ, Cano-Vindel A. Risk Factors Associated with Relapse in Major Depressive Disorder in Primary Care Patients: A Systematic Review. *Psicothema* (2021) 33:44–52. doi: 10.7334/psicothema2020.186
22. Deng M, Zhai S, Ouyang X, Liu Z, Ross B. Factors influencing medication adherence among patients with severe mental disorders from the perspective of mental health professionals. *BMC Psychiatry* (2022) 22:22. doi: 10.1186/s12888-021-03681-6
23. Steiner JF. Rethinking adherence. *Ann Intern Med* (2012) 157:580–585. doi: 10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00013
24. Seabury SA, Lakdawalla DN, Dougherty JS, Sullivan J, Goldman DP. Medication adherence and measures of health plan quality. *Am J Manag Care* (2015) 21:e379-389.

25. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. [Methods to assess medication adherence]. *Ars Pharm Internet* (2018) 59:163–172. doi: 10.30827/ars.v59i3.7387
26. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open* (2018) 8:e016982. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016982
27. Baumgartner PC, Haynes RB, Hersberger KE, Arnet I. A Systematic Review of Medication Adherence Thresholds Dependent of Clinical Outcomes. *Front Pharmacol* (2018) 9:1290. doi: 10.3389/fphar.2018.01290
28. Hartman L, Lems WF, Boers M. Outcome measures for adherence data from a medication event monitoring system: A literature review. *J Clin Pharm Ther* (2019) 44:1–5. doi: 10.1111/jcpt.12757
29. Wong J, Kurteva S, Motulsky A, Tamblyn R. Association of Antidepressant Prescription Filling With Treatment Indication and Prior Prescription Filling Behaviors and Medication Experiences. *Med Care* (2022) 60:56–65. doi: 10.1097/MLR.0000000000001658
30. Culig J, Leppée M. From Morisky to Hill-bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Coll Antropol* (2014) 38:55–62.
31. Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* (2015) 2015:CD003343. doi: 10.1002/14651858.CD003343.pub4
32. Ibarra Barrueta O, Sánchez-Rubio Ferrández J. “Estimación de la adherencia.” *Lo que debes sobre la adherencia al tratamiento*. Badalona: Euromedicine Vivactis (2017)
33. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. CONCYLIA, Sistema de información para la gestión de la prestación farmacéutica en SACYL. (2024) <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/indicadores-informes/concylia> [Accessed October 13, 2025]

34. Pedrosa-Naudín MA, Gutiérrez-Abejón E, Herrera-Gómez F, Fernández-Lázaro D, Álvarez FJ. Non-Adherence to Antidepressant Treatment and Related Factors in a Region of Spain: A Population-Based Registry Study. *Pharmaceutics* (2022) 14:2696. doi: 10.3390/pharmaceutics14122696
35. Gutiérrez-Abejón E, Pedrosa-Naudín MA, Fernández-Lázaro D, Alvarez FJ. Medication economic burden of antidepressant non-adherence in Spain. *Front Pharmacol* (2023) 14:1266034. doi: 10.3389/fphar.2023.1266034
36. Gutiérrez-Abejón E, Pedrosa-Naudín MA, Fernández-Lázaro D, Díaz Planelles I, Álvarez FJ. Non-adherence to antimentia medications and associated factors: a study of Spanish population-based registry data. *Front Pharmacol* (2024) 15:1425442. doi: 10.3389/fphar.2024.1425442
37. Martín-Fernández M, González-González MA, Pedrosa-Naudín MA, Fernández-Lázaro D, Álvarez FJ, Gutiérrez-Abejón E. Newly Started Versus Previously Treated Statin Patients: A Retrospective Cohort Study Comparing Adherence and Persistence with Reference to Cardiovascular Prevention. *Pharm Basel Switz* (2025) 18:634. doi: 10.3390/ph18050634
38. González-González MA, Pedrosa-Naudín MA, Fernández-Lázaro D, Planelles ID, Álvarez FJ, Gutiérrez-Abejón E. Single-versus multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD in Spain: a retrospective cohort study comparing adherence, persistence, risk of exacerbations and economic outcomes. *Front Pharmacol* (2025) 16:1642470. doi: 10.3389/fphar.2025.1642470
39. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Res Int* (2015) 2015:217047. doi: 10.1155/2015/217047
40. Pednekar PP, Ágh T, Malmenäs M, Raval AD, Bennett BM, Borah BJ, Hutchins DS, Manias E, Williams AF, Hilgsmann M, et al. Methods for Measuring Multiple Medication Adherence: A Systematic Review-Report of the ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group. *Value Health J Int Soc*

- Pharmacoeconomics Outcomes Res* (2019) 22:139–156. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.006
41. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* (2006) 15:565–574; discussion 575-577. doi: 10.1002/pds.1230
 42. Canfield SL, Zuckerman A, Anguiano RH, Jolly JA, DeClercq J, Wascher M, Choi L, Knox S, Mitchell DG. Navigating the Wild West of Medication Adherence Reporting in Specialty Pharmacy. *J Manag Care Spec Pharm* (2019) 25:1073–1077. doi: 10.18553/jmcp.2019.25.10.1073
 43. Gelzer AD, Gao W, Keleti D, Donia T, Megargell L, Kreitman J, Michael KE. Multifaceted interventions improve medication adherence and reduce acute hospitalization rates in medicaid patients prescribed asthma controllers. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma* (2019) 56:190–199. doi: 10.1080/02770903.2018.1439954
 44. Boulet L-P, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med* (2012) 33:405–417. doi: 10.1016/j.ccm.2012.06.002
 45. Rafii F, Fatemi NS, Danielson E, Johansson CM, Modanloo M. Compliance to treatment in patients with chronic illness: A concept exploration. *Iran J Nurs Midwifery Res* (2014) 19:159–167.
 46. van Boven JFM, Chavannes NH, van der Molen T, Rutten-van Mölken MPMH, Postma MJ, Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir Med* (2014) 108:103–113. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.044
 47. Heaton PC, Tundia NL, Luder HR. U.S. emergency departments visits resulting from poor medication adherence: 2005-07. *J Am Pharm Assoc JAPhA* (2013) 53:513–519. doi: 10.1331/JAPhA.2013.12213

48. Conthe P, Márquez Contreras E, Aliaga Pérez A, Barragán García B, Fernández de Cano Martín MN, González Jurado M, Ollero Baturone M, Pinto JL. Treatment compliance in chronic illness: Current situation and future perspectives. *Rev Clin Esp* (2014) 214:336–344. doi: 10.1016/j.rce.2014.03.008
49. National Council on Patient Information and Education. Enhancing Prescription Medicine Adherence: a National Action Plan. (2007) <https://www.bemedwise.org/wp-content/uploads/2019/11/enhancingprescriptionmedicineadherence.pdf> [Accessed October 13, 2025]
50. Dezii CM. Medication noncompliance: what is the problem? *Manag Care Langhorne Pa* (2000) 9:7–12.
51. Leendertse AJ, Van Den Bemt PMLA, Poolman JB, Stoker LJ, Egberts ACG, Postma MJ. Preventable hospital admissions related to medication (HARM): cost analysis of the HARM study. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* (2011) 14:34–40. doi: 10.1016/j.jval.2010.10.024
52. Farmaindustria. Plan de Adherencia al Tratamiento. Uso responsable del medicamento. Documento de consenso. (2016) <https://www.farmaindustria.es/adherencia/wp-content/uploads/sites/6/2016/11/farmaindustria-plan-de-adherencia.pdf?v=2017> [Accessed October 13, 2025]
53. Pereira Expósito A, Márquez Contreras E, Cortés Castell E, Gil Guillén V. “Análisis de la adherencia terapéutica en España.” *Libro Blanco de la Adherencia en España*. Madrid: Grupo OAT Observatorio de la Salud y Fundación Weber (2021) https://weber.org.es/wp-content/uploads/2023/02/17.20220404.Proy-Adher.LB_Version-digital-OK.pdf [Accessed October 13, 2025]
54. Moreno Juste A, Gimeno Miguel A, Poblador Plou B, González Rubio F, Aza Pascual-Salcedo MM, Menditto E, Prados Torres A. Adherence to treatment of

- hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes in an elderly population of a Spanish cohort. *Med Clin (Barc)* (2019) 153:1–5. doi: 10.1016/j.medcli.2018.10.023
55. Carbonell Abella C, Guañabens Gay N, Regadera Anechina L, Marín Rives JA, Taverna Llauredó E, Ayechu Redín MP, ADHEPOR. [Analysis of therapeutic compliance in women with osteoporosis]. *Reumatol Clin* (2011) 7:299–304. doi: 10.1016/j.reuma.2010.12.003
56. Alonso-Abreu I, Alarcón-Fernández O, Carrillo-Palau M, Ramos-López L, Gisbert JP, Chaparro M, Nos P, Jiménez A, Quintero-Carrión E, en representación de GETECCU. Survey of adherence to treatment in inflammatory bowel disease. ENADEII study. *Gastroenterol Hepatol* (2020) 43:285–292. doi: 10.1016/j.gastrohep.2019.10.007
57. Perseguer-Torregrosa Z, Orozco-Beltrán D, Gil-Guillen VF, Pita-Fernandez S, Carratalá-Munuera C, Pallares-Carratalá V, Lopez-Pineda A. Magnitude of pharmacological nonadherence in hypertensive patients taking antihypertensive medication from a community pharmacy in Spain. *J Manag Care Spec Pharm* (2014) 20:1217–1225. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.12.1217
58. Márquez Contreras E, Martell Claros N, Gil Guillén V, Casado Martínez JJ, Martín de Pablos JL, Ferraro García J, Chaves González R, Fernández Ortega A, Grupo de Trabajo sobre Cumplimiento de la Asociación de la Sociedad española de Hipertensión Arterial y Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). [Therapeutic non-compliance with insulin in the treatment of diabetes mellitus 2]. *Aten Primaria* (2012) 44:74–81. doi: 10.1016/j.aprim.2010.11.013
59. Mares-García E, Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, Pereira-Expósito A, Martínez-Martín Á, Cortés-Castell E, Gil-Guillén VF. Construction, internal validation and implementation in a mobile application of a scoring system to

- predict nonadherence to proton pump inhibitors. *PeerJ* (2017) 5:e3455. doi: 10.7717/peerj.3455
60. Fernandez-Lazaro CI, García-González JM, Adams DP, Fernandez-Lazaro D, Mielgo-Ayuso J, Caballero-Garcia A, Moreno Racionero F, Córdova A, Miron-Canelo JA. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract* (2019) 20:132. doi: 10.1186/s12875-019-1019-3
 61. Llorca CVY, Cortés Castell E, Ribera Casado JM, de Lucas Ramos P, Casteig Ayestarán JL, Casteig Blanco A, Gil Guillén VF, Rizo Baeza M. Factors Associated with Non-Adherence to Drugs in Patients with Chronic Diseases Who Go to Pharmacies in Spain. *Int J Environ Res Public Health* (2021) 18:4308. doi: 10.3390/ijerph18084308
 62. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* (2022) 9:137–150. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3
 63. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study. Seattle, WA: IHME, University of Washington. (2024). <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd> [Accessed October 9, 2025]
 64. GBD 2023 Disease and Injury and Risk Factor Collaborators. Burden of 375 diseases and injuries, risk-attributable burden of 88 risk factors, and healthy life expectancy in 204 countries and territories, including 660 subnational locations, 1990-2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet Lond Engl* (2025)S0140-6736(25)01637-X. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01637-X

65. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington. (2015). <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare> [Accessed October 17, 2025]
66. Gutiérrez-Abejón E, Herrera-Gómez F, Criado-Espejel P, Álvarez FJ. Trends in Antidepressants Use in Spain between 2015 and 2018: Analyses from a Population-Based Registry Study with Reference to Driving. *Pharm Basel Switz* (2020) 13:61. doi: 10.3390/ph13040061
67. Brauer R, Alfageh B, Blais JE, Chan EW, Chui CSL, Hayes JF, Man KKC, Lau WCY, Yan VKC, Beykloo MY, et al. Psychotropic medicine consumption in 65 countries and regions, 2008-19: a longitudinal study. *Lancet Psychiatry* (2021) 8:1071–1082. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00292-3
68. Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, Engel RR, Leucht S. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* (2016) 173:876–886. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15081035
69. Bauer M, Severus E, Möller H-J, Young AH, WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract* (2017) 21:166–176. doi: 10.1080/13651501.2017.1306082
70. Andrade C, Rao NSK. How antidepressant drugs act: A primer on neuroplasticity as the eventual mediator of antidepressant efficacy. *Indian J Psychiatry* (2010) 52:378–386. doi: 10.4103/0019-5545.74318
71. Khushboo SB. Antidepressants: mechanism of action, toxicity and possible amelioration. *J Appl Biotechnol Bioeng* (2017) Volume 3: doi: 10.15406/jabb.2017.03.00082
72. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). FICHA TECNICA SPRAVATO 28 MG SOLUCION PARA PULVERIZACION NASAL. (2025)

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191410001/FT_1191410001.html

[Accessed October 19, 2025]

73. Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G. *Rang y Dale Farmacología*. 8ª. Barcelona, España: Elsevier. (2016).
74. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - ATC/DDD Index 2025. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [Accessed October 17, 2025]
75. Ta JT, Sullivan SD, Tung A, Oliveri D, Gillard P, Devine B. Health care resource utilization and costs associated with nonadherence and nonpersistence to antidepressants in major depressive disorder. *J Manag Care Spec Pharm* (2021) 27:223–239. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.2.223
76. Alnijadi AA, Yuan J, Wu J, Li M, Lu ZK. Cost-Related Medication Nonadherence (CRN) on Healthcare Utilization and Patient-Reported Outcomes: Considerations in Managing Medicare Beneficiaries on Antidepressants. *Front Pharmacol* (2021) 12:764697. doi: 10.3389/fphar.2021.764697
77. Krivoy A, Balicer RD, Feldman B, Hoshen M, Zalsman G, Weizman A, Shoval G. Adherence to antidepressants is associated with lower mortality: a 4-year population-based cohort study. *J Clin Psychiatry* (2016) 77:e566-572. doi: 10.4088/JCP.14m09531
78. Hamann J, Heres S, Seemann U, Beitingner R, Spill B, Kissling W. Effects of an integrated care program for outpatients with affective or psychotic disorders. *Psychiatry Res* (2014) 217:15–19. doi: 10.1016/j.psychres.2014.02.005
79. Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant adherence: are patients taking their medications? *Innov Clin Neurosci* (2012) 9:41–46.
80. Holvast F, Oude Voshaar RC, Wouters H, Hek K, Schellevis F, Burger H, Verhaak PFM. Non-adherence to antidepressants among older patients with depression: a longitudinal cohort study in primary care. *Fam Pract* (2019) 36:12–20. doi: 10.1093/fampra/cmy106

81. ten Doesschate MC, Bockting CLH, Schene AH. Adherence to continuation and maintenance antidepressant use in recurrent depression. *J Affect Disord* (2009) 115:167–170. doi: 10.1016/j.jad.2008.07.011
82. Párraga Martínez I, López-Torres Hidalgo J, del Campo del Campo JM, Villena Ferrer A, Morena Rayo S, Escobar Rabadán F. Seguimiento de la adherencia al tratamiento antidepresivo en pacientes que inician su consumo. *Aten Primaria* (2014) 46:357–366. doi: 10.1016/j.aprim.2013.11.003
83. Baeza-Velasco C, Olié E, Béziat S, Guillaume S, Courtet P. Determinants of suboptimal medication adherence in patients with a major depressive episode. *Depress Anxiety* (2019) 36:244–251. doi: 10.1002/da.22852
84. Greenberg PE, Fournier A-A, Sisitsky T, Simes M, Berman R, Koenigsberg SH, Kessler RC. The Economic Burden of Adults with Major Depressive Disorder in the United States (2010 and 2018). *Pharmacoeconomics* (2021) 39:653–665. doi: 10.1007/s40273-021-01019-4
85. Ho SC, Chong HY, Chaiyakunapruk N, Tangiisuran B, Jacob SA. Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord* (2016) 193:1–10. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.029
86. Corrada MM, Brookmeyer R, Berlau D, Paganini-Hill A, Kawas CH. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology* (2008) 71:337–343. doi: 10.1212/01.wnl.0000310773.65918.cd
87. Ministerio de Sanidad. Plan integral para el Alzheimer y otras demencias (2019-2023). (2019)
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf [Accessed October 17, 2025]
88. Matthews KA, Xu W, Gaglioti AH, Holt JB, Croft JB, Mack D, McGuire LC. Racial and ethnic estimates of Alzheimer's disease and related dementias in the United

- States (2015-2060) in adults aged ≥ 65 years. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* (2019) 15:17–24. doi: 10.1016/j.jalz.2018.06.3063
89. Patterson C. World Alzheimer Report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers. (2018) <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2018.pdf> [Accessed February 24, 2024]
90. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care*. Leicester (UK): British Psychological Society (UK). (2007). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55459/> [Accessed April 11, 2024]
91. Ballard C, Day S, Sharp S, Wing G, Sorensen S. Neuropsychiatric symptoms in dementia: importance and treatment considerations. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl* (2008) 20:396–404. doi: 10.1080/09540260802099968
92. Wu Y-T, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MMB, Skoog I, Brayne C. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol* (2016) 15:116–124. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00092-7
93. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA* (2019) 322:1589–1599. doi: 10.1001/jama.2019.4782
94. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P, EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* (2010) 17:1236–1248. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x
95. Wong CW. Pharmacotherapy for Dementia: A Practical Approach to the Use of Cholinesterase Inhibitors and Memantine. *Drugs Aging* (2016) 33:451–460. doi: 10.1007/s40266-016-0372-3
96. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* (2006) 2006:CD005593. doi: 10.1002/14651858.CD005593

97. Gardette V, Lapeyre-Mestre M, Piau A, Gallini A, Cantet C, Montastruc J-L, Vellas B, Andrieu S, ICTUS Group. A 2-year prospective cohort study of antimentia drug non-persistence in mild-to-moderate Alzheimer's disease in Europe : predictors of discontinuation and switch in the ICTUS study. *CNS Drugs* (2014) 28:157–170. doi: 10.1007/s40263-013-0133-3
98. Olazarán J, Navarro E, Rojo JM. Persistence of cholinesterase inhibitor treatment in dementia: insights from a naturalistic study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* (2013) 3:48–59. doi: 10.1159/000345279
99. Koller D, Hua T, Bynum JPW. Treatment Patterns with Antidementia Drugs in the United States: Medicare Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* (2016) 64:1540–1548. doi: 10.1111/jgs.14226
100. Calvó-Perxas L, Turró-Garriga O, Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, de Eugenio R, Márquez F, Carmona O, Gich J, Manzano A, Viñas M, et al. Trends in the Prescription and Long-Term Utilization of Antidementia Drugs Among Patients with Alzheimer's Disease in Spain: A Cohort Study Using the Registry of Dementias of Girona. *Drugs Aging* (2017) 34:303–310. doi: 10.1007/s40266-017-0446-x
101. Buccellato FR, D'Anca M, Tartaglia GM, Del Fabbro M, Scarpini E, Galimberti D. Treatment of Alzheimer's Disease: Beyond Symptomatic Therapies. *Int J Mol Sci* (2023) 24:13900. doi: 10.3390/ijms241813900
102. Peng Y, Jin H, Xue Y-H, Chen Q, Yao S-Y, Du M-Q, Liu S. Current and future therapeutic strategies for Alzheimer's disease: an overview of drug development bottlenecks. *Front Aging Neurosci* (2023) 15:1206572. doi: 10.3389/fnagi.2023.1206572
103. Huang L-K, Kuan Y-C, Lin H-W, Hu C-J. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease: a 2020-2023 update. *J Biomed Sci* (2023) 30:83. doi: 10.1186/s12929-023-00976-6

-
104. Kröger E, van Marum R, Souverein P, Egberts T. Discontinuation of cholinesterase inhibitor treatment and determinants thereof in the Netherlands: A retrospective cohort study. *Drugs Aging* (2010) 27:663–675. doi: 10.2165/11538230-000000000-00000
 105. Campbell NL, Boustani MA, Skopelja EN, Gao S, Unverzagt FW, Murray MD. Medication adherence in older adults with cognitive impairment: a systematic evidence-based review. *Am J Geriatr Pharmacother* (2012) 10:165–177. doi: 10.1016/j.amjopharm.2012.04.004
 106. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, Agoritsas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* (2014) 2014:CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub4
 107. Connolly A, Gaehl E, Martin H, Morris J, Purandare N. Underdiagnosis of dementia in primary care: variations in the observed prevalence and comparisons to the expected prevalence. *Aging Ment Health* (2011) 15:978–984. doi: 10.1080/13607863.2011.596805
 108. Maxwell CJ, Stock K, Seitz D, Herrmann N. Persistence and adherence with dementia pharmacotherapy: relevance of patient, provider, and system factors. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* (2014) 59:624–631. doi: 10.1177/070674371405901203
 109. Sverdrup Ejfstad A, Ihle-Hansen H, Hjellvik V, Blix HS. Comedication and Treatment Length in Users of Acetylcholinesterase Inhibitors. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* (2017) 7:30–40. doi: 10.1159/000454948
 110. Brewer L, Bennett K, McGreevy C, Williams D. A population-based study of dosing and persistence with anti-dementia medications. *Eur J Clin Pharmacol* (2013) 69:1467–1475. doi: 10.1007/s00228-013-1483-y
 111. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in

- Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* (2008) 61:344–349. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
112. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, Sørensen HT, von Elm E, Langan SM, RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med* (2015) 12:e1001885. doi: 10.1371/journal.pmed.1001885
 113. Gutiérrez-Abejón E, Herrera-Gómez F, Criado-Espejel P, Álvarez FJ. Use of driving-impairing medicines by a Spanish population: a population-based registry study. *BMJ Open* (2017) 7:e017618. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017618
 114. Herrera-Gómez F, Gutiérrez-Abejón E, Ayestarán I, Criado-Espejel P, Álvarez FJ. The Trends in Opioid Use in Castile and Leon, Spain: A Population-Based Registry Analysis of Dispensations in 2015 to 2018. *J Clin Med* (2019) 8:E2148. doi: 10.3390/jcm8122148
 115. Herrera-Gómez F, Gutiérrez-Abejón E, Criado-Espejel P, Álvarez FJ. The Problem of Benzodiazepine Use and Its Extent in the Driver Population: A Population-Based Registry Study. *Front Pharmacol* (2018) 9:408. doi: 10.3389/fphar.2018.00408
 116. Liu Y, Söderberg J, Chao J. Adherence to and Persistence with Adalimumab Therapy among Swedish Patients with Crohn's Disease. *Pharm Basel Switz* (2022) 10:87. doi: 10.3390/pharmacy10040087
 117. Vlahov D, Galea S. Urbanization, urbanicity, and health. *J Urban Health Bull N Y Acad Med* (2002) 79:S1–S12. doi: 10.1093/jurban/79.suppl_1.s1
 118. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, ICD-10 Volume 2. (2016) <https://www.who.int/publications/m/item/international-statistical-classification-of-diseases-and-related-health-problems---volume-2> [Accessed December 28, 2023]

119. Green JL, Hawley JN, Rask KJ. Is the number of prescribing physicians an independent risk factor for adverse drug events in an elderly outpatient population? *Am J Geriatr Pharmacother* (2007) 5:31–39. doi: 10.1016/j.amjopharm.2007.03.004
120. WHO. Medication safety in polypharmacy: technical report. (2019) <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019.11> [Accessed May 20, 2022]
121. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, Caulley L, Chaiyakunapruk N, Greenberg D, Loder E, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* (2022) 25:10–31. doi: 10.1016/j.jval.2021.10.008
122. Ministerio de Sanidad. Información sobre los productos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS. (2025) <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/nomenclator.do> [Accessed October 10, 2025]
123. Langan SM, Schmidt SA, Wing K, Ehrenstein V, Nicholls SG, Filion KB, Klungel O, Petersen I, Sorensen HT, Dixon WG, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE). *BMJ* (2018) 363:k3532. doi: 10.1136/bmj.k3532
124. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. RESOLUCIÓN de 11 de abril de 2023, de la Directora Gerente de la Gerencia Regional de Salud, por la que se aprueba la relación definitiva de proyectos de investigación en biomedicina, gestión sanitaria y atención sociosanitaria que han sido seleccionados a desarrollar en los centros de la Gerencia Regional de Salud en 2023. (2023)

<https://bocyl.jcyl.es/boletines/2023/04/19/pdf/BOCYL-D-19042023-21.pdf>

[Accessed October 10, 2025]