



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**2020**

**TESIS DOCTORAL**

**Carga de morbilidad cardiovascular en pacientes con multimorbilidad  
y control farmacológico de la hipertensión arterial, la diabetes  
mellitus y la hipercolesterolemia en Atención primaria**



**Tesis presentada y firmada por: Néker Gelacio Bejarano Rivera**

**Director: Dr. Quintí Foguet i Boreu**

**Tutor: Dr. Miguel Martín Mateo**

**Programa de doctorado Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública**

**Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva**

**Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, 2020**



**Universidad Autónoma de Barcelona**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Programa de doctorado de Metodología de la Investigación Biomédica y  
Salud Pública

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina  
Preventiva

**TESIS DOCTORAL**

**Carga de morbilidad cardiovascular en pacientes con  
multimorbilidad y control farmacológico de la  
hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la  
hipercolesterolemia en Atención primaria**

Tesis presentada y firmada por: **Néker Gelacio Bejarano Rivera**

Director: **Dr. Quintí Foguet i Boreu**

Tutor: **Dr. Miguel Martín Mateo**

Línea de investigación: **Epidemiología de las enfermedades  
cardiovasculares**

Universidad Autónoma de Barcelona, 2020



**IDIAP**  
Jordi Gol

*A mi Padre un ángel guardián de toda la familia, a mi Madre, mis hermanos, mi esposa, mis hermosos hijos y sobrino(a) s, que sin el apoyo y comprensión de ellos no hubiera sido posible la realización de esta utopía hecha realidad.*



## AGRADECIMIENTOS

Recuerdo cuando tenía 13 años iba al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), donde veía a los médicos vestidos con una bata blanca, te trataban amablemente y con mucho respeto, fue allí donde me nació la idea de grande quiero ser como ellos. En mi casa al tener mi tío Diógenes y dos hermanos mayores ingenieros, quizás me veían como un tercer ingeniero, pero ya a los 15 años le dije a mi Papá, quiero estudiar Medicina. Para ingresar a la Facultad de Medicina estudié tres años duros de preparación en la academia, mi madre me lo recuerda siempre que en la pared de mi habitación escribí *“seré el primero en la universidad”*, incluso mi padre, un día post examen de admisión a la universidad, al verme acongojado, me planteó la posibilidad de estudiar odontología, al cual a mis 18 años le dije Papá yo voy a estudiar Medicina.

En mi querida Universidad José Faustino Sanchez Carrión de Huacho, cuando leíamos la portada del Harrison de Medicina interna, nos preguntábamos que significaba PhD, la mayoría no sabíamos y un compañero nos dijo es el grado de doctor. Pensé que era una utopía el ser Doctor, y lo digo así porque el escalar cada etapa de mi vida profesional me han costado sudor y lágrimas, pero sobre todo sin el apoyo incondicional de mi amada familia peruana y española no hubiera sido posible. En el séptimo año de medicina, accedí a hacer el internado en el HNERM y conocí a Juan Tinoco. Un día tomando un café en su casa pregunté por unas hojas de la embajada de España, ese fue el primer día que me planteé de venir a hacer la residencia a España.

El 2005 di dos exámenes uno en Perú en donde pude acceder a una plaza de pediatría por la Universidad Mayor de San Marcos y a Cataluña-España a una plaza de Medicina Familiar y comunitaria, la decisión final fue gracias a nuestro salvador Jesús y a mis padres. En el tercer año de la residencia, planteé a la directora de docencia de mi Hospital y mi tutor hospitalario de hacer el doctorado, me sentí decepcionado por las respuestas, en fin, creo que fue un estímulo por la manera que yo enfrento las cosas.

Ya de adjunto trabajando como Médico de Urgencias y Emergencias en el Consorcio Hospitalario de Vic, tuve la suerte de conocer al Dr. Quintí Foguet, gracias a él comenzó la gran ilusión de la tesis doctoral. Ha sido un camino duro,

con piedras en el camino, con buenos y malos momentos, que sin el esfuerzo y apoyo de los que menciono posteriormente no hubiera sido posible.

Quiero agradecer en primer lugar al Dr. Foguet por enseñarme a investigar, a la estimulación, a la paciencia, persistencia, tiempo y apoyo durante todos estos años. A la Dra. Concepció Violán, sin su aprobación, apoyo institucional, intervenciones metodológicas, investigadoras, criterio y sentido común cada semana de esta tesis doctoral no hubiera sido posible la culminación de esta etapa. A Albert Rosso gracias por el análisis de la base de datos de la primera parte de la tesis. Gracias Tomás López por la voluntad de trabajar en tus días de descanso para el análisis estadístico de la segunda parte de la tesis, y sobre todo como se mencionó un día en un mail conjunto, el salvavidas que me lanzaron en esta última parte, creo que lo lanzaron en el barco que estabas tú, Quintí i Conxa para los amigos. Y por supuesto a la institución que me permitió realizar esta tesis doctoral a la Fundación Instituto Universitario de Investigación para la atención primaria Jordi Gol i Gurina (IDIAP JGol).

Quiero agradece a mi tutor el Dr. Miguel Martín de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), por el apoyo emocional, estimulación, su constancia en todos estos años.

Finalmente quiero agradecer a los que siempre están a mi lado, he dejado de estar con ellos durante mucho tiempo, sobre todo estos seis últimos meses, mis amores, mi esposa Lorena, gracias por la comprensión, y mis hijos Néker y Luca. Hace pocos días antes de acabar esta tesis Néker Jr, me dijo, Papá cuando vas a dejar de estudiar para jugar con nosotros, fue la frase que me conmovió y estimuló para finalmente acabar esta tesis. Dolores muchas gracias por ser una gran abuela.

A los que no están físicamente aquí, a pesar de que les dedico pocas líneas, saben que llenan páginas enteras en el libro de mi vida. Alcida madre adorada, gracias por creer en mí desde que nací, darme instrucciones y enseñarme a vivir mejor cada día. Papá, nuestro ángel, gracias por la educación, estimularnos a todos mis hermanos al estudio, ser mejores personas y ayudar al prójimo. Gracias William, Giovanna y Dellys sin sus concejos y amor no hubiera podido continuar durante este largo camino. Gracias Adriana, Gonzalo, Daira, Silvana y Matteo mis amados sobrinos. Gracias Dios por estar siempre.



## **FINANCIACIÓN**

Esta tesis doctoral no ha sido subvencionada por ninguna beca o ayuda económica. Para la obtención de datos analizados en este trabajo se obtuvo una ayuda por parte del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) desde el 2010 hasta la actualidad a través del Fundación Instituto Universitario para la Investigación en Atención Primaria de Salud Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol).

Por lo tanto, el diseño del estudio o la recogida de datos, el análisis o interpretación, la escritura y la decisión en el proceso de publicación de esta tesis ha sido independiente.



## ÍNDICE

1.	ACRÓNIMOS.....	13
2.	RESUMEN.....	15
3.	INTRODUCCIÓN.....	22
3.1.	Definición de multimorbilidad.....	22
3.2.	Consecuencias de la multimorbilidad.....	26
3.3.	Patrones de multimorbilidad.....	28
3.4.	Factores de riesgo cardiovascular.....	32
3.5.	Riesgo cardiovascular.....	33
3.6.	Control farmacológico.....	35
4.	HIPÓTESIS.....	37
5.	OBJETIVOS.....	38
6.	METODOLOGÍA.....	40
6.1.	Fuente de datos y población de estudio.....	40
6.2.	Criterios de elegibilidad.....	45
6.3.	Definición de variables.....	46
6.4.	Análisis estadístico.....	48
6.5.	Consideraciones éticas.....	50
7.	RESULTADOS.....	52
7.1.	Resultados de morbilidad cardiovascular.....	52
7.1.1.	Prevalencia de morbilidad cardiovascular en pacientes con multimorbilidad.....	52
7.1.2.	Factores y riesgo cardiovascular.....	56
7.2.	Control farmacológico de la hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia.....	61
7.2.1.	Resultados generales.....	61
7.2.2.	Hipertensión arterial y diabetes.....	65
7.2.3.	Hipertensión arterial e hipercolesterolemia.....	71
7.2.4.	Diabetes e hipercolesterolemia.....	77
7.2.5.	Hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia.....	82
9.	DISCUSIÓN.....	87
9.1.	Hallazgos principales y comparación con la literatura existente.....	87
9.1.1.	Carga de morbilidad cardiovascular en multimorbilidad.....	87
9.1.2.	Control farmacológico de la hipertensión arterial y diabetes.....	90

9.1.3. Control farmacológico de la hipertensión arterial e hipercolesterolemia.....	94
9.1.4. Control farmacológico de la diabetes e hipercolesterolemia.....	98
9.1.5. Control farmacológico de la hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia.....	103
9.2. Fortalezas, limitaciones aplicaciones e investigación futura.....	105
10. CONCLUSIONES .....	112
11. BIBLIOGRAFÍA.....	114
12. TABLAS SUPLEMENTARIAS.....	130
Tabla suplementaria 1 (S1). Comorbilidades más prevalentes asociadas a enfermedades cardiovasculares en pacientes multimórbidos con morbilidad cardiovascular, por grupo de edad y sexo (442.816 pacientes adultos, Cataluña). .....	130
Tabla S2. Dos enfermedades de comorbilidad más prevalentes asociadas con enfermedades cardiovasculares en pacientes multimórbidos con morbilidad cardiovascular, por grupo de edad y sexo (N=442.816, Cataluña).....	133
Tabla S3. Grupos de combinaciones de grupos farmacológicos para la hipertensión arterial y diabetes y adherencia por niveles de control.....	136
Tabla S4. Combinaciones de principios activos para la hipertensión y diabetes por número de drogas y niveles de control.....	142
Tabla S5. Combinaciones de grupos farmacológicos más prevalentes, Odds ratio de buen control por número de grupos farmacológicos para hipertensión arterial y diabetes.....	147
Tabla S6. Principios activos más prevalentes de las combinaciones de drogas, Odds ratio por número de drogas para la hipertensión y diabetes.....	149
Tabla S7. Grupos de combinaciones de grupos farmacológicos para la hipertensión e hipercolesterolemia y adherencia por niveles de control. ...	151
Tabla S8. Combinaciones de principios activos para la hipertensión e hipercolesterolemia por número de drogas y niveles de control. ....	155
Tabla S9. Combinaciones de grupos farmacológicos más prevalentes, Odds ratio de buen control por número de drogas para la hipertensión e hipercolesterolemia.....	158
Tabla S10. Principios activos más prevalentes de las combinaciones de drogas, Odds ratio por número de drogas para la hipertensión e hipercolesterolemia.....	160
Tabla S11. Grupos de combinaciones de grupos farmacológicos para la diabetes e hipercolesterolemia y adherencia por niveles de control.....	162

Tabla S12. Combinaciones específicas de principios activos para la diabetes e hipercolesterolemia por número de drogas y nivel de control.....	166
Tabla S13. Combinaciones de grupos farmacológicos más prevalentes, Odds ratio de buen control por número de drogas para diabetes e hipercolesterolemia.....	170
Tabla S14. Principios activos más prevalentes de las combinaciones de drogas, Odds ratio por número de drogas para Diabetes e hipercolesterolemia.....	172
Tabla S15. Grupos de combinaciones de grupos farmacológicos para la hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia y adherencia por niveles de control.....	174
Tabla S16. Combinaciones de principios activos para la hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia por número de grupos farmacológicos y niveles de control.....	179
Tabla S17. Combinaciones de drogas más prevalentes, Odds ratio de buen control por número de grupos farmacológicos para la hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia.....	183
Tabla S18. Principios activos más prevalentes de las combinaciones de grupos farmacológicos, Odds ratio por número de drogas para hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia.....	185
13. ANEXOS.....	187
CERTIFICADO DE DIRECCIÓN.....	193

## 1. ACRÓNIMOS

**ATC:** *Anatomical Therapeutic Chemical*

**CIE-10:** Clasificación Internacional de Enfermedades

**LDLc:** Colesterol lipoproteína de baja densidad

**DM:** Diabetes Mellitus

**DDD:** Dosis diarias definidas

**DS:** Desviación estándar

**EAP:** Equipos de atención primaria

**ECA:** Ensayos clínicos aleatorizados

**ECV:** Enfermedad cardiovascular

**FRCV:** Factores de riesgo Cardiovascular

**GPC:** Guías de Práctica Clínica

**GBC:** Grupo con un buen control

**GMC:** Grupo con mal control

**HbA1c:** Hemoglobina glicada

**HCI:** Historia clínica informatizada

**HCT:** Hipercolesterolemia

**HDL:** Colesterol lipoproteína de alta densidad

**HTA:** Hipertensión arterial

**IMC:** Índice de masa corporal

**ICPC-2:** *International Classification of Primary Care*

**MCAR:** *Missing Completely at Random*

**MCV:** Morbilidad cardiovascular

**MM:** Multimorbilidad

**MM con MCV:** Multimorbilidad con morbilidad cardiovascular

**MM sin MCV:** Multimorbilidad sin morbilidad cardiovascular

**MPR:** *Medication Possession Ratio* (tasa de posesión de medicamentos).

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PA:** Presión arterial

**RIC:** Rango intercuartílico

**RCV:** Riesgo cardiovascular

**RWD:** *Real World Data* (datos del mundo real)

**SIDIAP-Q:** Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria – Calidad

## **2. RESUMEN**

### **1. Antecedentes**

Las enfermedades cardiovasculares están altamente representadas en los patrones de multimorbilidad. Sin embargo, pocos estudios han analizado la carga de estas enfermedades en la población con multimorbilidad. La hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia son altamente prevalentes y aparecen concomitantemente en personas con multimorbilidad. Existe escaso conocimiento sobre el control simultáneo de estas combinaciones. Los objetivos de esta tesis fueron identificar y describir las enfermedades cardiovasculares entre los pacientes con multimorbilidad, y determinar qué combinaciones de fármacos logran un mejor control de las comorbilidades entre los pacientes con hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia, en una muestra pragmática de pacientes de atención primaria (AP).

### **2. Métodos**

Diseñamos un estudio transversal en pacientes  $\geq 19$  años asignados a 251 centros de AP en Cataluña, España. El resultado principal fue la carga de morbilidad cardiovascular, definida como la presencia de una o más de 24 enfermedades cardiovasculares crónicas en pacientes multimórbidos ( $\geq 2$  afecciones crónicas). Se definieron dos grupos, con y sin multimorbilidad; el grupo de multimorbilidad se dividió en subgrupos cardiovasculares y no cardiovasculares. Los resultados secundarios fueron: factores de riesgo cardiovascular principales modificables (tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes) y puntaje de riesgo cardiovascular (REGICOR, *Registre Gironí del Cor*). Otras variables analizadas fueron: sexo, edad (19–24, 25–44, 45–64, 65–79 y 80 años o más), número de enfermedades crónicas, entorno urbano, hábitos tóxicos activos (tabaquismo y alcohol), parámetros físicos y pruebas de laboratorio. Se establecieron criterios de buen control: hemoglobina glicada  $\leq 7\%$ , presión arterial  $< 140/90$  mmHg y LDLc  $< 130$  mg/dl. Se analizaron los fármacos antihipertensivos,



hipoglucemiantes e hipolipemiantes y la adherencia al tratamiento en relación con su asociación con un buen control.

### 3. Resultados

Se incluyeron un total de 1.749.710 individuos (edad promedio, 47,4 años [DE: 17,8]; 50,7% mujeres), de los cuales casi la mitad (46,8%) tenían multimorbilidad (IC 95%: 46,9 - 47,1). En pacientes con multimorbilidad, la carga cardiovascular fue del 54,1% de la morbilidad (IC 95%: 54,0–54,2) y las cuatro enfermedades cardiovasculares más prevalentes fueron hipertensión no complicada (75,3%), venas varicosas de las piernas (20,6%), otras enfermedades cardíacas (10,5%) y fibrilación/ aleteo auricular (6,7%).

En el subgrupo de morbilidad cardiovascular, el 38,2% tenía más de una enfermedad cardiovascular. Las combinaciones más frecuentes de dúo y triplete fueron hipertensión no complicada y trastorno de los lípidos (38,8%) e hipertensión no complicada, trastorno de los lípidos y diabetes no insulino dependiente (11,3%), respectivamente. Los pacientes con multimorbilidad mostraron un perfil de RCV más alto que el grupo sin multimorbilidad.

Las comorbilidades cardiovasculares más prevalentes que lograron los criterios de selección fueron: hipertensión y diabetes 44% (n=46.309 pacientes; edad media, 71,7 años [10,1]); hipertensión e hipercolesterolemia 34% (n=31.039) pacientes; edad media, 71,0 años [10,3]); diabetes e hipercolesterolemia 13% (n=10.312, edad media, 70,8 años [9,7]); y hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia 9% (n= 9.635, edad media, 70,9 años [9,6]). Se logró un buen control en 31,6%, 35,0%, 40,1% y 23,9%, respectivamente.

Biguanidas y diuréticos; bloqueadores de los canales del calcio y estatinas; biguanidas y estatinas y biguanidas, bloqueadores de los canales del calcio y estatinas fueron las combinaciones que lograron la mayor asociación con un buen control. La adherencia al tratamiento farmacológico fue más difícil en la hipercolesterolemia y la diabetes que en la hipertensión.

Se encontró que algunas variables clínicas y sociodemográficas se asociaron significativamente con un mal control, la edad (<65 años) y el sexo (mujeres) coincidieron en los tres grupos.

#### **4. Conclusiones**

Más del 50% de los pacientes con multimorbilidad tenían enfermedades cardiovasculares, siendo la hipertensión la más frecuente. La presencia de factores de riesgo cardiovascular y el perfil de riesgo cardiovascular fueron mayores en el grupo de multimorbilidad que en el grupo de no multimorbilidad.

La hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia son afecciones comunes en el grupo de multimorbilidad. Un buen control de la comorbilidad de la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia con el tratamiento farmacológico es un reto. Algunas combinaciones de medicamentos lograron un mejor control que otras. El mayor esfuerzo debe centrarse en mejorar la baja adherencia en el tratamiento de la hipercolesterolemia y la diabetes.

*Palabras clave: Multimorbilidad, morbilidad cardiovascular, factores de riesgo cardiovascular, comorbilidad, registros médicos electrónicos, atención primaria, control, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, fármacos, adherencia a la medicación.*

# ABSTRACT

## 1. Background

Cardiovascular diseases are highly represented in multimorbidity patterns. Nevertheless, few studies have analysed the burden of these diseases in the population with multimorbidity. Hypertension, diabetes and hypercholesterolemia are highly prevalent and they appear comorbidly in multimorbidity people. There is scarce knowledge about the simultaneous control of these combinations. The aims of this thesis were to identify and describe the cardiovascular diseases among the patients with multimorbidity, and to determine which drug combinations achieve better control in comorbidities among hypertension, diabetes and hypercholesterolemia, in a pragmatic sample of primary health care patients.

## 2. Methods

We designed a cross-sectional study in patients  $\geq 19$  years old assigned to 251 primary health care centres in Catalonia, Spain. The main outcome was cardiovascular morbidity burden, defined as the presence of one or more of 24 chronic cardiovascular diseases in multimorbid patients ( $\geq 2$  chronic conditions). Two groups were defined, with and without multimorbidity; the multimorbidity group was further divided into cardiovascular and non-cardiovascular subgroups. The secondary outcomes were: modifiable major cardiovascular risk factors (smoking, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes) and cardiovascular risk score (REGICOR, *Registre Gironí del Cor*). Other variables analysed were: sex, age (19–24, 25–44, 45–64, 65–79, and 80+ years), number of chronic diseases, urban setting, active toxic habits (smoking and alcohol), physical parameters and laboratory tests. Good control criteria were established as glycated haemoglobin  $\leq 7\%$ , blood pressure  $< 140/90$  mmHg, and LDL cholesterol  $< 130$  mg/dl. Antihypertensive, hypoglycaemic and hypolipemiant drugs and treatment adherence were analysed in relation to their association with good control.

### 3. Results

A total of 1,749,710 individuals were included (mean age, 47.4 years [SD: 17.8]; 50.7 % women), of which nearly half (46.8 %) had multimorbidity (95% CI: 46.9–47.1). In patients with multimorbidity, the cardiovascular burden was 54.1 % of morbidity (95 % CI: 54.0–54.2) and the four most prevalent cardiovascular diseases were uncomplicated hypertension (75.3%), varicose veins of leg (20.6%), “other” heart disease (10.5%) and atrial fibrillation/flutter (6.7%). In the cardiovascular morbidity subgroup, 38.2 % had more than one cardiovascular disease. The most prevalent duet and triplet combinations were uncomplicated hypertension & lipid disorder (38.8%) and uncomplicated hypertension & lipid disorder & non-insulin dependent diabetes (11.3%), respectively. Patients with multimorbidity showed a higher cardiovascular risk profile than the non-multimorbidity group.

The more prevalent comorbidities that accomplished selection criteria were: hypertension & diabetes 44% (n= 46,309 patients; mean age, 71.7 years [10.1]); hypertension & hypercholesterolemia 34% (n=31.039 patients; mean age, 71.0 years [10.3]); diabetes & hypercholesterolemia 13% (n=10.312, mean age, 70.8 years [9.7]) and hypertension & diabetes & hypercholesterolemia 9% (n=9.635) patients; mean age, 70.9 years [9.6]). Good control was achieved in 31.6%; 35.0%; 40.1% and 23.9% respectively.

Biguanides & diuretics; calcium channel blockers & statins; biguanides & statins and biguanides & calcium channel blockers & statins were the combinations that achieved the highest association with good control. Adherence to pharmacological treatment was more difficult in hypercholesterolemia and diabetes than in hypertension. Some clinical and sociodemographic variables were found to be significantly associated with low control, age (<65 years) and sex (women) were coincident in the three groups.

#### 4. Conclusions

More than 50% of patients with multimorbidity had cardiovascular diseases, the most frequent being hypertension. The presence of cardiovascular risk factors and the cardiovascular risk profile were higher in the multimorbidity group than the non-multimorbidity group. Hypertension, diabetes and hypercholesterolemia are common conditions in multimorbidity group. Good control of these hypertension, diabetes and hypercholesterolemia comorbidities with pharmacological treatment are challenging. Some drug combinations achieved better control than others. The greatest effort should focus on improving the low adherence to hypercholesterolemia and diabetes treatment.

*Keywords: Multimorbidity, Cardiovascular morbidity, Cardiovascular risk factors, Comorbidity, Electronic health records, Primary care, Control, Hypertension, Diabetes, Hypercholesterolemia; Drugs; Medication adherence.*

### **3. INTRODUCCIÓN**

### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1. Definición de multimorbilidad

Los pacientes que se visitan diariamente en las consultas de Atención primaria (AP) presentan diferentes enfermedades asociadas y raramente tienen una sola enfermedad, por lo que la coexistencia de múltiples enfermedades o multimorbilidad (MM) es una norma más que una excepción en este ámbito de salud a nivel mundial (1). No obstante, uno de los problemas clave en el estudio de la MM es la falta de una definición única y operativa que pueda ser aplicada de forma universal (2,3) y que permita la comparación entre grupos de investigación y entre territorios. Si bien existen diferentes índices que valoran aspectos diversos de la MM e intentan subsanar las limitaciones de sus predecesores añadiendo otras perspectivas de análisis e intentando crear consenso, esta temática sigue siendo un hándicap en el estudio de la MM (4). Aun así, siguen pendientes cuestiones básicas como qué condiciones de salud deben ser incluidas en el análisis de la MM y cuáles, por lo tanto, deben ser excluidas. Y en una visión más centrada en el paciente, si es preciso o no incorporar elementos psicosociales en el estudio de la misma (5). El uso de una medida válida o índice parece prometedor para comparar prácticas clínicas, regiones o países. Sin embargo, hasta la fecha, ningún índice ha acabado de sedimentar y de implantarse entre la comunidad científica.

Los métodos que miden la MM se basan en distintas líneas: contaje de número de problemas, severidad de una lista de condiciones de salud preestablecidas, etc. Existe disparidad de listados de problemas de salud diferentes en función de cada grupo de investigación, lo que añade complejidad a la hora de comparar la prevalencia real de la MM. Una reciente revisión estudió un total de 39 índices que incluían una media de 18,5 problemas de salud con un rango entre 4 y 102 condiciones diferentes (6). Además, aunque los términos más utilizados son comorbilidad y MM, la

terminología incluye conceptos como pluripatología y polimorbilidad, en referencia a la coexistencia de múltiples enfermedades (7).

La comorbilidad fue definida en 1970 por Feinstein como "cualquier entidad clínica sobreañadida durante el curso clínico de un paciente que tiene una enfermedad relacionada" (8). Por otra parte, ante la necesidad de reflejar los diferentes perfiles de morbilidad de las personas surgió el término MM, haciendo referencia a la coexistencia de enfermedades sin necesidad de que una estuviera desencadenada o relacionada con otra (9). Varias son las definiciones que se han dado al término MM. La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la MM como la convivencia de múltiples enfermedades crónicas (10). El grupo de trabajo liderado por Le Reste y en colaboración con profesionales de 9 nacionalidades europeas diferentes, definió la MM como "cualquier combinación de una enfermedad crónica, como mínimo, con otra enfermedad (aguda o crónica) o un determinante biopsicosocial (asociado o no) o un factor de riesgo " (11). En el año 2016, el *National Institute for Health Care Excellence* (NICE) del Reino Unido también presentó una definición compleja del término donde determinó que "la presencia de dos enfermedades de larga duración que pueden incluir alteraciones mentales, discapacidad, fragilidad o dolor crónico, alteración sensorial (ceguera o sordera) o abuso de sustancias tóxicas puede corresponder también al concepto MM"(12). Sin embargo, estas definiciones teóricas no se pueden aplicar con facilidad a los estudios epidemiológicos, pues la mayoría de sistemas de información no recogen estas características de las personas. Estos sistemas están más centrados en el diagnóstico, por lo que otros autores, incluido nuestro grupo, apostamos por una definición más operacional y simple en la que la MM sea entendida como sufrir dos o más enfermedades en la misma persona (2).

Debido a esta gran diversidad de métodos de evaluación de la MM, la prevalencia está determinada por los criterios de inclusión y dada la gran variedad de dichos criterios se muestra artefactada por: a) la población estudiada (AP, atención especializada, muestras hospitalarias, etc.); b) las fuentes de datos (encuestas, historias clínicas, bases de datos



administrativas, etc.); c) los métodos de recolección de datos; d) los grupos de edades diana y e) los diagnósticos o problemas de salud incorporados (2). Todo ello hace cuestionable la comparación de las estimaciones de prevalencia. Esta gran variedad de metodologías aplicadas dificulta la comparación y resta rigor metodológico al estudio de la MM. Sin embargo, un dato que parece obvio e irrefutable es el hecho que la MM está directamente relacionada con la edad, y, por tanto, es previsible que experimente un incremento progresivo debido al aumento en la expectativa de vida de la población a nivel mundial en las próximas décadas (13), convirtiéndose en este sentido en un desafío de salud pública en los próximos decenios.

Se han realizado diferentes revisiones sistemáticas para determinar la prevalencia de MM a nivel de la población general, hospitales y AP. En Cataluña una revisión sistemática de 39 estudios hechos en AP, que incluyó un total de 70.057.611 participantes de 12 países, encontró que la prevalencia de MM variaba según la edad, desde el 13%, en participantes de 18 años, hasta el 95%, en mayores de 65 años (14).

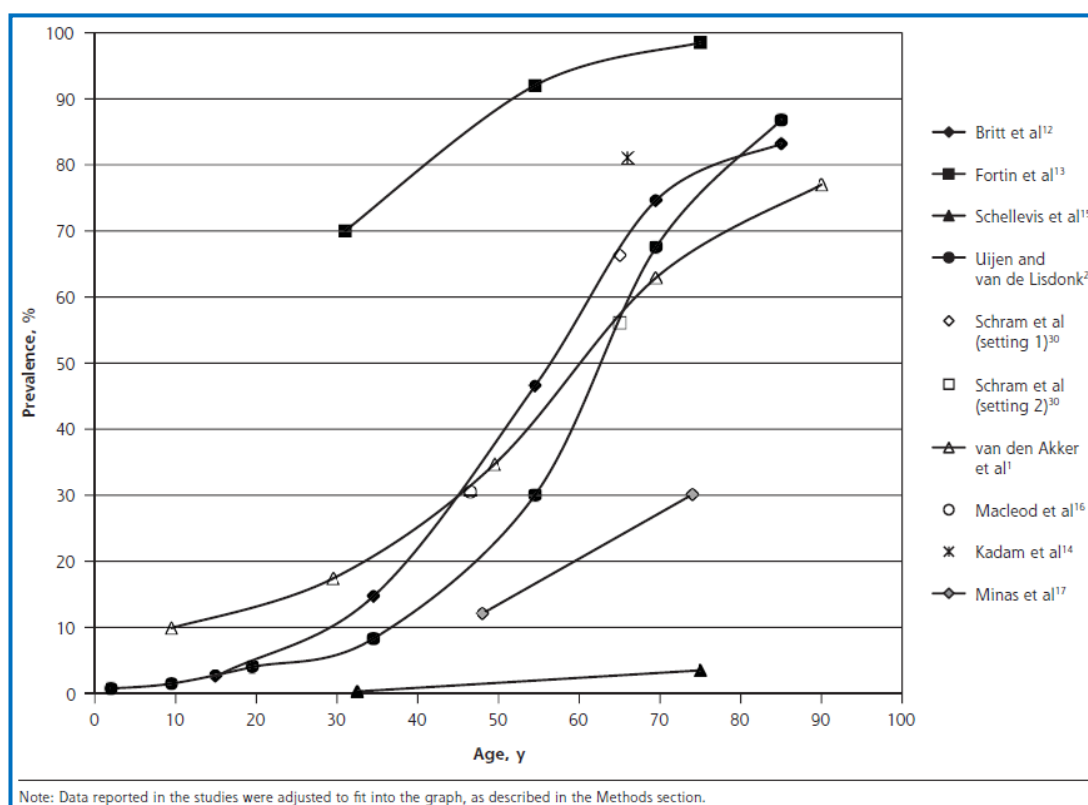
Fortin *et al.* revisaron 21 artículos de MM de los cuales 9 fueron en AP. En este ámbito fueron 113.266 pacientes en 5 países con una variabilidad en las prevalencias. La mayor diferencia ( $\Delta = 95.0\%$ ) se observó a la edad de 75 años del 4% al 99%, siendo la tendencia una curva en S la asociación entre la edad y la prevalencia: 20% o inferior antes de los 40 años, luego aumentó dramáticamente y finalmente se estabilizó alrededor de los 70 años al 75%, Figura 1.

Prados *et al.* en una revisión sistemática de patrones de MM, seleccionaron 14 artículos, 2 en España, de los cuales 4 eran en AP, siendo variable la población de los estudios desde 1.506 hasta 1.645.314 participantes. La media de edad de pacientes con MM varió de 43 años a 71 años.

La variabilidad mencionada anteriormente también se observa en nuestro país. En un estudio multicéntrico de Aragón y Cataluña, la prevalencia de MM para mayores de 65 años fue del 68%, teniendo en cuenta que

seleccionaron 51 enfermedades crónicas que pertenecen al *Adjusted Clinical Group System* (Índice de comorbilidad de ACG) (15). Por otra parte, Foguet-Boreu *et al.* con datos de Cataluña obtuvieron una prevalencia de MM para mayores de 65 años del 94% en base a datos de la historia clínica informatizada (HCI) (16).

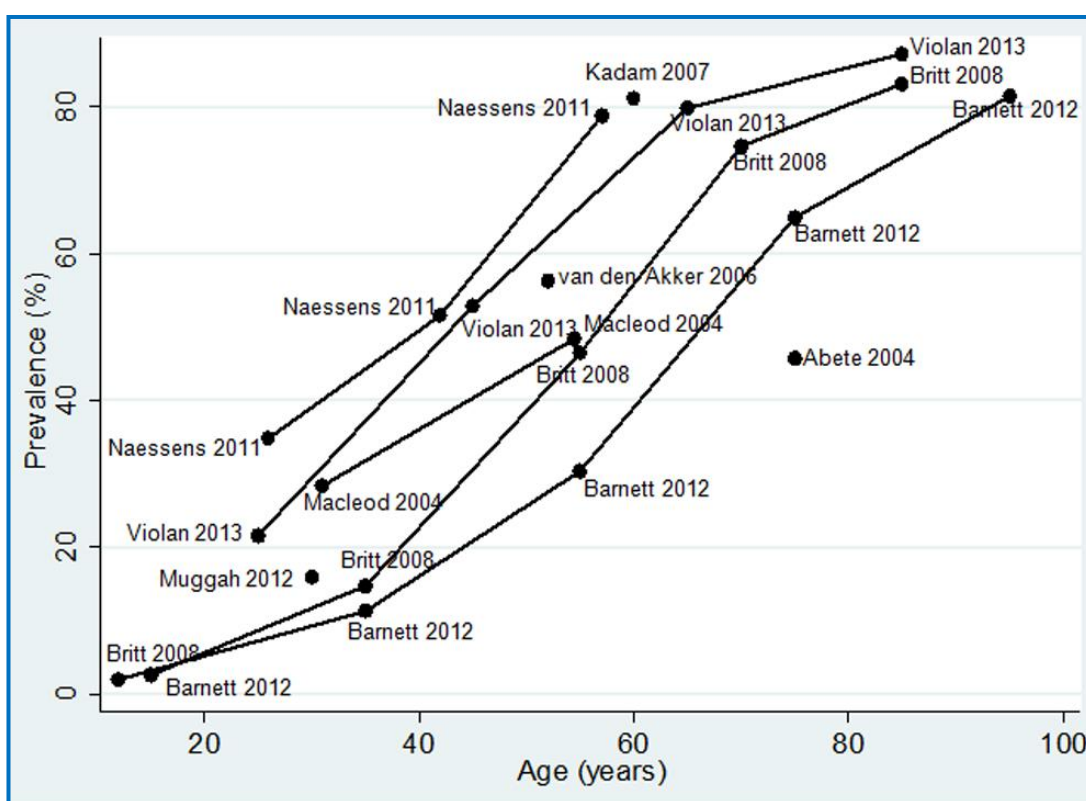
**Figura 1.** Prevalencia de multimorbilidad en atención primaria. Fuente: Fortin *et al.* (17).



La MM no es exclusiva de la población geriátrica, aunque una gran parte de la población que padece MM son mayores de 65 años (14,17). La gente joven también sufre de MM, aunque la prevalencia no llega al 40% en los menores de 40 años. En grupos etarios mayores se observa un incremento de hasta el 80% (en pacientes de hasta 70 años); después la prevalencia se vuelve a aplanar hasta los 85 años cuando de nuevo incrementa hasta el 88% (14), Figura 2.

Las previsiones para 2050 indican que el número esperable de personas mayores de 60 años sea de más de 2 mil millones (18) en consecuencia, la MM probablemente aumentará considerablemente, con el consiguiente impacto en los servicios de salud (13,19) y, convirtiéndose por tanto, en un desafío de salud pública real en las próximas décadas.

**Figura 2.** Prevalencia de multimorbilidad en atención primaria. Fuente Violán *et al.* (14).



### 3.2. Consecuencias de la multimorbilidad

El impacto de la MM es significativo sobre la salud de la población y los sistemas de salud, sin embargo, estos sistemas siguen principalmente centrados en modelos que atienden las enfermedades en lugar de una atención centrada en el individuo, ofreciendo además una atención

fragmentada (AP vs. especializada, atención social, etc.), con una falta de directrices basadas en la evidencia y una inapropiada gestión de las intervenciones clínicas en los pacientes con MM (20).

A nivel individual, la MM representa mayor deterioro funcional y cognitivo, disminución de la calidad de vida, baja calidad de la atención, mayor uso de los servicios de salud, mayores complicaciones en los tratamientos y mayor probabilidad de muerte (19).

Dos son los focos más importantes a nuestro criterio de las consecuencias de la MM: la calidad de vida y la mortalidad. La primera, ligada a las enfermedades crónicas es independiente de la edad (21). Podremos plantearnos varias acciones que permitirán una mejor calidad de vida de las personas con MM: la minimización de los síntomas derivados de las enfermedades (p.ej. control del dolor), la preservación de la funcionalidad y la reducción de la discapacidad. Una buena prevención secundaria (evitar el progreso de la enfermedad y prever las complicaciones posibles derivadas de las mismas), donde el control farmacológico y los objetivos terapéuticos serán los pilares fundamentales para prolongar la vida de los pacientes con una calidad de vida lo más óptima posible (22).

La MM está asociada con un aumento del riesgo de morir, documentándose un *Hazar ratio* de 1,44 (IC 95%: 1,34-1,55) (23). Las enfermedades asociadas a una mayor mortalidad son el cáncer, las demencias, las enfermedades respiratorias y las cardiovasculares (24). Aún así, algunos estudios no han encontrado un efecto de la MM sobre la mortalidad (25,26). Esta contradicción puede deberse a las diferencias metodológicas de los estudios, en referencia a las diferentes definiciones operativas de la MM, y el abanico de enfermedades que pueden incluirse en el análisis. Además, se ha observado en las últimas décadas que la mortalidad ha disminuido con un ritmo acelerado respecto a la incidencia de la enfermedad y discapacidad, por lo que es probable que muchas personas que ahora están en edades avanzadas experimenten MM (27).

Aunque la mortalidad afecta predominantemente a pacientes ingresados con MM, la mayor carga en cuanto al número de visitas atendidas se desarrolla en AP, donde la MM es la regla y no una excepción, provocando una carga importante para los profesionales de AP (1).

Por otro lado, los pacientes que presentan MM son habitualmente excluidos en muchos de los ensayos clínicos y, por lo tanto, se ven poco reflejados en las guías de práctica clínica (GPC) (28). Además, existen muy pocas recomendaciones para los pacientes con comorbilidades basadas en ensayos clínicos, puesto que la mayoría de estos ensayos los excluyen (29). Se estima que sólo el 5% de los ensayos han sido específicamente diseñados para la gente mayor de 65 años, y que un 15% de los ensayos excluye a los pacientes mayores sin ninguna justificación (30).

Por estas razones se empieza a cuestionar la aplicabilidad de las GPC, diseñadas básicamente para enfermedades únicas, e incluso podrían ser potencialmente dañinas en cuanto al riesgo de interacción entre recomendaciones farmacológicas y no farmacológicas (28).

### **3.3. Patrones de multimorbilidad.**

Los patrones se definen como la asociación o combinación de variables, en el caso de la MM las variables que conformarían dichos patrones son las enfermedades agudas y crónicas que tiene el paciente. La mayoría de estudios consideran las enfermedades crónicas dada la relevancia, duración, progresión en el tiempo y consecuencias de alto impacto. Habitualmente se utilizan dos métodos de análisis: el que combina enfermedades de forma descriptiva, indicando las combinaciones de 2 o 3 enfermedades más frecuentes, y el que mediante diferentes métodos estadísticos indica la asociación de múltiples enfermedades. Con el primer método, en Europa, un estudio mostró que en Bélgica la hipertensión arterial (HTA) y la osteoartritis eran las dos enfermedades más prevalentes, y en Alemania, las

asociaciones de HTA y diabetes y de la HTA e Ictus fueron las enfermedades más frecuentes (31,32). Estos datos coinciden con la revisión sistemática de Violán *et al.* en la que en una muestra de 70.057.611 individuos obtuvo que la HTA y la osteoartritis fueron las combinaciones más frecuentes seguidas de las combinaciones de diferentes enfermedades cardiovasculares (14).

Por tanto, la MM puede ser analizada estableciendo cuáles son las enfermedades más frecuentes, los dobletes y tripletes de enfermedades más frecuentes o la observación de agrupaciones de enfermedades aplicando métodos estadísticos y estableciendo patrones de MM.

En una metarevisión realizada por Xu *et al.*, en la que uno de los objetivos principales fue la de revisar los patrones de MM, de los 8.006 artículos encontrados, se incluyeron 53 revisiones sistemáticas (incluido el metaanálisis y la síntesis de investigación cualitativa realizadas en algunas revisiones) que declararon la MM como el foco principal, con un 79% publicado entre 2013 y 2016. Otros objetivos de la revisión fueron: definiciones, forma de medir la MM, enfermedades más frecuentes, asociaciones de enfermedades más frecuentes, prevalencia e índice de MM entre otros, como se muestra en la Tabla 1. El primer patrón obtenido fue el de los trastornos cardiovasculares y metabólicos (33), una asociación que se conoce desde hace mucho tiempo y se definió con mayor claridad en la década de los 80, ya que el término "síndrome metabólico" se estableció para designar el grupo de factores de riesgo y enfermedades que se unen en un individuo. Las características principales incluyen resistencia a la insulina (precursora de diabetes), HTA y obesidad(34).

Prados *et al.* en un metaanálisis de 275.682 pacientes  $\geq 15$  años, basados en registros de HCl de AP, identificaron tres patrones de enfermedad (enfermedad cardiovascular (ECV) y metabólica, problemas relacionados con la salud mental y trastornos musculoesqueléticos) entre 97 patrones compuestos por dos o más enfermedades y 63 patrones compuestos por tres o más enfermedades (35). El patrón cardiovascular y de enfermedades

metabólicas estaba compuesto por: infarto agudo de miocardio, arritmia cardíaca, otros trastornos cardiovasculares, enfermedad crónica del hígado, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, trastornos del metabolismo lipídico, enfisema/bronquitis crónica/enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos generalizados de la arteriosclerosis, gota, otros trastornos hematológicos, hipertensión, anemia, cardiopatía isquémica, obesidad y abuso de sustancias. Se detectaron cuatro metodologías estadísticas para determinar patrones: técnicas de análisis de conglomerados, análisis factorial, relación observada a esperada y análisis de correspondencia múltiple (35).

Sinnige *et al.* en una revisión sistemática de prevalencia, seleccionaron 23 estudios, identificaron tasas de prevalencias de 165 combinaciones de dos enfermedades, de 63 enfermedades en Europa y América del Norte. Se descubrió que la depresión era la enfermedad que se agrupaba con mayor frecuencia, seguidas de la hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias y diabetes mellitus (36). Una revisión sistemática basada en la población anciana australiana encontró que más del 50% de los pacientes ancianos con artritis también tenían HTA, seguida de ECV, dislipemia, diabetes y problemas de salud mental; mientras que el 60% de los pacientes de edad avanzada con asma informaron artritis seguida de ECV y diabetes (37).

Conocer la información de prevalencia de MM en nuestro entorno y qué patrones de enfermedades o de MM son los más frecuentes en AP es importante para la prevención de futuros problemas de salud. Según Schellevis *et al.* la MM puede clasificarse por la relación o asociación estadísticamente significativas entre las diferentes enfermedades sin o con una relación causal (relación fisiopatológica entre factores de riesgo compartidos) (38). Los patrones de MM son ahora el foco de los investigadores que tienen como objetivo proporcionar una mejor comprensión de la naturaleza compleja de las condiciones de salud multimórbidas. La investigación y el conocimiento de los patrones de asociación entre enfermedades o patrones de MM permitirán el desarrollo de

## INTRODUCCIÓN

actividades preventivas y la elaboración de GPC más orientadas al paciente y que mejoren su calidad de vida (39). Además, tiene implicaciones en el diseño de políticas sanitarias y de planificación de recursos.

**Tabla 1.** Resumen de patrones de enfermedades, combinaciones de enfermedades y enfermedades comunes en multimorbilidad. Tabla adaptada de Xiaolin Xu (1).

Patrones de enfermedades	Combinación de enfermedades	Enfermedades comunes
Enfermedades cardiovasculares y metabólicas.	Depresión y 8 enfermedades (por ejemplo, HTA, artritis, diabetes).	Diabetes, enfermedad del corazón, cáncer
Problemas relacionados con la salud mental.	Hipertensión combinado con otras 6 enfermedades (por ejemplo, osteoartritis, diabetes, cáncer).	HTA, depresión, EPOC
Trastornos musculo esqueléticos	Diabetes combinada con otras 6 enfermedades (por ejemplo, HTA, enfermedad coronaria).	Ictus, artritis / osteoartritis, osteoporosis
	Artritis combinada con HTA, ECV, dislipemia, diabetes y problemas de salud mental.	Asma, problemas gastrointestinales, insuficiencia cardíaca
	Asma combinada con artritis, ECV y diabetes	Demencia, problemas de audición
	Osteoartritis combinada con ECV o metabólica.	Problemas de la vista, problemas urinarios, enfermedades de la tiroides

HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ECV: enfermedad cardiovascular.

Datos de base poblacional en Cataluña indican que la MM se situaría en un 43% de la población mayor de 15 años, siendo el clúster más frecuente la MM cardiovascular, con una prevalencia individual: la HTA (20%), la hipercolesterolemia (10%), la diabetes (8%), las enfermedades cardíacas



(7%) y las enfermedades cerebrovasculares (1%) (40). En este contexto las enfermedades cardíacas y circulatorias representaron el 12% de años de vida ajustados por discapacidad. Las principales enfermedades en este grupo son la enfermedad cardíaca isquémica (5%), el ictus (4%) y la HTA (1%) (41).

En un estudio español de prevalencia de MM y patrones de MM, por grupos etarios, la prevalencia de MM varió del 13% en el grupo de edad de 15 a 44 años al 67% en las personas mayores de 65 años. El patrón cardiometabólico fue el más frecuente en general, remarcado en el grupo de  $\geq 65$  años: 33% en mujeres y 20% en hombres (es decir, una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres en este grupo de edad respectivamente), debe tenerse en cuenta la alta prevalencia de este patrón en los grupos de mediana edad (es decir, 22% en mujeres y aproximadamente 10% en hombres).

Las enfermedades más frecuentes en todos los grupos etarios, independientemente del sexo, fueron la HTA, la diabetes mellitus, la obesidad y el trastorno del metabolismo de los lípidos (42).

### **3.4. Factores de riesgo cardiovascular**

Las enfermedades cardiovasculares representan el 46% de las muertes por enfermedades no transmisibles en todo el mundo (43), y están altamente representadas en MM. Varios estudios recientes han destacado la HTA, la diabetes, la obesidad y la cardiopatía coronaria como los diagnósticos de MM más frecuentes (14,42,44). La MM cardiovascular es común en AP y supone una carga importante para los médicos de familia. En un estudio español la prevalencia cruda de MM cardiovascular entre pacientes con al menos una condición cardiovascular fue del 34% (42).

La MM en pacientes con ECV será un desafío ya que actualmente se centran en el manejo de factores de riesgo únicos o enfermedades aisladas.

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), son altamente prevalentes en AP: dislipemia (50%), HTA (33%), obesidad (23%) y diabetes (7%) (45–47). La coexistencia de múltiples factores de riesgo también tiene implicaciones en el manejo clínico de estos pacientes. La concurrencia de múltiples enfermedades cardiovasculares es un predictor independiente del pronóstico en pacientes con ECV establecida (47).

### 3.5. Riesgo cardiovascular

Cuando en los años setenta se popularizaron las ecuaciones predictivas de riesgo cardiovascular (RCV) desarrolladas en Framingham (48), se consideró que iban a ser unas herramientas muy útiles, sin embargo, estas ecuaciones se habían realizado en el marco de una población con alto RCV, y su validez para la población mediterránea era cuestionable, por lo que fue indispensable adaptar esta ecuación de riesgo a la población española. En esta línea se desarrolló el REGICOR (*Registre Gironí del Cor*), en el que se sustituyó la incidencia de la ecuación de Framingham por la observada en la población de Girona mediante el registro poblacional de la provincia de Girona de enfermedad cardíaca, y se seleccionaron las prevalencias observadas en la cohorte de población libre de ECV reclutada en 1995 (49). A partir de la ecuación adaptada se construyeron tablas, de uso fácil en la práctica clínica. Los estudios en REGICOR han permitido refinar las variables incluidas en la ecuación de Framingham en el sentido de considerar el tratamiento antihipertensivo y de la hipercolesterolemia, algo que no se consideró en la ecuación de Framingham original, ya que por entonces se suministraba tratamiento a muy pocos pacientes. El REGICOR evalúa el riesgo a 10 años de un evento coronario (angina, infarto de miocardio con/sin síntomas, fatal o no mortal), contiene cuatro categorías de gravedad de riesgo: bajo <5%, moderado, 5–9,9%; alto, 10–14,9%; y muy alto,  $\geq 15\%$ . Este puntaje sólo se puede extrapolar a personas de 35 a 74 años que fueron las incluidas en la metodología de análisis.

Dos estudios a gran escala de la MM en pacientes con ECV, mostraron resultados inversamente proporcionales respecto a MM y ECV. El primero demostró, que en un intervalo de tiempo, en los pacientes con MM, al estandarizar edad/sexo la incidencia de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular se redujo en un 34%, mientras la proporción de pacientes con 5 o más comorbilidades aumentó 4 veces de 6% a 24% (50). En el segundo estudio con 700.000 pacientes, Hall *et al.* demostró en pacientes con MM que habían sufrido un infarto agudo de miocardio, una asociación negativa gradual entre una mayor carga de MM y menor recepción del tratamiento farmacológico para prevención secundaria de ECV y mayor riesgo de muerte varios años después del infarto agudo de miocardio (51).

En los pacientes con ECV establecida, la diabetes y enfermedad renal crónica se asocia con un aumento significativo de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular (52–55).

En este sentido, algunos autores emplean el término MM cardiometabólica que es similar al de MM cardiovascular, y este patrón se ha asociado a unas tasas más altas de mortalidad y menos años de esperanza de vida. Así la tasa de mortalidad por todas las causas ajustada por sexo a los 60 años en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio fue de 59,5 por 1.000 personas/año (IC 95%: 47,0-71,9) respecto a 6,8 (IC 95%: 6,2-7,4) por 1.000 personas años en pacientes sin estos antecedentes. A la edad de 60 años, un historial de 2 de estas afecciones se asoció con 12 años de esperanza de vida reducida y un historial de las 3 condiciones se asoció con una reducción de la esperanza de vida de 15 años (56).

Existen pocos estudios que focalicen su atención en la carga y el control de los pacientes multimórbidos que presentan morbilidad cardiovascular, por lo que la primera parte de la tesis se centró en la determinación de la carga de las ECV en la MM y la evaluación los FRCV y del RCV en pacientes con MM en comparación con el grupo que no presenta MM.

### 3.6. Control farmacológico

El uso de medicamentos está estrechamente relacionado con las enfermedades crónicas y por lo tanto la MM. Lo más esperable es que a medida que evolucionan las enfermedades o se añaden otras, aumente el número de fármacos a consumir. En el periodo 2006-2011/2012 se documentó en España un aumento de la polimedicación (4 o más fármacos) del 33% al 36% (57). Este incremento farmacológico es especialmente manifiesto en las enfermedades cardiovasculares, en concreto en el grupo de fármacos para reducir el riesgo de sufrir un ictus o un infarto agudo de miocardio (58). Por ejemplo, en el caso de la HTA, que tiene una prevalencia de 43% en la población adulta española mayor de 18 años, toman tratamiento el 83% de los diagnosticados (59). En esta patología, siguiendo las GPC, se puede llegar a prescribir hasta 3-4 fármacos (por ejemplo un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un beta-bloqueante y un diurético) para mantener cifras de presión arterial en el rango considerado como "enfermedad bien controlada o buen control" (60). Así pues, el consumo de múltiples fármacos es común en los pacientes que presentan MM.

Hasta ahora, ha sido un reto identificar el control óptimo de pacientes con comorbilidad cardiovascular, más complicado aún identificar el buen control en pacientes mayores que frecuentemente tienen discapacidades funcionales, deterioro cognitivo, MM y polifarmacia (61). A priori los pacientes con MM pueden tener más dificultad en el control de sus FRCV. No obstante, datos en base a población británica indicaron que los pacientes con MM presentaban mayor control respecto a los pacientes sin MM en los tres FRCV analizados (HTA, diabetes e hipercolesterolemia) (41).

Actualmente ya no se busca un control farmacológico individual para cada enfermedad si no la comorbilidad individual que tiene cada paciente. Por estas razones, se empieza a cuestionar la aplicabilidad de las GPC, diseñadas básicamente para enfermedades individuales, que en algunos

casos como ya se ha mencionado, podrían ser incluso potencialmente no seguras por la probabilidad de interacción entre fármacos y los efectos secundarios que producen en personas que tienen otras enfermedades concomitantes (28).

La adherencia a la medicación es la piedra angular del control para evitar las complicaciones cardiovasculares de diferentes patrones de MM cardiovascular (62,63). Además, la baja adherencia a la medicación cardiovascular se asocia significativamente con MM (64).

Hasta la fecha, sin embargo, la prescripción de combinaciones de fármacos ha seguido GPC o recomendaciones sobre ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Las recomendaciones de la GPC han sido criticadas por confiar en opiniones de expertos y los ECA frecuentemente incluyen una muestra no representativa de pacientes, lo que puede limitar su validez externa (65). En consecuencia, existe un interés creciente en el acceso a datos de nuestra práctica clínica diaria para evaluar los efectos de las combinaciones de los fármacos antihipertensivos, hipoglucémicos (en adelante antidiabéticos) y hipolipemiantes. La base de datos de la HCI permiten a los profesionales de la salud analizar información sobre sus pacientes a través del tiempo y también tienen algunas ventajas sobre la recopilación prospectiva de datos (utilizados en ECAs o estudios observacionales), como heterogeneidad y mejor representación de la población de pacientes en la práctica clínica real (66,67). Los datos procedentes de la HCI son una fuente de datos que se auguran como una poderosa herramienta de investigación en el perfil del uso de fármacos y la adherencia (68,69).

La segunda parte de la tesis se focalizó en analizar con datos del mundo real, que fármacos lograron un buen control de los siguientes FRCV: la HTA, la diabetes y la hipercolesterolemia en los pacientes con MM afectados de morbilidad cardiovascular.

### 4. HIPÓTESIS

En la primera parte de la tesis de la carga de morbilidad cardiovascular en los pacientes con multimorbilidad tendremos las siguientes hipótesis:

1. La carga de pacientes con morbilidad cardiovascular es más elevada en pacientes con multimorbilidad.
2. El riesgo cardiovascular es más alto en los pacientes con multimorbilidad.
3. Los FRCV son más frecuentes en los pacientes con multimorbilidad.

En la segunda parte, teniendo en cuenta los resultados de la primera parte, los duetos y tripletes de enfermedades más frecuentes planteamos las siguientes hipótesis:

4. Unas combinaciones de fármacos para la HTA, diabetes e hipercolesterolemia en duetos HTA y diabetes, HTA e hipercolesterolemia, diabetes e hipercolesterolemia y el triplete de HTA, diabetes e hipercolesterolemia, son más eficaces para lograr el control respecto al resto de combinaciones de fármacos en una muestra pragmática de AP.

### 5. OBJETIVOS

En la primera parte de la tesis de la carga de morbilidad cardiovascular en los pacientes con multimorbilidad tendremos los siguientes objetivos:

1. Determinar la prevalencia de la morbilidad cardiovascular en pacientes con multimorbilidad.
2. Evaluar los factores de riesgo cardiovascular y riesgo cardiovascular en los pacientes con multimorbilidad y compararlos con los pacientes sin multimorbilidad.

En la segunda parte, teniendo en cuenta los resultados de la primera parte, se analizarán las combinaciones de los duetos y tripletes de HTA, diabetes e hipercolesterolemia. Los objetivos serán los siguientes:

3. Establecer cuales son las tasas de control de las asociaciones comorbidas estudiadas, así como aquellas variables clínicas y sociodemográficas que están relacionadas con el buen y mal control.
4. Determinar qué combinaciones de fármacos lograron un buen control en una muestra pragmática de AP de las diferentes combinaciones de HTA, diabetes e hipercolesterolemia formando los duetos y el triplete siguientes:
  - a) HTA y diabetes
  - b) HTA e hipercolesterolemia
  - c) Diabetes e hipercolesterolemia
  - d) HTA, diabetes y hipercolesterolemia.

## **6. METODOLOGÍA**



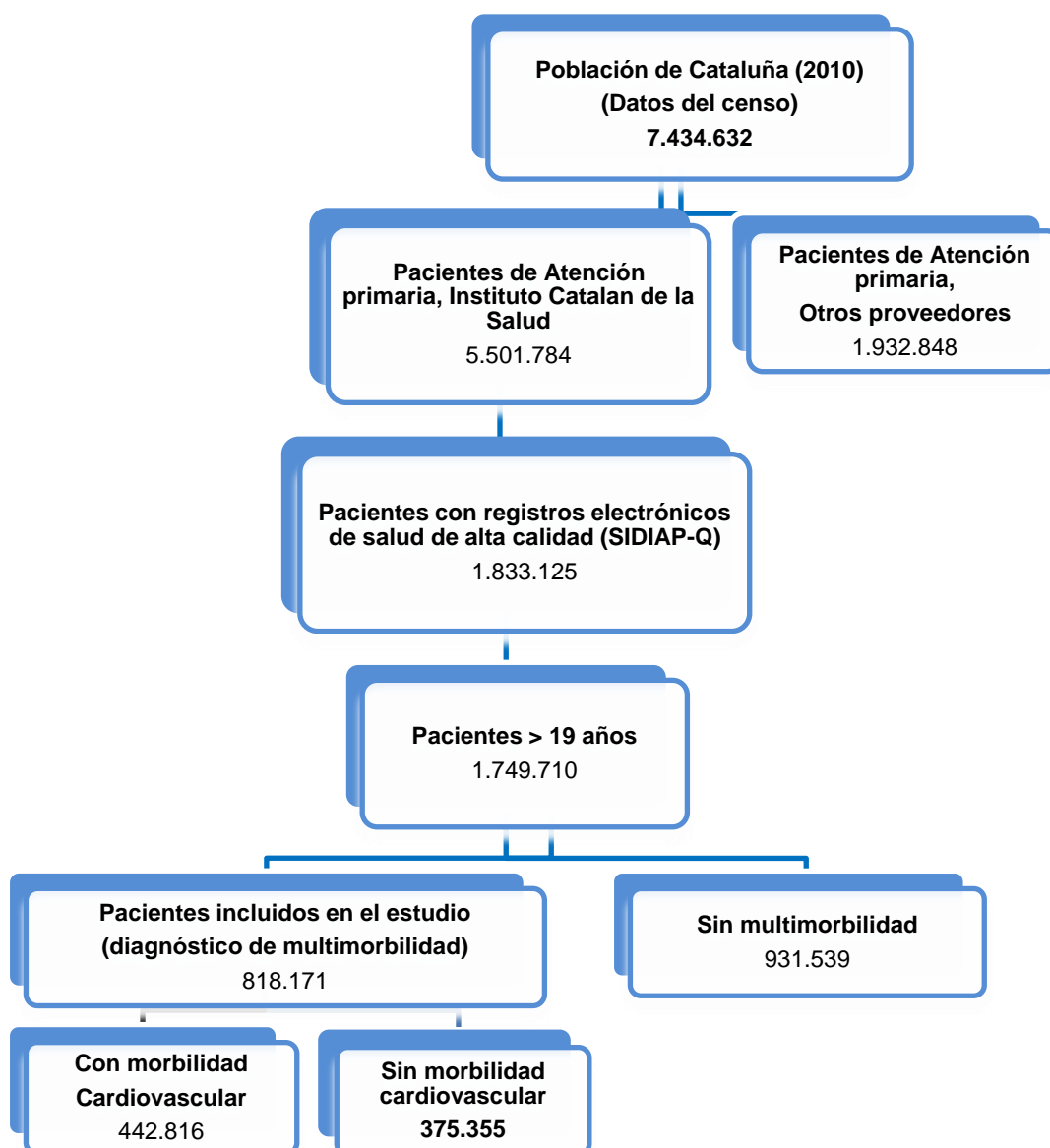
## 6. METODOLOGÍA

### 6.1. Fuente de datos y población de estudio

Se realizó un estudio transversal de residentes adultos en Cataluña, región mediterránea del sur de Europa, con 7.434.632 habitantes (16% de la población española, censo de 2010). En Cataluña, 358 equipos de atención primaria (EAP) conformados por médicos generales, médicos de familia, enfermeras, trabajadores sociales y personal de apoyo están asignados por área geográfica y son responsables de la atención médica de la población en sus áreas. El Instituto Catalán de Salud gestiona 274 EAP (76,5%), atendiendo a una población de 4.859.725 adultos; los EAP restantes son administrados por otros proveedores.

Los profesionales de AP utilizan sistemáticamente la HCI para registrar diagnósticos, recetas y otra información clínica, manejo de pacientes y actividades administrativas. El Sistema de Información del Instituto Catalán de la Salud para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) recopila información clínica codificada del sistema HCI basada en datos de sus 274 EAP. Un subconjunto de registros del SIDIAP que cumplen con los criterios más altos de calidad para los datos clínicos (SIDIAP-Q) incluye el 40% de la población del SIDIAP (1.833.125 pacientes), atendidos por los 1.319 médicos asignados a 251 EAP cuyos registros de datos obtuvieron las mejores calificaciones en un proceso de comparación validado (70). SIDIAP ha demostrado ser altamente representativo de la población general catalana en términos de geografía, edad y distribución de sexo, según el censo oficial de 2010. La muestra del estudio, que se seleccionó de la base de datos SIDIAP-Q, incluyó 1.749.710 pacientes de 19 años o más, asignados a 251 EAP durante el período de estudio (1 de enero al 31 de diciembre de 2010), véase diagrama de flujo de la Figura 3.

**Figura 3.** Diagrama de flujo inicial en los pacientes con multimorbilidad.



Abreviaciones: SIDIAP-Q, El Sistema de Información del Instituto Catalán de la Salud para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria.

Se excluyeron 186.733 individuos por ser menores de 19 años. Los pacientes con MM fueron de 818.171 pacientes, de los cuales tenían MCV 442.816 pacientes.

De estos, se seleccionaron 182.720.000 pacientes, para valorar el control farmacológico. Dichos pacientes presentaban como mínimo HTA, diabetes e hipercolesterolemia y tenían prescrito un fármaco para dichas enfermedades (Figura 4).

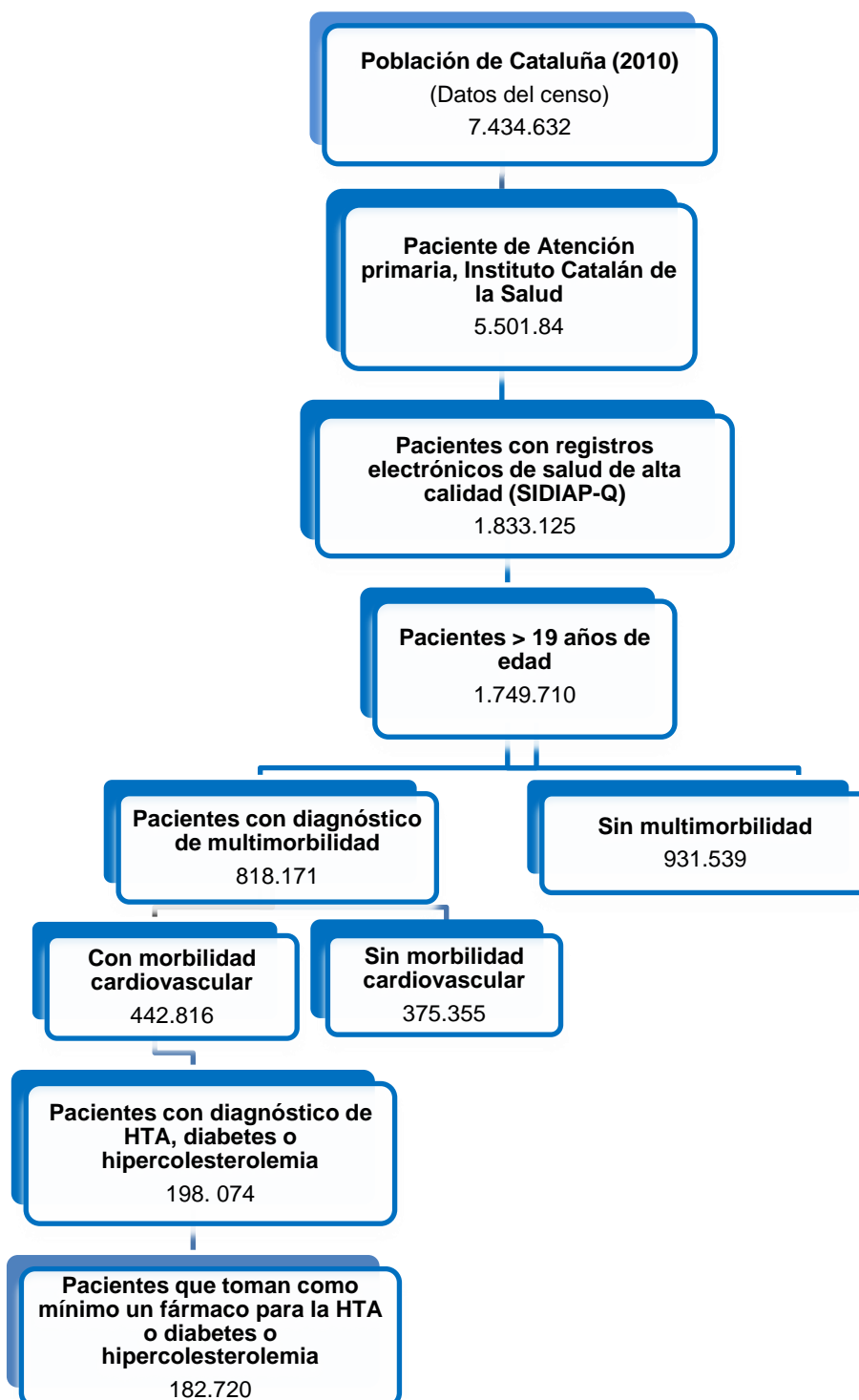
### **Codificación de enfermedades**

Para estudiar la MM se procedió a obtener la codificación de las enfermedades que fueron el objeto de estudio. El sistema más utilizado para clasificar las enfermedades es la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), disponible desde 1990 según la 43<sup>a</sup>asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En AP se suele usar también la clasificación de la Organización mundial de Médicos de familia (WONCA), que recibió el nombre de CIAP (Clasificación Internacional de Atención Primaria).

En la primera parte de nuestro estudio los códigos del CIE 10 fueron mapeados a la CIAP (ICPC-2e-v.4.2, available at: [http://www.kith.no/templates/kith\\_WebPage\\_\\_\\_\\_1111.aspx](http://www.kith.no/templates/kith_WebPage____1111.aspx)). Se excluyeron los códigos R (síntomas, signos y hallazgos clínicos y de laboratorio anormales, no clasificados en otra parte) y los códigos Z (factores que influyen en el estado de salud y el contacto con los servicios de salud), lo que dio lugar a 686 códigos incluidos.

Cada diagnóstico se clasificó según los criterios de O'Halloran para la enfermedad crónica: (1) tiene una duración, que haya durado, o se espera que dure, al menos 6 meses; (2) tiene un patrón de recurrencia o deterioro; (3) tiene un mal pronóstico y (4) produce consecuencias, o secuelas, que tienen un impacto en la calidad de vida del individuo (71).

**Figura 4.** Diagrama de flujo de pacientes con multimorbilidad y morbilidad cardiovascular.



Abreviaciones: SIDIAP-Q, El Sistema de Información del Instituto Catalán de la Salud para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria. HTA (Hipertensión arterial).

Todos los resultados fueron descritos por los códigos CIAP-2 y, se incluyeron en total en el análisis de 146 enfermedades crónicas. La MCV se estudió en 24 enfermedades crónicas cardiovasculares seleccionadas del capítulo K de CIAP-2, según los diagnósticos activos registrados en HCI al 31 de diciembre de 2010: Anomalía congénita, cardiovascular (K73); Cardiopatía isquémica con angina (K74); Infarto agudo de miocardio (K75); Cardiopatía isquémica sin angina (K76); Insuficiencia cardíaca (K77); Fibrilación/aleteo auricular (K78); Taquicardia paroxística (K79); Arritmia cardíaca NE (no especificada) (K80); soplo cardíaco/arterial NE (K81); Cardiopatía pulmonar (K82); Enfermedad valvular del corazón NE (K83); , otras enfermedades del corazón (K84); Hipertensión no complicada (K86); Hipertensión fiebre reumática/enfermedad cardíaca (K71); Neoplasia cardiovascular (K72); hipertensión complicada (K87); Hipotensión postural (K88); Isquemia cerebral transitoria (K89); Accidente cerebrovascular (K90); Enfermedad cerebrovascular (K91); Aterosclerosis/enfermedad vascular periférica (K92); Embolia pulmonar (K93); Flebitis/tromboflebitis (K94) y venas varicosas de la pierna (K95).

En la segunda parte del control farmacológico para las enfermedades específicas usadas en los duetos y tripletes, se usaron los códigos de la CIE-10, la diabetes mellitus (E10-E14), las enfermedades hipertensivas (I10-I15) y la hipercolesterolemia (E78).

Los fármacos antihipertensivos, antidiabéticos y hipolipemiantes se seleccionaron de acuerdo con el sistema de clasificación de *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) de la organización mundial de la salud (OMS), específicamente el grupo cardiovascular ATC-C (Anexo 3).

### 6.2. Criterios de elegibilidad

La primera parte del estudio para definir la MCV dentro de la MM se seleccionó de la base de datos SIDIAP-Q, incluyó 1.749.710 pacientes de 18 años o más, asignados a 251 EAP durante el período de estudio (Figura 3).

Para la segunda parte se consideró el control farmacológico de pacientes que presentaban diagnóstico de HTA, diabetes mellitus (diabetes, a lo largo del texto) o hipercolesterolemia o cualquiera de las combinaciones posibles en duetos o triplete de estas enfermedades, y los valores de la presión arterial (PA), la hemoglobina glicada y colesterol, lipoproteína de baja densidad (LDLc) en los registros de la HCl, medidas registradas del 1 al 31 de enero del 2010.

Los pacientes incluidos cumplieron los siguientes criterios:

- I) Mayores de 19 años a 31 de diciembre de 2010.
- II) Registro de al menos una prescripción o receta para la medicación de antihipertensivos, antidiabéticos e hipolipemiantes, durante el período del estudio
- III) Tuvieran al menos una medición de PA, una de hemoglobina glicada o LDLc. Estas medidas, en los respectivos duetos o triplete tenían que estar próximas, como máximo 3 meses durante el período de estudio (si se disponía de mediciones múltiples, se seleccionó el par tomado dentro del período de tiempo más estrecho).

### 6.3. Definición de variables

El principal resultado fue la prevalencia del patrón de MCV definida como la coexistencia de una o más ECV crónicas en pacientes con MM. La MM se definió como la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas.

Se definieron dos grupos de estudio, con y sin MM. El grupo MM se dividió en subgrupos, constituyendo un grupo de MCV (MM con MCV), es decir, pacientes con MM con una o más ECV crónicas y un grupo de morbilidad no cardiovascular con otras enfermedades crónicas (MM sin MCV).

Los resultados secundarios incluyeron la orientación del RCV y los FRCV. El RCV se evaluó mediante el puntaje REGICOR (*Registre Gironí del Cor*), que evalúa el riesgo a 10 años de un evento coronario (angina, infarto de miocardio con/sin síntomas, fatal o no mortal), con cuatro categorías de gravedad: baja <5%, moderado, 5–9,9%; alto, 10–14,9%; y muy alto, ≥ 15%. Este puntaje solo se aplicó a personas de 35 a 74 años.

Los principales FRCV modificables registrados en la HCl y la suma de estos factores principales fueron analizados: tabaquismo, HTA, hipercolesterolemia y diabetes. Otros FRCV evaluados fueron: hipertrigliceridemia, obesidad y alcoholismo (en unidades promedio de consumo semanal, clasificadas como: consumo de bajo riesgo [17–28 unidades en hombres y 11–17 unidades en mujeres]; consumo de riesgo [> 28 y >17, respectivamente]).

Se consideraron cinco variables adicionales en el análisis: sexo (femenino/masculino), edad (años), grupos de edad (19–24, 25–44, 45–64, 65–79 y 80 + años), número de enfermedades crónicas y entorno (urbano/rural).

Se registraron las siguientes variables de exploración física: índice de masa corporal (IMC:kg/cm<sup>2</sup>) y la PA (mmHg) e incluyeron pruebas de laboratorio: hemoglobina glicada (%), creatinina (mg/dl), ácido úrico (mg/dl), colesterol

total (mg/dl) y triglicéridos (mg/dl), filtrado glomerular (FG) $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> para determinar una disminución en la función renal.

Para la segunda parte del estudio, en el control farmacológico se consideraron las variables de los pacientes con diagnóstico en la HCl de HTA, diabetes e hipercolesterolemia.

Los criterios para un buen control se establecieron de acuerdo con las guías locales, europeas e internacionales vigentes durante el periodo de estudio (72–74). El buen control de la PA se definió como  $<140/90$  mmHg, el buen control de la diabetes como Hemoglobina glicada  $\leq 7\%$  y el buen control del LDLc  $<130$  mg/dl. Se consideró que los pacientes estaban bien controlados cuando se cumplían los criterios de buen control en los duetos y triplete.

Se consideraron las mismas variables demográficas y de laboratorio, excepto el ácido úrico, y se consideró además el LDLc. Otras variables fueron el número visitas en AP (medicina, enfermería, trabajo social) ( $\geq 12$  versus 0-11 visitas) y índice de comorbilidad de Charlson ( $\leq 3$  frente a  $> 3$ ).

Todas las prescripciones detalladas en la HCl, según el ATC para las combinaciones de estos tres grupos de fármacos durante los 6 meses anteriores a la medida de PA, de hemoglobina glicada diana o LDLc se registraron para evaluar la adherencia al tratamiento. El tiempo máximo permitido de renovar la medicación de las diferentes combinaciones de fármacos de los duetos o triplete fue de 2 meses de lo contrario se registró la discontinuación, es decir que no había un seguimiento adecuado del tratamiento.

La duración de cada prescripción de fármaco se estimó de acuerdo con las dosis diarias definidas (DDD), que se define como la dosificación diaria de mantenimiento o media de un fármaco tomada por adultos para la indicación más frecuente (75). La adherencia se cuantificó utilizando la *Medication Possession Ratio* (MPR) o tasa de posesión de la medicación, que calcula el número de DDD entregado durante un período de tratamiento de 6 meses.



MPR se calculó para los fármacos antihipertensivos, antidiabéticos e hipolipemiantes y las combinaciones en duetos y triplete. Existe acuerdo para considerar adherencia terapéutica correcta, la toma  $\geq 80\%$  de las dosis prescritas (puntuación de  $MPR \geq 80\%$ ). Clásicamente se ha analizado la falta de adherencia terapéutica utilizando un test en la consulta, en el que se le pregunta al paciente por la toma de los fármacos. Los más utilizados son el test de Morisky-Green y el test de Haynes-Sackett o cumplimiento autocomunicado. El inconveniente de los mismos es tener alta especificidad, pero baja sensibilidad. En la actualidad, la HCl permite visualizar la retirada de recetas de farmacia, lo que permite valorar la posesión de medicación de cada persona, siendo este un método más fiable para valorar la adherencia. Un estudio que valoró adherencia terapéutica por los dos métodos, encontró que solo 11% de los pacientes reconoció no tomar los fármacos correctamente, mientras que el 30% no tenían buena adherencia para el conjunto de fármacos por recetas retiradas de farmacia (76).

#### **6.4. Análisis estadístico**

Se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir la información general. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias (porcentaje) y continuas como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico, RIC).

Se calcularon la prevalencia bruta de MM y los intervalos de confianza (IC 95%). Las diferencias entre los grupos MM y no MM se probaron utilizando la t de Student, Mann-Whitney o Chi-cuadrado para comparación no ajustada, según correspondiera. Se calculó la prevalencia bruta (IC 95%) de MM con MCV. Se obtuvieron estimaciones de prevalencia de cada condición crónica cardiovascular e IC 95%. El IC 95% para las prevalencias se calculó utilizando el intervalo de puntuación de Wilson corregido por continuidad.

Para la comparación de los grupos MM con MCV, MM sin MCV y no MM, se utilizaron las pruebas ANOVA, Kruskal-Wallis o Chi cuadrado, según correspondiera. Para determinar los patrones de MM más prevalentes en MM con MCV se calcularon todas las combinaciones posibles de cada ECV, una y dos afecciones crónicas, y sus frecuencias para cada sexo y grupo de edad.

La distribución de la puntuación RCV (REGICOR) se comparó dentro de los tres grupos estudiados. Asumimos que faltaban datos completamente al azar, *Missing Completely at Random* (MCAR), por lo que realizamos un análisis completo del caso para manejar los datos faltantes. Teníamos suficiente poder para nuestro análisis, aunque perdimos parte de nuestro conjunto de datos.

Se evaluó la correlación de Spearman entre el número de enfermedades crónicas y las ECV crónicas y la edad.

En el control farmacológico se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir la información general, mostrando las características demográficas de los pacientes con HTA, diabetes e hipercolesterolemia; así como también de los duetos HTA y diabetes, HTA e hipercolesterolemia y el triplete de HTA, diabetes e hipercolesterolemia.

Los análisis se realizaron en grupos de acuerdo con el número de fármacos antihipertensivos, antidiabéticos e hipolipemiantes prescritos. Sólo las combinaciones más frecuentes de tratamientos en cada grupo se analizaron y fueron estratificadas por el buen control o mal control de la HTA, la diabetes o la hipercolesterolemia o las combinaciones de los duetos o el triplete.

Se utilizó un modelo de regresión logística incondicional para identificar los factores asociados con el control de la HTA, la diabetes o la hipercolesterolemia. El modelo final se eligió utilizando el algoritmo hacia atrás. En el análisis de los modelos de regresión logística incondicional, la

imputación múltiple se utilizó para reemplazar los valores faltantes para el IMC, el tabaquismo y la tasa de filtración glomerular (77). El procedimiento de imputación de Stata por encadenamiento de ecuaciones se utilizó para obtener 15 conjuntos de datos imputados y combinar adecuadamente sus resultados (78).

Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales al nivel de significación del 5%. El análisis se realizó utilizando SPSS para Windows, versión 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.) y Stata/SE versión 13 para Windows (Stata Corp. LP, College Station, TX, EE. UU).

### **6.5. Consideraciones éticas**

El estudio se desarrolló según las normas nacionales e internacionales (Declaración de Helsinki y Tokio) sobre aspectos éticos. El protocolo del estudio fue evaluado por el Comité Ético de Investigación (CEI) de la Fundación Instituto Universitario para la Investigación en Atención Primaria de Salud Jordi Gol i Gurina (IDIAP JGol) (P12/28). Los registros incluidos en la base de datos del SIDIAP son anónimos por lo que no se precisó del consentimiento informado: todos los códigos de identificación de pacientes, profesionales y zonas básicas de salud están encriptados; lo que imposibilita la identificación de los sujetos por parte del equipo investigador.

Por todo lo anterior, se garantizó la confidencialidad de los sujetos incluidos en el estudio conforme lo que dispone la Ley orgánica 3/2018, del 5 de diciembre de protección de datos de carácter personal (LOPD).

## **7. RESULTADOS**

### 7. RESULTADOS

#### 7.1. Resultados de morbilidad cardiovascular

##### 7.1.1. Prevalencia de morbilidad cardiovascular en pacientes con multimorbilidad

Se incluyó un total de 1.749.710 individuos  $\geq 19$  años en el estudio tal como se muestra en la Figura 3, que describe la selección de pacientes por SIDIAP-Q, el grupo de MM, MM con MCV y finalmente el grupo de hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia (Figura 4). La edad media de la muestra fue de 47,4 años (DE: 17,8) y el 50,7% eran mujeres. Casi la mitad de la cohorte total 46,8% (IC 95%: 46,7– 48,1) cumplió con los criterios de MM.

Las características descriptivas de los pacientes en el grupo de MM, incluidos tanto el MM con MCV como el MM sin MCV y el grupo sin MM se muestran en la Tabla 2.

En el que grupo de MM eran pacientes mayores con un predominio del sexo femenino, con mayor número de enfermedades crónicas y mayor número de visitas respecto a los pacientes sin MM. Los pacientes con MM tenían peor perfil cardiovascular metabólico con cifras más altas de IMC, PA, de colesterol total, triglicéridos y menor FG. No hubo diferencias significativas en función si vivían en un entorno urbano o rural.

En el grupo de MM, los pacientes con MCV tenían una mediana de casi el doble de enfermedades crónicas y visitas al ambulatorio respecto a los que no tenían MCV y con casi seis veces más porcentaje de insuficiencia renal respecto a los MM sin MCV.

La prevalencia de MM aumentó con el grupo de edad (19–24, 25–44, 45–64, 65–79 y 80 años o más), como sigue: 15,9% (IC 95%: 15,7–16,1), 24,3% (IC

## RESULTADOS

95%: 24,2–24,4), 58,7% (IC 95%: 58,6–58,9), 88,7% (IC 95%: 88,6–88,8) y 92,1% (IC 95%: 91,9–92,2), respectivamente ( $p < 0,001$ ) como se observa en la Figura 5.

**Tabla 2.** Características descriptivas de los pacientes por grupo de multimorbilidad o no multimorbilidad (N=1.749.710, Cataluña).

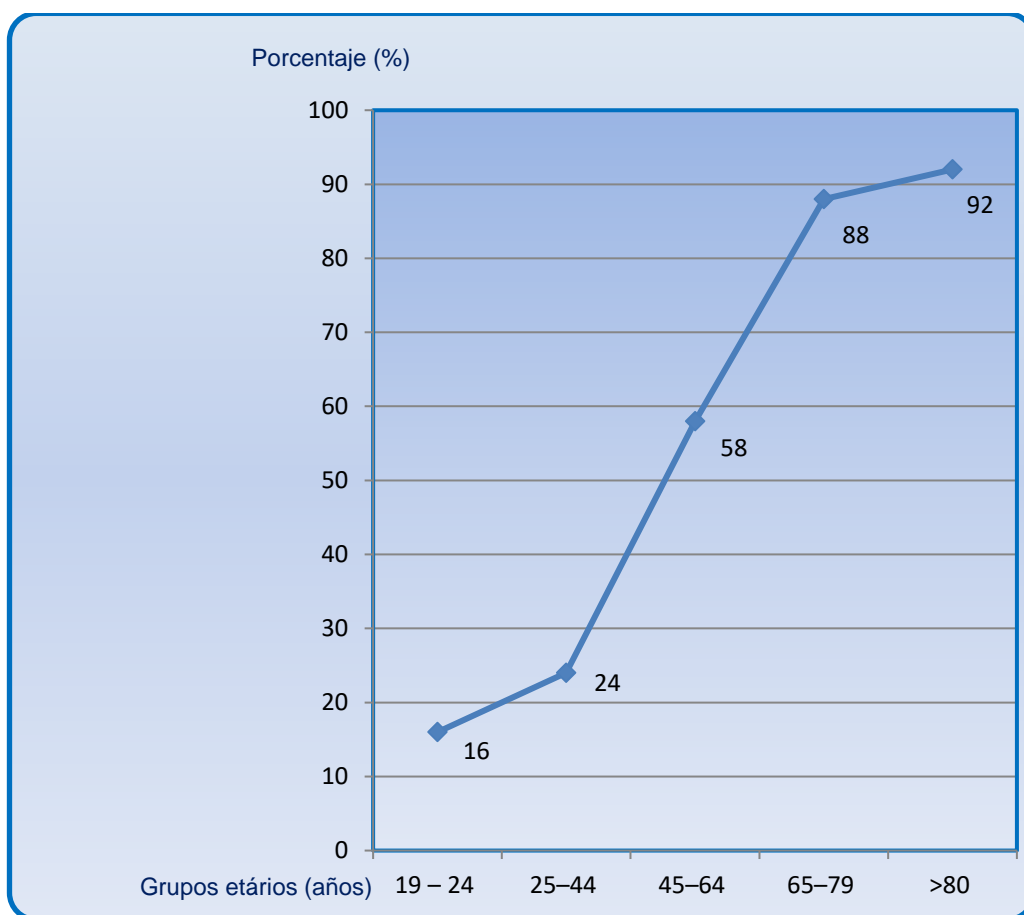
Variables	Grupo con multimorbilidad		Grupo sin multimorbilidad	Total
	Con morbilidad cardiovascular (n=442.816)	Sin morbilidad cardiovascular (n=375.355)	(n=931.539)	(N=1.749.710)
Edad (años)	65,7 (14,6)	48,2 (15,4)	38,3 (12,7)	47,4 (17,8)
Sexo (% mujeres)	56,1	57,5	45,5	50,7
Número de enfermedades crónicas (mediana, RIC)	5,0 (3,0;7,0)	3,0 (2,0;4,0)	0,0 (0,0;1,0)	1,0 (0,0;3,0)
Visitas (mediana, RIC)	10,0 (6,0;18,0)	6,0 (3,0;11,0)	1,0 (0,0;4,0)	4,0 (1,0;9,0)
Entorno urbano (%)	83,4	84,0	84,2	84,0
Examen físico				
IMC (kg / cm <sup>2</sup> ) (n=509.368)	29,7 (5,1)	28,0 (5,4)	26,0 (4,7)	28,3 (5,3)
PA sistólica (mmHg) (n=773.446)	135,2 (16,2)	126,6 (14,6)	123,8 (14,9)	129,7 (16,3)
PA diastólica (mmHg) (n=774.139)	76,7 (10,3)	76,0 (9,6)	74,5 (10,1)	75,9 (10,1)
Pruebas de laboratorio				
Hemoglobina glicada (%) (DE) (n=208.581)	6,6 (1,3)	6,3 (1,5)	5,7 (1,2)	6,4 (1,4)
Creatinina (mg/dl) (DE) (n=738.083)	0,9 (0,4)	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	0,9 (0,3)
Ácido úrico (mg/dl) (DE) (n=475.334)	5,5 (1,6)	4,8 (1,4)	4,8 (1,4)	5,2 (1,5)
Colesterol total (mg/dl) (DE) (n=745.010)	202,0 (39,7)	209,0 (40,6)	194,3 (38,4)	201,8 (40,0)
Triglicéridos (mg/ dl) (DE) (n=190.159)	132,9 (82,9)	129 (98,7)	113,3 (75,7)	127,5 (86,4)
FG <60% (%) (n=544.438)	17,6	3,2	1,3	9,2

Nota: los valores p en general entre los grupos de multimorbilidad y sin multimorbilidad fueron significativos para todas las variables ( $p < 0,001$ ).  
Abreviaturas: PA: presión arterial, DE: desviación estándar, FG: filtrado glomerular, RIC: rango intercuartílico.

## RESULTADOS

La población total de MM mostró una prevalencia significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) que el grupo sin MM para tres diagnósticos HTA (41,1% vs. 1,8%), diabetes (15,6% vs. 0,5%) e hipercolesterolemia (40,4% vs. a 3,2%).

**Figura 5.** Prevalencias por edades de multimorbilidad.



Excepto el hábito de fumar (23,1% vs. 39,0%,  $p < 0,001$ ), la mediana del RCV en la población MM con MCV fue del 4 (RIC: 3; 7) vs. 2 (RIC: 1; 4) en el grupo sin MM ( $p < 0,001$ ). La mediana de FRCV mayores en pacientes con MM con MCV fue 2 (RIC: 1; 2) y 0 (RIC: 0; 1) para el grupo sin MM ( $p < 0,001$ ) (Tabla 3).

## RESULTADOS

**Tabla 3.** Distribución de los factores de riesgo cardiovascular por grupos de multimorbilidad y sin multimorbilidad (N=1.749.710, Cataluña).

	Grupo con multimorbilidad		Grupo sin multimorbilidad	Total
	Con morbilidad cardiovascular	Sin morbilidad cardiovascular		
	(n=442.816)	(n=375.355)	(n=931.539)	(N=1.749.710)
<b>Principales FRCV modificables</b>				
Tabaquismo (n=1.329.331)	15,1	33,3	39,0	29,9
HTA (n=1.749.710)	75,9	0,0	1,8	20,2
Hipercolesterolemia (n=1.749.710)	47,7	31,8	3,2	20,6
Diabetes (n=1.749.710)	22,8	7,1	0,5	7,6
<b>Otros factores</b>				
Hipertrigliceridemia (n=190.159)	27,8	24,9	18,2	24,9
Obesidad (n=1.749.710)	24,5	15,5	1,8	10,5
Alcoholismo (n=577.213)	28,2	29,8	32,4	29,9
Suma de factores principales (mediana, [RIC]) (n=1.329.331)	2 [1;2]	1 [0;1]	0 [0;1]	1 [0;1]
<b>Puntaje de RCV (REGICOR)</b> (mediana, [RIC]) (n=264.773) *	4 [3;7]	3 [2;5]	2 [1;4]	4 [2;6]
<b>Puntaje de RCV (REGICOR)</b> (n=264.773) *				
Bajo	60,6	74,6	84,5	67,4
Moderado	30,1	20,5	13,4	25,4
Alto	6,9	3,8	1,7	5,4
Muy alto	2,4	1,1	0,4	1,8

Los valores de p en general entre los grupos con multimorbilidad y sin multimorbilidad fueron significativos para todas las variables ( $p < 0,001$ ).

RIC: rango intercuartílico. \* Solo se incluyeron individuos de 35 a 74 años porque el puntaje REGICOR solo es aplicable a este rango de edad.

Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial, RCV: riesgo cardiovascular. FRCV: factores de riesgo cardiovascular

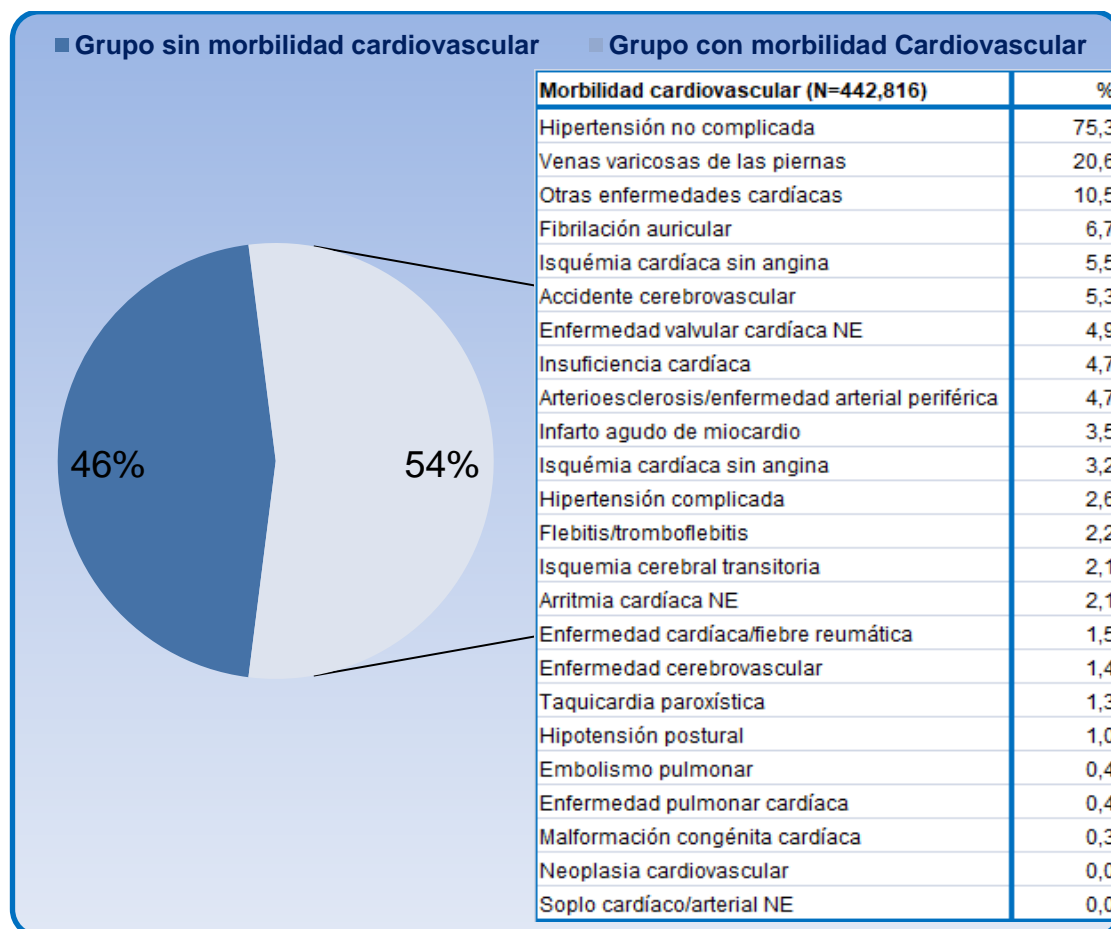
Los pacientes con MM con MCV constituían el 54,1% (IC 95%: 54.0–54.2) de la población total de MM (Figura 6). MM con MCV también aumentó con el grupo de edad (19–24, 25–44, 45–64, 65–79 y 80 o más años), como sigue: 1,6% (IC 95%: 1,5–1,6), 5,0% (IC 95%: 5,0–5,1), 29,4% (IC 95%:



## RESULTADOS

29,3–29,5), 68,9% (IC 95%: 68,8–69,1) y 81,6% (IC 95%: 81,6–81,4), respectivamente ( $p < 0,001$ ), como se muestra en la Figura 7.

**Figura 6.** Carga de morbilidad cardiovascular en pacientes con multimorbilidad (N=818.171).



### 7.1.2. Factores y riesgo cardiovascular

Los pacientes con MM con MCV representaron el 54,1%. En el grupo de MM con MCV, las cuatro ECV más prevalentes fueron hipertensión no complicada (75,3%), venas varicosas de la pierna (20,6%), otras cardiopatías (10,5%) y fibrilación auricular/flutter (6,7%) (Figura 6). En el

## RESULTADOS

---

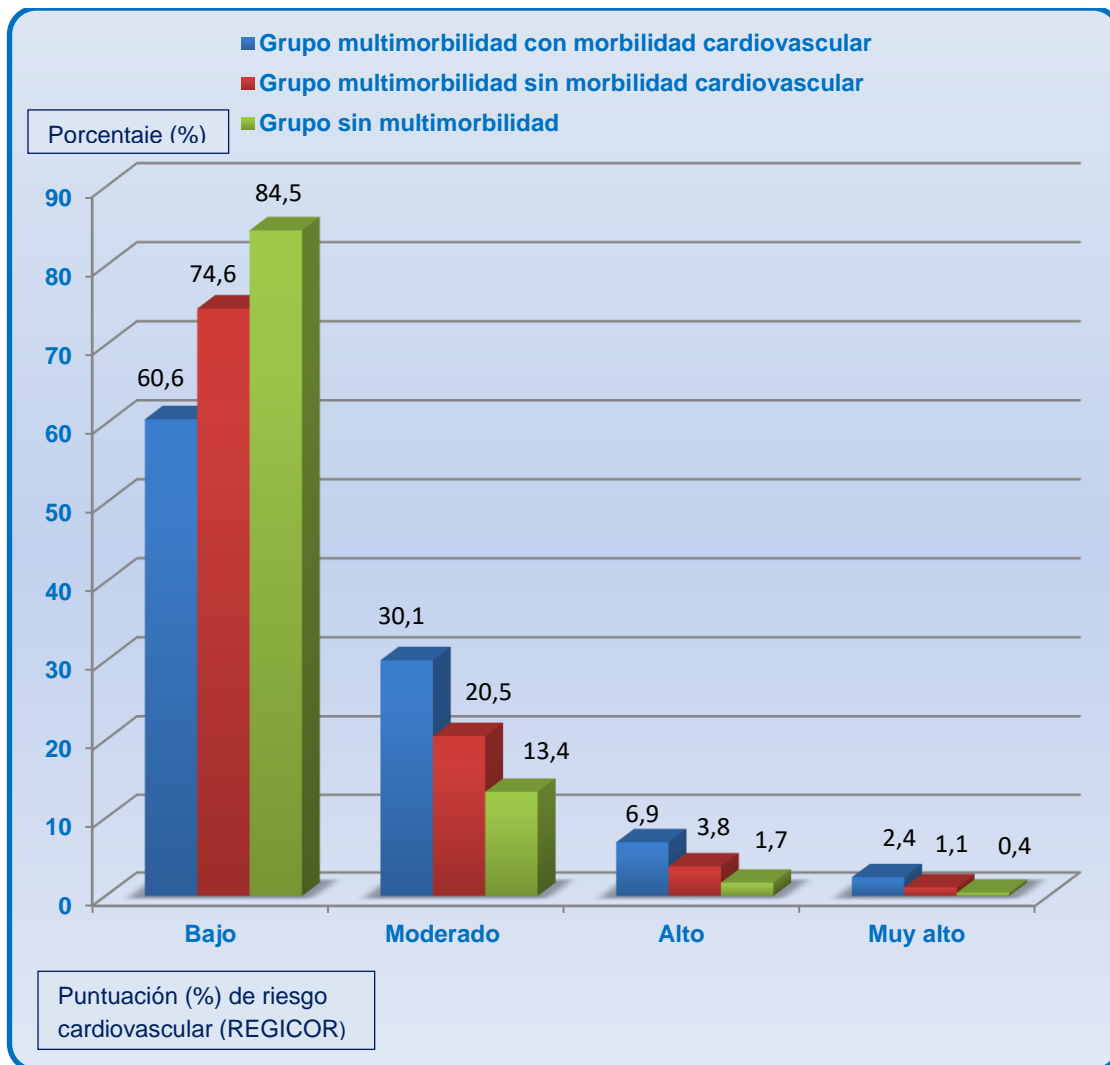
mismo grupo el 38,2% tenían dos o más enfermedades cardiovasculares. Entre esos pacientes, las combinaciones más prevalentes fueron el dúo de hipertensión no complicada y trastorno de lípidos 38,8% (IC 95%: 38,7–39,0) y el triplete de hipertensión no complicada, trastorno de lípidos y diabetes no dependiente de insulina 11,3% (IC 95 %: 11,2–11,4).

Por grupo de edad, la distribución más frecuente de los duetos fue HTA y trastorno lipídico no complicado en todos los pacientes con MM con MCV de 45 a 80 años y también en hombres más jóvenes de 25 a 44 años de edad (Tabla 4). Las venas varicosas de las piernas y trastorno de ansiedad/ansiedad fueron más frecuentes en mujeres de 19 a 44 años de edad y HTA y obesidad sin complicaciones en los hombres más jóvenes de 19 a 24 años de edad, Tabla suplementaria 1 (S1). Los tripletes más prevalentes se muestran en la (Tabla 5 y Tabla S2).

Se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones de RCV entre los grupos MM con MCV, MM sin MCV y sin MM. Ambos grupos de MM tenían un RCV más alto que el grupo sin MM (predominando en los primeros los riesgos moderado, alto y muy alto, mientras que en el grupo sin MM predominaba el RCV bajo (Figura 7).

## RESULTADOS

**Figura 7.** Distribución del riesgo cardiovascular por grupo de multimorbilidad o no multimorbilidad (N=264.773).



Todas las comparaciones entre grupos tuvieron un valor  $p < 0,001$ .

## RESULTADOS

**Tabla 4.** Comorbilidad más prevalente asociadas a enfermedades cardiovasculares en pacientes multimórbidos con morbilidad cardiovascular, por grupo de edad y sexo (N=442.816, Cataluña).

Grupos de edad (años)	n	Mujeres					Hombres				
		n=248.407					n=194.409				
		Enfermedad cardiovascular índice	Enfermedad asociada 1	n	%	IC 95%	Enfermedad cardiovascular índice	Enfermedad asociada 1	n	%	IC 95%
19-24	2.152	Venas varicosas de pierna	Trastorno de ansiedad / estado de ansiedad	92	7,1	(5,8-8,7)	Hipertensión, sin complicaciones	Obesidad	78	9,0	(7,2-11,2)
25-44	37.308	Venas varicosas de pierna	Trastorno de ansiedad / estado de ansiedad	2.794	13,0	(12,6-13,5)	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	3.425	21,6	(21,0-22,3)
45-64	154.049	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	2.593	32,5	(32,2-32,9)	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	30.975	41,7	(41,3-42,0)
65-79	168.340	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	46.236	49,5	(49,2-49,8)	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	32.003	42,7	(42,3-43,1)
80+	80.967	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	22.984	43,7	(43,3-44,2)	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	9.115	32,1	(31,5-32,6)

## RESULTADOS

**Tabla 5.** Las dos comorbilidades más prevalentes asociadas con enfermedades cardiovasculares en pacientes multimórbidos con morbilidad cardiovascular, por grupo de edad y sexo (N=442.816, Cataluña).

Grupos de edad (años)	n	Mujeres n=248.407						Hombres n=194.409					
		Enfermedad cardiovascular índice	Enfermedad asociada 1	Enfermedad asociada 2	n	%	IC 95%	Enfermedad cardiovascular índice	Enfermedad asociada 1	Enfermedad asociada 2	n	%	IC 95%
		19-24	2.152	Hipotensión postural	Acné	Trastorno de ansiedad /estado de ansiedad	14	1,1	(0,6-1,9)	Hipertensión sin complicaciones	Obesidad	Acné	8
25-44	37.308	Hipertensión sin complicaciones	Trastorno lipídico	Obesidad	538	2,5	(2,3-2,7)	Hipertensión sin complicaciones	Trastorno lipídico	Obesidad	108	6,8	(6,4-7,2)
45-64	154.049	Hipertensión sin complicaciones	Trastorno lipídico	Obesidad	91	11,5	(11,2-11,7)	Hipertensión sin complicaciones	Trastorno lipídico	Diabetes no insulino dependiente	863	11,6	(11,4-11,8)
65-79	168.340	Hipertensión sin complicaciones	Trastorno lipídico	Obesidad	15	16,2	(15,9-16,4)	Hipertensión sin complicaciones	Trastorno lipídico	Diabetes no insulino dependiente	116	15,4	(15,2-15,7)
80+	80.967	Hipertensión sin complicaciones	Trastorno lipídico	Diabetes no insulino dependiente	68	12,9	(12,6-13,2)	Hipertensión sin complicaciones	Hipertrofia prostática benigna	Trastorno lipídico	3658	12,9	(12,5-13,3)

### **7.2. Control farmacológico de la hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia**

#### **7.2.1. Resultados generales**

Se incluyeron un total de 182,720 individuos (Figura 4), de los cuáles 54,1% fueron mujeres. El 98,2% de los pacientes tenía 45 años o más y el 68,6% tenía 65 años o más.

Los pacientes con MM y MCV aumentaron con la edad, con un 82% en el grupo de 80 años o más. En el grupo MM con MCV el dueto más fue frecuente la HTA y la hipercolesterolemia (38,8%), y el triplete más frecuente fue la HTA, diabetes e hipercolesterolemia con 11,3%.

El 83,3% de los casos tenía una medida de PA, el 75,3% una determinación de colesterol total, el 66,3% de LDLc y el 44,9% de hemoglobina glicada. Igualmente, por orden de frecuencia los fármacos antihipertensivos estaban presentes en el 91,4% de los casos, los hipolipemiantes en el 68,0% de los casos y antidiabéticos en el 42,3% de los casos (Tabla 6).

El 80% de los pacientes con algún diagnóstico de HTA, hipercolesterolemia o diabetes pudieron ser incluidos en el estudio. El dueto mayoritario fue HTA y diabetes (43,8%), seguido del de HTA e hipercolesterolemia (34,4%), y del de diabetes e hipercolesterolemia (12,6%). El triplete formado por las tres morbilidades HTA, diabetes e hipercolesterolemia mostró una prevalencia del 9,2%.

Las combinaciones de grupos farmacológicos y principios activos con los niveles de adherencia en los grupos de buen control y mal control y las OR de dichas combinaciones se detallan en la sección de tablas suplementarias (Tablas S3 a S18). En las subsecciones de resultados se tienen que considerar que no se tuvieron en cuenta las n de pacientes por debajo de 50,

## RESULTADOS

---

porque interpretamos tenían poca relevancia o podían ser un factor de confusión en los resultados.

## RESULTADOS

**Tabla 6.** Características descriptivas de los pacientes que tienen hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia, distribuidos en duetos y triplete y toman fármacos para las combinaciones de los grupos (N=182.720, Cataluña).

Variables	HTA - diabetes		HTA - hipercolesterolemia		Diabetes - hipercolesterolemia		HTA - Diabetes - hipercolesterolemia		Todas las combinaciones	
	(n=68.572)		(n=53.787)		(n=19.698)		(n=14.279)		(n=182.720)	
Grupos de edad (años)	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
<19	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0
[19-24]	3	0	2	0	3	0	1	0	12	0
[25-44]	668	1,0	760	1,4	321	1,6	86	0,6	3.385	1,9
[45-64]	17.072	24,9	15.872	29,5	5.858	29,7	3.566	25	53.940	29,5
[65-79]	34.724	50,6	26.249	48,8	9.894	50,2	7.579	53,1	87.226	47,7
≥80	16.104	23,5	10.903	20,3	3.622	18,4	3.047	21,3	38.225	20,9
Sexo (% mujeres)	36.017	52,5	32.051	59,6	10.044	51	7.814	54,7	98.970	54,1
Medida hemoglobina glicada	52.526	76,6	18.084	33,6	15.200	77,2	11.042	77,3	82.006	44,9
Medida PA	60.071	87,6	44.367	82,5	17.087	86,7	12.519	87,7	152.339	83,3
Medida colesterol total	54.425	79,4	40.045	74,5	15.712	79,8	11.444	80,1	137.705	75,3
Medida hemoglobina glicada y PA	48.777	71,1	16.594	30,9	14.058	71,4	10.283	72	75.153	41,1
Medida hemoglobina glicada y colesterol total	51.588	75,2	17.894	33,3	15.001	76,2	10.905	76,4	80.703	44,2
Medida PA y colesterol total	50.325	73,4	35.849	66,6	14.472	73,5	10.610	74,3	123.586	67,6



## RESULTADOS

Medida PA, hemoglobina glicada y colesterol total	47.935	69,9	16.429	30,5	13.885	70,5	10.162	71,2	73.992	40,5
Hipertensión arterial	68.572	100	53.787	100	14.279	72,5	14.279	100	164.654	90,1
Diabetes	68.572	100	14.279	26,5	19.698	100	14.279	100	83.078	45,4
Hipercolesterolemia	14.279	20,8	53.787	100	19.698	100	14.279	100	62.836	34,4
>=1 Fármacos diabetes	59.233	86,4	13.795	25,6	16.785	85,2	12.015	84,1	77.368	42,3
>=1 Fármacos HTA	66.078	96,4	51.823	96,3	16.188	82,2	13.735	96,2	167.123	91,4
>=1 Fármacos hipercolesterolemia	45.354	66,1	39.257	73	16.702	84,8	12.156	85,1	124.261	68
>=1 Fármacos HTA y diabetes	56.959	83,1	13.264	24,7	13.706	69,6	11.549	80,9	67.897	37,1
>=1 Fármacos HTA e hipercolesterolemia	43.959	64,1	37.432	69,6	13.871	70,4	11.734	82,2	111.410	60,9
>=1 Fármacos diabetes e hipercolesterolemia	40.008	58,3	11.931	22,2	14.391	73,1	10.431	73,1	54.584	29,9
>=1 Fármacos HTA, diabetes e hipercolesterolemia	38.833	56,6	11.539	21,5	11.991	60,9	10.087	70,6	47.929	26,2

Abreviaturas: PA: presión arterial; HTA: hipertensión arterial.

### 7.2.2. Hipertension arterial y diabetes

Fueron un total de 68.572 pacientes los que presentaron los dos diagnósticos y tomaban por lo menos un fármaco para HTA y diabetes, de los cuales el 24,9% tenía 45-64 años, 74,1% tenía 65 años o más y el 52,5% eran mujeres.

De este grupo 46.309 pacientes cumplían con los criterios de elegibilidad. La media de edad del grupo de buen control (GBC) fue de 71,7 años. Las mujeres estaban mejor controladas con un 53,8%.

El 31,5% de los pacientes tuvieron buen control de HTA y diabetes. Los pacientes tuvieron buen control de la HTA en el 55,4% y 53,6% de la diabetes.

Las medias de PA y hemoglobina glicada fueron significativamente menores en el GBC con unas medias del 127/72mmHg y 6,3% con respecto al grupo de mal control (GMC) con 144/78 mmHg y 7,7%, respectivamente. El GBC tuvo valores significativamente más bajos de RCV, de colesterol total, LDLc, triglicéridos, tabaquismo y menos número de visitas, más porcentaje de obesidad y mayor índice de comorbilidad. No hubo diferencia significativa con respecto al sexo y el FG (Tabla 7).

La buena adherencia, definida como un MPR  $\geq 80$ , en forma global y por número de fármacos y grupos farmacológicos se muestra en las Tablas 8 y 9. La buena adherencia en el GBC para ambas enfermedades solo mostró un 30,9%, en comparación con el 71,5% para la HTA y el 50,5% para la diabetes. Mientras que en el GMC el 41,0% tenía una buena adherencia para ambas enfermedades, en comparación con el 71,9 % para la HTA y el 65,5% para la diabetes.

En el análisis multivariado de variables clínicas y sociodemográficas del GBC vs. GMC, se observó una menor probabilidad de un buen control a la falta de adherencia terapéutica (OR=0,75; IC 95%: 0,71-0,79), la obesidad

## RESULTADOS

(OR=0,91; IC 95%: 0,86-0,97), tener un colesterol total alto (OR=0,89; IC 95%: 0,84-0,94) y triglicéridos altos (OR=0,78; IC 95%: 0,74-0,83).

**Tabla 7.** Hipertensión arterial y diabetes: características de la muestra por niveles de control (N=46.309).

Variables	Buen control	Mal control	Total	Valor P
	(n=14.617)	(n=31.692)	(N=46.309)	
Edad (años)	71,7 (9,4)	70,9 (10,3)	71,1 (10,1)	<0,001
Sexo (% hombres)	46,2	45,9	46,0	0,508
Obesidad (%)	51,9	47,5	50,5	<0,001
Tabaquismo (%)	9,3	10,4	10,0	<0,001
RCV(%)	6,9 (4,3)	8,2 (4,6)	7,8 (4,6)	<0,001
Índice de comorbilidad de Charlson *	3,7 (1,4)	3,6 (1,4)	3,6 (1,4)	<0,001
Visitas en los 6 meses anteriores (mediana, RIC)	11 (7-17)	12 (7-18)	11 (7-17)	<0,001
Diabetes mellitus 1 (%)	0,2	0,9	0,7	<0,001
Hemoglobina glicada (media)	6,3 (0,5)	7,7 (1,4)	7,2 (1,4)	<0,001
PA sistólica	127,2 (9,3)	143,6 (16,7)	138,5 (16,6)	<0,001
PA diastólica	72,0 (8,6)	77,8 (10,5)	75,5 (10,2)	<0,001
Triglicéridos	137,4 (73,7)	158,7 (104,4)	152,0 (96,3)	<0,001
Colesterol total	184,1 (36,7)	188,8 (38,8)	187,3 (38,2)	<0,001
LDLc	107,0 (30,9)	109,0 (31,9)	108,3 (31,6)	<0,001
FG	57,2 (7,9)	57,4 (7,7)	57,4 (7,7)	0,025

Los datos se expresan como media y desviación estándar (DE), a menos que se indique lo contrario. Buen criterio de control: determinación de la presión arterial <140/90 mmHg y una hemoglobina glicada ≤ 7%, \* índice elixhauser.

Abreviaturas: RCV: riesgo cardiovascular, RIC: rango intercuartílico, PA: presión arterial, LDLc: colesterol, lipoproteína de baja densidad, FG: filtrado glomerular.

Los hombres (OR=1,19; IC 95%: 1,11-1,27), >65 años (OR=1,14; IC 95%: 1,07-1,23), exfumadores (OR=0,13; IC 95%: 1,02-1,25), con FG <60 (OR=1,13; IC 95%: 1,05-1,21) tenían más probabilidad de un buen control.

## RESULTADOS

**Tabla 8.** Probabilidades de buen control por variables clínicas, sociodemográficas y combinación de drogas para la hipertensión arterial y diabetes.

<b>Buen control vs. mal control</b>				
Número de observaciones = 29,645, Imputación múltiple (15 imputaciones)	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>Valor P</b>
<b>Edad (años)</b>				
19-65	1,00			
>65	1,14	1,07	1,23	<0,001
<b>Sexo</b>				
Hombre vs. mujer	1,19	1,11	1,27	<0,001
<b>Índice de comorbilidad de Charlson</b>				
≤3	1,00			0,003
>3	1,09	1,03	1,15	
<b>Adherencia vs. no adherencia</b>	0,75	0,71	0,79	<0,001
<b>Número de visitas de AP (&gt;12 vs., 0-11)</b>	0,97	0,92	1,03	0,291
<b>FG</b>				
Normal	1,00			0,001
Anormal	1,13	1,05	1,21	
<b>IMC</b>				
No obesidad	1,00			0,002
Obesidad	0,91	0,86	0,97	
<b>Tabaquismo</b>				
No Fumadores	1,00			0,062
Ex fumadores	1,13	1,02	1,25	
Fumadores actuales	0,91	0,96	1,12	
<b>RCV</b>				
Riesgo bajo	1,00			<0,001
Riesgo moderado	0,70	0,65	0,75	
Riesgo alto	0,50	0,45	0,55	
Riesgo muy alto	0,37	0,32	0,44	
<b>Triglicéridos alto (≥150 vs. &lt;150)</b>	0,78	0,74	0,83	<0,001
<b>Colesterol total (≥200 vs. &lt;200)</b>	0,89	0,84	0,94	<0,001
<b>Combinaciones de drogas</b>				
1 para diabetes y 1 para la HTA	1,00			<0,001
1 para diabetes y 2 para la HTA	1,02	0,95	1,11	
1 para diabetes y >3 para la HTA	0,96	0,88	1,06	
2 para diabetes y 1 para la HTA	1,02	0,89	1,17	
2 para diabetes y 2 para la HTA	0,57	0,52	0,63	
2 para diabetes y 3 para la HTA	0,57	0,51	0,64	
2 para diabetes y >3 para la HTA	0,52	0,44	0,61	
>2 para diabetes y ≥1 para la HTA	0,47	0,42	0,54	

Abreviaturas: OR: Odds ratio, AP: atención primaria, IC: intervalo de confianza, FG: filtrado glomerular, IMC: índice de masa corporal, RCV: riesgo cardiovascular, HTA: hipertensión arterial.

## RESULTADOS

---

A medida que aumentaba la cantidad de medicamentos prescritos para la HTA y diabetes, era menos probable un buen control, des de los que tomaban un antidiabético y dos antihipertensivos (OR=1,02; IC 95%: 0,95-1,11), hasta los que tomaban más de dos antidiabéticos y uno o más antihipertensivos (OR=0,47; IC 95%: 0,42-0,54) (Tabla 8).

Los niveles más altos de RCV se asociaron a una menor probabilidad de buen control, RCV alto (OR=0,50; IC 95%: 0,45-0,55) y RCV muy alto (OR=0,37; IC 95%: 0,32-0,44).

El número de fármacos para la HTA y diabetes que fueron prescritos se distribuyó de la siguiente manera: dos fármacos 16,9%, tres fármacos 30,8%, cuatro fármacos 28,5%, cinco o más fármacos 23,8% (Tabla S3).

El grupo de dos fármacos, fue el que controlaba mejor la HTA y diabetes, un total de 5.123 pacientes. Los fármacos más utilizados en este grupo fue un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y una biguanida con un 39,2% de buen control (28,3% de buena adherencia), sin embargo, la tasa más alta de buen control se observó en el grupo de pacientes que tomaban una biguanida y un fármaco diurético con 43,8% con (22,6% de buena adherencia) (OR=1,18; IC 95%: 0,97-1,43) (Tablas 3S y 5S).

En los pacientes que tomaron tres fármacos (n=9.288), en los que tomaban dos fármacos para la HTA y un fármaco para la diabetes (n=6.247), se logró un buen control en el 35,4%, la combinación más frecuentemente prescrita fueron los diuréticos, IECA y las biguanidas, con un 41,7% de buen control (27,6% de buena adherencia). Sin embargo, los diuréticos, los beta-bloqueantes y las biguanidas, lograron la tasa más alta de buen control con un 44,7% (23,6% de buena adherencia) (OR=1,13; IC 95%: 0,85-1,50). En los que tomaron un fármaco para la HTA y dos fármacos para la diabetes (n=3.041) la combinación más frecuentemente prescrita y con un buen control significativo fueron los IECA, las biguanidas y las sulfonamidas con un 24,6% de buen control (50,7% de buena adherencia).

## RESULTADOS

---

En los pacientes que tomaron cuatro fármacos (n= 8.579), se dividieron en dos grupos. El primero que tomaron 3 antihipertensivos y un antidiabético (n=3,796) la combinación más frecuente utilizada fueron los diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio (BCC), IECA y las biguanidas, con un 40,1% de buen control (34,4% de buena adherencia), sin embargo, la tasa más alta de buen control fueron los diuréticos, B-bloqueantes, IECA y las biguanidas con 43,5% (29,0% de buena adherencia) (OR=1,11; IC 95%: 0,87-1,42). El segundo grupo que tomaron dos fármacos para la HTA y dos la diabetes (n=4.272), la combinación más frecuentemente utilizada fueron los diuréticos, IECA, biguanidas y sulfonamidas, con 25,9% de buen control (50,8% de buena adherencia), pero la tasa más alta de buen control del 27,8% (buena adherencia de 67,3%) se logró mediante la combinación de BCC, IECA, biguanidas y sulfonamidas (67,3% de buena adherencia) (OR=1,10; IC 95%: 0,76-1,59).

Por último, entre los que tomaron cinco fármacos (n=6.178), se dividieron en tres grupos. El primer grupo con tres fármacos para la hipertensión y dos fármacos para la diabetes (n=2,916), la combinación más frecuente y la tasa más alta de buen control fueron los diuréticos, BCC, IECA, biguanidas y sulfonamidas, con 29,8% de buen control (56,5% de buena adherencia). El segundo grupo de cuatro antihipertensivos y un antidiabético (n=1.138), la combinación más frecuente y la tasa más alta de buen control fue del 45,0% (34,7% de buena adherencia) mediante la combinación de los diuréticos, B-bloqueadores, BCC, bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) y biguanidas. El tercer grupo de tres antihipertensivos y 2 antidiabéticos, la combinación más frecuente y la tasa más alta de buen control fueron: diuréticos, BCC, IECA, biguanidas y sulfonamidas con 29,6% de buen control (buena adherencia de 65,5%). Otras posibles combinaciones farmacológicas no obtuvieron significación estadística (Tabla 5S).

Respecto a los principios activos en el grupo de dos fármacos (n=2.277) los más utilizados fueron el enalapril y metformina con una tasa de buen control del 39% (28% de buena adherencia) y la hidroclorotiazida y metformina con

## RESULTADOS

---

una tasa de buen control del 43,3% (29,8% de buena adherencia). Pero la tasa más alta de buen control fue del 50% (15,4% de buena adherencia) de la combinación de ramipril y metformina (OR=1,46; IC 95%: 0,93-2,29) (Tablas S4 y S6).

En el grupo de tres principios activos (n=3.630) la combinación enalapril, hidroclorotiazida y metformina, fueron los más utilizados con 41,3% de buen control (28,5% de buena adherencia). Las tasas más altas de buen control en sus respectivos grupos farmacológicos fueron: hidroclorotiazida, candesartan y metformina con 50,5% (38% de buena adherencia) (OR=1,98; IC 95%: 1,22-3,20); la furosemida, enalapril y metformina con 47,0% (45,2% de buena adherencia) (OR=1,31; IC 95%: 0,77-2,22), y el enalapril, metformina y glicazida con 28,4% de buen control (51,9% de buena adherencia) (OR=1,25; IC 95%: 0,86-1,83).

En el grupo de cuatro fármacos (n=2.685) las tasas más altas de buen control fueron la hidroclorotiazida, amlodipino, valsartan y metformina, con 41,5% (OR=1,87; IC 95%: 0,89-3,93) de buen control y la hidroclorotiazida, enalapril, metformina y glicazida, con 31,6% de buen control (OR=1,40; IC 95%: 0,94-2,07).

Por último, en el grupo de cinco fármacos la tasa más alta de buen control fue la hidroclorotiazida, amlodipino, enalapril, metformina y glicazida, con un 30,8% de buen control (50% de buena adherencia).

### 7.2.3. Hipertensión arterial e hipercolesterolemia

Fueron 53.787 pacientes con este dueto diagnóstico, que tomaban por lo menos un fármaco para HTA e hipercolesterolemia de los cuales el 29,5% tenía 45-64 años, 74,1% tenía 65 años o más y el 59,6% eran mujeres.

De este grupo 31.039 pacientes cumplieron con los criterios de elegibilidad. El 34,9% de los pacientes tenían buen control de HTA e hipercolesterolemia. Los pacientes con HTA tuvieron buen control en el 59,4% y los pacientes con hipercolesterolemia en el 57,3%.

La media de edad del GBC fue de 70,9 años. Las mujeres estaban mejor controladas con un 57,6%, pero fue significativamente mayor el número de hombres del GBC respecto al GMC (42,4% vs. 35,6%,  $P<0,001$ ).

Las medias de PA y LDLc fueron significativamente menores en el GBC con 126,8/72,9 mmHg y 100,6 mg/dl con respecto al GMC con 141,9/78,7 mmHg y 138,8 mg/dl respectivamente. El GBC respecto al GMC tuvo valores significativamente más bajos de RCV, niveles de triglicéridos, colesterol total y FG ( $p<0,001$ ). Fue mayor el índice de comorbilidad de Charlson y la mediana del número de visitas en el GBC ( $p<0,001$ ). No hubo diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a si eran obesos o el hábito de fumar (Tabla 9).

La buena adherencia en forma global y por número de fármacos y grupos farmacológicos se muestran en la Tabla 14. La buena adherencia en el GBC para ambas enfermedades mostró un 20,8%, en comparación con el 75,4% para la HTA y un 27,93% para la hipercolesterolemia. Mientras que en el GMC el 15,8% tenía una buena adherencia para ambas enfermedades, en comparación con el 77,1% para la HTA y el 20,7% para la hipercolesterolemia.



## RESULTADOS

**Tabla 9.** Hipertensión arterial e hipercolesterolemia, características de la muestra por niveles de control (N= 31.039).

Variables	Buen control	Mal control	Total	Valor P
	(n = 10.860 )	(n = 20.179 )	(N = 31.039 )	
Edad (años)	70,9 (9,8)	69,5 (10,5)	70,0 (10,3)	<0,001
Sexo (% hombres)	42,4	35,6	38,0	<0,001
Obesidad (%)	44,0	46,0	45,3	0,002
Tabaquismo (%)	8,8	10,0	9,6	0,001
RCV ( %)	5,0 (4,1)	5,7 (4,1)	5,5 (4,1)	<0,001
Índice de comorbilidad de Charlson *	3,7 (1,4)	3,6 (1,4)	3,6 (1,4)	<0,001
Visitas en los 6 meses anteriores (mediana, RIC)	10 (7-16)	9 (6-14)	10 (6-15)	<0,001
Diabetes mellitus 1 (%)	0,2	0,1	0,2	0,110
Hemoglobina glicada (media)	6,5 (1,2)	6,5 (1,4)	6,5 (1,3)	0,065
PA sistólica	126,8 (9,4)	141,9 (16,0)	136,6 (15,8)	<0,001
PA diastólica	72,9 (8,4)	78,7 (10,0)	76,6 (9,9)	<0,001
Triglicéridos	130,5 (59,8)	134,9 (58,4)	133,4 (58,9)	<0,001
Colesterol total	180,1 (25,7)	221,1 (39,5)	206,7 (40,3)	<0,001
LDLc	100,6 (19,3)	138,8 (35,2)	125,5 (35,6)	<0,001
FG	57,8 (7,1)	58,3 (6,5)	58,1 (6,7)	<0,001

Los datos se expresan como media y desviación estándar (DE), a menos que se indique lo contrario. Buen criterio de control: determinación de la presión arterial <140/90 mmHg y lipoproteínas de baja densidad (LDL) <130, \* índice elixhauser. Abreviaturas: RCV: riesgo cardiovascular, RIC: rango intercuartílico, PA: presión arterial, LDLc: colesterol, lipoproteína de baja densidad, FG: filtrado glomerular.

En el análisis multivariado de variables clínicas y sociodemográficas del GBC vs. GMC, se observó menor probabilidad de un buen control en pacientes con obesidad (OR=0,89; IC 95%: 0,83-0,95) y niveles de más de 150 mg/dl de triglicéridos (OR =0,93; IC 95%: 0,87-1,00) (Tabla 10). Los hombres (OR=1,46; IC 95%: 1,35-1,58), de > 65 años (OR=1,16; IC 95%: 1,08-1,26), con buena adherencia (OR=1,11; IC 95%: 1,03-1,19), con más de tres enfermedades (OR=1,27; IC 95%: 1,19-1,37), ex fumadores (OR=0,10; IC 95%: 1,01-1,20) con FG <60 (OR=1,13; IC 95%: 1,04-1,22) tenían más probabilidad de un buen control.

## RESULTADOS

**Tabla 10.** Probabilidades de buen control por variables clínicas y sociodemográficas y combinación de drogas para la hipertensión arterial e hipercolesterolemia.

<b>Buen control vs. mal control</b>				
<b>Número de observaciones 18.505, imputación múltiple (15 imputaciones)</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>Valor P</b>
<b>Edad(años)</b>				
19 – 65	1,00			
> 65	1,16	1,08	1,26	<0,001
<b>Sexo</b>				
Hombre vs. mujer	1,46	1,35	1,58	0,000
<b>Índice de comorbilidad de Charlson</b>				
≤3	1,00			
> 3	1,27	1,19	1,37	0,000
<b>Adherencia vs. no adherencia</b>				
<b>Número de visitas de AP (&gt; 12 vs. 0-11)</b>				
<b>FG</b>				
Normal	1,00			
Anormal	1,13	1,04	1,22	0,003
<b>IMC</b>				
No obesidad	1,00			
Obesidad	0,89	0,83	0,95	0,001
<b>Tabaquismo</b>				
No fumadores	1,00			0,094
Exfumadores	1,10	1,01	1,20	0,032
Fumadores actuales	1,07	0,95	1,20	0,287
<b>RCV</b>				
Riesgo bajo	1,00			<0,001
Riesgo moderado	0,61	0,56	0,66	<0,001
Riesgo alto	0,43	0,37	0,49	<0,001
Riesgo muy alto	0,27	0,21	0,34	<0,001
<b>Triglicéridos alto (≥150 vs. &lt;150)</b>				
<b>Combinaciones de drogas</b>				
1 para HTA y 1 para hipercolesterolemia	1,00			0,002
1 para HTA y 2 para hipercolesterolemia	1,21	0,87	1,68	0,261
2 para HTA y 1 para hipercolesterolemia	1,05	0,97	1,12	0,222
2 para HTA y 2 para hipercolesterolemia	1,19	0,90	1,57	0,223
3 para HTA y 1 para hipercolesterolemia	1,20	1,10	1,31	<0,001
3 para HTA y 2 para hipercolesterolemia	1,28	0,94	1,75	0,117
> 3 para HTA y ≥ 1 para hipercolesterolemia	1,10	0,95	1,26	0,194

Abreviaturas: OR: Odds ratio, AP: atención primaria, IC: intervalo de confianza, FG: filtrado glomerular, IMC: índice de masa corporal, RCV: riesgo cardiovascular, HTA: hipertensión arterial.

## RESULTADOS

---

El grupo que de tres fármacos prescritos para la HTA y uno para la hipercolesterolemia tuvo mayor probabilidad de buen control (OR=1,20; IC 95%: 1,10-1,31,  $p<0,001$ ), respecto a las otras combinaciones.

Los niveles más altos de RCV se asociaron a una menor probabilidad de buen control, RCV muy alto (OR=0,37; IC 95%: 0,32-0,44), alto (OR=0,50; IC 95%: 0,45-0,55) y moderado (OR=0,51; IC 95%: 0,56-0,66),  $p<0,001$ .

El número de fármacos para la HTA e hipercolesterolemia que fueron prescritos se distribuyó de la siguiente manera: dos fármacos (33,1%), tres fármacos (39,1%), cuatro fármacos (21,6%), cinco fármacos (6,6%), (Tabla S7).

De los 6.114 pacientes que tomaban dos fármacos, uno para cada enfermedad el 45,2% tuvo un buen control de ambas enfermedades. Los fármacos más utilizados en este grupo fue un IECA y un inhibidor de la hidroximetilglutaril-coenzima-A- reductasa (HMG-CoA reductasa), con un 46,6% de buen control (15,6% de buena adherencia), sin embargo, la tasa más alta de buen control se observó en el grupo de pacientes que tomaban un BCC y una estatina con 50,8% con 17,3% de buena adherencia, (OR=1,15; IC 95%: 0,95-1,40) (Tablas S7 y S9).

En los pacientes que tomaron tres fármacos ( $n=7.240$ ) se dividieron en dos grupos: un fármaco para la HTA y dos para la hipercolesterolemia ( $n=155$ ). En el segundo grupo los que tomaron dos fármacos para la HTA y un fármaco para la hipercolesterolemia ( $n=7.085$ ) la combinación más frecuentemente prescrita fue las diuréticos, IECA y estatinas con un 45,5% de buen control (17,8% de buena adherencia), pero la tasa más alta de control fue el grupo de B-bloqueadores, IECA y estatinas con un 50,1% (27,0% de buena adherencia) (OR= 1,12; IC 95%: 0,91-1,39)

En los pacientes que tomaron cuatro fármacos ( $n=3.933$ ), se dividieron en dos grupos. El primer grupo de dos fármacos para la HTA y dos fármacos para la hipercolesterolemia ( $n=220$ ). El segundo grupo que tomaron tres

## RESULTADOS

---

fármacos para la HTA y uno para la hipercolesterolemia (n=3.713), las combinaciones más frecuentes fueron los diuréticos, BCC, IECA y estatinas con un 48,8% de buen control (25,9% de buena adherencia) pero la tasa más alta de control fueron los diuréticos, B bloqueadores, BCC y estatinas con 54,0 % de buen control (16,4% de buena adherencia) (OR=1,25; IC 95%: 0,85-1,85).

Por último, entre los que tomaron cinco fármacos (n=1.218), se dividieron en dos grupos. La primera con tres fármacos para la HTA y dos para la hipercolesterolemia (n=177), sin tener un resultado con n >50 pacientes en las diferentes combinaciones. El segundo grupo (n=1.041) con 4 o más fármacos para la HTA y uno o más para la hipercolesterolemia la combinación más frecuente fueron los diuréticos, B bloqueadores, BCC, BRA y estatinas con 48,0 % de buen control (32,2% de buena adherencia), pero la tasa más alta de buen control lo obtuvieron los diuréticos, B bloqueadores, BCC, IECA y estatinas con 52,8% de buen control (36.8% de buena adherencia) (OR=1,15; IC 95%: 0,97-1,67).

En los principios activos las tasas más altas de buen control del grupo de dos fármacos (n=3.827) fueron: enalapril y atorvastatina 53,9% (43,9% de buena adherencia) (OR=1,24; IC 95%: 0,93-1,66) y la indapamida y simvastatina 50,6% (7,1% de buena adherencia) (OR=1,30; IC 95%: 0,82-2,08).

En el grupo de tres fármacos (n=4.291) las tasas más altas de buen control en sus respectivos grupos farmacológicos fueron: hidroclorotiazida, lisinopril y simvastatina con un 59,1% (7,2% de buena adherencia) (OR=1,75; IC 95%: 1,75-2,46) y hidroclorotiazida, telmisartan, y simvastatina con 61,8% de buen control (19% de buena adherencia) (OR=1,97; IC 95%: 1,13-3,46).

En el grupo de cuatro fármacos (n=1.622) las tasas más altas de buen control se logró con la hidroclorotiazida, amlodipino, enalapril y simvastatina con 48,0% (17,1% de buena adherencia) y hidroclorotiazida, amlodipino,

## RESULTADOS

---

losartan y simvastatina con 51,7% (10,3% de buena adherencia) (OR=1,27; IC 95%: 0,59-2,71) (Tablas S8 y S10).

Por último, en el grupo de cinco fármacos (n=468), ninguna combinación tenía una n>50.

### 7.2.4. Diabetes e hipercolesterolemia

Fueron 19.698 pacientes que presentaron diabetes e hipercolesterolemia y tomaban por lo menos un fármaco para la diabetes y para la hipercolesterolemia, de los cuales el 29,7% tenía 45-64 años, 68,6% tenía 65 años o más y el 50,98 % fueron mujeres.

De este grupo 10.312 pacientes cumplían con los criterios de elegibilidad, la media de edad del GBC fue de 71,9 años. Las mujeres estaban mejor controladas con un 52,8%.

El 40,1% de los pacientes tenían buen control de diabetes e hipercolesterolemia. Los pacientes con diabetes tuvieron un buen control en el 50,9% y los pacientes con hipercolesterolemia un 74,0%.

Las medias de hemoglobina glicada y LDLc fueron significativamente menores en el GBC con unas medias del 6,3% y 95,6 mg/dl con respecto al GMC con 7,8% y 12,1 mg/dl, respectivamente. El GBC tuvo valores significativamente más bajos de RCV, PA, triglicéridos, FG y mayor índice de comorbilidad. No hubo diferencias significativas con respecto a la obesidad y el tabaquismo (Tabla 11).

La buena adherencia, en forma global y por número de fármacos y grupos farmacológicos se muestra en las Tablas S11 y S12. La buena adherencia en el GBC para ambas enfermedades solo mostró un 12,7%, (57,1% para la diabetes y 32,6 % para la hipercolesterolemia). Mientras que en el GMC el 18,9 % tuvo una buena adherencia para ambas enfermedades (64,1% para la diabetes y el 28,1 % para la hipercolesterolemia).

En el análisis multivariado de variables clínicas y sociodemográficas del GBC vs. GMC, se observó menos probabilidad de un buen control a la falta de adherencia terapéutica (OR=0,72; IC 95%: 0,63-0,82) y triglicéridos altos (OR=0,57; IC 95%: 0,51-0,64) (Tabla 12).

## RESULTADOS

Los hombres (OR=1,37; IC 95%: 1,20-1,58), de >65 años (OR=1,35; IC 95%: 1,17-1,55), con FG<60 (OR=1,30; IC 95%: 1,12-1,50) tenían más probabilidad de un buen control (Tabla 12).

**Tabla 11.** Diabetes e hipercolesterolemia: características de la muestra por nivel de control (N = 10.312).

Variables	Buen control	Mal control	Total	Valor P
	(n = 4.137 )	(n = 6.175 )	(N = 10.312 )	
Edad (años)	71,9 (9,2)	70,1 (9,9)	70,8 (9,7)	<0,001
Sexo (% hombres)	47,2	41,3	43,7	<0,001
Obesidad (%)	48,0	50,6	49,6	<0,012
Tabaquismo (%)	8,6	10,1	9,5	<0,008
RCV(%)	7,1 (4,4)	7,9 (4,8)	7,6 ( 4,7)	<0,001
Índice de comorbilidad de Charlson*	3,8 (1,5)	3,7 (1,4)	3,7 (1,5)	<0,001
Visitas en los 6 meses anteriores (mediana, RIC)	11 (7-17)	11 (7-17)	11 (7-17)	0,450
Diabetes mellitus 1 (%)	0,1	0,9	0,6	<0,001
Hemoglobina glicada (media)	6,3 (0,5)	7,8 (1,4)	7,2 (1,3)	<0,001
PA sistólica	136,8 (16,2)	139,4 (16,9)	138,4 (16,7)	<0,001
PA diastólica	74,7 (9,8)	76,3 (10,1)	75,7 (10,0)	<0,001
Triglicéridos	133,5 (59,5)	153,9 (67,7)	145,7 (65,3)	<0,001
Colesterol total	173,2 (26,0)	202,2 (42,1)	190,6 (39,2)	<0,001
LDLc	95,6 (20,3)	121,0 (36,6)	110,8 (33,5)	<0,001
FG	57,2 (7,9)	57,8 (7,3)	57,5 (7,6)	<0,001

Notas: Los datos se expresan como media y desviación estándar (DE) a menos que se indique lo contrario. Criterios de buen control: Hemoglobina glicada  $\leq 7\%$  y lipoproteínas de baja densidad (LDL)  $< 130$  mg/dl. \*índice elixhauser. Abreviaturas: RCV: riesgo cardiovascular, RIC: rango intercuartílico, PA: presión arterial, LDLc: colesterol, lipoproteína de baja densidad, FG: filtrado glomerular.

## RESULTADOS

---

A medida que aumentaba la cantidad de fármacos prescritos para la diabetes era menos probable un buen control que van desde un fármaco para la diabetes y un fármaco para la hipercolesterolemia (OR=1) a tres para la diabetes y uno para la hipercolesterolemia (OR=0,41; IC 95%: 0,32-0,52).

Los niveles más altos de RCV se asociaron a una menor probabilidad de buen control: muy alto (OR=0,53; IC 95%: 0,37-0,74) y alto (OR=0,70; IC 95%: 0,58-0,85), ( $p<0,001$ ) (Tabla 12).

El número de fármacos para la diabetes e hipercolesterolemia que fueron prescritos se distribuyó en orden de prevalencia de la siguiente manera: dos fármacos (52,0%), tres fármacos (39,7%), cuatro fármacos (7,5%), otras combinaciones (0,83%) (Tabla S11).

De los 3.330 pacientes que tomaron dos fármacos, uno para cada enfermedad, el 47,7% tuvo un buen control de ambas enfermedades. Los fármacos más utilizados y con buen control en este grupo fue una biguanida y una estatina, con un 55,7% de buen control (12,0% de buena adherencia), sin embargo, tenía una OR=1,0,  $p<0,001$ . La insulina con una estatina y las sulfonamidas con una estatina, tenían menos probabilidades de buen control, con 22,4% y 41,5% de buen control y (OR=0,21; IC 95%: 0,16-0,27) y (OR=0,54; IC 95%: 0,45-0,67) respectivamente,  $p<0,001$ , (Tablas S11 y S13).

En los pacientes que tomaron tres fármacos ( $n=2.544$ ), en el grupo que tomaban 2 fármacos para la diabetes y uno para la hipercolesterolemia ( $n=2.412$ ) el 33,1% tenía un buen control. La combinación más frecuentemente prescrita fueron las biguanidas, sulfonamidas y estatinas ( $n=1.031$ ) con un 38,3% de buen control (23,5% de buena adherencia). Sin embargo, los biguanidas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) y estatinas lograron la tasa más alta de buen control con un 42,4% (OR=1,23; IC 95%: 0,79-1,93) con 20,5% de buena adherencia.



## RESULTADOS

**Tabla 12.** Probabilidades de buen control por variables clínicas y sociodemográficas y combinación de drogas para la diabetes e hipercolesterolemia.

<b>Buen control vs. mal control</b>				
Número de observaciones = 6.137, Imputación múltiple (15 imputaciones)	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>Valor P</b>
<b>Edad (años)</b>				
19 – 65	1,00			
> 65	1,35	1,17	1,55	< 0,001
<b>Sexo</b>				
Hombre vs. mujer	1,37	1,20	1,58	<0,001
<b>Índice de comorbilidad de Charlson</b>				
≤3	1,00			
>3	1,12	1,00	1,25	0,044
<b>Adherencia vs. no adherencia</b>				
	0,72	0,63	0,82	< 0,001
<b>Número de visitas de AP (&gt; 12 vs. 0-11)</b>				
	0,96	0,86	1,07	0,470
<b>FG</b>				
Normal	1,00			
Anormal	1,30	1,12	1,50	< 0,001
<b>Índice de masa corporal</b>				
No obesidad	1,00			
Obesidad	0,97	0,87	1,09	0,622
<b>Tabaquismo</b>				
No fumadores	1,00			0,963
Exfumadores	1,00	0,81	1,24	0,999
Fumadores actuales	1,02	0,88	1,19	0,794
<b>RCV</b>				
Riesgo bajo	1,00			
Riesgo moderado	0,79	0,68	0,93	0,004
Riesgo alto	0,70	0,58	0,85	< 0,001
Riesgo muy alto	0,53	0,37	0,74	< 0,001
<b>Triglicéridos alto (≥150 vs. &lt;150)</b>				
	0,57	0,51	0,64	< 0,001
<b>HTA</b>				
	0,85	0,75	0,95	0,004
<b>Combinaciones de drogas</b>				
1 para diabetes y 1 para hipercolesterolemia	1,00			< 0,001
1 para diabetes y 2 para hipercolesterolemia	0,87	0,60	1,25	0,446
2 para diabetes y 1 para hipercolesterolemia	0,56	0,50	0,63	<0,001
2 para diabetes y 2 para hipercolesterolemia	0,62	0,42	0,92	0,017
3 para diabetes y 1 para hipercolesterolemia	0,41	0,32	0,52	0,000
Otras combinaciones	0,60	0,32	1,12	0,108

Abreviaturas: OR: Odds ratio, AP: atención primaria, IC: intervalo de confianza, FG: filtrado glomerular, IMC: índice de masa corporal, RCV: riesgo cardiovascular, HTA: hipertensión arterial.

## RESULTADOS

---

En los pacientes que tomaron cuatro o más fármacos (n=533), los que tomaban tres fármacos para la diabetes y uno para la hipercolesterolemia el 25,4% tenía un buen control, la tasa más alta de buen control fueron la combinación de biguanidas, sulfonamidas, tiazolidinedionas y estatinas con un 39,7% (20% de buena adherencia) (OR=2,20; IC 95% 1,04-4,84).

En los principios activos las tasas más altas de buen control del grupo de dos fármacos (n=1.898) fueron la metformina y simvastatina con 57,4% (6,3% de buena adherencia) y la insulina de acción intermedia y simvastatina con 30,6% (22,7% de buena adherencia) (Tablas S12 y S14).

En el grupo de tres fármacos (n=1.645) las tasas más altas de buen control fueron: metformina, glicazida y atorvastatina con 48,0% (52,8% de buena adherencia) (OR=1,28; IC 95% 0,74-2,19) y la insulina de acción intermedia , metformina y simvastatina con 32,3% (20% de buena adherencia).

En el resto de grupos de tres, cuatro o cinco fármacos el número de pacientes fue menos de 50 y no fueron considerados para los resultados.

### 7.2.5. Hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia

Fueron 14.279 pacientes que presentaban los tres diagnósticos y tomaban por lo menos un fármaco para la HTA, diabetes e hipercolesterolemia, de los cuales el 24,9% tenía 45-64 años, 74,4% tenía 65 años o más y el 54,7% eran mujeres.

De este grupo 9.635 pacientes cumplían con los criterios de elegibilidad. La media de edad del GBC fue de 71,7 años. Las mujeres estaban mejor controladas con un 53,1%.

El 23,9% de los pacientes tenían buen control de HTA, diabetes e hipercolesterolemia. Los pacientes con HTA, diabetes e hipercolesterolemia alcanzaron un buen control en el 56,0%, 50,9% y 74% respectivamente.

Las medias de PA, hemoglobina glicada y LDLc fueron significativamente menores en el GBC con unas medias del 126,9/72,1 mmHg; 6,3% y 95,7mg/dl con respecto al GMC con 141,9/76,7 mmHg; 7,5% y 115,1mg/dl, respectivamente. El GBC tuvo valores significativamente más bajos de RCV, de colesterol total y triglicéridos y mayor índice de comorbilidad. No hubo diferencia significativa con respecto a la obesidad, tabaquismo, visitas en los 6 últimos meses y FG (Tabla 13).

La buena adherencia, en forma global y por número de fármacos y grupos farmacológicos se muestra en las Tablas S15, S16. La buena adherencia en el GBC para las tres enfermedades solo mostro un 10,3% (78,2% para la HTA, 47,9% para la diabetes y 32,9% para la hipercolesterolemia). Mientras que en el GMC el 14,2% tenía una buena adherencia para las tres enfermedades (80,9% para la HTA, 64,2% para la diabetes y 28,1% para la hipercolesterolemia).

En el análisis multivariado de variables clínicas y sociodemográficas del GBC vs. GMC, se observó una menor probabilidad de un buen control a la

## RESULTADOS

falta de adherencia terapéutica (OR=0,79; IC 95%: 0,66-0,94) y triglicéridos altos (OR=0,68; IC 95%: 0,60-0,79).

**Tabla 13.** Hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia: características de la muestra por niveles de control (N= 9.635).

Variables	Buen control	Mal control	Total	Valor P
	(n = 2.312)	(n = 7.323 )	(N = 9.635 )	
Edad (años)	71,7 (9,1)	70,7 (9,7)	70,9 (9,6 )	<0,001
Sexo (% hombres)	46,9	42,5	43,6	<0,001
Obesidad (%)	46,9	50,4	49,5	0,006
Tabaquismo (%)	8,2	9,7	9,3	0,032
RCV (%)	6,5 (4,3)	8,0 (4,7)	7,6 (4,7)	<0,001
Índice de comorbilidad de Charlson*	3,8 (1,5)	3,7 (1,4)	3,7 (1,5)	<0,001
Visitas en los 6 meses anteriores (mediana, RIC)	12 (8 -17)	11 (7-17)	11 (7-17)	0,117
Diabetes mellitus 1 (%)	0,0	0,8	0,6	<0,001
Hemoglobina glicada (media)	6,3 (0,5)	7,5 (1,4)	7,2 (1,3)	<0,001
PA sistólica	126,9 (9,5)	141,9 (6,8)	138,3 (16,6 )	<0,001
PA diastólica	72,1 (9,8)	76,7 (10,1)	75,6 (10,0)	<0,001
Triglicéridos	131,8 (58,3)	149,3 (66,4)	145,1 (65,0 )	<0,001
Colesterol total	173,2 (26,0)	195,5 (40,4 )	190,2 (39,6)	<0,001
LDLc	95,7 (20,5)	115,1 (34,9 )	110,4 (33,1 )	<0,001
FG	57,2 (7,7)	57,7 (7,4 )	57,6 (7,5 )	0,001

Notas: Los datos se expresan como media y desviación estándar (DE), a menos que se indique lo contrario. Criterios de buen control: hemoglobina glicada < 7%, determinación de la PA <140/90 mm de Hg, LDLc <130. \*índice elixhauser

Abreviaturas: RCV: riesgo cardiovascular, RIC: rango intercuartílico, PA: presión arterial, LDLc: colesterol, lipoproteína de baja densidad, FG: filtrado glomerular.

## RESULTADOS

**Tabla 14.** Probabilidades de buen control por variables clínicas y sociodemográficas y combinación de drogas para la hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia.

<b>Buen control vs. mal control</b>				
<b>Número de observaciones =5.509, imputación múltiple (15 imputaciones)</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>Valor p</b>
<b>Años de edad</b>				
19 - 65	1,00			
> 65	1,25	1,05	1,48	0,011
<b>Sexo</b>				
Hombre vs. mujer	1,34	1,14	1,58	<0,001
<b>Índice de comorbilidad de Charlson</b>				
≤3	1,00			
>3	1,08	0,95	1,24	0,249
<b>Adherencia vs. no adherencia</b>				
<b>Número de visitas de AP (&gt; 12 vs., 0-11)</b>	1,01	0,88	1,15	0,940
<b>FG</b>				
Normal	1,00			
Anormal	1,24	1,04	1,48	0,017
<b>IMC</b>				
No obesidad	1,00			
Obesidad	1,24	1,04	1,48	0,017
<b>Tabaquismo</b>				
No fumadores	1,00			0,411
Ex fumadores	1,12	0,86	1,46	0,389
Fumadores actuales	1,12	0,93	1,35	0,215
<b>RCV</b>				
Riesgo bajo	1,00			<0,001
Riesgo moderado	0,65	0,55	0,77	<0,001
Riesgo alto	0,47	0,38	0,59	<0,001
Riesgo muy alto	0,31	0,21	0,45	<0,001
<b>Triglicéridos alto (≥150 vs. &lt;150)</b>	0,68	0,60	0,79	<0,001
<b>Combinaciones de drogas</b>				
1 diabetes y 1 HTA y 1 hipercolesterolemia	1,00			<0,001
1 diabetes y 2 HTA y 1 hipercolesterolemia	1,20	0,98	1,47	0,075
2 diabetes y 1 HTA y 1 hipercolesterolemia	0,62	0,46	0,83	0,001
1 diabetes y > 2 HTA y 1 hipercolesterolemia	1,00	0,81	1,23	0,990
2 diabetes y 2 HTA y 1 hipercolesterolemia	0,56	0,44	0,72	<0,001
2 diabetes y > 2 HTA y 1 hipercolesterolemia	0,67	0,53	0,85	0,001
Otras combinaciones	0,60	0,46	0,79	<0,001

Abreviaturas: OR: Odds ratio, AP: atención primaria, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, FG: filtrado glomerular, HTA: hipertensión arterial, IC: intervalo de confianza.

## RESULTADOS

---

Los hombres (OR=1,34; IC 95%: 1,14-1,58), mayores de 65 años (OR=1,25; IC 95%: 1,05-1,48), obesos (OR=1,24; IC 95%:1,04-1,48), exfumadores (OR=1,12; IC 95%: 0,86-1,46), con FG<60 (OR=1,24; IC 95%: 1,04-1,48) tenían más probabilidad de un buen control.

A medida que aumentaba la cantidad de medicamentos prescritos para la HTA, diabetes e hipercolesterolemia, era menos probable un buen control, que van desde (OR=1,20; IC 95%: 0,98-1,47) en pacientes que toman dos antihipertensivos, un antidiabético y un hipolipemiente, hasta los que toman dos antihipertensivos, dos antidiabéticos y un hipolipemiente (OR=0,56; IC 95%: 0,44-0,72).

Los niveles más altos de RCV se asociaron a una menor probabilidad de buen control, RCV muy alto (OR=0,31; IC 95%: 0,21-0,45), alto (OR=0,47; IC 95%: 0,38-0,59), moderado (OR=0,65; IC 95%: 0,55-0,77),  $p<0,001$  (Tabla 14).

El número de fármacos para la HTA, diabetes e hipercolesterolemia que fueron prescritos se distribuyó de la siguiente manera: tres fármacos 14,8%, cuatro fármacos (28,4%) y cinco o más fármacos (56,7%) (Tabla S15).

De los 817 pacientes que tomaban tres fármacos, uno para cada enfermedad el 28,3% tuvo un buen control de las tres enfermedades. Los fármacos con mejor control fueron los BCC, biguanidas y estatinas con 34,3% de buen control (8,3% de buena adherencia) (Tablas S15 y S17).

En los pacientes que tomaron cuatro fármacos (n=1.566) se dividieron en dos grupos: dos fármacos para la HTA, uno para la diabetes y uno para la hipercolesterolemia (n=1.131) la combinación más frecuentemente prescrita fue los diuréticos, los IECA, las biguanidas y las estatinas con un 32,8% de buen control (12,6% de buena adherencia), pero la tasa más alta de control fue el grupo de BCC, IECA, biguanidas y estatinas con un 40,3% (OR=1,27; IC 95%: 0,71-2,29) y una adherencia del 4,0%. En el segundo grupo los que tomaron un fármaco para la HTA, dos fármacos para la diabetes y un

## RESULTADOS

---

fármaco para la hipercolesterolemia (n=435) la combinación más frecuentemente prescrita y con mejor control fueron los IECA, biguanidas, sulfonamidas y estatinas con un 26,1% de buen control (13,3% de buena adherencia).

En los pacientes que tomaron cinco o más fármacos (n=3.126), se dividieron en tres grupos. El primer grupo de tres fármacos para la HTA, uno para la diabetes y un fármaco para la hipercolesterolemia (n=734) las combinaciones más frecuentes fueron los diuréticos, BCC, IECA, biguanidas y estatinas con un 35,1% de buen control (10,6% de buena adherencia) pero la tasa más alta de control fueron los diuréticos, BCC, BRA, biguanidas y estatinas con 39,6 % de buen control (15,9% de buena adherencia) (OR=1,20; IC 95%: 0,70-2,06). El segundo grupo de dos fármacos para la HTA, dos para la diabetes y un fármaco para la hipercolesterolemia (n=734) las combinaciones más frecuentes y con mejor control fueron los diuréticos, IECA, biguanidas, sulfonamidas y estatinas (23,5% de buen control y 26,3% de buena adherencia). Y el tercer grupo de dos fármacos para la HTA, uno para la diabetes y dos o más fármacos para la hipercolesterolemia (n=771) las combinaciones más frecuentes y con mejor control fueron los diuréticos, BCC, IECA, biguanidas, sulfonamidas y estatinas con 35,1% de buen control (42,3% de buena adherencia).

En todos los grupos farmacológicos (n=1.085) y sus principios activos solo había una combinación con una n>50 que tiene la más alta tasa de buen control (n=151) enalapril, hidroclorotiazida, metformina y simvastatina con 38,4% y 8,6% de buena adherencia, sin tener más probabilidad de buen control respecto a los demás grupos (Tabla S16 y S18).

### 9. DISCUSIÓN

#### 9.1. Hallazgos principales y comparación con la literatura existente

##### 9.1.1. Carga de morbilidad cardiovascular en multimorbilidad

La MCV representó más del 50% de la carga de la enfermedad crónica en pacientes con MM, en parte debido a una alta prevalencia de la HTA. Los pacientes con MM y MCV aumentaron con la edad, con un 82% en el grupo de 80 años o más.

Muy pocos estudios han evaluado la carga cardiovascular en MM. En una muestra de 73.254 personas de todas las edades, Landwehr *et al.* observaron una alta comorbilidad dentro de un grupo de 30 enfermedades cardiovasculares (79). Otro estudio más reciente sobre enfermedades cardiovasculares en pacientes adultos en un entorno de AP mostró que casi el 60% de los pacientes incluidos tenían una ECV y el 34% tenía dos de ellas. Su estudio se centró en las diferencias étnicas y no proporcionó datos sobre combinaciones de enfermedades o patrones de MM por grupos de edad (80). Otros trabajos han demostrado un alto impacto de las enfermedades cardiovasculares en las edades medias de la vida, lo que resulta en un mayor riesgo de mortalidad (81,82).

Las diferentes regiones españolas también tienen diferencias en las prevalencias de MM: 47% (mayores de 19 años) en Cataluña (81), 37% (mayores de 15 años) en Aragón (42), 24% (todas las edades) en el País Vasco (83), en todos estos casos en base a datos de la HCl, y el 69% (mayores de 18 años) en una encuesta representativa de la población española (84). Estas diferencias pueden deberse a la metodología utilizada en estos estudios o a los efectos de las desigualdades socioeconómicas entre las regiones territoriales de España (85). No obstante, las ECV están



presentes en los principales patrones de MM reportados en la mayoría de los países.

En una meta-revisión realizada por Xu *et al.* en la que uno de los objetivos principales fue el de revisar los patrones de MM, de los 8.006 artículos encontrados, se incluyeron 53 revisiones sistemáticas sobre MM (33). Se identificaron tres patrones de enfermedad (enfermedades cardiovasculares y metabólicas, problemas relacionados con la salud mental y trastornos musculoesqueléticos) entre 97 patrones compuestos por dos o más enfermedades y 63 patrones compuestos por tres o más enfermedades. El patrón de enfermedades cardiovasculares y metabólicas (33), una asociación conocida actualmente como "síndrome metabólico" cuyas características principales incluyen resistencia a la insulina (precursora de diabetes), HTA y obesidad (34).

En nuestro estudio los pacientes con MM tenían peor perfil cardiovascular, metabólico con cifras más altas de IMC, PA, de colesterol total, triglicéridos y menor FG. La población total con MM mostró una prevalencia significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) que el grupo sin MM para tres diagnósticos: HTA (41% vs. 2%), hipercolesterolemia (40% vs. 3%) y diabetes (16% vs. 1%). Del mismo modo, en nuestro estudio, la combinación más frecuente fue la hipertensión no complicada y el trastorno lipídico.

En Europa, un estudio realizado en Bélgica, halló la HTA y la osteoartritis como las dos enfermedades más prevalentes y en Alemania las asociaciones de HTA y diabetes y la HTA e ictus fueron las enfermedades más frecuentes (31,32). Estos datos coinciden con la revisión sistemática de Violán *et al.* en la que en una muestra de 70.057.611 individuos obtuvo que la HTA y la osteoartritis fueron las combinaciones más frecuentes seguidas de las combinaciones de diferentes enfermedades cardiovasculares (14). La HTA es la enfermedad más prevalente relacionada con la consulta médica entre los mayores de 65 años (86). La adición a la HTA de otras enfermedades cardiovasculares se ha asociado con una mayor morbilidad y, en consecuencia, con un aumento de los costes (87) .

Los FRCV y RCV fueron más elevados en pacientes con MM, en comparación con la población no MM. La HTA, la diabetes y la hipercolesterolemia constituyeron el patrón cardiovascular endocrino-metabólico más prevalente.

La pesada carga sobre los servicios de salud indica que implica la MCV requiere grandes esfuerzos para prevenir estas enfermedades y especialmente un enfoque integral para la prevención y reducción del RCV (88). Si bien los datos sobre comorbilidad cardiovascular están disponibles, particularmente en base a una enfermedad índice específica (HTA, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, *etc.*) (89,90), los datos publicados sobre enfermedades cardiovasculares en MM son escasos. Sin embargo, en el ámbito de la AP, el enfoque de MM se ha recomendado como más adecuado que el de centrarse en una enfermedad específica (1,19). Una revisión reciente de la literatura evaluó los estudios de MM que analizaban específicamente las enfermedades cardiovasculares, y encontraron que casi todos se centran en una enfermedad índice (por ejemplo, enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca) o un número limitado de enfermedades cardiovasculares (91). En una revisión de investigaciones futuras de la MM con ECV, analizaban guías clínicas, ECAs donde mostraban díadas y triadas comunes de enfermedades que establecieron patrones de enfermedades, como la ECV y la depresión coexistente, aunque no se comprenden completamente, se necesitan más estudios para hallar una relación en los pacientes con MM con ECV y las condiciones psíquicas y mentales coexistentes (92).

Es un hecho innegable que el mejor control de los pacientes que tienen MM con MCV disminuirá la aparición de nuevas ECV. Marlous Hall *et al.* confirmaron la gran carga de MM en una población de casi 700.000 pacientes que presentaron un infarto agudo de miocardio y mostraron una asociación negativa graduada entre la mayor carga de MM y la recepción de tratamiento farmacológico para la prevención secundaria de ECV.

### 9.1.2. Control farmacológico de la hipertensión arterial y diabetes

En las diferentes combinaciones de principios activos o grupos farmacológicos hay una relación positiva ascendente en cuanto a que los controles deficientes de los parámetros clínicos y analíticos guardan relación directa con el número de fármacos, probablemente es porque representan los pacientes con mayor dificultad de control, en los que aunque se incrementa el número de fármacos no se consigue un control eficiente de las combinaciones de HTA, diabetes e hipercolesterolemia.

El 31,5% de los pacientes tenían buen control de HTA y diabetes, con una buena adherencia en el 31% de los casos. Este porcentaje tan bajo de buen control se podría atribuir a la baja adherencia de los pacientes al tratamiento farmacológico, especialmente a los antidiabéticos.

Los datos disponibles sobre el buen control de la HTA en pacientes con diabetes son contradictorios. Un estudio español que incluyó a 15.866 pacientes mayores de 65 años mostró que el nivel de control de la HTA fue del 62% (93), comparado con el 29% en un estudio francés con 4.930 pacientes (94) y 19% en un estudio alemán que incluyó a 1.287 pacientes (95). Una revisión sistemática mostró un control adecuado de ambas enfermedades en un 43% de los pacientes (96). El análisis de dos sistemas de salud en los Estados Unidos mostró que el objetivo de un buen control simultáneo de ambas enfermedades (hemoglobina glicada <7.0% y PA <130/80 mmHg) se logró en un 16% y 30% aproximadamente, en comparación con los objetivos menos estrictos (hemoglobina glicada <8,0% y PA <140/90 mmHg) con 44% y 70% de buen control (97). En una revisión sistemática de 1.791 hasta 11.440 pacientes se observó que en adultos mayores de 65 años, el objetivo de control para esta población oscilaría entre el 7,5% y el 9,0% para asegurar que los beneficios compensan los daños potenciales (98).

Se estima que la adherencia inadecuada a los fármacos antidiabéticos orales, (MPR<80%) varía entre el 36% y el 93%, datos que en nuestro estudio fueron del 34% (99).

Aunque la mortalidad cardiovascular en Europa disminuyó casi un 50% en las últimas tres décadas (100), el control subóptimo de la comorbilidad de HTA y diabetes indica la necesidad de un gran esfuerzo para controlar estas enfermedades (101). La presencia de esta comorbilidad puede afectar a largo plazo a peores controles de la hemoglobina glicada y la PA sistólica, como se muestra en un estudio realizado en AP, en un seguimiento durante cinco años (102).

La asociación entre diabetes y HTA se ha explicado por mecanismos fisiopatológicos: a) control mediado por la incretina del sistema renina-angiotensina-aldosterona (vasoconstricción, disfunción endotelial, inflamación, crecimiento, remodelación) (103) y b) alteraciones en el sistema de calcio-calmodulina con un aumento del calcio intracelular (con una inhibición de la transcripción del gen de la insulina en las células B pancreáticas, disminuyendo la insulina) (104). El conocimiento de estos mecanismos ha influido en varias pautas internacionales actuales, que recomiendan los IECA y los BRA como preferibles para los pacientes diabéticos y los diuréticos de tipo tiazida o los BCC para las personas negras (105).

Las guías de la sociedad europea de cardiología de diabetes y pre-diabetes y de prevención cardiovascular recomiendan una IECA o BRA en el tratamiento de la HTA en pacientes con diabetes, particularmente en presencia de microalbuminuria, albuminuria, proteinuria o hipertrofia ventricular izquierda y podrán asociarse a un BCC o a un diurético tiazida o diurético tiazida *like* (indapamida o clortalidona) en caso de no control de la HTA. En pacientes con insuficiencia renal o pre-diabetes los IECA o BRA deben preferirse a los B- bloqueantes o diuréticos para reducir el riesgo de diabetes de nueva aparición. En las personas de raza negra estarían contraindicados los IECA o BRA. Como antidiabéticos recomiendan la

metformina el tratamiento de primera elección, teniendo en cuenta el filtrado glomerular (106,107).

Las recomendaciones preventivas cardiovasculares españolas proponen que existen ciertas incertidumbres sobre la eficacia y seguridad cardiovascular de los fármacos antidiabéticos, así como sobre la idoneidad de un tratamiento intensivo. Desde el año 2008 *la Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) exigen estudios de seguridad cardiovascular para los nuevos fármacos hipoglucemiantes, es por eso que hasta la fecha sigue siendo la metformina el tratamiento de primera elección. Si persiste el mal control se puede ir incorporando más fármacos orales (sulfonamidas, glitazonas, DPP4 o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) o insulinas o agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1)). En los pacientes hipertensos diabéticos recomiendan sin presencia de enfermedad renal o albuminuria como primera opción (IECA, BRA, BCC o diuréticos tiazídicos) y si existe enfermedad renal o albuminuria serían de elección los IECA y BRA. En las personas de raza negra estarían contraindicados los IECA o BRA (108). Por otra parte la *American Diabetes Association* (ADA)/*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) de 2018, expone como primera opción a la metformina y si el paciente presenta ECV establecida o enfermedad renal crónica y, a partir de ahí, muestra las recomendaciones para la selección de antidiabéticos en el segundo escalón terapéutico (109,110).

En nuestro estudio los pacientes son principalmente caucásicos y con un 10% de población extranjera que no pertenece a la Unión europea (111). La mayoría de combinaciones más frecuentemente prescritas no alcanzaron los mejores resultados de buen control. El mayor buen control se asoció a la combinación de diuréticos y biguanidas en el grupo de dos fármacos, en asociación con B bloqueadores en el grupo de 3 fármacos y en asociación con B bloqueadores y IECA en el grupo de cuatro fármacos. La presencia de diuréticos en todos los grupos podrían atribuirse a los efectos bien conocidos de los diuréticos en el control de la PA, pero también a los importantes

cambios metabólicos asociados con los diuréticos tiazídicos en pacientes con diabetes (112).

Cuando analizamos los fármacos por principios activos la tasa más alta de buen control en el grupo de dos fármacos fueron la combinación de ramipril y metformina. La metformina sigue siendo recomendable por su perfil basado en su eficacia y bajo riesgo de hipoglucemia (113). Sin embargo, la mayoría de los pacientes (75% de nuestra muestra) necesitan más de dos medicamentos para controlar esta comorbilidad (112), siendo la hidroclorotiazida, candesartan y metformina y la furosemida, enalapril y metformina las combinaciones que lograron las tasas más altas de buen control. Por contraparte en un estudio italiano en pacientes de 65-74 años la combinación de manidipino más delapril se asoció con un control similar de la PA sin los efectos metabólicos negativos sobre la hemoglobina glicosilada, el potasio, los perfiles de lípidos y los niveles de ácido úrico observados con la terapia combinada de olmesartán, medoxomilo y hidroclorotiazida (114).

Otro punto de interés es el objetivo de PA en el dueto HTA y diabetes. A pesar de las diferentes recomendaciones, los médicos de la AP tienen una idea pragmática generalizada de que el control objetivo debe ser de alrededor de 140/90 mmHg, independientemente de la presencia de diabetes (105). Para nuestro estudio las medidas de hemoglobina glicada y PA fueron significativamente menor en el GBC con unas medias del 6,3% y 127/72 mmHg respectivamente. Además, el GBC tuvo valores significativamente más bajos de RCV, de colesterol total, LDLc, triglicéridos y tabaquismo. Estos factores pueden haber contribuido en los resultados finales de este grupo.

En los diabéticos hipertensos los objetivos de buen control difieren en pacientes con más o menos de 65 años, con la finalidad de establecer una prevención primaria y secundaria adecuada. Según el Séptimo informe del *Joint National Committee* para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial, los riesgos microvasculares y macrovasculares asociados con la diabetes parecen estar fuertemente

asociados con un aumento de la PA y recomiendan reducir la PA sistólica a <130 mmHg en pacientes hipertensos con diabetes comórbida (115), teniendo en cuenta en personas >65 años una meta más realista de la PA (<140-150/90 mm/Hg) (112). Sin embargo, la evidencia reciente apoya los valores bajos de la PA sistólica, especialmente en pacientes con antecedentes de ECV, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, diabetes, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica (116). Todos los tipos de fármacos antihipertensivos parecen estar logrando reducciones significativas del ictus y de los eventos cardiovasculares mayores, apoyando la hipótesis de que es más la propia reducción de la PA (en lugar de las propiedades específicas del fármaco) la responsable de reducir estos eventos (117).

En nuestro estudio los hombres de >65 años con buena adherencia terapéutica tienen mejor control y se caracterizan por tener menor RCV, menos niveles de colesterol total y triglicéridos.

### **9.1.3. Control farmacológico de la hipertensión arterial e hipercolesterolemia**

El buen control de los pacientes con HTA e hipercolesterolemia fue del 35% (buena adherencia del 21% aproximadamente), que se podría explicar por la menor adherencia de los pacientes que presentan hipercolesterolemia en este dueto comórbido.

Existen pocos estudios disponibles hasta la fecha del buen control de la HTA e hipercolesterolemia. Las guías actuales recomiendan el uso de las tablas de riesgo para el tratamiento farmacológico. Se argumenta que la variable que parece influir de una manera más decisiva en la reducción de eventos cardiovasculares es el riesgo absoluto del paciente, por lo que se recomienda el uso de tablas de riesgo para la decisión del tratamiento farmacológico (118–120).

## DISCUSIÓN

---

En el estudio realizado por el grupo *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA) buscaron como resultados secundarios modificaciones de la PA, colesterol total y LDLc con atorvastatina vs. placebo. Las estatinas lograron una disminución de 50 mg/dl y 46 mg/dl de colesterol total y LDLc (reducción relativa del 24% y 35%, respectivamente), frente a placebo. No hubo diferencia en el control de la PA (121).

En nuestro estudio todos los grupos que alcanzaron el mejor control estaban presentes las estatinas, asociados a los BCC; y B bloqueadores y IECA con tasas de más del 50% en los que tomaron dos y tres fármacos respectivamente. En los que tomaron cuatro fármacos, diuréticos, B bloqueadores y BCC y cinco fármacos, diuréticos, B bloqueadores, BCC y IECA con tasas de buen control en ambos casos de más del 53%.

El beneficio de las estatinas está en las diferentes guías europeas y nacionales de prevención primaria y secundaria cardiovascular. Un metaanálisis que incluyó 170.000 participantes de 26 ensayos aleatorios de estatinas, se observó una reducción proporcional de 40 mg/dl de LDLc redujo en 10% la mortalidad por todas las causas, 20% por enfermedad arterial coronaria y el riesgo de eventos coronarios mayores en un 23% y el riesgo de accidente cerebrovascular en un 17%. No hubo un mayor riesgo de ninguna causa específica de muerte no cardiovascular, incluida el cáncer, en quienes recibieron estatinas. Por otro lado, el exceso de riesgo de rabdomiólisis con estatinas fue pequeño y no significativo (122). HTA, hipercolesterolemia están asociadas con disfunción endotelial y resistencia a la insulina, y su coexistencia es un círculo vicioso que aumenta la incidencia de la ECV. Las estatinas previenen la ECV al reducir el LDLc, mejorar la disfunción endotelial y tener otros efectos antiateroscleróticos (123,124).

A este respecto, hay pocos estudios de fármacos o principios activos para el control de la HTA e hipercolesterolemia. Las terapias combinadas con IECA o BRA con estatinas demuestran efectos beneficiosos aditivos/sinérgicos sobre la disfunción endotelial, la resistencia a la insulina y otros parámetros



metabólicos, además de reducir tanto los niveles de colesterol como la PA. Esto se explica porque el sistema de renina-angiotensina participa en muchos pasos de la aterosclerosis y también modula la acción de la insulina. La angiotensina II promueve la generación de aniones superóxido y la disfunción endotelial (125,126). En Sao Paulo (Brasil), en un estudio con enalapril, lisinopril, pravastatina y lovastatina, la reducción del nivel de colesterol lograda con las estatinas se asoció con una reducción significativa adicional de la PA diastólica en pacientes que tomaron IECAs (127). En un estudio italiano, donde analizaron 533 sujetos con PA sistólica ( $\geq 140$  mmHg), tratados con diuréticos, IECA, BCC o las combinaciones de estos, observaron un pobre control del LDLc independientemente del fármaco antihipertensivo. Si observaron una disminución de PA en los sujetos tratados con estatinas, igual que el estudio previo (128). Por lo que hoy no hay datos suficientes en que determinado tratamiento antihipertensivo reduzca adicionalmente el LDLc o la PA.

Las guías europeas guía de la *European Society of Hypertension* (ESH) y *Joint National Committee* (JNC 8) recomiendan iniciar el tratamiento farmacológico a partir del grado 1 de HTA (140-159/90-99 mmHg) independiente del RCV (que considera a la hipercolesterolemia), y proponen grupos terapéuticos como de primera elección: diuréticos tiazídicos, diuréticos tiazídicos *like*, IECA, BRA, BCC, excepto la ESH que sigue recomendando los B bloqueadores en menores de 65 años (129,130).

Las recomendaciones españolas son de iniciar tratamiento farmacológico en función de la PA y RCV, proponen si la PA  $\geq 160/100$  mmHg en población general (con RCV bajo) o para cifras de PA  $\geq 140/90$  mmHg en pacientes de alto RCV. Coinciden en los grupos terapéuticos, incluidos los B bloqueadores (108).

La propuesta de no recomendar en primera línea los B bloqueadores en guías europeas y españolas probablemente se deba a tener menos beneficio en la prevención del accidente cerebrovascular o según algunos ECA que son menos efectivos que los IECA, BRA y BCC en la prevención o regresión

de hipertrofia ventricular izquierda, grosor de la intima, media carotídea, rigidez aórtica y remodelación arterial (131). Además, un beneficio de mortalidad después del infarto de miocardio es incierto en pacientes sin disfunción del ventrículo izquierdo.

Para el tratamiento de la hipercolesterolemia tanto en las guías europeas como las españolas proponen como tratamiento de primera elección las estatinas (108,120).

En nuestro estudio el mayor buen control por principios activos, se asoció en todos los grupos a la simvastatina, excepto en el de dos fármacos que estuvo asociado a la atorvastatina. Los antihipertensivos asociados fueron el enalapril; hidroclorotiazida, telmisartan; y hidroclorotiazida, amlodipino y losartan en los grupos de dos (54%); tres (62%) y cuatro fármacos (52%) de buen control respectivamente.

En un estudio que evaluó los efectos vasculares, metabólicos del candesartán vs. placebo en pacientes hipertensos, encontraron que el candesartán mejoró significativamente la vasodilatación mediada por flujo y redujo los biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación y hemostasia, redujo la PA sistólica y la PA diastólica, sin disminuir los niveles de colesterol total ni LDLc de una manera significativa (132). No obstante, el mismo grupo de estudio evaluaron el efecto de la rosuvastatina en la PA en pacientes que tomaron valsartán, este tuvo un efecto aditivo reductor de la PA (disminución media de 13 y 11 mmHg en la PA sistólica y diastólica, respectivamente) con una tolerabilidad aceptable, en comparación con la monoterapia con valsartán. Su efecto hipolipemiante fue similar a la monoterapia con rosuvastatina, medias de reducción de LDLc de 52% y 47% ( $p=0,16$ ) (124). Faltarán más ECAs para proponer el efecto de las estatinas en la reducción de la PA.

En nuestro estudio las probabilidades de buen control en un análisis multivariado de variables clínicas y socio demográficas se asoció a las personas >65 años y el uso de tres antihipertensivos y dos hipolipemiantes y

a medida que aumentaba el RCV tenían menos probabilidades de buen control (de un OR de 1 en el riesgo bajo hasta el 0,27 en el riesgo muy alto). La reducción del riesgo en individuos mayores de 65 años es esencial porque de dos tercios a tres cuartos de ellos tienen enfermedad clínica coronaria o aterosclerótica subclínica. Casi el 25% de los hombres y el 42% de las mujeres mayores de 65 años tienen un colesterol total >240 mg/dl. Según los datos publicados, las personas de edad avanzada son un grupo de alto riesgo que podría beneficiarse significativamente de la terapia hipolipemiante para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular (122).

### **9.1.4. Control farmacológico de la diabetes e hipercolesterolemia**

El 40% de los pacientes tenían buen control de la diabetes e hipercolesterolemia, con una escasa buena adherencia del 13%, que se podría explicar por la menor adherencia a los hipolipemiantes respecto a los antidiabéticos.

Según las directrices nacionales y europeas en el momento del estudio, si el paciente es diabético o tiene un RCV alto, el LDLc para iniciar el tratamiento sería de 130 mg/dl y el objetivo alcanzar valores inferiores a esa cifra (118). Los objetivos de buen control para los pacientes con diabetes con hipercolesterolemia dependerán si el objetivo es de prevención primaria o de prevención secundaria. La hipercolesterolemia es la menos conocida (50%), la menos tratada (42%) y, aunque ha mejorado, el control sigue siendo moderado (< 50%) (108).

En un potente estudio poblacional en Cataluña (45) de prevalencias, describe la población con diabetes tipo 2 con una media de 68 años de edad, el conjunto completo de datos para los tres criterios de control principales (Hemoglobina glicada, PA y LDLc) estaba disponible para 179.915 (63%) pacientes. De los que estaban en prevención primaria tenían

un buen control el 13% (hemoglobina glicada  $\leq 7\%$ , PA  $\leq 130/80$  mmHg y LDLc  $<130$  mg/dl) y de los que estaban en prevención secundaria un 12%, con iguales objetivos pero con LDLc  $<100$  mg/dl. Así mismo se halló que el 56% tenía hemoglobina glicada  $\leq 7\%$  y el 76% tenían un LDLc  $<130$  mg/dl. En otro estudio realizado en Girona en que el objetivo fue determinar la prevalencia y control en pacientes con diabetes tipo 2 de sus FRCV, encontraron que el 77% tenía dislipemia, determinado por diagnóstico previo, uso fármacos, colesterol total  $\geq 213$  o LDLc  $\geq 118$  mg/dl. El 57% tenía hemoglobina glicada  $\leq 7\%$  y el 16% tenía buen control (LDLc  $\leq 130$ ). Este pobre control probablemente se atribuye a que solo el 19% de los pacientes fueron tratados con estatinas u otros agentes reductores de lípidos (133).

En nuestro estudio la media de edad fue de 72 años, se obtuvo un control de los dos parámetros en el 40%, aunque el objetivo de PA fue menos ambicioso (PA  $<140/90$  mmHg). El 51% tenía una hemoglobina glicada  $\leq 7\%$  y el 74% tenían un LDLc  $<130$  mg/dl.

Un grupo de anomalías de lípidos y apoproteínas acompaña a la diabetes tipo 2. Los dos componentes principales son una elevación moderada de los triglicéridos y un bajo nivel de colesterol HDL. Otras características, metabólicamente vinculadas, comprenden elevaciones de partículas de LDLc, VLDL y restos de quilomicrones. La sobreproducción de grandes partículas de VLDL con una mayor secreción de triglicéridos y Apo B 100 conduce a la generación de pequeñas y densas partículas de LDL y a la disminución de HDL (134). Esta razón metabólica considera que los diabéticos suelen tener una dislipemia asociada, aunque no siempre tratada con hipolipemiantes. En este sentido, una encuesta basada en la población de 75.048 pacientes con diabetes tipo 2 en el registro nacional de diabetes en Suecia informó que el 49% de los pacientes no recibieron medicamentos hipolipemiantes. Los datos de la misma encuesta revelaron que dos tercios de los pacientes que tomaban fármacos hipolipemiantes alcanzaron un LDLc de  $<96$  mg/dl, (135). Sin embargo, en aquellos con antecedentes de ECV, más del 70% tenía con colesterol LDLc  $>70$  mg/dl. Cabe destacar que solo se

utilizaron dosis moderadas de las diferentes estatinas, lo que pone de relieve la necesidad de intensificar la terapia y mejorar la gestión de la brecha de tratamiento existente. La intensificación de la disminución de LDLc también se puede lograr mediante la adición de ezetimiba a una estatina, sin embargo, todavía no hay datos de un ECAs de que esta combinación tenga un impacto significativo en el resultado de ECV, y es una estrategia más insegura y más cara que aumentar la dosis de estatinas (72,134)

Los datos de los ensayos con estatinas fortalecen la posición de HDL bajo como un marcador de riesgo de ECV independiente, incluso en pacientes con un nivel de LDLc normal.(122,136). Datos de los estudios *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) y *Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) demostraron que las tasas de eventos cardiovasculares fueron significativamente más altas en aquellos con dislipidemia, LDLc=100 mg/dl, triglicéridos $\geq$ 203 mg/dl y HDL colesterol  $\leq$ 34 mg/dl (137,138).

Aunque la anomalía lipídica más común en la diabetes tipo 2 es la de triglicéridos elevados y HDL colesterol bajo, los estudios clínicos que examinan los posibles efectos beneficiosos contra la ECV de la disminución de lípidos (principalmente triglicéridos) con fibratos en la diabetes no han sido positivos. La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos considera que no hay base suficiente a partir de la evidencia actual para apoyar el uso de fibratos en la protección contra la ECV y que se requiere más evidencia de estudios clínicos (139).

Existen datos completos y consistentes sobre el mecanismo de acción y la eficacia de las estatinas en la prevención de eventos de ECV en diabetes tipo 2 (140). Los beneficios de la terapia con estatinas para reducir el LDLc y reducir los eventos de ECV se observan en todos los análisis de subgrupos de ECAs principales (141). En un metanálisis de 14 ECAs que abarcó 18.686 personas con diabetes, el estudio informó de una reducción del 9% en la mortalidad por todas las causas y una reducción del 21% en la incidencia de eventos vasculares mayores por cada 39 mg/dl de disminución

de LDLc (RR: 0,79; IC 99%: 0,72-0,87;  $p < 0,001$ ). La magnitud del beneficio se asoció con la reducción absoluta del LDLc, destacando una relación positiva entre el LDLc y el riesgo de ECV, y se observó un LDLc inicial tan bajo como 100 mg/dl (142).

En resumen, no conocemos estudios previos que analicen esta comorbilidad cardiovascular, pero si recomendaciones en este grupo de pacientes. Así pues, en los pacientes con diabetes e hipercolesterolemia la Sociedad europea de cardiología recomienda las estatinas como tratamiento de primera elección en función del RCV y objetivos LDLc (106,120). Si no se alcanza el objetivo de LDLc, se recomienda la terapia combinada con ezetimiba. Las recomendaciones españolas proponen a las estatinas como tratamiento en pacientes con diabetes e hipercolesterolemia y la metformina como primera línea de tratamiento de esta comorbilidad cardiovascular, salvo contraindicación o intolerancia (108,109).

En nuestro estudio en todos los grupos las mayores tasas de buen control fueron con las biguanidas y estatinas (56%) asociadas con un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) o una sulfonamida más una tiazolidinedionas con tasas de control del 41 y 40% respectivamente.

En la revisión bibliográfica de esta comorbilidad cardiovascular los fármacos más estudiados fueron la atorvastatina y simvastatina. El grupo, *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) evaluó 2.838 pacientes con diabetes tipo 2 y asignó al azar a atorvastatina 10 mg/día o placebo, el estudio se terminó prematuramente, debido a una reducción del 37% del primer evento de enfermedad coronaria aguda (143). En los análisis de subgrupos del ensayo anglo-escandinavo de resultados cardíacos (ASCOT) de pacientes con diabetes sin ECV, 10 mg de atorvastatina redujo la tasa de eventos (accidente cerebrovascular fatal y no mortal, eventos cardiovasculares totales, eventos coronarios totales) en un 23% (OR=0,77 IC 95%: 0,61–0,98;  $p = 0,036$ ) (121). El *Heart Protection Study* (HPS) en el Reino Unido, estudio a 5.963 pacientes (edad media de 40,8 años) con

## DISCUSIÓN

---

diabetes y 14.573 con enfermedad arterial oclusiva sin historia de diabetes, y evaluaron simvastatina 40 mg vs. placebo en los diabéticos, donde se redujo en 22% (IC 95%: 13-30,  $p < 0,001$ ) un primer evento vascular mayor (es decir, evento coronario mayor, accidente cerebrovascular o revascularización) y en los diabetes sin enfermedad arterial oclusiva de entrada un 33% (IC 95%: 17-46,  $p = 0,003$ ) de un evento vascular mayor (144).

En nuestro estudio las mayores tasas de control por principios activos fueron la metformina con simvastatina con 57% y metformina, glicazida y atorvastatina con 48%.

En un estudio realizado en Cataluña en pacientes diabéticos las medias de hemoglobina glicada fue 7,2%, LDLc fue de 112,5 mg/dl y PA de 137/76 mmHg (45). En nuestro estudio las medias del GBC vs. GMC fueron significativamente menores, hemoglobina glicada 6,3%; LDLc de 95,6 mg/dl y PA de 137/75 mmHg, respectivamente. El GBC tenía unas medias de más edad (71,9, DE:9,2), predominantemente mujeres, tuvo valores significativamente más bajos de RCV, triglicéridos, FG y mayor índice de comorbilidad.

En un estudio de Botet *et al.* en Barcelona, en el que se incluyeron 1.828 pacientes procedentes de 43 unidades de lípidos, para conseguir los objetivos terapéuticos de buen control LDLc en 12 meses, en función de si eran diabéticos, con ECV o prevención primaria, los que alcanzaron buen control eran pacientes predominantemente varones, de mayor edad (54,4, DE:11,6] y peso corporal (80,5, DE:15,9), tenían mayor prevalencia de obesidad abdominal, HTA, diabetes y enfermedad vascular comparados con los que no habían alcanzado los objetivos (145). En el análisis multivariante, los factores predictores del éxito terapéutico fueron la edad, el perímetro de cintura abdominal, la diabetes (OR=2,23; IC95%: 1,41-3,53) y la presencia de enfermedad vascular (OR=2,53; IC 95%: 1,86-4,78).

Para nuestro estudio en el análisis multivariado de variables clínicas y sociodemográficas del GBC vs. GMC, se observó menos probabilidad de un

buen control a la falta de adherencia terapéutica (OR=0,72) y triglicéridos altos (OR=0,57). Este último resultado quizás asociado a la relación metabólica en pacientes con diabetes y triglicéridos altos en diferentes estudios, sin que a fecha de hoy los fibratos hayan demostrado su eficacia en disminuir el RCV (137,139). Mientras que ser hombre (OR=1,37), >65 años (OR=1,35) y tener un FG<60 (OR=1,30) se asociaba con una mayor probabilidad de un buen control.

Por otro lado, en nuestro análisis, a medida que aumentaba la cantidad de fármacos prescritos para la diabetes era menos probable un buen control y los niveles más altos de RCV se asociaron a una menor probabilidad de buen control, alto (OR =0,70) y muy alto (OR =0,53),  $p<0,001$ .

### **9.1.5. Control farmacológico de la hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia**

El 24% de los pacientes tenían buen control de la HTA, diabetes e hipercolesterolemia, con una escasa buena adherencia del 10%, que se podría explicar por la menor adherencia a los hipolipemiantes, respecto a los otros grupos farmacológicos.

No hay estudios disponibles hasta ahora del buen control de las tres enfermedades en conjunto, con nuestros objetivos planteados en nuestro estudio. El estudio longitudinal IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y reNal) del 2016, centrado en el RCV de adultos atendidos en AP en España, muestra que la prevalencia de los principales FRCV es elevada y su control escaso. Así, el 47,4%, tenía HTA, 19% diabetes y el 50,3% tenía dislipidemia. El grado de control de HTA, diabetes y dislipidemia, fue del 58,5%, 75,9% y 25,8% respectivamente. Consideraron PA<140/85 mmHg, hemoglobina glicada <7% y LDLc (<100 mg/dl en diabetes de alto riesgo) (146).



En nuestro estudio de acuerdo a guías europeas y validadas en Cataluña se consideró que los pacientes con diabetes son de RCV alto, por lo que el inicio de tratamiento farmacológico y objetivos terapéuticos son PA  $\leq$ 140/90 mmHg, Hemoglobina glicada  $\leq$  7% y LDLc  $\leq$  130 mg/dl (49,72,108).

En un estudio español que incluyeron a 1.828 pacientes procedentes de 43 unidades de lípidos, alcanzaron un buen control LDLc, los pacientes varones, de mayor edad (54,4; DE:11,6), tenían mayor prevalencia de obesidad abdominal, hipertensión, diabetes y enfermedad vascular (145).

En nuestro estudio los hombres (OR=1,34), mayores de 65 años (OR=1,25), obesos (OR=1,24), exfumadores (OR=1,12), con FG <60 (OR=1,24) tenían más probabilidad de un buen control. Los niveles más altos de RCV se asociaron a una menor probabilidad de buen control, RCV muy alto (OR=0,31), RCV alto (OR=0,47), RCV moderado (OR=0,65),  $p < 0,001$ . Si bien no hay estudios comparables, un estudio llamado di@betes en 100 centros de AP, alcanzaron los objetivos de LDLc y PA, 15% y 77%, en los RCV muy alto, 26 y 68% en el RCV alto y 46 y 85% en el RCV moderado, respectivamente.

En nuestro análisis los fármacos con mejor tasa de control fueron los BCC, biguanidas y estatinas con 34% (tres fármacos); BCC, IECA, biguanidas y estatinas con 40% (cuatro fármacos); y diuréticos, BCC, BRA, biguanidas y estatinas con 40% (cinco fármacos).

Se recomienda un IECA o BRA en general en el tratamiento de la HTA y en la comorbilidad de HTA y diabetes, particularmente en presencia de proteinuria o microalbuminuria (134), pero a veces se necesitan más de dos medicamentos especialmente en esta población (112). No conocemos estudios previos o ECAs en que analicen pacientes con estas tres enfermedades a la vez, en general las guías europeas y las guías españolas proponen recomendaciones, pero no abordan el tratamiento en caso de coexistir las tres morbilidades (105–108).

Respecto a la diabetes cuando se asocia a HTA o a la hipercolesterolemia las biguanidas, en particular la metformina es el medicamento de elección (106,107,110,147), pero son necesarios más ensayos clínicos aleatorizados, controlados doble ciego, para establecer el mejor abordaje terapéutico (118). Las estatinas es el grupo de elección en los pacientes hipertensos (120,125,148) o diabéticos (106–108,134). Algunos proponen el efecto aditivo potencial de un IECA con una estatina para el buen control farmacológico (126,149).

### **9.2. Fortalezas, limitaciones aplicaciones e investigación futura**

La mayor fortaleza de este estudio fue el análisis de una gran base de datos y de alta calidad de las HCI en AP. Nuestra muestra proviene de una población general que se ha demostrado que es altamente representativa de la población general catalana en términos de geografía, edad y distribución de sexo. Esta población forma parte del SIDIAP, concretamente los registros del SIDIAP que cumplen los criterios más altos de calidad para los datos clínicos (SIDIAP-Q), que incluye el 40% de la población del SIDIAP. Por lo tanto son datos del mundo real (*Real world data*), datos reales de la práctica clínica diaria, en contraste con los ECAs, por lo tanto no son pacientes seleccionados, y en consecuencia se pueden extraer conclusiones más precisas que los conjuntos de datos basados en encuestas y pueden incidir más en las guías de práctica clínica (40,150). Estas guías frecuentemente focalizan los abordajes farmacológicos en una sola enfermedad y lo hacen la mayoría de veces, siguiendo las recomendaciones de ECAs o de opiniones de expertos. En este sentido los ensayos clínicos a menudo incluyen muestras no representativas de pacientes y esto puede limitar su validez externa.

En la segunda parte la mayor fortaleza es una gran base de datos, igual que en la primera parte de alta calidad (SIDIAP-Q), del análisis de las diferentes

combinaciones de fármacos de los FRCV más frecuentes, HTA, diabetes e hipercolesterolemia, en una misma región, no estudiado previamente. No conocemos estudios que en una misma población analicen la combinación de estas tres enfermedades, *in situ* como observamos en la práctica clínica diaria, especialmente en la HTA y la hipercolesterolemia y del triplete de HTA, diabetes e hipercolesterolemia. La diabetes es la más estudiada buscando indirectamente objetivos terapéuticos en la HTA y la hipercolesterolemia que mejoren su control metabólico.

Para evaluar la adherencia usamos un método validado, usando bases de datos calculamos la tasa de posesión de medicamentos (MPR) (151). Las ventajas de usar MPR son que los datos se pueden obtener de una fuente confiable y extensa de la información médica del paciente, de la prescripción y es económicamente accesible (151).

También se deben tener en cuenta una serie de limitaciones potenciales. Los datos son los correspondientes al año 2010, en el cual los objetivos de control de LDLc eran menos estrictos que los actuales, ( $LDLc \leq 100$  mg/dl) en pacientes diabéticos o ( $LDLc \leq 70$  mg/dl) con RCV alto (106,107,147) respecto a los objetivos aplicados en la población estudiada que siguen las recomendaciones durante el periodo de estudio (152). Otra limitación es que en otros estudios consideran los niveles bajos de HDL colesterol y triglicéridos como marcador de RCV que no fue analizado en nuestro estudio como objetivo terapéutico (137,153). Sin embargo, con respecto a la HTA actualmente siguen considerando los objetivos de  $PA < 140/90$  mmHg en general, incluso en diabéticos, insuficiencia renal crónica o enfermedad renal previa (108,117,129,130); la guía europea del 2019 recomiendan PAS  $< 130$  mmHg en diabéticos si tolera el paciente y para mayores de 65 años una PA sistólica entre 130-140 mmHg (106). Por otro lado, no se han incluido las novedades farmacológicas posteriores al 2010 en los análisis. Sin embargo, actualmente siguen en primera línea los grupos farmacológicos y principios activos, como por ejemplo los IECA, las estatinas y la metformina (106,120,129). Esta última es el mejor ejemplo en nuestra región, ya que es

el medicamento de primera elección según publica el Programa de armonización fármaco terapéutica del Consejo Asesor de Medicación en el ámbito de la Atención Primaria y Comunitaria (CAMAPC) en el 2019 (154). Este mismo organismo sugiere que la mayoría de fármacos introducidos y valorados en la última década han resultado que no aportan valor añadido a los tratamientos vigentes, en cuanto no ofrecían una evidencia de mayor eficacia respecto a los anteriores. Este hecho ha motivado que los propios proveedores de salud hayan estimulado la prescripción de los fármacos menos actuales.

Los datos obtenidos en base a la HCI presentan desventajas inherentes, puesto que el registro no ha sido diseñado como una herramienta de investigación, sino más bien con un propósito general (68). Las enfermedades crónicas podrían por tanto estar mal registradas lo que afectaría la prevalencia de MM observada. Por ejemplo, el 29% de la población catalana, especialmente con altos ingresos económicos, adquiere un seguro de salud privado para complementar los servicios de salud universales. Y, por otro lado, podría haber una representación excesiva de los diagnósticos crónicos (por ejemplo, HTA, diabetes, hipercolesterolemia, etc.) que se incluyen en los contratos de objetivo/incentivo en los centros de AP.

Otro aspecto es la definición y el recuento de las enfermedades crónicas incluidas, que podrían modificar los resultados como se muestra en estudios previos (155,156). La confusión residual no puede ser excluida completamente; ciertos factores epidemiológicos u otros factores determinantes de la salud no se consideraron en este estudio, como los factores ambientales.

En la HCI faltan algunas variables que podrían contribuir al control farmacológico de la HTA, la diabetes y la hipercolesterolemia, como podrían ser el estatus socioeconómico, la adherencia o las recomendaciones de estilo de vida. En este sentido también existen otras variables que no pudieron ser exploradas en nuestro estudio de tipo socioeconómico,

comunitario, ambiental o genético. Estas combinaciones de factores relevantes pueden diferir por región geográfica o población étnica, por lo que podría afectar a la validez externa de los datos. En contraste, la naturaleza de nuestros datos forzó el uso de criterios de selección estrechos, lo que podría resultar en sobrestimación del control porque las personas que no visitan su equipo de AP fueron excluidas del estudio por definición. Otra debilidad fue que no se analizaron los efectos de un estilo de vida saludable, diferentes dosis de fármacos y la duración de la progresión de la enfermedad en los niveles de control. La confusión por indicación es una limitación inherente a los estudios observacionales.

Los resultados de este estudio hacen varias contribuciones a la literatura actual y podría ser un primer paso para la prescripción farmacológica real, en los centros de AP. A pesar de un considerable conocimiento sobre el impacto de las enfermedades cardiovasculares en la carga de enfermedades crónicas, existe un vacío en el conocimiento sobre su impacto en la MM en general. La primera parte del presente estudio cuantifica este impacto, basado en el análisis de una gran base de datos de alta calidad. Por otro lado, nuestros datos proporcionan más información sobre las asociaciones entre las enfermedades cardiovasculares y la MM, lo que puede ayudar a los médicos a comprender la complejidad de la MM.

Nuestro análisis de los patrones de MM con MCV mostró una alta prevalencia de ciertas enfermedades acompañantes de enfermedades cardiovasculares, como trastornos de los lípidos en hombres a partir de los 25 años y en mujeres de los 45 años, datos no esperables, puesto que se espera ECV en pacientes a partir de los 65 años. Esto podría ser una consideración útil para los médicos que realizan pruebas de detección de comorbilidad cuando se diagnostica una enfermedad crónica por primera vez.

Otro hallazgo de interés clínico fue la asociación de trastorno depresivo y ansiedad con taquicardia paroxística en mujeres jóvenes (19,24 años) y con antecedentes de cardiopatía en mujeres de 25 a 44 años. Por lo que, cuándo

se realice el primero de estos diagnósticos cardiovasculares, en base a estos hallazgos sería recomendable a los médicos explorar los síntomas en la esfera de la salud mental. Estos hallazgos reflejan la importancia de la comorbilidad no cardiovascular que se destaca en varios estudios sobre el tema. En el estudio poblacional de Tren *et al.* las comorbilidades consideradas "discordantes" con ECV (es decir, no se perciben que comparten vías fisiopatológicas, como la artritis y las enfermedades mentales) constituyeron 4 de las 10 comorbilidades más comunes, una alta prevalencia que sugiere un papel potencial de etiologías comunes o que comparten factores de riesgo (p. ej., estrés social e inflamación) para determinar la trayectoria de la multimorbilidad en las ECV (14,50).

Por lo tanto, según la presentación observada de las enfermedades asociadas en los diferentes grupos etarios en los resultados del presente estudio, se podría abordar la investigación futura en determinar cómo se presentan cronológicamente las enfermedades y que intervenciones en la práctica de AP son más adecuadas para la prevención de la MM. En políticas sanitarias, los esfuerzos deben centrarse en programas para evitar la acumulación de enfermedades una vez ha aparecido una enfermedad, introduciendo directrices sobre el manejo de enfermedades asociadas y el uso de algoritmos predictivos que ayuden a los médicos a identificar enfermedades ocultas basadas en modelos probabilísticos. Otro impacto potencial de estos resultados sería introducir antes el concepto de multimorbilidad en los programas universitarios que preparan a profesionales de la salud, cambiando el enfoque específico de una única enfermedad a un enfoque de MM.

El presente estudio aporta resultados sobre el control farmacológico en base a datos reales, que proporcionan más evidencia que las recomendaciones de las GPC, que han sido criticadas porque muchos todavía se basan en un grado significativo en la opinión de expertos en lugar de resultados de ECAs de alta calidad. Por otro lado, los resultados de los ECA no siempre se pueden aplicar a situaciones clínicas del mundo real. Es bien sabido que los

pacientes mayores de 65 años no están bien representados en los ECA, solo hay GPC, la ADA señala la heterogeneidad de las personas de  $\geq 65$  años y la falta de evidencia de alto nivel en el tratamiento farmacológico (113).

Las bases de datos de HCI nos proporcionan información muy precisa, de manera muy pragmática, sobre lo que sucede en nuestro entorno, donde los pacientes son asignados a un equipo de AP. Además, el sistema de HCI incorpora protocolos que proporcionan retroalimentación a los médicos de la AP sobre los porcentajes de buen control para la mayoría de las enfermedades, incluidas las del presente estudio.

Se necesita investigación futura para establecer los enfoques óptimos para prevenir o evitar la progresión del paciente de no MM al diagnóstico de una o más enfermedades cardiovasculares además de otras enfermedades crónicas pero prevenibles. En este sentido, se deben realizar estudios longitudinales para establecer el momento específico de aparición de la enfermedad, cómo se relacionan las enfermedades a lo largo del tiempo y qué intervenciones pueden ser útiles para prevenir la aparición de comorbilidades en diversas poblaciones de pacientes.

Al analizar los grupos de fármacos con mejor control que en nuestro estudio la mayoría de veces no fueron los más usados, por ejemplo la combinación metformina y ramipril era la que ofrecía un mejor control ( $OR=1,53$ ) en los pacientes con HTA y diabetes. No obstante, probablemente faltarían estudios con más pacientes para dar resultados más consistentes. Por otra parte en particular, el efecto reductor de la PA de las estatinas (hipolipemiente) observado en pacientes con HTA e hipercolesterolemia (128), sugiere que se debería establecer un enfoque preventivo más amplio para la ECV donde se debería considerar la posibilidad futura de estudios prospectivos que analicen las combinaciones farmacológicas de medicamentos diseñados para tratar diferentes factores de riesgo, ya sea en sus objetivos terapéuticos, seguridad, etc.

Es por eso que se necesitan nuevas herramientas que permitan a los médicos de la AP recibir datos *in situ* sobre qué combinaciones de fármacos son más útiles para controlar la HTA, la diabetes y la hipercolesterolemia en su población específica de pacientes. Sería útil incorporar sistemáticamente datos farmacológicos para mostrar qué fármacos o combinaciones de ellos y a que dosis, logran un mejor control y son más útiles en ciertos perfiles de pacientes.



### 10. CONCLUSIONES

1. Los datos de una gran muestra de registros de atención primaria mostraron que la morbilidad cardiovascular está presente en más de la mitad de los pacientes con multimorbilidad. La mayor prevalencia de multimorbilidad con morbilidad cardiovascular se observó en el grupo 80 años o más.
2. Los factores de riesgo cardiovascular HTA, la diabetes y la hipercolesterolemia tuvieron una prevalencia significativamente mayor en los pacientes con multimorbilidad. En los pacientes con multimorbilidad con morbilidad cardiovascular entre la comorbilidad más prevalente asociada a enfermedad cardiovascular, en los hombres a partir de los 25 años y en las mujeres a partir de los 45 años, se sitúa la HTA y el trastorno lipídico.
3. El riesgo cardiovascular fue más elevado en los pacientes con multimorbilidad y morbilidad cardiovascular, significativamente menor en los pacientes con multimorbilidad sin morbilidad cardiovascular y menor, en los que no padecen de multimorbilidad.
4. El 80% de los pacientes con algún diagnóstico de HTA, hipercolesterolemia o diabetes pudieron ser incluidos en el estudio, de una muestra inicial de alrededor de 200.000 participantes. El dueto mayoritario fue HTA y diabetes (44%), seguido del de HTA e hipercolesterolemia (34%), y del de diabetes e hipercolesterolemia (13%). El triplete formado por las tres morbilidades HTA, diabetes e hipercolesterolemia mostró una prevalencia del 9%.
5. Las tasas de buen control no alcanzaron en ninguna de las comorbilidades estudiadas la mitad de los casos, siendo el dueto formado por diabetes e hipercolesterolemia el que presentó una tasa más elevada de control (40%) seguido por el de HTA e hipercolesterolemia (35%) y el dúo con menor control fue el de HTA y diabetes (32%). El control descendió en el triplete HTA, diabetes e hipercolesterolemia a menos de un cuarto de los casos.

## CONCLUSIONES

---

6. La adherencia a los fármacos hipolipemiantes y antidiabéticos resultaron como las más comprometidas.
7. Cuatro fueron las variables clínicas y sociodemográficas asociadas a un mayor control y coincidentes entre las comorbilidades estudiadas: la edad (>65 años), el ser hombre, un índice de Charlson más elevado (>3) y el filtrado glomerular anormal.
8. La probabilidad de buen control se relacionó de forma inversa con las diferentes categorías del riesgo cardiovascular, es decir a medida que el riesgo cardiovascular aumentaba la probabilidad de control fue menor.
9. Algunas combinaciones consiguieron un mayor control de las comorbilidades estudiadas que otras. Entre las combinaciones de dos grupos farmacológicos que obtuvieron mejor control fueron:
  - a. Biguanidas y diuréticos para la HTA y diabetes.
  - b. Bloqueadores de los canales del calcio y los inhibidores de la HMG CoA reductasa para la HTA e hipercolesterolemia.
  - c. Biguanidas y los inhibidores de la HMG CoA reductasa para la diabetes e hipercolesterolemia.
  - d. Biguanidas, bloqueadores de los canales del calcio y inhibidores de la HMG CoA reductasa para el triplete HTA, diabetes e hipercolesterolemia.
10. Se necesitan nuevas herramientas que permitan a los médicos de AP recibir datos *in situ* sobre qué combinaciones de medicamentos son más útiles para controlar la HTA, la diabetes e hipercolesterolemia de sus pacientes.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Stange KC. In This Issue: Challenges of Managing Simplifying Care for Complex Patients. *Ann Fam Med*. 2012;10(1):2–3.
2. Van Den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(7):675–9.
3. Valderas JM, Starfi B, Sibbald B. Understanding Health and Health Services. *Ann Fam Med*. 2009;357–63.
4. Martínez Velilla NI, Gaminde Inda I De. Comorbidity and multimorbidity indexes in the elderly patients. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(10):441–6.
5. Mercer SW, Smith SM, Wyke S, O'Dowd T, Watt GCM. Multimorbidity in primary care: Developing the research agenda. *Fam Pract*. 2009;26(2):79–80.
6. Diederichs C, Berger K, Bartels DB. The measurement of multiple chronic diseases - A systematic review on existing multimorbidity indices. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2011;66 A(3):301–11.
7. Almirall J, Fortin M. The Coexistence of Terms to Describe the Presence of Multiple Concurrent Diseases. *J Comorbidity*. 2013;3(1):4–9.
8. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455–68.
9. Van Den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: What's in a name? A review of literature. *Eur J Gen Pract*. 1996;2(2):65–70.
10. Fernández-Niño JA, Bustos-Vázquez E. Multimorbidity: Conceptual basis, epidemiological models and measurement challenges. *Biomedica*. 2016;36(2):188–203.
11. Le Reste JY, Nabbe P, Rivet C, Lygidakis C, Doerr C, Czachowski S, et al. The European general practice research network presents the translations of its comprehensive definition of multimorbidity in family medicine in ten European languages. *PLoS One*. 2015;10(1):1–13.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical

- assessment and management. 2016.
13. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med.* 2002;162(20):2269–76.
  14. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS One.* 2014 Jul 21;9(7).
  15. Abad-Díez JM, Calderón-Larrañaga A, Poncel-Falcó A, Poblador-Plou B, Calderón-Meza JM, Sicras-Mainar A, et al. Age and gender differences in the prevalence and patterns of multimorbidity in the older population. *BMC Geriatr.* 2014;14(1):1–8.
  16. Foguet-Boreu Q, Violán C, Rodríguez-Blanco T, Roso-Llorach A, Pons-Vigués M, Pujol-Ribera E, et al. Multimorbidity patterns in elderly primary health care patients in a South Mediterranean European region: A cluster analysis. *PLoS One.* 2015;10(11):1–14.
  17. Fortin M, Stewart M, Poitras ME, Almirall J, Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med.* 2012;10(2):142–51.
  18. United Nations, Department of Economic and Social Affairs PD (2013). *World Population Ageing 2013.* 2013;1–114.
  19. Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, Van Den Bos GAM. Causes and consequences of comorbidity: A review. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(7):661–74.
  20. Fortin M, Pinho G, Gignac J, Almirall J, Lapointe L, Dionne J, et al. Randomized controlled trials: do they have external validity for patients with multiple comorbidities? *Ann Fam Med.* 2006;4(2):104–8.
  21. Kanesarajah J, Waller M, Whitty JA, Mishra GD. Multimorbidity and quality of life at mid-life: A systematic review of general population studies. *Maturitas.* 2018;109:53–62.
  22. Grumbach K. Chronic illness, comorbidities, and the need for medical generalism. *Ann Fam Med.* 2003;1(1):4–7.

23. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;67:130–8.
24. Schäfer I, Kaduszkiewicz H, Nguyen TS, van den Bussche H, Scherer M, Schön G. Multimorbidity patterns and 5-year overall mortality: Results from a claims data-based observational study. *J Comorbidity.* 2018;8(1):1–13.
25. Marengoni A, Von Strauss E, Rizzuto D, Winblad B, Fratiglioni L. The impact of chronic multimorbidity and disability on functional decline and survival in elderly persons. A community-based, longitudinal study. *J Intern Med.* 2009;265(2):288–95.
26. Landi F, Liperoti R, Russo A, Capoluongo E, Barillaro C, Pahor M, et al. Disability, more than multimorbidity, was predictive of mortality among older persons aged 80 years and older. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(7):752–9.
27. Rahimi K, Lam CSP, Steinhubl S. Cardiovascular disease and multimorbidity: A call for interdisciplinary research and personalized cardiovascular care. *PLoS Med.* 2018 Mar 1;15(3).
28. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit.* 2008;22(3):179–87.
29. Rohlf s I, Valls C, Pérez G. Les desigualtats de gènere en la salut. Borrell C, Benach J (coordinadors). *Evolució de les desigualtats en la salut a Catalunya.* 2005. 161–201 p.
30. Borrell C, Palència L, Rodríguez-Sanz M, Malmusi D, Bartoll X, Puigpinós R. [Trends in social inequalities in health in Catalonia, Spain]. *Med Clin (Barc).* 2011;137(Supl 2):60–5.
31. Boeckxstaens P, Peersman W, Goubin G, Ghali S, De Maeseneer J, Brusselle G, et al. A practice-based analysis of combinations of diseases in patients aged 65 or older in primary care. *BMC Fam Pract.* 2014;15(1):1–6.
32. Kirchberger I, Meisinger C, Heier M, Zimmermann AK, Thorand B, Autenrieth CS, et al. Patterns of multimorbidity in the aged population.

- results from the KORA-Age study. *PLoS One*. 2012;7(1):1–7.
33. Xu X, Mishra GD, Jones M. Evidence on multimorbidity from definition to intervention: An overview of systematic reviews. *Ageing Res Rev*. 2017;37:53–68.
  34. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066–72.
  35. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hancoco-Saavedra J, Poblador-Plou B, Van Den Akker M. Multimorbidity patterns: A systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(3):254–66.
  36. Sinnige J, Braspenning J, Schellevis F, Stirbu-Wagner I, Westert G, Korevaar J. The prevalence of disease clusters in older adults with multiple chronic diseases - A systematic literature review. *PLoS One*. 2013;8(11).
  37. Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health*. 2008;8:1–13.
  38. Schellevis FG, van der Velden J, van de Lisdonk E, van Eijk JTM, van Weel C. Comorbidity of chronic diseases in general practice. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(5):469–73.
  39. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A. Multimorbidity is common to family practice: is it commonly researched? *Can Fam Physician*. 2005;51:244–5.
  40. Violán C, Foguet-Boreu Q, Hermosilla-Pérez E, Valderas JM, Bolívar B, Fàbregas-Escurriola M, et al. Comparison of the information provided by electronic health records data and a population health survey to estimate prevalence of selected health conditions and multimorbidity. *BMC Public Health*. 2013;13(1).
  41. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197–223.
  42. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poncel-Falcó A, et al. Multimorbidity patterns in

- primary care: Interactions among chronic diseases using factor analysis. *PLoS One*. 2012;7(2).
43. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014 - Global Target 7: Halting the rise in diabetes and obesity. 2014;78–93.
  44. Mathur R, Hull SA, Badrick E, Robson J. Cardiovascular multimorbidity: The effect of ethnicity on prevalence and risk factor management. *Br J Gen Pract*. 2011;61(586):e262-70.
  45. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35(4):774–9.
  46. Gutiérrez-Fisac JL, López E, Banegas JR, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obes Res*. 2004;12(4):710–5.
  47. Glynn LG, Buckley B, Reddan D, Newell J, Hinde J, Dinneen SF, et al. Multimorbidity and risk among patients with established cardiovascular disease: A cohort study. *Br J Gen Pract*. 2008;58:488–494.
  48. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837–47.
  49. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(3):253–61.
  50. Tran J, Norton R, Conrad N, Rahimian F, Canoy D, Nazarzadeh M, et al. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study. Lam CSP, editor. *PLoS Med*. 2018;15(3):1-23.
  51. Hall M, Dondo TB, Yan AT, Mamas MA, Timmis AD, Deanfield JE, et al. Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: Latent class analysis of a nationwide population-

- based cohort. Lam CSP, editor. PLoS Med. 2018;15(3):e1002501.
52. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM. Cause-specific mortality in a population with diabetes: South tees diabetes mortality study. *Diabetes Care*. 2002;25(1):43–8.
  53. Mather HM, Chaturvedi N, Fuller JH. Mortality and morbidity from diabetes in South Asians and Europeans: 11- year follow-up of the Southall Diabetes Survey, London, UK. *Diabet Med*. 1998;15(1):53–9.
  54. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care*. 1998;21(1):69–75.
  55. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 23;339(4):229–34.
  56. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;314(1):52–60.
  57. Martín-Pérez M, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Palacios-Ceña D, et al. Prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años en España: análisis de las Encuestas Nacionales de Salud 2006 y 2011/12. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52(1):2–8.
  58. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: Population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 2015;13(1):1–10.
  59. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):572–8.
  60. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (esh) and of the european society of cardiology



- (esc). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–357.
61. Smith SM, Soubhi H, Fortin M, Hudon C, O'Dowd T. Managing patients with multimorbidity: Systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ*. 2012;345(7874):1–10.
  62. Duerden M, Payne R, Avery T. Polypharmacy and medicines optimisation Making it safe and sound. The King's Fund. 2013.
  63. An J, Nichol MB. Multiple medication adherence and its effect on clinical outcomes among patients with comorbid type 2 diabetes and hypertension. In: *Medical Care*. 2013. p. 879–87.
  64. Wong MCS, Liu J, Zhou S, Li S, Su X, Wang HHX, et al. The association between multimorbidity and poor adherence with cardiovascular medications. *Int J Cardiol*. 2014;177:477–82.
  65. Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, Robinson S, Johnston J. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials*. 2015;16(1):1–14.
  66. Corrao G, Mancia G. Generating evidence from computerized healthcare utilization databases. *Hypertension*. 2015 Mar 4;65(3):490–8.
  67. Berger ML, Lipset C, Gutteridge A, Axelsen K, Subedi P, Madigan D. Optimizing the leveraging of real-world data to improve the development and use of medicines. *Value Heal*. 2015;18(1):127–30.
  68. Coorevits P, Sundgren M, Klein GO, Bahr A, Claerhout B, Daniel C, et al. Electronic health records: New opportunities for clinical research. *J Intern Med*. 2013;274(6):547–60.
  69. Rasmussen L V. The electronic health record for translational research. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7(6):607–14.
  70. Del Mar García-Gil M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2012;19(3):135–45.
  71. O'Halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICPC-2. *Fam Pract*. 2004;21(4):381–6.

72. Baena Díez J, Barcelo Colomer E, Ciurana Misol R, Franzi Sisó A, García Cerdán M, Ríos Rodríguez M et al. Colesterol i risc coronari. Inst Català la Salut 2009 Guies pràctica clínica i Mater docent, núm 15. 2009.
73. Galán AM, Cuixart CB, Álvarez FV, Laguna JT, Pérez JN, Sánchez-pinilla RO, et al. PAPPS del 2009. 2009;101–14.
74. Lobos Bejarano JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Álvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. CEIPC 2008 Spanish Adaptation. Aten Primaria. 2009;41(8).
75. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Vol. 23rd editi. Oslo, Norway, 2019.
76. López-Simarro F, Brotons C, Moral I, Aguado-Jodar A, Cols-Sagarra C, Miravet-Jiménez S. Concordance between two methods in measuring treatment adherence in patients with type 2 diabetes. Patient Prefer Adherence. 2016;10:743–50.
77. Steyerberg EW. Imputation is beneficial for handling missing data in predictive models. J Clin Epidemiol. 2007;22(4):346–346.
78. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. Stat Med. 2011;30(4):377–99.
79. Landwehr Johan S.T.M, Van den Akker M, Metsemakers J.F.M BF. Comorbidity of chronic cardiovascular disorders. A cross-sectional analysis in a large general practice population in the Netherlands. Arch Public Heal 2000, 58, 213-231.
80. Mathur R, Hull SA, Badrick E, Robson J. Cardiovascular multimorbidity: The effect of ethnicity on prevalence and risk factor management. Br J Gen Pr 2011; DOI 103399/bjgp11X572454.
81. Oldridge NB, Stump TE, Nothwehr FK, Clark DO. Prevalence and outcomes of comorbid metabolic and cardiovascular conditions in middle- and older-age adults. J Clin Epidemiol. 2001;54(9):928–34.
82. Violán C, Foguet-Boreu Q, Roso-Llorach A, Rodriguez-Blanco T, Pons-Vigués M, Pujol-Ribera E, et al. Burden of multimorbidity, socioeconomic

- status and use of health services across stages of life in urban areas: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;14(1).
83. Orueta JF, García-Álvarez A, García-Goñi M, Paolucci F, Nuño-Solinís R. Prevalence and costs of multimorbidity by deprivation levels in the Basque Country: A population based study using health administrative databases. *PLoS One*. 2014;9(2).
84. Garin N, Olaya B, Perales J, Moneta MV, Miret M, Ayuso-Mateos JL, et al. Multimorbidity patterns in a national representative sample of the Spanish adult population. *PLoS One*. 2014;9(1).
85. Nolasco A, Moncho J, Quesada JA, Melchor I, Pereyra-Zamora P, Tamayo-Fonseca N, et al. Trends in socioeconomic inequalities in preventable mortality in urban areas of 33 Spanish cities, 1996-2007 (MEDEA project). *Int J Equity Health*. 2015;14(1):1–15.
86. Sauver JLS, Warner DO, Yawn BP, Jacobson J, Gree MEM, Pankratz JJ, et al. prevalent conditions in a defined US population. 2014;88(1):56–67.
87. Sicras-Mainar A, Velasco-Velasco S, Navarro-Artieda R. Perfil de comorbilidad, grado de control, uso de recursos sanitarios y presencia de evento cardiovascular en sujetos con hipertensión arterial en el ámbito de la atención primaria de salud. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2009;26(5):201–12.
88. Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria*. 2011;43(12):668–77.
89. Barrios V, Escobar C ER. Concomitance of cardiovascular comorbidities in the hypertensive population: Not only in the United States. 2015;168(12):1350–1.
90. Boyd CM, Leff B, Wolff JL, Yu Q, Zhou J, Rand C et al. Informing Clinical Practice Guideline Development and Implementation: Prevalence of Co-existing Conditions Among Adults with Coronary Heart Disease. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(5).
91. Mayra Tisminetzky, MD PhDa,b,d, Robert Goldberg, PhDa,c,d, and Jerry H. Gurwitz, MDa,b d. Magnitude and Impact of Multimorbidity on Clinical

- Outcomes in Older Adults with Cardiovascular Disease: A Literature Review. *Clin Geriatr Med*. 2016;176(1):139–48.
92. Salive ME. Future Research Directions for Multimorbidity Involving Cardiovascular Diseases. *PClin Geriatr Med*. 2016;32(2):399–407.
  93. De Burgos-Lunar C, Jiménez-García R, Salinero-Fort MA, Gómez-Campelo P, Gil Á, Abánades-Herranz JC, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment and control in an adult type 2 diabetes Spanish population between 2003 and 2009. *PLoS One*. 2014;9(1).
  94. Charpentier G, Genès N, Vaur L, Amar J, Clerson P, Cambou JP, et al. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: A nationwide French survey. *Diabetes Metab*. 2003;29(2 I):152–8.
  95. Rückert IM, Schunk M, Holle R, Schipf S, Völzke H, Kluttig A, et al. Blood pressure and lipid management fall far short in persons with type 2 diabetes: results from the DIAB-CORE Consortium including six German population-based studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:1–14.
  96. O'Connor PJ, Spann SJ, Woolf SH. Care of adults with type 2 diabetes mellitus. A review of the evidence. *J Fam Pract*. 1998;47(5 Suppl):S13-22.
  97. Schroeder EB, Hanratty R, Beaty BL, Bayliss EA, Havranek EP, Steiner JF. Simultaneous control of diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidemia in 2 health systems. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):645–53.
  98. Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Sei J, Haven N, Hospital YH, et al. HHS Public Access. 2016;315(10):1034–45.
  99. Bailey CJ, Kodack M. Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2011;65(3):314–22.
  100. Gielen S, Landmesser U. The Year in Cardiology 2013: Cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2014;35(5):307–12.
  101. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3017–27.
  102. Luijckx H, Biermans M, Bor H, Van Weel C, Lagro-Janssen T, De Grauw W,

- et al. The effect of comorbidity on glycemic control and systolic blood pressure in type 2 diabetes: A cohort study with 5 year follow-up in primary care. *PLoS One*. 2015;10(10):1–18.
103. Te Riet L, Van Esch JHM, Roks AJM, Van Den Meiracker AH, Danser AHJ. Hypertension: Renin-Angiotensin-Aldosterone System Alterations. *Circ Res*. 2015;116(6):960–75.
104. Ozcan L. CaMKII in Cardiometabolic Disease. *J Chem Inf Model*. 2017;53(9):1689–99.
105. Cryer MJ, Horani T, Dipette DJ. Diabetes and Hypertension: A Comparative Review of Current Guidelines. *J Clin Hypertens*. 2016;18(2):95–100.
106. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323.
107. Piepoli A del grupo de trabajo: MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(10):939.e1-e87.
108. Carlos Brotons Cuixarta, José Juan Alemán Sánchezb JRBB. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2018. 2018;50(Supl 1):4–28.
109. Cases MM. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. 2020;11(02):47–54.
110. Care D, Suppl SS. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S61–70.
111. Premsa I. La població estrangera a Catalunya. Institut d'Estadística de Catalunya. 2020;1–12.
112. Munger MA. Polypharmacy and combination therapy in the management of hypertension in elderly patients with co-morbid diabetes mellitus. *Drugs and Aging*. 2010;27(11):871–83.

113. Association AD. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care*. 2012;35(1):S21.
114. Fogari R, Derosa G, Zoppi A, Rinaldi A, Preti P, Lazzari P, et al. Effects of manidipine/delapril versus olmesartan/hydrochlorothiazide combination therapy in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res*. 2008;31(1):43–50.
115. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206–52.
116. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–67.
117. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. effects of various classes of antihypertensive drugs - Overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(2):195–211.
118. Galán AM, Cuixart CB, Álvarez FV, Pérez JN, Lobos-Bejarano JM, Sánchez-Pinilla RO, et al. [Preventive cardiovascular recommendations]. *Aten primaria / Soc Española Med Fam y Comunitaria*. 2012;44 Suppl 1:3–15.
119. Sirtori CR, Calabresi L. Japan: are statins still good for everybody? *Lancet*. 2006;368(9542):1135–6.
120. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88.
121. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomi. *Drugs*.

- 2004;64(SUPPL. 2):43–60.
122. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81.
  123. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: Vasomotor function, inflammation, and plaque stability. *Cardiovasc Res*. 2000;47(4):648–57.
  124. Jang JY, Lee SH, Kim BS, Seo HS, Kim WS, Ahn Y, et al. Additive beneficial effects of valsartan combined with rosuvastatin in the treatment of hypercholesterolemic hypertensive patients. *Korean Circ J*. 2015;45(3):225–33.
  125. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Koh Y, et al. Distinct vascular and metabolic effects of different classes of anti-hypertensive drugs. *Int J Cardiol*. 2010;140(1):73–81.
  126. Lee HY, Sakuma I, Ihm SH, Goh CW, Koh KK. Statins and renin-angiotensin system inhibitor combination treatment to prevent cardiovascular disease. *Circ J*. 2014;78(2):281–7.
  127. Spósito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau JC, Ramires JAF. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (Lovastatin or Pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (Enalapril or Lisinopril). *Am J Cardiol*. 1999;83(10):1497–9.
  128. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J*. 2004;148(2):285–92.
  129. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105–87.
  130. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C,



- Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(5):507–20.
131. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219.
132. Koh KK, Ahn JY, Han SH, Kim DS, Jin DK, Kim HS, et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):905–10.
133. Jurado J, Ybarra J, Solanas P, Caula J, Gich I, Pou JM, et al. Prevalence of cardiovascular disease and risk factors in a type 2 diabetic population of the North Catalonia diabetes study. *J Am Acad Nurse Pract.* 2009;21(3):140–8.
134. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035–87.
135. Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, Jonasson JM, Eeg-Olofsson K, Sundell KK, et al. Clinical use and effectiveness of lipid lowering therapies in diabetes mellitus-an observational study from the Swedish National diabetes Register. *PLoS One.* 2011;6(4).
136. Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Ph D, Kastelein JJP, Ph D, et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2007;1301–10.
137. Scott R, O'Brien R, Fucher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of Fenofibrate Treatment on Cardiovascular Disease Risk in 9 , 795 Individuals With Type 2 Diabetes and. *Diabetes Care.* 2009;32(3):493–8.
138. Ginsberg H, Elam M, Lovato L, Crouse III J, Leiter L, Linz P et al. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.*



- 2010;362:1563–74.
139. Nadis SJ. Time for a reassessment. *Bull At Sci.* 1980;36(2):37–44.
140. Mills EJ, Oregan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: A meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J.* 2011;32(11):1409–15.
141. Trialists CT. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267–78.
142. Trialists CT. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:117–25.
143. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9435):685–96.
144. Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2003;361:2005–16.
145. Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR. Consecución del objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin e Investig en Arterioscler.* 2013;25(4):155–63.
146. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz MÁ, Llisterri Caro JL, Pallarés Carratalá V, Barquilla García A, Rodríguez Padial L, et al. Características basales y manejo clínico de los primeros 3.000 pacientes incluidos en el estudio IBERICAN (Identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal). *Semergen.* 2017;43(7):493–500.
147. Cases MM, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Nadal JF, Javier F, et al. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes*

- Práctica. 2020;11(02):41–76.
148. Sever P, Poulter N, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Reduction in Cardiovascular Events With Atorvastatin in 2,532 Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1151–7.
  149. Koh KK, Sakuma I, Shimada K, Hayashi T, Quon MJ. Combining potent statin therapy with other drugs to optimize simultaneous cardiovascular and metabolic benefits while minimizing adverse events. *Korean Circ J*. 2017;47(4):432–9.
  150. Fortin M, Hudon C, Haggerty J, Akker M Van Den, Almirall J. Prevalence estimates of multimorbidity: A comparative study of two sources. *BMC Health Serv Res*. 2010;10(111):1–6.
  151. Clifford S, Perez-Nieves M, Skalicky AM, Reaney M, Coyne KS. A systematic literature review of methodologies used to assess medication adherence in patients with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(6):1071–85.
  152. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(12):1090–5.
  153. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer D, Kaiser PK, Chung CY, et al. New England Journal CREST. *Science (80- )*. 2010;609–19.
  154. Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada. Pautes per al tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Vol. Versió 2, Institut Català de la Salut. 2019.
  155. Stewart M, Fortin M, Britt HC, Harrison CM, Maddocks HL. Comparisons of multi-morbidity in family practice-issues and biases. *Fam Pract*. 2013;30(4):473–80.
  156. Lowe D, Taylor M, Hill S. Changing definitions altered multimorbidity prevalence, but not burden associations, in a musculoskeletal population. *J Clin Epidemiol*. 2016;78:116–26.

TABLAS

12. TABLAS SUPLEMENTARIAS.

**Tabla suplementaria 1 (S1).** Comorbilidades más prevalentes asociadas a enfermedades cardiovasculares en pacientes multimórbidos con morbilidad cardiovascular, por grupo de edad y sexo (442.816 pacientes adultos, Cataluña).

Grupos de edad (años)	Mujeres n=248.407					Hombres n=194.409				
	Enfermedad Cardiovascular índice	Enfermedad asociada 1	n	%	95% CI	Enfermedad Cardiovascular índice	Enfermedad asociada 1	n	%	95% CI
	19-24 n=2.152	Venas varicosas de pierna	Trastorno de ansiedad / estado de ansiedad	92	7,1	(5,8-8,7)	Hipertensión, sin complicaciones	Obesidad	78	9,0
Hipotensión postural		Trastorno de ansiedad / estado de ansiedad	83	6,4	(5,2-8,0)	Enfermedad del corazón, otros	Acné	39	4,5	(3,3-6,2)
Hipertensión, sin complicaciones		Obesidad	35	2,7	(1,9-3,8)	Hipotensión postural	Acné	16	1,8	(1,1-3,1)
Taquicardia paroxística		Trastorno de ansiedad / estado de ansiedad	31	2,4	(1,7-3,4)	Venas varicosas de pierna	Deformidad adquirida de la columna vertebral	16	1,8	(0,8-2,6)
Enfermedad del corazón, otros		Trastorno de ansiedad / estado de ansiedad	24	1,9	(1,2-2,8)	Anomalía congénita cardiovascular	Acné	13	1,5	(0,8-2,6)
25-44 n=37.308	Venas varicosas de pierna	Trastorno de ansiedad / estado de ansiedad	2.794	13,0	(12,6-13,5)	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	3.425	21,6	(21,0-22,3)
	Hipertensión, sin complicaciones	Obesidad	2.125	9,9	(9,5-10,3)	Venas varicosas de pierna	Trastorno lipídico	476	3,0	(2,7-3,3)
	Hipotensión postural	Trastorno de ansiedad / estado de ansiedad	527	2,5	(2,3-2,7)	Enfermedad del corazón, otros	Trastorno lipídico	451	2,8	(2,6-3,1)

TABLAS

	Enfermedad del corazón, otros	Trastorno de ansiedad / estado de ansiedad	253	1,2	(1,0-1,3)	Hipertensión complicada	Hipertensión, sin complicaciones	201	1,3	(1,1-1,5)	
	Taquicardia paroxística	Trastorno de ansiedad / estado de ansiedad	215	1,0	(0,9-1,1)	Infarto agudo del miocardio	Trastorno lipídico	159	1,0	(0,9-1,2)	
n=154.049	45-64	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	2.593	32,5	(32,2-32,9)	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	30.975	41,7	(41,3-42,0)
		Venas varicosas de pierna	Trastorno lipídico	10.339	13,0	(12,7-13,2)	Enfermedad del corazón, otros	Hipertensión, sin complicaciones	4.186	5,6	(5,5-5,8)
		Enfermedad del corazón, otros	Hipertensión, sin complicaciones	2.057	2,6	(2,5-2,7)	Cardiopatía isquémica sin angina	Trastorno lipídico	2.992	4,0	(3,9-4,2)
		Enfermedad valvular cardíaca NOS	Hipertensión, sin complicaciones	1.131	1,4	(1,3-1,5)	Venas varicosas de pierna	Trastorno lipídico	2.745	3,7	(3,6-3,8)
		Accidente cerebrovascular	Hipertensión, sin complicaciones	895	1,1	(1,1-1,2)	Infarto agudo del miocardio	Trastorno lipídico	2.582	3,5	(3,3-3,6)
n=168.340	65-79	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	46.236	49,5	(49,2-49,8)	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	32.003	42,7	(42,3-43,1)
		Venas varicosas de pierna	Hipertensión, sin complicaciones	16.214	17,4	(17,1-17,6)	Otras enfermedad del corazón	Hipertensión, sin complicaciones	8.156	10,9	(10,7-11,1)
		Enfermedad del corazón, otros	Hipertensión, sin complicaciones	7.075	7,6	(7,4-7,7)	Cardiopatía isquémica sin angina	Hipertensión, sin complicaciones	5.297	7,1	6,9-7,3)
		Fibrilación / aleteo auricular	Hipertensión, sin complicaciones	4.739	5,1	(4,9-5,2)	Fibrilación / aleteo auricular	Hipertensión, sin complicaciones	4.765	6,4	(6,2-6,5)
		Enfermedad valvular cardíaca NOS	Hipertensión, sin complicaciones	4.164	4,5	(4,3-4,6)	Accidente cerebrovascular	Hipertensión, sin complicaciones	4.522	6,0	(5,9-6,2)
80+	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	22.984	43,7	(43,3-44,2)	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	9.115	32,1	(31,5-32,6)	

## TABLAS

n=80.967	Venas varicosas de pierna	Hipertensión, sin complicaciones	8.923	17,0	(16,7-17,3)	Enfermedad del corazón, otros	Hipertensión, sin complicaciones	4.244	14,9	(14,5-15,4)
	Fibrilación / aleteo auricular	Hipertensión, sin complicaciones	6.404	12,2	(11,9-12,5)	Fibrilación / aleteo auricular	Hipertensión, sin complicaciones	36	12,7	(12,3-13,1)
	Enfermedad del corazón, otros	Hipertensión, sin complicaciones	6.022	11,5	(11,2-11,7)	Accidente cerebrovascular	Hipertensión, sin complicaciones	2.651	9,3	(9,0-9,7)
	Insuficiencia cardiaca	Hipertensión, sin complicaciones	5.814	11,1	(10,8-11,3)	Insuficiencia cardiaca	Hipertensión, sin complicaciones	2.579	9,1	(8,7-9,4)

TABLAS

**Tabla S2.** Dos enfermedades de comorbilidad más prevalentes asociadas con enfermedades cardiovasculares en pacientes multimórbidos con morbilidad cardiovascular, por grupo de edad y sexo (N=442.816, Cataluña).

Grupos de edad (años)	Mujeres n=248.407						Hombres n=194.409					
	Enfermedad cardiovascular índice	Enfermedad asociada 1	Enfermedad asociada 2	n	%	IC 95%	Enfermedad cardiovascular índice	Enfermedad asociada 1	Enfermedad asociada 2	n	%	IC 95%
19-24 n=2.152	Hipotensión postural	Acné	Trastorno de ansiedad /estado de ansiedad	14	1,1	(0,6-1,9)	Hipertensión, sin complicaciones	Obesidad	Acné	8	0,9	(0,4-1,9)
	Venas varicosas de pierna	Acné	Trastorno de ansiedad /estado de ansiedad	13	1,0	(0,6-1,8)	Otra enfermedad del corazón	Dermatitis / eccema atópico	Asma	6	0,7	(0,3-1,6)
	Hipertensión, sin complicaciones	Otro Trastorno endocrino / metabólico / nutricional	Obesidad	9	0,7	(0,3-1,4)	Anomalía congénita cardiovascular	Asma	Enfermedad valvular cardíaca NOS	3	0,3	(0,1-1,1)
	Enfermedad valvular cardíaca NOS	Acné	Acné	5	0,4	(0,1-1,0)	Arritmia cardíaca NOS	Acné	Otra enfermedad musculoesquelética	3	0,3	(0,1-1,1)
	Taquicardia paroxística	Desorden depresivo	Trastorno de ansiedad / estado de ansiedad	4	0,3	(0,1-0,9)	Enfermedad valvular cardíaca NOS	Asma	Anomalía congénita, cardiovascular	3	0,3	(0,1-1,1)
25-44 n=37.308	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	Obesidad	538	2,5	(2,3-2,7)	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	Obesidad	108	6,8	(6,4-7,2)

TABLAS

25-44 n=37.308	Venas varicosas de pierna	Desorden depresivo	Trastorno de ansiedad / estado de ansiedad	491	2,3	(2,1-2,5)	Otra enfermedad del corazón	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	138	0,9	(0,7-1,0)
	Hipotensión postural	Desorden depresivo	Trastorno de ansiedad / estado de ansiedad	102	0,5	(0,4-0,6)	Venas varicosas de pierna	Trastorno lipídico	Obesidad	105	0,7	(0,5-0,8)
	Flebitis / tromboflebitis	Obesidad	Venas varicosas de pierna	59	0,3	(0,2-0,4)	Hipertensión complicada	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	66	0,4	(0,3-0,5)
	Enfermedad del corazón, otros	Desorden depresivo	Trastorno de ansiedad / estado de ansiedad	46	0,2	(0,2-0,3)	Infarto agudo del miocardio	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	60	0,4	(0,3-0,5)
45-64 n=154.049	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	Obesidad	91	11,5	(11,2-11,7)	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	Diabetes no insulino-dependiente	863	11,6	(11,4-11,8)
	Venas varicosas de pierna	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	38	4,7	(4,6-4,9)	Otra enfermedad del corazón	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	228	3,1	(2,9-3,2)
	Enfermedad del corazón, otros	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	11	1,4	(1,3-1,4)	Cardiopatía isquémica sin angina	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	174	2,3	(2,2-2,5)
	Enfermedad valvular cardíaca NOS	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	578	0,7	(0,7-0,8)	Infarto agudo del miocardio	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	136	1,8	(1,7-1,9)
	Accidente cerebrovascular / accidente cerebrovascular	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	500	0,6	(0,6-0,7)	Aterosclerosis / PVD	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	128	1,7	(1,6-1,8)

TABLAS

65-79 n=168.340	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	Obesidad	15	16,2	(15,9-16,4)	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	Diabetes no insulino-dependiente	116	15,4	(15,2-15,7)
	Venas varicosas de pierna	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	94	10,0	(9,8-10,2)	Enfermedad del corazón, otros	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	439	5,9	(5,7-6,0)
	Enfermedad del corazón, otros	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	43	4,6	(4,5-4,7)	Cardiopatía isquémica sin angina	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	435	4,5	(4,3-4,6)
	Enfermedad valvular cardíaca NOS	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	25	2,7	(2,6-2,8)	Aterosclerosis / PVD	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	2675	3,6	(3,4-3,7)
	Fibrilación / aleteo auricular	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	25	2,7	(2,6-2,8)	Accidente cerebrovascular	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	256	3,4	(3,3-3,5)
80+ n=80.967	Hipertensión, sin complicaciones	Trastorno lipídico	Diabetes no insulino-dependiente	68	12,9	(12,6-13,2)	Hipertensión, sin complicaciones	Hipertrofia prostática benigna	Trastorno lipídico	3658	12,9	(12,5-13,3)
	Venas varicosas de pierna	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	44	8,5	(8,2-8,7)	Enfermedad del corazón, otros	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	182	6,4	(6,1-6,7)
	Enfermedad del corazón, otros	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	33	6,2	(6,0-6,4)	Fibrilación / aleteo auricular	Hipertrofia prostática benigna	Hipertensión, sin complicaciones	147	5,2	(4,9-5,4)
	Fibrilación / aleteo auricular	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	29	5,5	(5,3-5,7)	Cardiopatía isquémica sin angina	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	136	4,8	(4,5-5,0)
	Insuficiencia cardíaca	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	28	5,3	(5,1-5,5)	Accidente cerebrovascular	Trastorno lipídico	Hipertensión, sin complicaciones	115	4,1	(3,8-4,3)



TABLAS

**Tabla S3.** Grupos de combinaciones de grupos farmacológicos para la hipertensión arterial y diabetes y adherencia por niveles de control.

Número de drogas	Buen control					Mal control					Valor P
			Adherencia MPR≥80% (%)					Adherencia MPR≥80% (%)			
	n	%	Diabetes	HTA	Diabetes - HTA	n	%	Diabetes	HTA	Diabetes -HTA	
<b>Dos drogas</b>											
<b>1 para la diabetes y 1 para la HTA (43 combinaciones) (n=5.123)</b>	1.803	35,2	39,5	70,9	27,7	3.320	64,8	49,5	67,8	34,8	<0,001 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup>
Biguanidas y IECA (n=1.631)	639	39,2	36,8	78,4	28,3	992	60,8	39,5	77,0	32,1	
Biguanidas y diuréticos (n=646)	283	43,8	33,6	68,6	22,6	363	56,2	38,3	66,1	27,8	
Biguanidas y BRA (n=611)	239	39,1	36,8	75,7	28,0	372	60,9	37,6	66,4	25,0	
Biguanidas y BCC (n=331)	122	36,9	38,5	66,4	26,2	209	63,1	44,0	59,8	27,3	
Sulfonamidas y IECA (n=326)	105	32,2	55,2	71,4	39,0	221	67,8	67,0	77,4	54,3	
Insulinas y IECA (n=257)	42	16,3	50,0	57,1	28,6	215	83,7	69,8	78,1	54,0	
Biguanidas y B bloqueadores (n=203)	69	34,0	43,5	33,3	18,8	134	66,0	44,8	17,9	9,0	
Otras combinaciones (n=1.118)	304	27,2	45,7	65,8	29,3	814	72,8	64,3	62,7	41,4	<0,001 <sup>a</sup>
<b>Tres drogas</b>											
<b>1 para diabetes y 2 para la HTA (98 combinaciones) (N = 6.247)</b>	2.210	35,4	40,7	70,3	29,6	4.037	64,6	50,9	69,5	36,9	<0,001 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup>
Biguanidas, diuréticos y IECA	725	41,7	35,3	73,1	27,6	1.012	58,3	40,9	68,4	30,7	

TABLAS

(n=1.737)											
Biguanidas, diuréticos y BRA (n=1.050)	401	38,2	39,4	68,6	28,9	649	61,8	39,4	67,8	29,0	
Sulfonamidas, diuréticos y IECA (n=353)	131	31,7	59,5	71,0	41,2	222	62,9	63,1	69,8	45,0	
Biguanidas, BCC y IECA (n=318)	120	37,7	42,5	89,2	39,2	198	62,3	50,0	81,8	42,4	
Insulinas, diuréticos y IECA (n=301)	63	20,9	69,8	73,0	52,4	238	79,1	72,3	71,4	52,1	
Sulfonamidas, diuréticos y BRA (n=253)	70	27,7	45,7	67,1	25,7	183	72,3	69,4	70,5	48,1	
Biguanidas, diuréticos y B bloqueador (n=235)	105	44,7	40,0	56,2	23,8	130	55,3	36,9	64,6	23,8	
Otras combinaciones (n=2.000)	595	29,8	40,2	66,7	27,1	1.405	70,3	56,9	69,4	40,2	<0,001 <sup>a</sup>
<b>2 para diabetes y 1 para la HTA (82 combinaciones) (n=3.041)</b>	680	22,4	62,4	67,6	43,5	2.361	77,6	70,0	71,0	51,0	0,001 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup>
Biguanidas, sulfonamidas y IECA (n=843)	207	24,6	61,4	79,7	50,7	636	75,4	72,3	79,1	58,8	<0,001 <sup>b</sup>
Insulinas, biguanidas y IECA (n=348)	52	14,9	67,3	63,5	44,2	296	85,1	64,9	79,1	52,4	
Biguanidas, sulfonamidas y BRA (n=288)	65	22,6	61,5	69,2	44,6	223	77,4	74,0	68,2	53,8	
Biguanidas, sulfonamidas y diuréticos (n=211)	47	22,3	68,1	61,7	46,8	164	77,7	72,6	67,1	47,0	
Biguanida, sulfonamidas y BCC (n=157)	37	23,6	67,6	73,0	45,9	120	76,4	79,2	55,8	43,3	
Insulinas, biguanidas y BRA (n=150)	17	11,3	58,8	82,4	52,9	133	88,7	66,2	76,7	51,1	
Insulinas, biguanidas y diuréticos	19	18,4	78,9	57,9	42,1	84	81,6	67,9	64,3	44,0	

TABLAS

(n =103)											
Otras combinaciones (n=941)	236	25,1	59,3	57,6	35,2	705	74,9	67,7	64,5	45,4	
<b>4 drogas</b>											
<b>1 para diabetes y 3 para la HTA (114 combinaciones) (n=3.796)</b>	1.280	33,7	44,8	74,5	35,9	2.516	66,3	55,5	76,9	44,1	<0,001 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup>
Biguanidas, diuréticos, BCC y IECA (n=704)	282	40,1	41,1	78,4	34,4	422	59,9	48,1	78,0	39,3	
Biguanidas, diuréticos, BCC y BRA (n=514)	194	37,7	40,2	76,8	34,0	320	62,3	44,7	80,0	38,1	
Biguanidas, diuréticos, B bloqueadores y IECA (n=446)	194	43,5	41,8	66,0	28,9	252	56,5	47,2	70,6	33,7	
Biguanidas, diuréticos, B bloqueadores y BRA (n=282)	109	38,7	32,1	67,0	24,8	173	61,3	41,6	67,6	30,1	
Sulfonamidas, diuréticos, BCC y IECA (n=156)	48	30,8	58,3	83,3	50,0	108	69,2	60,2	77,8	46,3	
Insulinas, diuréticos, BCC y BRA (n=155)	19	12,3	47,4	78,9	42,1	136	87,7	81,6	82,4	69,1	
Insulinas, diuréticos, BCC y IECA (n=154)	27	17,5	74,1	85,2	70,4	127	82,5	73,2	85,8	63,0	
Otras combinaciones (n=1.385)	407	29,4	50,9	74,9	39,8	978	70,6	60,4	76,6	47,1	
<b>2 para diabetes y 2 para la HTA (167 combinaciones) (n=4.272)</b>	964	22,6	63,3	70,1	47,7	3.308	77,4	69,9	73,3	51,2	0,056 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup>
Biguanidas, sulfonamidas , diuréticos y IECA (n=919)	238	25,9	66,8	73,9	50,8	681	74,1	73,1	69,8	53,9	
Biguanidas, sulfonamidas,	126	23,0	66,7	71,4	50,0	422	77,0	71,8	68,5	49,3	

TABLAS

diuréticos y BRA (n=548)											
Insulinas, biguanidas, diuréticos y IECA (n=380)	62	16,3	54,8	75,8	40,3	318	83,7	69,2	77,4	57,2	
Insulinas, biguanidas, diuréticos y BRA (n=318)	38	11,9	57,9	63,2	34,2	280	88,1	75,0	67,9	52,5	
Biguanidas, sulfonamidas, BCC y IECA (n = 176)	49	27,8	71,4	91,8	67,3	127	72,2	71,7	85,8	61,4	
Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos y B bloqueadores (n=116)	31	26,7	61,3	61,3	35,5	85	73,3	80,0	49,4	42,4	
Biguanidas, sulfonamidas, BCC y BRA (n=111)	25	22,5	48,0	72,0	36,0	86	77,5	69,8	73,3	57,0	
Otras combinaciones (n=1.704)	395	23,2	62,0	72,9	46,8	1.309	76,8	65,9	69,1	47,9	
<b>3 para diabetes y 1 para la HTA (60 combinaciones) (n=511)</b>	422	17,4	77,5	74,2	57,3	89	82,6	80,1	72,3	57,1	0,973 <sup>a</sup> 0,297 <sup>b</sup>
Biguanida , sulfonamida , DPP-4 y IECA (n=67)	10	14,9	80,0	80,0	60,0	57	85,1	86,0	86,0	71,9	
Otras combinaciones (n=244)	54	22,1	74,1	66,7	50,0	190	77,9	80,5	61,6	47,9	
<b>1 para diabetes y &gt; 3 para la HTA (138 combinaciones) (n=1.138)</b>	388	34,1	49,7	79,6	41,0	750	65,9	60,0	83,9	52,0	<0,001 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup>
Biguanidas, diuréticos, B bloqueadores, BCC, BRA (n=160)	72	45,0	48,6	72,2	34,7	88	55,0	56,8	85,2	51,1	
Biguanidas, diuréticos, B bloqueadores, BCC y IECA (n=151)	62	41,1	40,3	79,0	30,6	89	58,9	47,2	86,5	42,7	
Biguanidas, antiadrenérgicos, diuréticos, BCC y BRA (n=64)	29	45,3	41,4	82,8	41,4	35	54,7	48,6	91,4	45,7	
Biguanidas, antiadrenérgicos,	19	33,9	36,8	57,9	26,3	37	66,1	54,1	94,6	54,1	

TABLAS

diuréticos, BCC y IECA (n=56)											
Insulinas, diuréticos, B bloqueadores , BCC y BRA (n=56)	10	17,9	60,0	90,0	60,0	46	82,1	89,1	80,4	69,6	
Otras combinaciones (n=556)	164	29,5	57,9	86,0	50,0	392	70,5	62,0	82,4	53,3	
<b>2 para diabetes y 3 para la HTA (138 combinaciones) (n=2.916)</b>	647	22,2	67,1	77,1	53,6	2.269	77,8	72,4	77,1	58,1	<0,001 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup>
Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos, BCC y IECA (n=416)	124	29,8	66,9	83,9	56,5	292	70,2	76,7	82,2	64,7	
Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos, BCC y BRA (n=316)	75	23,7	61,3	80,0	52,0	241	76,3	75,5	83,8	66,0	
Insulinas, biguanidas, diuréticos, BCC y BRA (n=269)	34	12,6	79,4	79,4	61,8	235	87,4	71,9	79,6	60,0	
Insulinas, biguanidas, diuréticos , BCCs y IECA (n=231)	40	17,3	57,5	92,5	55,0	191	82,7	71,7	82,2	61,8	
Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos, B bloqueadores y IECA (n=226)	63	27,9	77,8	65,1	49,2	163	72,1	72,4	69,3	53,4	
Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos, B bloqueadores y BRA (n=167)	38	22,8	52,6	60,5	51,9	129	77,2	75,2	66,7	51,9	
Insulinas, biguanidas , diuréticos, B bloqueadores y BRA (n= 28)	16	12,5	93,8	81,3	81,3	112	87,5	77,7	74,1	60,7	
Otras combinaciones (n=1.163)	257	22,1	66,5	75,2	53,3	906	77,9	69,4	75,2	54,0	
<b>2 para diabetes y &gt; 3 para la HTA (159 combinaciones) (n=999)</b>	204	20,4	66,2	80,4	55,4	795	79,6	72,5	85,7	63,5	0,033 <sup>a</sup> 0,001 <sup>b</sup>
Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos, B bloqueadores, BCC y IECA (n=98)	29	29,6	75,9	86,2	65,5	69	70,4	72,5	84,1	63,8	

TABLAS

Insulinas, biguanidas, diuréticos, B bloqueadores, BCC y BRA (n=95)	8	8,4	50,0	87,5	50,0	87	91,6	78,2	79,3	63,2	
Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos, B bloqueadores, BCC y BRA (n=92)	21	22,8	90,5	81,0	71,4	71	77,2	78,9	80,3	64,8	
Insulinas, biguanidas, diuréticos, B bloqueadores, BCC y IECA (n=77)	9	11,7	55,6	44,4	33,3	68	88,3	60,3	85,3	51,5	
Otras combinaciones (n=525)	120	22,9	60,8	80,8	50,8	405	77,1	70,6	87,4	63,2	
<b>&gt; 2 para diabetes (482 combinaciones) (n=2.124)</b>	394	18,5	76,9	77,7	60,7	1.730	81,5	81,9	76,1	63,3	0,329 <sup>a</sup> 0,003 <sup>b</sup>
Biguanida, sulfonamida, Inhibidores DPP-4, diuréticos y BRA (n=71)	21	29,6	71,4	57,1	38,1	50	70,4	80,0	70,0	58,0	
Biguanida, sulfonamida, Inhibidores DPP-4 y IECA (n=67)	10	14,9	80,0	80,0	60,0	57	85,1	86,0	86,0	71,9	
Biguanida, sulfonamida, Inhibidores DPP-4, diuréticos y IECA (n=62)	16	25,8	68,8	87,5	62,5	46	74,2	87,0	80,4	69,6	
Insulina, biguanidas, sulfonamida, diuréticos y IECA (n=61)	4	6,6	100	100	100,0	57	93,4	77,2	78,9	59,6	
Otras combinaciones (n=1.686)	322	19,1	76,1	78,0	60,2	1.364	80,9	81,5	75,1	62,5	

Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial, MPR: *Medication Possession Ratio*, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, BRA: bloqueadores del receptor de angiotensina II, BCC: bloqueadores de los canales de calcio, DPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. Buen criterio de control: determinación de la presión arterial <140/90 mmHg y una hemoglobina glicada ≤ 7%.

Valor de P<sup>a</sup> que compara MPR>80% en DM y HTA entre buen control y mal control. Valor de P<sup>b</sup> comparando buen control y mal control.

TABLAS

**Tabla S4.** Combinaciones de principios activos para la hipertensión y diabetes por número de drogas y niveles de control.

Número y combinaciones de drogas	Buen control					Mal control					Valor P
			Adherencia MPR≥80% (%)					Adherencia MPR≥80% (%)			
	n	%	Diabetes	HTA	Diabetes - HTA	n	%	Diabetes	HTA	Diabetes - HTA	
<b>Dos drogas</b>											
<b>Biguanidas y IECA (17 combinaciones) (n=1.631)</b>	639	39,2	36,8	78,4	28,3	992	60,8	39,5	77,0	32,1	0,110 <sup>a</sup> 0,261 <sup>b</sup>
Metformina y enalapril (n=1.327)	517	39,0	36,8	77,2	28,0	810	61,0	40,5	75,9	32,6	
Metformina y lisinopril (n=143)	52	36,4	38,5	84,6	32,7	91	63,6	35,2	79,1	30,8	
Metformina y ramipril (n=86)	43	50,0	25,6	81,4	16,3	43	50,0	39,5	83,7	32,6	
Otras combinaciones (n=40)	12	38,8	83,3	83,3	66,7	28	61,2	28,6	92,9	25,0	
<b>Biguanidas y diuréticos (23 combinaciones) (n=646)</b>	283	43,8	33,6	68,6	22,6	363	56,2	38,3	66,1	27,8	0,132 <sup>a</sup> 0,862 <sup>b</sup>
Metformina e hidroclorotiazida (n=326)	141	43,3	33,3	90,1	29,8	185	56,7	37,3	81,6	34,1	
Metformina e hidroclorotiazida y amilorida (n=70)	27	38,6	33,3	81,5	29,6	43	61,4	39,5	65,1	30,2	
Metformina e indapamida (n=59)	25	42,4	32,0	20,0	0,0	34	57,6	41,2	26,5	14,7	
Metformina y furosemida (n=50)	26	47,3	30,8	53,8	15,4	29	52,7	48,3	55,2	31,0	

TABLAS

Otras combinaciones (n=91)	44	48,4	31,8	59,1	22,7	47	51,6	34,0	76,6	23,4	
<b>Tres drogas</b>											
<b>1 para diabetes y 2 para la HTA</b>											
<b>Biguanidas y diuréticos y IECA (72 combinaciones) (n=1.737)</b>	725	41,7	35,3	73,1	27,6	1.012	58,3	40,9	68,4	30,7	0,156 <sup>a</sup> 0,907 <sup>b</sup>
Metformina e hidroclorotiazida y enalapril (n=1.120)	463	41,3	35,6	72,6	28,5	657	58,7	39,1	68,0	30,0	
Metformina e hidroclorotiazida y lisinopril (n=184)	75	40,8	34,7	66,7	22,7	109	59,2	39,4	56,9	25,7	
Metformina , furosemida y enalapril (n=66)	31	47,0	54,8	83,9	45,2	35	53,0	57,1	74,3	42,9	
Metformina e indapamida y enalapril (n=50)	22	44,0	13,6	68,2	9,1	28	56,0	35,7	82,1	25,0	
Otras combinaciones (n=268)	111	41,4	30,6	82,0	26,1	157	58,6	47,8	74,5	37,6	
<b>Biguanidas, diuréticos y BRA (91 combinaciones) (n= 1.050)</b>	649	38,2	39,4	68,6	28,9	401	61,8	39,4	67,8	29,0	0,989 <sup>a</sup> 0,005 <sup>b</sup>
Metformina e hidroclorotiazida y losartán (n=267)	87	32,6	35,6	66,7	26,4	180	67,4	46,1	65,0	31,1	
Metformina e hidroclorotiazida y valsartán (n=183)	63	34,4	41,3	61,9	23,8	120	65,6	30,8	69,2	24,2	
Metformina e hidroclorotiazida e irbesartán (n=115)	46	40,0	37,0	67,4	28,3	69	60,0	44,9	59,4	27,5	
Metformina e hidroclorotiazida y candesartán (n=99)	50	50,5	46,0	64,0	38,0	49	49,5	40,8	77,6	36,7	



TABLAS

Metformina e hidroclorotiazida y telmisartán (n=94)	47	50,0	36,2	63,8	23,4	47	50,0	38,3	61,7	25,5	
Otras combinaciones (n=292)	108	37,0	40,7	78,7	32,4	184	63,0	36,4	71,7	29,3	
<b>2 para diabetes y 1 para la HTA</b>											
<b>Biguanidas, sulfonamidas y IECA (44 combinaciones) (n=843)</b>	207	24,6	61,4	79,7	50,7	636	75,4	72,3	79,1	58,5	0,041 <sup>a</sup> 0,327 <sup>b</sup>
Metformina, glibenclamida y enalapril (n=324)	78	24,1	61,5	79,5	48,7	246	75,9	75,6	76,8	60,2	
Metformina, gliclazida y enalapril (n=285)	81	28,4	58,0	77,8	51,9	204	71,6	67,2	81,4	54,9	
Otras combinaciones (n=134)	30	22,4	66,7	83,3	50,0	104	77,6	76,0	78,8	63,5	
<b>Cuatro drogas</b>											
<b>1 para diabetes y 3 para la HTA</b>											
<b>Biguanida, diuréticos, BCC y IECA (132 combinaciones) (n=704)</b>	422	40,1	41,1	78,4	34,4	282	59,9	48,1	78,0	39,3	0,184 <sup>a</sup> 0,981 <sup>b</sup>
Metformina e hidroclorotiazida , amlodipino y enalapril (n=306)	123	40,2	42,3	80,5	38,2	183	59,8	49,7	78,7	42,1	
Metformina e hidroclorotiazida , amlodipino y lisinopril (n=56)	23	41,1	34,8	73,9	30,4	33	58,9	51,5	75,8	42,4	
Otras combinaciones (n=275)	110	40,0	38,2	79,1	31,8	165	60,0	44,2	77,0	33,9	
<b>Biguanidas, diuréticos, BCC y BRA (132 combinaciones) (n=514)</b>	194	37,7	40,2	76,8	34,0	320	62,3	44,7	80,0	34,0	0,349 <sup>a</sup> 0,556 <sup>b</sup>

TABLAS

Metformina e hidroclorotiazida , amlodipino y losartán (n=74)	21	28,4	47,6	81,0	42,9	53	71,6	41,5	71,7	34,0	
Metformina e hidroclorotiazida , amlodipino y valsartán (n=65)	27	41,5	29,6	70,4	18,5	38	58,5	34,2	84,2	34,2	
Otras combinaciones (n=308)	122	39,6	41,8	78,7	39,9	186	60,4	46,2	81,7	39,2	
<b>2 para diabetes y 2 para la HTA</b>											
<b>Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos y IECA (116 combinaciones) (n=919)</b>	238	25,9	66,8	73,9	50,8	681	74,1	73,1	69,8	53,9	0,417 <sup>a</sup> 0,129 <sup>b</sup>
Metformina, glibenclamida e hidroclorotiazida y enalapril (n=270)	67	24,8	68,7	77,6	55,2	203	24,8	71,9	68,5	54,2	
Metformina, gliclazida e hidroclorotiazida y enalapril (n=250)	79	31,6	60,8	69,6	41,8	171	68,4	71,9	68,4	52,6	
Metformina, glimepirida e hidroclorotiazida y enalapril (n=50)	15	30,0	93,3	73,3	73,3	35	70,0	91,4	65,7	62,9	
Otras combinaciones (n=290)	67	23,1	65,7	74,6	49,3	223	76,9	73,5	74,9	56,1	
<b>Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos y BRA (134 combinaciones) (n=548)</b>	126	23,0	66,7	71,4	50,0	422	77,0	71,8	68,5	49,3	0,889 <sup>a</sup> 0,977 <sup>b</sup>
Metformina, glibenclamida e hidroclorotiazida y losartán (n=67)	14	20,9	71,4	71,4	57,1	53	79,1	84,9	71,7	58,5	
Metformina, gliclazida e	14	25,0	71,4	64,3	50,0	42	75,0	69,0	57,1	35,7	

TABLAS

hidroclorotiazida y valsartán (n=56)											
Metformina, glibenclamida e hidroclorotiazida y valsartán (n=50)	13	26,0	69,2	69,2	38,5	37	74,0	62,2	75,7	45,9	
Otras combinaciones (n=295)	67	22,7	65,7	73,1	50,7	228	77,3	73,7	71,1	53,1	
<b>Cinco drogas</b>											
<b>Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos, BCC y IECA (140 combinaciones) (n=416)</b>	124	29,8	66,9	83,9	56,5	292	70,2	76,7	82,2	64,7	0,111 <sup>a</sup> 0,822 <sup>b</sup>
Metformina, glibenclamida e hidroclorotiazida, amlodipino y enalapril (n=93)	27	29,0	51,9	85,2	44,4	66	71,0	78,8	83,3	63,6	
Metformina, gliclazida e hidroclorotiazida, Amlodipino y enalapril (n=65)	20	30,8	70,0	80,0	50,0	45	69,2	73,3	77,8	57,8	
Otras combinaciones (n=207)	63	30,4	69,8	85,7	63,5	144	69,6	75,7	82,6	65,3	
<b>Biguanidas, diuréticos, B bloqueadores, BCC y BRA (111 combinaciones) (n=160)</b>	72	45,0	48,6	72,2	34,7	88	55,0	56,8	85,2	51,1	0,037 <sup>a</sup> 0,589 <sup>b</sup>
Otras combinaciones (n=128)	70	45,3	50,0	72,4	36,2	58	54,7	55,7	84,3	50,0	

Abreviaturas: MPR: *Medication Possession Ratio*, HTA: hipertensión arterial, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, BRA: bloqueadores del receptor de angiotensina II, BCC: bloqueadores de los canales de calcio, DPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Buen criterio de control: determinación de la presión arterial <140/90 mmHg y una hemoglobina glicada ≤ 7%.

Valor de P<sup>a</sup> que compara MPR > 80% en HTA y diabetes entre buen control y mal control. Valor de P<sup>b</sup> comparando buen control y mal control.

TABLAS

**Tabla S5.** Combinaciones de grupos farmacológicos más prevalentes, Odds ratio de buen control por número de grupos farmacológicos para hipertensión arterial y diabetes.

Número de grupos farmacológicos para cada enfermedad	OR	IC 95%		Valor P
<b>1 para diabetes y 1 para la HTA (n=5.123)</b>				
Biguanidas y IECA (n=1.631)	1,00			<0,001
Biguanidas y diuréticos (n=646)	1,18	0,97	1,43	
Biguanidas y BRA (n=611)	0,98	0,81	1,20	
Biguanidas y BCC (n=331)	0,88	0,68	1,13	
Sulfonamidas y IECA (n=326)	0,77	0,59	1,00	
Insulinas y IECA (n=257)	0,29	0,20	0,41	
Biguanidas y B bloqueadores (n=203)	0,77	0,56	1,06	
Otras combinaciones (n=1.118)	0,57	0,48	0,68	
<b>1 para diabetes y 2 para la HTA (n=6.247)</b>				
Biguanidas, diuréticos y IECA (n=1.737)	1,00			<0,001
Biguanidas, diuréticos y BRA (n=1.050)	0,86	0,73	1,01	
Sulfonamidas, diuréticos y IECA (n=353)	0,87	0,67	1,09	
Biguanidas, BCC y IECA (n=318)	0,86	0,67	1,11	
Insulinas, diuréticos y IECA (n=301)	0,37	0,27	0,50	
Sulfonamidas, diuréticos y BRA (n=253)	0,57	0,42	0,76	
Biguanidas, diuréticos y B bloqueador (n=235)	1,13	0,85	1,50	
Otras combinaciones (n=2.000)	0,57	0,50	0,66	
<b>1 para diabetes y 3 para la HTA (n=3.796)</b>				
Biguanidas, diuréticos, BCC y IECA (n=704)	1,00			<0,001
Biguanidas, diuréticos, BCC y BRA (n=514)	0,89	0,70	1,13	
Biguanidas, diuréticos, B bloqueadores y IECA (n=446)	1,11	0,87	1,42	
Biguanidas, diuréticos, B bloqueadores y BRA (n=282)	0,92	0,69	1,23	
Sulfonamidas, diuréticos, BCC y IECA (n=156)	0,68	0,46	0,99	
Insulinas, diuréticos, BCC y BRA (n=155)	0,21	0,12	0,35	
Insulinas, diuréticos, BCC y IECA (n=154)	0,31	0,20	0,48	
Otras combinaciones (n=1.385)	0,59	0,49	0,72	
<b>1 para diabetes y &gt; 3 para la HTA (n=1.138)</b>				
Biguanidas, diuréticos, B bloqueadores, BCC y BRA (n=160)	1,00			<0,001
Biguanidas, diuréticos, B bloqueadores, BCC y IECA (n=151)	0,80	0,50	1,27	
Biguanidas, antiadrenérgicos, diuréticos, BCC y BRA (n=64)	1,06	0,58	1,95	
Biguanidas, antiadrenérgicos, diuréticos, BCC y IECA (n=56)	0,65	0,34	1,27	
Otras combinaciones (n=556)	0,52	0,35	0,76	
<b>2 para diabetes y 1 para la HTA (n=3.041)</b>				
Biguanidas, sulfonamidas y IECA (n=843)	1,00			<0,001
Insulinas, biguanidas y IECA (n=348)	0,51	0,36	0,72	
Biguanidas, sulfonamidas y BRA (n=288)	0,89	0,64	1,23	

## TABLAS

Biguanidas, sulfonamidas y diuréticos (n=211)	0,87	0,60	1,27	
Biguanidas, sulfonamidas y BCC (n=157)	0,88	0,58	1,32	
Insulinas, biguanidas y BRA (n=150)	0,38	0,22	0,66	
Insulinas, biguanidas y diuréticos (n=103)	0,66	0,39	1,13	
Otras combinaciones (n=941)	0,97	0,78	1,22	
<b>2 para diabetes y 2 para la HTA (n=4.272)</b>				
Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos y IECA (n=919)	1,00			<0,001
Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos y BRA (n=548)	0,87	0,67	1,12	
Insulinas, biguanidas, diuréticos y IECA (n=380)	0,55	0,40	0,75	
Insulinas, biguanidas, diuréticos y BRA (n=318)	0,37	0,26	0,54	
Biguanidas, sulfonamidas, BCC y IECA (n=176)	1,10	0,76	1,59	
Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos y B bloqueadores (n=116)	1,12	0,72	1,74	
Biguanidas, sulfonamidas, BCC y BRA (n=111)	0,78	0,48	1,25	
Otras combinaciones (n=1.704)	0,84	0,69	1,01	
<b>2 para diabetes , 3 para la HTA (n=2.916)</b>				
Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos, BCC y IECA (n=416)	1,00			<0,001
Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos, BCC y BRA (n=316)	0,73	0,52	1,03	
Insulinas, biguanidas, diuréticos, BCC y BRA (n=269)	0,31	0,20	0,48	
Insulinas, biguanidas, diuréticos, BCC y IECA (n=231)	0,49	0,33	0,74	
Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos, B bloqueadores y IECA (n=226)	0,88	0,61	1,27	
Biguanidas, sulfonamida, diurético, Bbloqueadores y BRA(n= 167)	0,70	0,45	1,07	
Otras combinaciones (n=1.163)	0,64	0,49	0,83	
<b>2 para diabetes y&gt; 3 para la HTA (n=999)</b>				
Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos, B bloqueadores, BCC y IECA (n=98)	1,00			0,002
Insulinas, biguanida, diurético, B bloqueadores, BCC y BRA(n=95)	0,21	0,09	0,49	
Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos, B bloqueadores, BCC y BRA (n=92)	0,71	0,36	1,39	
Insulinas, biguanidas, diuréticos, B bloqueadores, BCC y IECA (n=77)	0,29	0,13	0,67	
Otras combinaciones (n=525)	0,67	0,41	1,10	
<b>&gt; 2 para diabetes (n=2.124)</b>				
Biguanida, sulfonamida, Inhibidores DPP-4, diuréticos y BRA(n=71)	1,00			0,003
Biguanida, sulfonamida, Inhibidores DPP-4 y IECA (n=67)	0,39	0,16	0,91	
Biguanida, sulfonamida, Inhibidores DPP-4, diuréticos y IECA (n=62)	0,81	0,37	1,78	
Insulina, biguanida, sulfonamida, diuréticos y IECA (n=61)	0,16	0,05	0,51	
Otras combinaciones (n=1.686)	0,58	0,34	0,99	

Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, BRA: bloqueadores del receptor de angiotensina II, BCC: bloqueadores de los canales de calcio, DPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Buen criterio de control: determinación de la presión arterial <140/90 mmHg y una hemoglobina glicada ≤ 7%. Todos los modelos están ajustados por edad, sexo, Índice de Charlson, adherencia, número de visitas, relación de filtrado glomerular, índice de masa corporal y tabaco.

TABLAS

**Tabla S6.** Principios activos más prevalentes de las combinaciones de drogas, Odds ratio por número de drogas para la hipertensión y diabetes.

Número de grupos farmacológicos para cada enfermedad	OR	IC 95%		Valor P
<b>1 para diabetes y 1 para la HTA</b>				
<b>Biguanidas y IECA (17 combinaciones) (n=1.631)</b>				
Metformina y enalapril (n=1.327)	1,00			0,362
Metformina y lisinopril (n=143)	0,89	0,62	1,29	
Metformina y ramipril (n=86)	1,46	0,93	2,29	
Otras combinaciones (n=40)	0,64	0,31	1,29	
<b>Biguanidas y diuréticos (23 combinaciones) (n=646)</b>				
Metformina e hidroclorotiazida (n=326)	1,00			0,950
Metformina e hidroclorotiazida y amilorida (n=70)	0,83	0,48	1,43	
Metformina e indapamida (n=59)	0,86	0,48	1,54	
Metformina y furosemida (n=55)	1,06	0,58	1,96	
Otras combinaciones (n=91)	1,11	0,68	1,80	
<b>1 para diabetes y 2 para la HTA</b>				
<b>Biguanidas y Diuréticos y IECA (72 combinaciones) (n=1.737)</b>				
Metformina e hidroclorotiazida y enalapril (n=1,120)	1,00			0,883
Metformina e hidroclorotiazida y lisinopril (n=184)	0,93	0,67	1,30	
Metformina y furosemida y enalapril (n=66)	1,31	0,77	2,22	
Metformina e indapamida y enalapril (n=50)	1,13	0,62	2,05	
Otras combinaciones (n=268)	1,03	0,78	1,37	
<b>1 para diabetes y 2 para la HTA</b>				
<b>Biguanidas, diuréticos y BRA (91 combinaciones) (n=1.050)</b>				
Metformina e hidroclorotiazida y losartán (n=267)	1,00			0,014
Metformina e hidroclorotiazida y valsartán (n=183)	1,08	0,72	1,61	
Metformina e hidroclorotiazida e irbesartán (n=115)	1,38	0,87	2,19	
Metformina e hidroclorotiazida y candesartán (n=99)	1,98	1,22	3,20	
Metformina e hidroclorotiazida y telmisartán (n=94)	2,03	1,24	3,31	
Otras combinaciones (n=292)	1,18	0,83	1,70	
<b>1 para diabetes y 3 para la HTA</b>				
<b>Biguanida,diuréticos, BCC y IECA (132 combinaciones) (n=704)</b>				
Metformina e hidroclorotiazida, amlodipino y enalapril (n=306)	1,00			0,989
Metformina e hidroclorotiazida, amlodipino y lisinopril (n=56)	0,95	0,52	1,74	
Otras combinaciones (n=275)	0,96	0,68	1,37	
<b>Biguanida,diuréticos, BCC y BRA (132 combinaciones) (n= 514)</b>				
Metformina e hidroclorotiazida, amlodipino y losartán (n=74)	1,00			0,594
Metformina e hidroclorotiazida, amlodipino y valsartán (n=65)	1,87	0,89	3,93	
Otras combinaciones (n=308)	1,65	0,92	2,93	
<b>1 para diabetes y &gt; 3 para la HTA</b>				
<b>Biguanidas, diuréticos, B bloqueadores, BCC y BRA (n =160 )</b>				
Metformina e hidroclorotiazida, bisoprolol, amlodipino y valsartán (n=10)	1,00			0,865

TABLAS

Otras combinaciones (n = 128 )	0,63	0,14	2,93	
<b>2 para diabetes y 1 para la HTA</b>				
<b>Biguanidas, sulfonamidas y IECA (44 combinaciones) (n=843)</b>				
Metformina, glibenclamida y enalapril (n=324)	1,00			0,331
Metformina, gliclazida y enalapril (n=285)	1,25	0,86	1,83	
Otras combinaciones (n=134)	0,98	0,59	1,61	
<b>2 para diabetes y 2 para la HTA</b>				
<b>Biguanidas, sulfonamidas , diuréticos y IECA (116 combinaciones) (919)</b>				
Metformina, glibenclamida, hidroclorotiazida y enalapril (n=270)	1,00			0 ,060
Metformina, gliclazida, hidroclorotiazida y enalapril (n=250)	1,40	0,94	2,07	
Metformina, glimepirida, hidroclorotiazida y enalapril (n=50)	1,39	0,70	2,75	
Otras combinaciones (n=290)	0,84	0,56	1,25	
<b>2 para diabetes y 2 para la HTA</b>				
<b>Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos y BRA (134 combinaciones) (n=548)</b>				
Metformina, glibenclamida, hidroclorotiazida y losartán (n=67)	1,00			0,959
Metformina, gliclazida, hidroclorotiazida y valsartán (n=56)	1,14	0,48	2,71	
Metformina, glibenclamida, hidroclorotiazida y valsartán (n=50)	1,30	0,53	3,17	
Otras combinaciones (n=295)	1,06	0,54	2,07	
<b>2 para diabetes y 3 para la HTA</b>				
<b>Biguanidas, sulfonamidas, diuréticos , BCC y IECA (140 combinaciones) (n=416)</b>				
Metformina, glibenclamida, hidroclorotiazida, amlodipino y enalapril (n=93)	1,00			0,543
Metformina, gliclazida, hidroclorotiazida, amlodipino y enalapril (n=65)	1,04	0,51	2,11	
Otras combinaciones (n=207)	1,07	0,61	1,88	

Abreviaturas: OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, HTA: hipertensión arterial, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, BRA: bloqueadores del receptor de angiotensina II, BCC: bloqueadores de los canales de calcio.

Todos los modelos están ajustados por edad, sexo, Índice de Charlson, adherencia, visitas, filtrado glomerular, IMC, tabaco, riesgo cardiovascular, triglicéridos, Colesterol total.

TABLAS

**Tabla S7.** Grupos de combinaciones de grupos farmacológicos para la hipertensión e hipercolesterolemia y adherencia por niveles de control.

Cantidad de drogas	Buen control					Mal control					Valor P
			Adherencia MPR≥80% (%)					Adherencia MPR ≥80% (%)			
	n	%	HTA	HCT	HTA-HCT	n	%	HTA	HCT	HTA-HCT	
<b>Dos drogas</b>											
<b>1 para HTA y 1 para hipercolesterolemia (23 combinaciones) (n=6.114)</b>	2.761	45,2	71,7	22,2	15,8	3.353	54,8	73,5	17,7	13,1	0,003 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup>
IECA y HMG CoA reductasa (n=2.420)	1.128	46,6	75,7	20,7	15,6	1292	53,4	79,2	15,9	13,1	
Diuréticos y HMG CoA reductasa (n=1.407)	607	43,1	79,1	16,6	14,2	800	56,9	77,8	15,6	12,9	
BRA y HMG CoA reductasa (n=867)	391	45,1	77,2	26,6	21,2	476	54,9	84,2	17,2	14,3	
B bloqueadores y HMG CoA reductasa (n=582)	262	45,0	27,1	32,1	8,4	320	55,0	25,6	28,7	10,3	
BCC y HMG CoA reductasa (n=545)	277	50,8	74,7	23,5	17,3	268	49,2	72,0	19,4	13,4	
IECA y fibratos (n=72)	23	31,9	73,9	21,7	21,7	49	68,1	79,6	10,2	10,2	
Antiadrenérgico y HMG CoA reductasa (n=57)	28	49,1	57,1	21,4	14,3	29	50,9	55,2	6,9	6,9	
Otras combinaciones (n=164)	45	27,4	75,6	28,9	24,4	119	72,6	75,6	25,2	20,2	
<b>Tres drogas</b>											



TABLAS

<b>1 para HTA y 2 para HCT (20 combinaciones) (n=155)</b>	79	51,0	63,3	65,8	43,0	76	49,0	77,6	53,9	43,4	0,962 <sup>a</sup> 0,276 <sup>b</sup>
IECA, HMG CoA reductasa y Otros agentes modificadores de lípidos (n=31)	14	45,2	100	71,4	71,4	17	54,8	88,2	52,9	47,1	
<b>2 para HTA y 1 para HCT (48 combinaciones) (n=7.08 )</b>	3.253	45,9	78,1	26,2	20,8	3,83	54,1	78,7	24,1	19,9	0,318 <sup>a</sup> 0,218 <sup>b</sup>
Diuréticos, IECA y HMG CoA reductasa (n=2.649)	1.204	45,5	82,6	20,5	17,8	1,44	54,5	81,0	21,3	18,6	
Diuréticos, BRA y HMG CoA reductasa (n=1.642)	746	45,4	79,1	24,7	20,6	896	54,6	81,6	22,7	19,9	
Diuréticos, B bloqueadores y HMG CoA reductasa (n=530)	259	48,9	63,3	30,9	19,3	271	51,1	63,1	21,8	12,9	
BCC, IECA y HMG CoA reductasa (n=452)	210	46,5	89,0	29,5	28,1	242	53,5	91,7	27,7	27,3	
B bloqueadores, IECA y HMG CoA reductasa (n=421)	211	50,1	58,8	46,0	27,0	210	49,9	66,2	39,0	25,2	
Diuréticos, BCC y HMG CoA reductasa (n=359)	152	42,3	80,9	25,7	21,7	207	57,7	75,8	16,9	13,0	
BCC, BRA y HMG CoA reductasa (n=285)	141	49,5	82,3	29,8	25,5	144	50,5	84,0	30,6	27,8	
Otras combinaciones (n=747)	330	44,2	73,9	30,6	22,7	417	55,8	72,4	30,2	22,5	
<b>4 drogas</b>											
<b>2 para HTA y 2 para HCT (32 combinaciones) (n = 220 )</b>	111	50,5	70,3	61,3	45,9	109	49,5	79,8	56,0	46,8	0,900 <sup>a</sup> 0,926 <sup>b</sup>
Diuréticos, BRA, HMG CoA reductasa y Otros agentes modificadores de lípidos (=34)	18	52,9	72,2	72,2	61,1	16	47,1	87,5	81,3	68,8	
Diuréticos, B bloqueadores, HMG CoA reductasa y Otros agentes	5	41,7	60,0	60,0	40,0	7	58,3	28,6	57,1	28,6	

TABLAS

modificadores de lípidos (n= 12)											
Otras combinaciones (n = 75 )	37	49,3	67,6	67,6	45,9	38	50,7	84,2	50,0	44,7	
<b>3 para HTA y 1 para HCT (56 combinaciones) (n=3.713)</b>	1,829	49,3	79,6	33,7	26,7	1,88	50,7	80,8	29,1	24,5	0,122 <sup>a</sup> 0,308 <sup>b</sup>
Diuréticos,BCC,IECA y HMG CoA reductasa (n=896)	437	48,8	87,4	27,9	25,9	459	51,2	84,1	26,4	23,5	
Diuréticos,BCC, BRA y HMG CoA reductasa (n=726)	335	46,1	85,7	31,0	25,7	319	53,9	87,0	26,9	23,5	
Diuréticos, B bloqueadores, IECA y HMG CoA reductasa (n=675)	352	52,1	70,2	38,6	25,9	323	47,9	74,3	32,2	26,0	
Diuréticos, B bloqueadores, BRA y HMG CoA reductasa (n=562)	296	52,7	74,3	37,2	28,7	266	47,3	76,3	32,3	25,9	
Diuréticos , B bloqueadores,BCC y HMG CoA reductasa (n=124)	67	54,0	62,7	29,9	16,4	57	46,0	80,7	36,8	33,3	
Antiadrenérgico ,Diuréticos, BRA y HMG CoA reductasa (n=109)	49	45,0	93,9	24,5	22,4	60	55,0	81,7	20,0	16,7	
Antiadrenérgico ,diuréticos,IECA y HMG CoA reductasa (n=100)	51	51,0	80,4	21,6	17,6	49	49,0	81,6	26,5	18,4	
Otras combinaciones (n=521)	242	46,4	78,9	42,1	34,3	279	53,6	78,1	30,8	25,4	
<b>3 para HTA y 2 para HCT (35 combinaciones) (n=177)</b>	93	52,5	79,6	75,3	63,4	84	47,5	83,3	66,7	59,5	0,593 <sup>a</sup> 0,472 <sup>b</sup>
Diuréticos , B bloqueadores, IECA, HMG CoA reductasa y Otros agentes modificadores de lípidos (n=33)	18	54,5	83,3	94,4	83,3	15	45,5	53,3	73,3	46,7	
Otras combinaciones (n=62)	28	45,2	82,1	46,4	46,4	34	54,8	82,4	50,0	44,1	
<b>&gt; 3 para HTA y ≥ 1 para HCT (89 combinaciones) (n=1.041)</b>	490	47,1	89,0	41,2	37,3	551	52,9	88,0	37,4	34,5	0,336 <sup>a</sup> 0,239 <sup>b</sup>
Diuréticos , B bloqueadores,BCC, BRA y HMG CoA reductasa (n=252)	121	48,0	87,6	38,0	32,2	131	52,0	89,3	37,4	35,9	
Diuréticos , B bloqueadores,BCC,IECA y HMG CoA reductasa (n=216)	114	52,8	85,1	43,0	36,8	102	47)	85,3	31,4	25,5	

## TABLAS

Antiadrenérgico ,Diuréticos,BCC, BRA y HMG CoA reductasa (n=90)	33	36,7	97,0	36,4	33,3	57	63,3	93,0	43,9	40,4	
Antiadrenérgico ,diuréticos,BCC,IECA y HMG CoA reductasa (n=71)	35	49,3	94,3	37,1	37,1	36	50,7	97,2	33,3	33,3	
Diuréticos,BCC,IECA, BRA y HMG CoA reductasa (n=55)	23	41,8	87,0	34,8	34,8	32	58,2	87,5	25,0	25,0	
Otras combinaciones (n=285)	135	47,4	88,9	44,4	42,2	150	52,6	84,0	46,7	42,7	

A

Abreviaturas: MPR: *Medication Possession Ratio*, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, hipertensión arterial: HTA, hipercolesterolemia: HCT, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, BRA: bloqueadores del receptor de angiotensina II, BCC: bloqueadores de los canales de calcio, HMG CoA reductasa: Inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa.

Buen criterio de control: determinación de la presión arterial <140/90 mmHg, y LDLc: colesterol, lipoproteína de baja densidad <130.

Valor de P<sup>a</sup> que compara MPR > 80% en HTA e HCT entre buen control y mal control.

Valor de P<sup>b</sup> comparando buen control y mal control.

TABLAS

**Tabla S8.** Combinaciones de principios activos para la hipertensión e hipercolesterolemia por número de drogas y niveles de control.

Número y combinaciones de drogas	Buen control					Mal control					Valor P
	n	%	Adherencia MPR≥80% (%)			n	%	Adherencia MPR≥80% (%)			
			HTA	HCT	HTA- HCT			HTA	HCT	HTA- HCT	
<b>Dos drogas</b>											
<b>IECA y HMG CoA reductasa (74 combinaciones) (n=2.420)</b>	1.128	46,5	75,7	20,7	15,6	1.292	53,4	79,2	15,9	13,1	0,077 <sup>a</sup> 0,002 <sup>b</sup>
Enalapril y simvastatina (n=1473)	684	46,4	75,0	9,6	7,5	789	53,6	77,3	8,0	6,7	0,581
Enalapril y atorvastatina (n=245)	132	53,9	75,8	59,1	43,9	113	46,1	83,2	53,1	45,1	0,851
Lisinopril y simvastatina (n=133)	68	51,1	86,8	17,6	16,2	65	48,9	89,2	9,2	7,7	0,133
Enalapril y pravastatina (n=127)	40	31,5	70,0	35,0	27,5	87	68,5	74,7	18,4	13,8	0,062
Enalapril y lovastatina (n=96)	40	41,7	82,5	22,5	17,5	56	58,3	76,8	28,6	19,6	0,791
Otras combinaciones (n=346)	164	47,4	73,8	33,5	23,2	182	52,6	84,1	24,2	20,3	0,522
<b>Diuréticos y HMG CoA reductasa (98 combinaciones) (n=1.407)</b>	607	43,1	79,1	16,6	14,2	800	56,9	77,8	15,6	12,9	0,481 <sup>a</sup> 0,264 <sup>b</sup>
Hidroclorotiazida y simvastatina (n =613)	270	44,0	91,9	8,5	8,5	343	56,0	88,9	9,6	8,5	0,978
Hidroclorotiazida, amilorida y simvastatina (n=141)	63	44,7	82,5	14,3	14,3	78	55,3	79,5	6,4	5,1	0,062
Indapamida y simvastatina (n=83)	42	50,6	42,9	9,5	7,1	41	49,4	36,6	2,4	2,4	0,317
Hidroclorotiazida y atorvastatina (n=68)	33	48,5	97,0	54,5	51,5	35	51,5	85,7	45,7	42,9	0,475
Torasemida y simvastatina (n=51)	17	33,3	0	0	0	34	66,7	2,9	5,9	2,9	0,475
Otras combinaciones (n=451)	182	40,4	71,4	25,8	18,7	269	59,6	77,7	25,3	19,7	0,787

TABLAS

<b>Tres drogas</b>											
<b>2 para HTA y 1 para HCT</b>											
<b>Diuréticos-IECA-HMG CoA reductasa (220 combinaciones) (n=2.649)</b>	1.204	45,5	82,6	20,5	17,8	1.445	54,5	81,0	21,3	18,6	0,576 <sup>a</sup> 0,002 <sup>b</sup>
Hidroclorotiazida, enalapril y simvastatina (n=1.254)	573	45,7	83,2	12,1	15,5	681	54,3	80,3	10,1	8,4	0,062
Hidroclorotiazida,enalapril y atorvastatina (n=182)	81	44,5	86,4	65,4	60,5	101	55,5	81,2	53,5	46,5	0,061
Hidroclorotiazida, lisinopril y simvastatina (n=164)	97	59,1	77,3	8,2	7,2	67	40,9	68,7	16,4	10,4	0,467
Hidroclorotiazida, enalapril y pravastatina (n =127)	46	36,2	82,6	21,7	17,4	81	63,8	81,5	25,9	22,2	0,517
Hidroclorotiazida, enalapril y lovastatina (n=89 )	34	38,2	85,3	20,6	17,6	55	61,8	76,4	29,1	29,1	0,224
Otras combinaciones (n=833)	373	44,8	81,8	25,7	20,9	460	55,2	84,3	29,8	27,0	0,043
<b>Diuréticos, BRA-HMG CoA reductasa (279 combinaciones) (n=1.642)</b>	746	45,4	79,1	24,7	20,6	896	54,6	81,6	22,7	19,9	0,969 <sup>a</sup> 0,105 <sup>b</sup>
Hidroclorotiazida, losartan y simvastatina (n=251)	108	43,0	82,4	9,3	7,4	143	57,1	81,8	8,4	7,0	0,900
Hidroclorotiazida,valsartán y simvastatina (n=215)	91	42,3	78,0	12,1	12,1	124	57,7	80,6	13,7	12,9	0,859
Hidroclorotiazida,candesartan y simvastatina (n=100)	44	44,0	79,5	6,8	4,5	56	56,0	85,7	7,1	7,1	0,587
Hidroclorotiazida, irbesartan y simvastatina (n=85)	41	48,2	78,0	7,3	7,3	44	51,8	84,1	20,5	18,2	0,136
Hidroclorotiazida, telmisartan y simvastatina (n=68)	42	61,8	83,3	23,8	19,0	26	38,2	65,4	0,0	0,0	0,018
Otras combinaciones (n=923)	420	45,5	78,1	35,0	29,0	503	54,5	81,9	32,0	27,8	0,684
<b>Cuatro drogas</b>											
<b>3 para HTA y 1 para HCT</b>											
<b>Diuréticos, BCC, IECA-HMG CoA reductasa (274 combinaciones) (n=896)</b>	437	48,8	87,4	27,9	25,9	459	51,1	84,1	26,4	23,5	0,419 <sup>a</sup> 0,622 <sup>b</sup>
Hidroclorotiazida,amlodipino,enalapril y simvastatina (n=244)	117	48,0	85,5	17,1	17,1	127	52,0	81,1	17,3	16,5	0,907
Otras combinaciones (n=535)	259	48,4	90,0	30,5	28,2	276	51,6	84,8	29,7	25,7	0,521
<b>Diuréticos, BCC, BRA y HMG CoA</b>	335	46,1	85,7	31,0	25,7	391	53,9	87,0	26,9	23,5	0,504 <sup>a</sup>

TABLAS

<b>reductasa (338 combinaciones) (n=726)</b>											0,510 <sup>b</sup>
Hidroclorotiazida, amlodipino, valsartán y simvastatina (n=60)	27	45,0	66,7	14,8	7,4	33	55,0	93,9	9,1	6,1	0,835
Hidroclorotiazida, amlodipino, losartan y simvastatina (n=58)	30	51,7	93,3	10,0	10,3	28	48,3	82,1	3,6	3,6	0,333
Otras combinaciones (n=552)	256	46,4	87,1	37,1	30,9	296	53,6	86,5	32,8	28,7	0,583
<b>&gt; 3 para HTA y ≥ 1 para HCT</b>											
<b>Diuréticos, B bloqueadores, BCC, BRA y HMG CoA reductasa (200 combinaciones) (n=252)</b>	121	48,0	87,6	38,0	32,2	131	52,0	89,3	37,4	35,9	0,542 <sup>a</sup> 0,451 <sup>b</sup>
Hidroclorotiazida, atenolol, amlodipino, losartan y simvastatina (n=8)	6	75,0	83,3	0,0	0,0	2	25,0	100	50,0	50,0	0,064
Otras combinaciones (n=221)	101	45,7	88,1	41,6	35,6	120	54,3	88,3	36,7	35,0	0,921
<b>Diuréticos, B bloqueadores, BCC, IECA y HMG CoA reductasa (148 combinaciones) (n=216)</b>	114	52,8	85,1	43,0	36,8	102	47,2	85,3	31,4	25,5	0,073 <sup>a</sup> 0,974 <sup>b</sup>
Hidroclorotiazida, atenolol, amlodipino, enalapril y simvastatina (n=15)	7	46,7	85,7	28,6	28,6	8	53,3	100	12,5	12,5	0,438
Otras combinaciones (n=170)	91	53,5	84,6	42,9	36,3	79	46,5	84,8	36,7	30,4	0,418

Abreviaturas: MPR: *Medication Possession Ratio*, hipercolesterolemia: HCT, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, BRA: bloqueadores del receptor de angiotensina II, BCC: bloqueadores de los canales de calcio, HMG CoA reductasa: Inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa.

Buen criterio de control: determinación de la presión arterial <140/90 mmHg y LDLc: colesterol, lipoproteína de baja densidad <130.

Valor de P<sup>a</sup> que compara MPR > 80% en HTA e HCT entre buen control y mal control. Valor de P<sup>b</sup> comparando buen control y mal control.

TABLAS

**Tabla S9.** Combinaciones de grupos farmacológicos más prevalentes, Odds ratio de buen control por número de drogas para la hipertensión e hipercolesterolemia.

Número de grupos farmacológicos para cada enfermedad	OR	IC 95%		Valor P
<b>1 para HTA y 1 para hipercolesterolemia (n=6.114)</b>				
IECA y HMG CoA reductasa (n=2.420)	1,00			<0,001
Diuréticos y HMG CoA reductasa (n=1.407)	0,89	0,77	1,02	0,088
BRA y HMG CoA reductasa (n=867)	0,93	0,79	1,09	0,382
B bloqueadores y HMG CoA reductasa (n=582)	0,94	0,78	1,13	0,510
BCC y HMG CoA reductasa (n=545)	1,15	0,95	1,40	0,141
IECA y fibratos (n=72)	0,55	0,33	0,92	0,022
Antiadrenérgico y HMG CoA reductasa (n=57)	1,03	0,60	1,76	0,927
Otras combinaciones (n=164)	0,43	0,30	0,61	<0,001
<b>1 para HTA y 2 para hipercolesterolemia ( 20 combinaciones) (n=155)</b>				
IECA, HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=31)	1,00			0,321
BRA, HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=24)	1,49	0,47	4,78	0,500
IECA, HMG CoA reductasa y fibratos (n=19)	1,39	0,36	5,38	0,635
BCC, HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=15)	0,37	0,09	1,64	0,192
B bloqueadores, HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=15)	2,64	0,64	10,92	0,179
Diuréticos, HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=14)	3,38	0,76	14,98	0,109
Otras combinaciones ( n = 29 )	0,99	0,30	3,21	0,983
<b>2 para HTA y 1 para hipercolesterolemia ( 48 combinaciones) (n=7.085)</b>				
Diuréticos, IECA y HMG CoA reductasa ( n =2,649)	1,00			0,378
Diuréticos, BRA y HMG CoA reductasa (n= 1,642)	1,00	0,88	1,13	0,939
Diuréticos, B bloqueadores y HMG CoA reductasa (n=530)	1,14	0,94	1,38	0,180
BCC, IECA y HMG CoA reductasa (n=452)	0,99	0,81	1,22	0,931
B bloqueadores, IECA y HMG CoA reductasa (n=421)	1,12	0,91	1,39	0,289
Diuréticos, BCC y HMG CoA reductasa (n=359)	0,87	0,69	1,09	0,231
BCC, BRA y HMG CoA reductasa (n=285)	1,13	0,88	1,45	0,349
Otras combinaciones ( n=747 )	0,91	0,77	1,08	0,292
<b>2 para HTA y 2 hipercolesterolemia (32 combinaciones) (n= 220)</b>				
Diuréticos, BRA, HMG CoA reductasa y Otros agentes modificadores de lípidos (n=34)	1,00			0,993
Diuréticos, IECA, HMG CoA reductasa y Otros agentes modificadores de lípidos (n=29)	0,88	0,29	2,71	0,827
B bloqueadores, IECA, HMG CoA reductasa y Otros agentes modificadores de lípidos (n=25)	0,77	0,24	2,51	0,665
Diuréticos, BRA, HMG CoA reductasa y fibratos (n=19)	1,22	0,32	4,72	0,773
Diuréticos, IECA, HMG CoA reductasa y fibratos (n=14)	0,91	0,21	3,92	0,902
BCC, IECA, HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=12)	1,17	0,24	5,61	0,843

TABLAS

Otras combinaciones (n=75 )	0,81	0,32	2,06	0,657
<b>3 para HTA y 1 para hipercolesterolemia ( 56 combinaciones) (n=3.713)</b>				
Diuréticos, BCC,IECA y HMG CoA reductasa (n=896)	1,00			0,165
Diuréticos, BCC, BRA y HMG CoA reductasa (n=726)	0,91	0,74	1,11	0,358
Diuréticos, B bloqueadores, IECA y HMG CoA reductasa (n=675)	1,11	0,90	1,36	0,338
Diuréticos , B bloqueadores, BRA y HMG CoA reductasa (n=562)	1,20	0,96	1,49	0,109
Diuréticos , B bloqueadores,BCC y HMG CoA reductasa (n=124)	1,25	0,85	1,85	0,257
Antiadrenérgico, diuréticos, BRA y HMG CoA reductasa (n=109)	0,88	0,58	1,33	0,534
Antiadrenérgico , diuréticos,IECA y HMG CoA reductasa (n=100)	1,01	0,66	1,54	0,969
Otras combinaciones ( n=521 )	0,90	0,72	1,12	0,332
<b>3 para HTA y 2 para hipercolesterolemia (35 combinaciones) (n=177)</b>				
Diuréticos, B bloqueadores,IECA, HMG CoA reductasa y ,Otros agentes modificadores de lípidos (n=33)	1,00			0,344
Diuréticos, BCC, BRA,HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=23)	0,92	0,27	3,16	0,899
Diuréticos, B bloqueadores, BRA, HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=17)	1,90	0,44	8,10	0,387
Diuréticos, BCC, IECA, HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=15)	1,54	0,36	6,48	0,558
B bloqueadores, BCC, BRA, HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=9)	6,52	0,83	51,04	0,074
B bloqueadores, BCC, IECA, HMG CoA reductase y otros agentes modificadores de lípidos (n=9)	0,51	0,10	2,67	0,422
Otras combinaciones ( n = 62 )	0,78	0,29	2,07	0,612
<b>&gt; 3 para HTA y ≥ 1 para hipercolesterolemia (89 combinaciones) (n=1.041)</b>				
Diuréticos, B bloqueadores, BCC, BRA y HMG CoA reductasa (n=252)	1,00			0,205
Diuréticos, B bloqueadores, BCC, IECA y HMG CoA reductasa (n=216)	1,15	0,79	1,67	0,469
Antiadrenérgico, diuréticos, BCC, BRA y HMG CoA reductasa (n=90)	0,57	0,34	0,96	0,033
Antiadrenérgico, diuréticos, BCC, IECA y HMG CoA reductasa (n=71)	1,03	0,60	1,78	0,917
Diuréticos, BCC, IECA, BRA y HMG CoA reductasa (n=55)	0,73	0,39	1,35	0,312
Antiadrenérgico, diuréticos, B bloqueadores, BRA y HMG CoA reductasa (n=40)	0,62	0,30	1,25	0,181
Antiadrenérgico, diuréticos, B bloqueadores,BCC, IECA y HMG CoA reductasa (n=32)	0,81	0,38	1,74	0,588
Otras combinaciones ( n = 285 )	0,94	0,66	1,34	0,723

Abreviaturas: IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, BRA: bloqueadores del receptor de angiotensina II, BCC: bloqueadores de los canales de calcio, HMG CoA reductasa: Inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa. Buen criterio de control: determinación de la presión arterial <140/90 mmHg y LDLc: colesterol, lipoproteína de baja densidad <130mg/dl. Todos los modelos están ajustados por edad, el sexo, índice de Charlson, la adherencia, visitas, relación de filtrado glomerular, IMC y tabaco.



TABLAS

**Tabla S10.** Principios activos más prevalentes de las combinaciones de drogas, Odds ratio por número de drogas para la hipertensión e hipercolesterolemia.

Número de grupos farmacológicos para cada enfermedad	OR	IC 95%		Valor P
<b>1 para HTA y 1 para hipercolesterolemia</b>				
<b>IECA y HMG CoA reductasa (74 combinaciones) (n=2.420)</b>				
Enalapril y simvastatina (n=1473)	1,00			0,010
Enalapril y atorvastatina (n=245)	1,24	0,93	1,66	0,149
Lisinopril y simvastatina (n=133)	1,14	0,79	1,64	0,475
Enalapril y pravastatina (n=127)	0,53	0,36	0,79	0,002
Enalapril y lovastatina (n=96)	0,76	0,50	1,17	0,216
Otras combinaciones (n=346)	1,00	0,78	1,27	0,978
<b>Diuréticos y HMG CoA reductasa (98 combinaciones) (n=1.407)</b>				
Hidroclorotiazida y simvastatina (n=613)	1,00			0,269
Hidroclorotiazida, amilorida y simvastatina (n=141)	1,03	0,71	1,51	0,860
Indapamida y simvastatina (n=83)	1,30	0,82	2,08	0,264
Hidroclorotiazida y atorvastatina (n=68)	1,19	0,70	2,02	0,520
Torasemida y simvastatina (n=51)	0,66	0,36	1,22	0,185
Otras combinaciones (n=451)	0,84	0,65	1,09	0,184
<b>2 para HTA y 1 para hipercolesterolemia</b>				
<b>Diuréticos, IECA y HMG CoA reductasa (220 combinaciones) (n=2.649)</b>				
Hidroclorotiazida, enalapril y simvastatina (n=1.254)	1,00			0,002
Hidroclorotiazida, enalapril y atorvastatina (n=182)	0,96	0,69	1,34	0,800
Hidroclorotiazida, lisinopril y simvastatina (n=164)	1,75	1,25	2,46	0,001
Hidroclorotiazida, enalapril y pravastatina (n=127)	0,69	0,46	1,01	0,059
Hidroclorotiazida, enalapril y lovastatina (n=89)	0,72	0,46	1,13	0,152
Otras combinaciones (n=833)	0,93	0,77	1,12	0,452
<b>Diuréticos, BRA y HMG CoA reductasa (279 combinaciones) (n=1.642)</b>				
Hidroclorotiazida, losartan y simvastatina (n=251)	1,00			0,213
Hidroclorotiazida, valsartán y simvastatina (n=215)	0,96	0,66	1,39	0,821
Hidroclorotiazida, candesartan y simvastatina (n=100)	1,01	0,63	1,64	0,955
Hidroclorotiazida, irbesartan y simvastatina (n=85)	1,22	0,74	2,02	0,440
Hidroclorotiazida, telmisartan y simvastatina (n=68)	1,97	1,13	3,46	0,018
Otras combinaciones (n=923)	1,10	0,82	1,47	0,532
<b>3 para HTA y 1 para hipercolesterolemia</b>				
<b>Diuréticos-BCC-IECAyHMG CoA reductasa (274 combinaciones) (n=896)</b>				
Hidroclorotiazida, amlodipino, enalapril y simvastatina (n=244)	1,00			0,774
Hidroclorotiazida, amlodipino, enalapril y atorvastatina (n=41)	1,33	0,66	2,68	0,419
Otras combinaciones (n=535)	1,06	0,76	1,46	0,743
<b>Diuréticos-BCC- BRAYHMG CoA reductasa (338 combinaciones) (n=726)</b>				
Hidroclorotiazida, amlodipino, valsartánysimvastatina (n=60)	1,00			0,519
Hidroclorotiazida, amlodipino, losartanysimvastatina (n=58)	1,27	0,59	2,71	0,538
Otras combinaciones (n=552)	1,00	0,56	1,77	0,994
<b>&gt; 3 para HTA y ≥1 para hipercolesterolemia</b>				
<b>Diuréticos, B bloqueadores, BCC, BRA y</b>				

## TABLAS

<b>HMG CoA reductasa (200 combinaciones ) (n=252)</b>				
Otras combinaciones (n=221)	0,33	0,05	1,98	0,224
<b>Diuréticos, B bloqueadores, BCC, IECA y HMG CoA reductasa (148 combinaciones ) (n=216)</b>				
Hidroclorotiazida, atenolol, amlodipino, enalapril y simvastatina (n=15)	1,00			0,985
Otras combinaciones (n=170)	1,14	0,36	3,64	0,820

Abreviaturas: IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, BRA: bloqueadores del receptor de angiotensina II, BCC: bloqueadores de los canales de calcio, HMG CoA reductasa: Inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa.

Todos los modelos están ajustados por edad, sexo, Índice de Charlson, la adherencia, visitas, relación de filtrado glomerular, IMC y tabaco.

TABLAS

**Tabla S11.** Grupos de combinaciones de grupos farmacológicos para la diabetes e hipercolesterolemia y adherencia por niveles de control.

Cantidad de drogas	Buen control					Mal control					Valor p <sup>a</sup>	Valor p <sup>b</sup>
			Adherencia MPR≥80% (%)					Adherencia MPR≥80% (%)				
	n	%	Diabetes	HCT	Diabetes- HCT	n	%	Diabetes	HCT	Diabetes- HCT		
<b>Dos drogas</b>												
<b>1 para diabetes y 1 para HCT ( 17 combinaciones) (n = 3.330 )</b>	1.588	47,7	29,3	70,7	13,4	1.742	52,3	52,3	31,0	18,9	<0,001	<0,001
Biguanida y inhibidores HMG CoA reductasa (n=2.146 )	1.196	55,7	37,5	28,5	12,0	950	44,3	39,7	27,7	12,9	0,489	
Insulina y inhibidores HMG CoA reductasa (n=490 )	110	22,4	61,8	41,8	29,1	380	77,6	75,8	42,9	32,6	0,483	
Sulfonamida y inhibidores HMG CoA reductasa (n=439 )	182	41,5	60,4	24,7	15,4	257	58,5	69,3	27,2	20,6	0,163	
Otros antidiabéticos e inhibidores HMG CoA reductasa(n=79 )	25	31,6	24,0	44,0	4,0	54	68,4	40,7	33,3	20,4	0,059	
Biguanida y fibratos (n=67 )	24	35,8	45,8	25,0	12,5	43	64,2	41,9	18,6	14,0	0,867	
Inhibidores de la alfa glucosidasa e inhibidores HMG CoA reductasa (n=33 )	24	72,7	16,7	33,3	8,3	99	27,3	22,2	33,3	0,0	0,372	
Tiazolidinedionas e e inhibidores HMG CoA reductasa (n=20 )	10	50,0	70,0	20,0	20,0	10	50,0	20,0	20,0	10,0	0,531	
Otras combinaciones (n=56 )	17	30,4	64,7	35,3	11,8	39	69,6	61,5	33,3	28,8	0,180	
<b>Tres drogas</b>												
<b>1 para diabetes y 2 para HCT ( 16 combinaciones) (n=132 )</b>	53	40,2	49,1	67,9	32,1	79	59,8	70,9	62,0	49,7	0,049	0,005

TABLAS

Biguanida, inhibidores de la HMG CoA reductasa y Otros agentes modificadores de lípidos (n=54)	32	59,3	37,5	78,1	34,4	22	40,7	59,1	68,2	45,5	0,412	
Insulina, inhibidores de la HMG CoA reductasa y Otros agentes modificadores de lípidos (n=26)	4	15,4	50,0	100	50,0	22	84,6	86,4	72,7	68,2	0,482	
Biguanida, inhibidores de la HMG CoA reductasa y fibratos (n=18)	7	38,9	57,1	57,1	28,6	11	61,1	63,6	27,3	27,3	0,952	
Insulina, inhibidores de la HMG CoA reductasa y fibratos (n=9)	1	11,1	100	0,0	0,0	8	88,9	87,5	50,0	50,0	0,343	
Sulfonamida, inhibidores de la HMG CoA reductasa y Otros agentes modificadores de lípidos (n=5)	2	40,0	100	100	100	3	60,0	100	100	100	NA	
Biguanida, fibratos y Otros agentes modificadores de lípidos (n=4)	2	50,0	100	0	0	2	50,0	0	100	0	NA	
Otras combinaciones (n = 16 )	55	31,3	60,0	20,0	0	11	68,8	63,6	54,5	34,6	0,119	
<b>2 para diabetes y 1 para HCT (38 combinaciones) (n=2412)</b>	708	33,1	66,7	31,9	21,6	1.434	66,9	71,6	34,4	25,9	0,028	<0,001
Biguanida, Sulfonamida, inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=1.031)	395	38,3	70,9	29,4	23,5	636	61,7	74,5	28,3	20,9	0,321	
Insulina, biguanida y inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=560)	132	23,6	65,2	31,1	19,7	428	76,4	70,1	40,2	29,9	0,022	
Biguanida, otro antidiabético y inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=96 )	38	39,6	44,7	39,5	21,1	58	60,4	56,9	36,2	22,4	0,875	
Biguanida, DPP-4 y inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=92 )	39	42,4	61,5	43,6	20,5	53	57,6	71,7	43,4	32,1	0,218	
Biguanida, sulfonamida y fibratos (n=62 )	10	16,1	60,0	30,0	0	52	83,9	61,5	17,3	17,3	0,155	
Insulina, otro antidiabético y inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=59 )	14	23,7	64,3	57,1	21,4	45	76,3	75,6	48,9	42,2	0,160	
Insulina, sulfonamida y inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=51)	10	19,6	60,0	50,0	20,0	41	80,4	70,7	41,5	36,6	0,318	

TABLAS

Otras combinaciones (n=191)	70	36,6	62,9	30,0	18,6	121	63,4	71,9	41,3	31,4	0,053	
<b>4 drogas</b>												
<b>2 para diabetes y 2 para HCT ( 24 combinaciones) (n = 127 )</b>	39	30,7	64,1	61,5	43,6	88	69,3	76,1	63,6	53,4	0,307	<0,001
Biguanida, sulfonamida, inhibidores de la hmg coa reductasa y fibratos (n=26)	77	26,9	85,7	42,9	42,9	19	73,1	73,7	47,4	42,1	0,973	
Biguanida, sulfonamida, inhibidores de la hmg coa reductasa y Otros agentes modificadores de lípidos (n= 5 )	11	44,0	72,7	63,6	54,5	14	56,0	85,7	71,4	64,3	0,622	
Insulina, biguanida , inhibidores de la HMG CoA reductasa y fibratos (n=19 )	3	15,8	66,7	0	0	16	84,2	75,0	37,5	31,3	0,259	
Insulina, biguanida, Inhibidores de la HMG CoA reductasa y Otros agentes modificadores de lípidos (n=16 )	1	6,3	100	100	100	15	93,8	73,3	93,3	73,3	0,551	
Biguanida, otro antidiabético , inhibidores de la HMG CoA reductasa y Otros agentes modificadores de los lípidos (n=6 )	6	100	33,3	83,3	33,3	0	0	NA	NA	NA	NA	
Insulina, otro antidiabético , inhibidores de la HMG CoA reductasa y fibratos (n=4 )	0	0	NA	NA	NA	4	100	75,0	100	75,0	NA	
Otras combinaciones (n=31 )	11	35,5	54,5	72,7	45,5	20	64,5	75,0	65,0	55,5	0,611	
<b>3 para diabetes y 1 para HCT ( 29 combinaciones) (n=354 )</b>	90	25,4	83,3	31,1	26,7	264	74,6	75,8	37,1	29,2	0,650	0,003
Biguanida , sulfonamida, DPP-4, inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=76)	16	21,1	68,8	37,5	25,0	60	78,9	75,0	51,7	40,0	0,269	
Biguanida, sulfonamida, tiazolidindionas, inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=63)	25	39,7	88,0	24,0	20,0	38	60,3	89,5	31,6	28,9	0,425	
Insulina, biguanida, sulfonamida y inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=62)	11	17,7	90,9	36,4	27,3	51	82,3	72,5	35,3	25,5	0,902	

## TABLAS

Insulina, biguanida, otro antidiabético y inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=40)	5	12,5	80,0	20,0	20,0	35	87,5	68,6	34,3	28,6	0,688	
Insulina, biguanida, DPP-4 y inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=24)	3	12,5	100	33,3	33,3	21	87,5	76,2	42,9	28,6	0,865	
Biguanida, sulfonamida, otro antidiabético y inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=1)	3	17,6	100	33,3	33,3	14	82,4	50,0	21,4	7,1	0,201	
Biguanida, sulfonamida, inhibidores de la Alpha glucosidasa y inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=15)	7	46,7	100	28,6	28,6	8	53,3	87,5	25,0	25,0	0,876	
Otras combinaciones (n=57)	20	35,1	75,0	35,0	35,0	37	64,9	81,1	29,7	27,0	0,530	
<b>Otras combinaciones ( ≥1 diabetes y ≥ 3 HCT ) ( ≥4 diabetes y ≥1 HCT ) ( 3 diabetes y 2 HCT ) 34 combinaciones ) (n=52 )</b>	15	28,8	60,0	86,7	53,3	37	71,2	67,6	51,4	43,2	0,508	0,374
Biguanida, sulfonamida, DPP-4, inhibidores de la HMG CoA reductasa y fibratos (n=5)	0	0	NA	NA	NA	5	100	80,0	60,0	60,0	NA	
Otros antidiabéticos, insulina, Biguanida, Inhibidores de la HMG CoA reductasa y otro lípido agentes modificadores de (n=4)	1	25,0	100	100	100	3	75,0	100	100	100	NA	
Otras combinaciones (n=43)	14	32,6	57,1	85,7	50,0	29	67,4	62,1	44,8	34,5	0,329	

Abreviaturas: MPR: *Medication Possession Ratio*, hipercolesterolemia: HCT, HMG CoA reductasa: Inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa, DPP4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Criterios de buen control: hemoglobina glicada (HbA1c) ≤ 7% y LDLc: colesterol, lipoproteína de baja densidad <130 mg/dl.

Valor de P<sup>a</sup>: valor comparando MPR > 80% en diabetes e HCT entre buen control y mal control. Valor de P<sup>b</sup>: valor comparando buen control y mal control. NA: No aplicable.

TABLAS

**Tabla S12.** Combinaciones específicas de principios activos para la diabetes e hipercolesterolemia por número de drogas y nivel de control.

Número y combinaciones de drogas	Buen control					Mal control					Valor P <sup>a</sup>	Valor P <sup>b</sup>
			Adherencia MPR≥80% (%)					Adherencia MPR≥80% (%)				
	n	%	diabetes	HCT	diabetes-HCT	n	%	diabetes	HCT	diabetes-HCT		
<b>Dos drogas</b>												
<b>Biguanida y Inhibidores de la HMG CoA reductasa(19 Combinaciones) (n = 2.146 )</b>	1.196	55,7	37,5	28,5	12,0	950	44,3	39,7	27,7	12,9	0,489	0,002
Metformina y simvastatina (n=1.408 )	808	57,4	35,9	15,0	6,3	600	42,6	39,7	15,8	8,3	0,146	
Metformina y atorvastatina (n=388 )	222	57,2	40,5	68,5	27,9	166	42,8	38,6	65,1	26,5	0,756	
Metformina y pravastatina (n=163 )	82	50,3	39,0	19,5	4,9	81	49,7	45,7	27,2	12,3	0,089	
Metformina y lovastatina (n=76 )	26	34,2	42,3	46,2	26,9	50	65,8	42,0	28,0	12,0	0,101	
Metformina, simvastatina y atorvastatina (n=40 )	20	50,0	55,0	80,0	45,0	20	50,0	25,0	45,0	20,0	0,091	
Otras combinaciones (n=71 )	38	53,5	36,8	63,2	26,3	33	46,5	36,4	45,5	27,3	0,928	
<b>Insulina- Inhibidores de la HMG CoA reductasa (123 Combinaciones) (n=490 )</b>	110	22,4	61,8	41,8	29,1	380	77,6	75,8	42,9	32,6	0,483	0,371
Insulina (humana) media y simvastatina (n=72 )	22	30,6	72,7	27,3	22,7	50	69,4	74,0	24,0	20,0	0,793	
Insulina (humana) media y atorvastatina (n=52 )	13	25,0	53,8	61,5	30,8	39	75,0	79,5	76,9	61,5	0,054	
Insulina glargina lenta y simvastatina (n=32 )	9	28,1	33,3	11,1	11,1	23	71,9	43,5	26,1	4,3	0,477	
Insulina (humana) combinacions ( rápida -media-lenta) y simvastatina (n=24 )	6	25,0	83,3	16,7	16,7	18	75,0	88,9	16,7	16,7	1,000	
insulina glargina lenta y atorvastatina (n=23 )	5	21,7	60,0	80,0	40,0	18	78,3	66,7	77,8	55,6	0,538	
Otras combinaciones (n=287 )	55	19,2	61,8	47,3	34,5	232	80,8	78,4	42,2	32,8	0,800	

TABLAS

Tres drogas												
1 para diabetes y 2 para HCT												
<b>Biguanida, inhibidores de la HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (15 combinaciones) (n=54)</b>	32	59,3	37,5	78,1	34,4	22	40,7	59,1	68,2	45,5	0,412	0,142
Metformina, atorvastatina y ezetimiba (n=23 )	13	56,5	23,1	84,6	23,1	10	43,5	60,0	80,0	60,0	0,072	
Metformina, atorvastatina y omega-3 (n=8 )	7	87,5	57,1	85,7	57,1	1	12,5	0,0	100	0,0	0,285	
Metformina, simvastatina y ezetimiba (n = 7 )	5	71,4	20,0	60,0	20,0	2	28,6	50,0	0,0	0,0	0,495	
Metformina, simvastatina y omega-3 (n=4 )	3	75,0	33,0	66,7	0	1	25,0	0,0	100	0,0	NA	
Otras combinaciones (n=12 )	4	33,3	75,0	75,0	75,0	8	66,7	75,0	62,5	50,0	0,408	
2 para diabetes y 1 para HCT												
<b>Biguanida, sulfonamida y inhibidores de la HMG CoA reductasa (48 Combinaciones) (n=1031)</b>	395	38,3	70,9	29,4	23,5	636	61,7	74,5	28,3	20,9	0,321	0,006
Metformina, gliclazida y simvastatina (n=323 )	139	43,0	69,1	16,5	15,1	184	57,0	75,0	15,8	12,0	0,409	
Metformina, glibenclamida y simvastatina(n=273)	94	34,4	70,2	18,1	14,9	179	65,6	70,4	15,6	12,3	0,546	
Metformina, glibenclamida y atorvastatina(n= 83 )	19	22,9	73,7	57,9	42,1	64	77,1	67,2	70,3	43,8	0,899	
Metformina, gliclazida y atorvastatina (n=75 )	36	48,0	75,0	75,0	52,8	39	52,0	74,4	53,8	38,5	0,213	
Metformina, glimepirida y simvastatina (n=54 )	21	38,9	90,5	14,3	14,3	33	61,1	100	12,1	12,1	0,817	
Otras combinaciones (n=223 )	86	38,6	67,4	40,7	32,6	137	61,4	76,6	38,7	30,7	0,766	
<b>Insulina, biguanida y inhibidores de la HMG CoA reductasa (99 Combinaciones) (n=560)</b>	132	23,6	65,2	31,1	19,7	428	76,4	70,1	40,2	29,9	0,022	0,036
Insulina (humana) media, metformina y simvastatina (n=93 )	30	32,3	70,0	23,3	20,0	63	67,7	68,3	23,8	14,3	0,484	
Insulina glargina lenta, metformina y simvastatina (n=58 )	10	17,2	50,0	20,0	10,0	48	82,8	60,4	29,2	20,8	0,427	
Insulina deteminar lenta, metformina y simvastatina (n=36 )	10	27,8	60,0	30,0	10,0	26	72,2	73,1	15,4	11,5	0,895	
Insulina asparta combinacions ( rapida -media, lenta) , metformina y simvastatina (n=36 )	13	36,1	76,9	0	0	23	63,9	95,7	30,4	30,4	0,027	



TABLAS

Insulina (humana) combinaciones ( rápida -media-lenta), metformina y simvastatina (n=35 )	10	28,6	90,0	40,0	40,0	25	71,4	80,0	20,0	20,0	0,221	
Otras combinaciones (n=302 )	59	19,5	59,3	42,4	23,7	243	80,5	68,7	52,3	38,7	0,032	
<b>Cuatro drogas</b>												
<b>2 para diabetes y 2 para HCT</b>												
<b>Biguanida, sulfonamida, inhibidores de la HMG CoA reductasa y fibratos (14 Combinaciones) (n=26)</b>	7	26,9	85,7	42,9	42,9	19	73,1	73,7	47,4	42,1	0,973	0,187
Metformina, Gliclazida, Simvastatina y Fenofibrato (n=4)	0	0	NA	NA	NA	4	100	50,0	50,0	50,0	NA	
Otras combinaciones (n=22 )	7	31,8	85,7	42,9	42,9	15	68,2	80,0	46,7	40,0	0,899	
<b>Biguanida, Sulfonamida, Inhibidores de la HMG CoA reductasa y Otros agentes modificadores de lípidos (10 combinaciones) (n=25)</b>	11	44,0	72,7	63,6	54,5	14	56,0	85,7	71,4	64,3	0,622	0,289
Metformina, gliclazida, atorvastatina y ezetimiba (n=7)	4	57,1	100	100	100	3	42,9	66,7	66,7	66,7	0,212	
Metformina, glibenclamida, atorvastatina y ezetimiba (n=6)	1	16,7	100	100	100	5	83,3	80,0	80,0	60,0	0,439	
Otras combinaciones (n=12)	6	50,0	50,0	33,3	16,7	6	50,0	100	66,7	66,7	0,079	
<b>3 para diabetes y 1 para HCT</b>												
<b>Biguanida, sulfonamida, DPP-4 e Inhibidores de la HMG CoA reductasa (30 Combinaciones) (n=76)</b>	16	21,1	68,8	37,5	25,0	60	78,9	75,0	51,7	40,0	0,269	0,522
Metformina, glibenclamida, sitagliptina y simvastatina (n=10 )	3	30,0	66,7	33,3	33,3	7	70,0	57,1	42,9	14,3	0,490	
Metformina, gliclazida, sitagliptina y simvastatina (n=9 )	1	11,1	100	0	0	8	88,9	75,0	50,0	37,5	0,453	
Metformina, gliclazida, vildagliptina y simvastatina (n=8 )	3	37,5	66,7	33,3	33,3	5	62,5	100	20,0	20,0	0,673	
Metformina, glibenclamida, sitagliptina y atorvastatina (n=7 )	0	0	NA	NA	NA	7	100	71,4	71,4	42,9	NA	
Metformina, glimepirida, sitagliptina y simvastatina (n=5 )	1	20,0	100	0	0	4	80,0	100	50,0	50,0	0,361	

## TABLAS

otras combinaciones (n=37 )	8	21,6	62,5	50,0	25,0	29	78,4	72,4	55,2	48,3	0,239	
<b>Biguanida , Sulfonamida, tiazolidinedionas y Inhibidores de la HMG CoA reductasa(24 Combinaciones) (n=63)</b>	25	39,7	88,0	24,0	20,0	38	60,3	89,5	31,6	28,9	0,425	0,703
Metformina, glibenclamida, rosiglitazona y simvastatina (n=10 )	55	50,0	100	20,0	20,0	5	50,0	100	40,0	40,0	0,490	
Metformina, gliclazida, pioglitazona y simvastatina (n=9 )	55	55,6	80,0	0	0	4	44,4	75,0	0,0	0,0	NA	
Metformina, gliclazida, rosiglitazona y simvastatina (n=5 )	1	20,0	100	0	0	4	80,0	100	0,0	0,0	NA	
Metformina, glibenclamida, pioglitazona y simvastatina (n=5 )	1	20,0	100	0	0	4	80,0	75,0	50,0	50,0	0,361	
Metformina, gliclazida, pioglitazona y atorvastatina (n=4 )	1	25,0	100	100	100	3	75,0	100	100	100	NA	
Metformina, glibenclamida, pioglitazona y atorvastatina (n=4 )	1	25,0	100	0	0	3	75,0	100	66,7	66,7	0,248	
Otras combinaciones (n=26 )	11	42,3	81,8	36,4	27,3	15	57,7	86,7	20,0	13,3	0,373	

Abreviaturas: MPR: *Medication Possession Ratio*, HCT: hipercolesterolemia, HMG CoA reductasa: Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, DPP-4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Criterios de buen control: hemoglobina glicada  $\leq 7\%$  y LDLc: colesterol, lipoproteína de baja densidad  $<130\text{mg/dl}$ . Valor P<sup>a</sup> comparando MPR  $> 80\%$  en diabetes y HCT entre buen control y mal control. Valor P<sup>b</sup> comparando buen control y mal control. NA: No aplicable.

TABLAS

**Tabla S13.** Combinaciones de grupos farmacológicos más prevalentes, Odds ratio de buen control por número de drogas para diabetes e hipercolesterolemia.

Número de grupos farmacológicos para cada enfermedad	OR	IC 95%		Valor P
<b>1 para diabetes y 1 para HCT (17 combinaciones) (n=3.330)</b>				
Biguanida e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=2.146)	1,00			<0,001
Insulina e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=490)	0,21	0,16	0,27	<0,001
Sulfonamida e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=439)	0,54	0,44	0,67	<0,001
Otros antidiabéticos e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=79)	0,37	0,22	0,60	< 0,001
Biguanida y fibratos (n=6)	0,57	0,33	0,96	0,033
Inhibidores de la alfa glucosidasa e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=33)	1,97	0,90	4,33	0,091
Tiazolidinedionas e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=20 )	0,66	0,26	1,62	0,361
Otras combinaciones (n=56)	0,31	0,17	0,56	<0,001
<b>1 para diabetes y 2 para HCT (16 combinaciones) (n=132)</b>				
Biguanida, inhibidores de la HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=54)	1,00			0,087
Insulina, inhibidores de la HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=26)	0,16	0,04	0,71	0,016
Biguanida, inhibidores de la HMG CoA reductasa y fibratos (n=18)	0,33	0,08	1,26	0,103
Insulina, inhibidores de la HMG CoA reductasa y fibratos (n=9)	0,06	0,00	0,74	0,028
Sulfonamida y inhibidores de la HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=5)	0,78	0,09	6,65	0,818
Biguanida, fibratos y otros agentes modificadores de lípidos (n=4)	0,27	0,02	3,25	0,305
Otras combinaciones (n=16)	0,31	0,07	1,30	0,109
<b>2 para diabetes y 1 para HCT (38 combinaciones) (n=2412)</b>				
Biguanida , sulfonamida e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=1.031)	1,00			<0,001
Insulina, biguanida e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=560)	0,48	0,37	0,61	0,000
Biguanida, otros antidiabéticos e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=96)	1,05	0,67	1,63	0,847
Biguanida, DPP-4, inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=92)	1,23	0,79	1,93	0,367
Biguanida,sulfonamida y fibratos (n=62)	0,41	0,20	0,83	0,013
Insulina, otros antidiabéticos e inhibidores de la HMG CoA reductasa(n=59)	0,42	0,22	0,79	0,007
Insulina, sulfonamida e Inhibidores de la HMG CoA reductasa(n=51)	0,36	0,17	0,73	0,005

TABLAS

Otras combinaciones (n=191)	1,00	0,71	1,39	0,979
<b>2 para diabetes y 2 para HCT (24 combinaciones) (n=127)</b>				
Biguanida, sulfonamida, inhibidores de la HMG CoA reductasa y fibratos (n=26)	1,00			0,276
Biguanida, sulfonamida, inhibidores de la HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=25)	1,07	0,22	5,13	0,934
Insulina, biguanida, inhibidores de la HMG CoA reductasa y fibratos (n=19)	0,74	0,12	4,47	0,738
Insulina, biguanida, inhibidores de la HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=16)	0,07	0,01	1,04	0,054
Biguanida, otro antidiabético, inhibidores de la HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de los lípidos (n=6)	NA	NA	NA	NA
Insulina, otro antidiabético, inhibidores de la HMG CoA reductasa y fibratos (n=4)	NA	NA	NA	NA
Otras combinaciones (n=31)	1,21	0,28	5,18	0,801
<b>3 para diabetes y 1 para HCT (29 combinaciones) (n=354)</b>				
Biguanida, sulfonamida, DPP-4 e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=76)	1,00			0,014
Biguanida, sulfonamida, tiazolidindionas e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=63)	2,20	1,00	4,84	0,051
Insulina, biguanida, Sulfonamida e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=62)	0,72	0,30	1,77	0,477
Insulina, biguanida, otros antidiabéticos e Inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=40)	0,53	0,17	1,63	0,270
Insulina, biguanida, DPP-4 e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=24)	0,56	0,14	2,28	0,417
Biguanida, sulfonamida, otros antidiabéticos e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=17)	0,75	0,18	3,08	0,694
Biguanida, sulfonamida, inhibidores de la alfa glucosidasa e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=15)	2,90	0,86	9,78	0,087
Otras combinaciones (n=57)	2,07	0,92	4,64	0,079
<b>Otras combinaciones (≥1 diabetes y ≥3 HCT) (≥4 diabetes y ≥1 HCT) (3 diabetes y 2 HCT) 34 combinaciones ) (n = 52 )</b>				
Biguanida, sulfonamida, DPP-4, inhibidores de la HMG CoA reductasa y fibratos (n=5)	1,00			0,767
Otros antidiabéticos, insulina, biguanida, inhibidores de la HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de lípidos (n=4)	NA	NA	NA	NA
Otras combinaciones (n=43)	NA	NA	NA	NA

Abreviaturas: MPR: *Medication Possession Ratio*, hipercolesterolemia: HCT, HMG CoA reductasa: Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, DPP-4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4,

Criterios de buen control: hemoglobina glicada  $\leq 7\%$  y LDLc: colesterol, lipoproteína de baja densidad  $<130\text{mg/dl}$ . Todos los modelos están ajustados por edad, el sexo, Índice de Charlson, la adherencia, visitas, relación de filtrado glomerular, IMC y tabaco. NA: No aplicable

TABLAS

**Tabla S14.** Principios activos más prevalentes de las combinaciones de drogas, Odds ratio por número de drogas para Diabetes e hipercolesterolemia.

Número de grupos farmacológicos para cada enfermedad,	OR	IC 95%		Valor P
<b>1 para diabetes y 1 para HCT</b>				
<b>Biguanida e inhibidores de la HMG CoA reductasa (19 Combinaciones) (n=2.146 )</b>				
Metformina y simvastatina (n=1408)	1,00			0,001
Metformina y atorvastatina (n=388)	0,94	0,74	1,20	0,614
Metformina y pravastatina (n=63)	0,71	0,51	1,00	0,050
Metformina y lovastatina (n=76)	0,36	0,22	0,58	0,000
Metformina, simvastatina y atorvastatina (n=40)	0,73	0,38	1,40	0,351
Otras combinaciones (n=71)	0,82	0,50	1,34	0,424
<b>Insulina e inhibidores de la HMG CoA reductasa (123 Combinaciones) (n=490)</b>				
Insulina (humana) media y simvastatina (n=72)	1,00			0,531
Insulina (humana) media y atorvastatina (n=52)	0,66	0,28	1,54	0,333
Insulina glargina lenta y simvastatina (n=32)	0,84	0,33	2,19	0,726
Insulina (humana) combinaciones (rápida -media-lenta) y simvastatina (n=24)	0,78	0,26	2,33	0,660
Insulina glargina lenta y atorvastatina (n=23 )	0,69	0,22	2,19	0,533
Otras combinaciones (n=287 )	0,56	0,30	1,01	0,056
<b>1 para diabetes y 2 para HCT</b>				
<b>Biguanid, inhibidores de la HMG CoA reductasa y otros agentes modificadores de los lípidos (15 combinaciones ) (n=54)</b>				
Metformina, atorvastatina y ezetimiba (n=23)	1,00			0,815
Metformina, atorvastatina y omega-3 (n=8)	NA	NA	NA	NA
Metformina, simvastatina y ezetimiba (n=7)	2,38	0,06	91,92	0,641
Metformina, simvastatina y omega-3 (n=4)	3,94	NA	NA	0,999
Otras combinaciones (n=12)	0,06	0,00	22,74	0,351
<b>2 para diabetes y 1 para HCT</b>				
<b>Biguanida, sulfonamida, inhibidores de la HMG CoA reductasa (48 Combinaciones) (n=1.031)</b>				
Metformina, gliclazida y simvastatina (n=323 )	1,00			0,014
Metformina, glibenclamida y simvastatina (n=273)	0,73	0,52	1,04	0,079
Metformina, glibenclamida y atorvastatina (n=83)	0,39	0,21	0,70	0,002
Metformina, gliclazida y atorvastatina (n=75)	1,28	0,74	2,19	0,376
Metformina, glimepirida y simvastatina (n=54)	0,92	0,50	1,70	0,784
Otras combinaciones (n=223)	0,83	0,57	1,21	0,330
<b>Insulina, biguanida e inhibidores de la HMG CoA reductasa (99 Combinaciones) (n=560)</b>				

TABLAS

Insulina (humana) media, metformina y simvastatina (n=93 )	1,00			0,100
Insulina glargina lenta, metformina y simvastatina (n=58 )	0,39	0,17	0,90	0,028
Insulina detemir lenta, metformina y Simvastatina (n=36)	0,78	0,32	1,92	0,589
Insulina asparta combinaciones ( rápida -media-lenta), metformina y simvastatina (n=36 )	1,06	0,45	2,49	0,899
Insulina Humana combinaciones (rápida -media-lenta), metformina y simvastatina (n=35 )	0,78	0,31	1,92	0,583
Otras combinaciones (n=302)	0,52	0,30	0,92	0,024
<b>3 para diabetes y 1 para HCT</b>				
<b>Biguanida, sulfonamida, inhibidores de la DPP4 e inhibidores de la HMG CoA reductasa (30 combinaciones) (n=76)</b>				
Metformina, glibenclamida, sitagliptina y simvastatina (n=10)	1,00			0,545
Metformina, gliclazida, sitagliptina y simvastatina (n=9)	0,06	0,00	5,20	0,213
Metformina, gliclazida, vildagliptina y simvastatina (n=8 )	0,74	0,03	20,10	0,858
Metformina, glibenclamida, sitagliptina y atorvastatina (n=7)	NA	NA	-	NA
Metformina, glimepirida, sitagliptina y simvastatina (n=5)	0,07	0,00	3,13	0,169
Otras combinaciones (n=37)	0,31	0,03	3,40	0,338
<b>Biguanida, sulfonamida, tiazolidindionas y Inhibidores de la HMG CoA reductasa(24 Combinaciones) (n=63)</b>				
Metformina, glibenclamida, rosiglitazona y simvastatina (n=10)	1,00			0,759
Metformina, gliclazida, pioglitazona y simvastatina (n=9)	0,44	0,02	12,13	0,629
Metformina, gliclazida, rosiglitazona y simvastatina (n=5)	0,19	0,01	5,77	0,341
Metformina, glibenclamida, pioglitazona y simvastatina (n=5)	0,03	0,00	2,30	0,111
Metformina, gliclazida, pioglitazona y atorvastatina (n=4)	0,30	0,01	12,73	0,527
Metformina, glibenclamida, pioglitazona y atorvastatina (n=4)	0,13	0,00	5,88	0,293
Otras combinaciones (n=26)	0,35	0,03	3,70	0,383

Abreviaturas: HCT: hipercolesterolemia, HMG CoA reductasa: Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, DPP-4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Todos los modelos están ajustados por edad, el sexo, índice de Charlson, la adherencia, visitas, relación de filtrado glomerular, IMC, riesgo cardiovascular, triglicéridos y tabaco. NA: No aplicable.

TABLAS

**Tabla S15.** Grupos de combinaciones de grupos farmacológicos para la hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia y adherencia por niveles de control.

Cantidad de drogas	Buen control						Mal control						valor p <sup>a</sup>	valor p <sup>b</sup>
	n	%	Adherencia MPR≥80% (%)				n	%	Adherencia MPR≥80% (%)					
			Diabetes	HTA	HCT	HTA-Diabetes-HCT			Diabetes	HTA	HCT	HTA-Diabetes-HCT		
<b>Tres</b>														
<b>1 para HTA, 1 para diabetes y 1 para HCT (39 combinaciones) (n= 817)</b>	231	28,3	33,8	74,5	25,5	7,4	586	71,7	45,4	74,4	24,1	9,7	0,288	0,007
Biguanida, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=286)	98	34,3	28,6	79,6	21,4	5,1	188	65,7	37,2	77,7	21,8	7,4	0,450	
Biguanida, diuréticos e inhibidores de HMG CoA reductasa (n= 95)	29	30,5	31,0	62,1	17,2	6,9	66	69,5	33,3	77,3	25,8	10,6	0,570	
Biguanida, BRA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=81)	25	30,9	24,0	80,0	40,0	8,0	56	69,1	46,4	78,6	14,3	7,1	0,892	
Sulfonamida, IECA e inhibidores de HMG CoA reductasa (n=60)	12	20,0	66,7	83,3	41,7	25,0	48	80,0	62,5	79,2	20,8	14,6	0,386	
Insulina , IECA e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=53)	55	9,4	60,0	100	20,0	20,0	48	90,6	64,6	87,5	33,3	12,5	0,637	
Biguanida, B bloqueadores e inhibidores HMGCoA reductasa (n=46)	12	26,1	33,3	50,0	33,3	16,7	34	73,9	26,5	20,6	26,5	5,9	0,254	
Biguanida, BCC e inhibidores de la HMG CoA reductasa (n=35 )	12	34,3	33,3	75,0	33,3	8,3	23	65,7	34,8	78,3	21,7	4,3	0,630	
Otras combinaciones (n=161)	38	23,6	42,1	68,4	23,7	2,6	123	76,4	56,9	73,2	28,5	13,0	0,069	
<b>2 para HTA, 1 para diabetes y 1 para HCT (80 combinaciones) (n=1.131)</b>	356	31,5	41,6	77,0	26,7	9,8	775	68,5	47,4	82,8	29,3	13,3	0,099	0,032
Biguanida, diuréticos, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=314 )	103	32,8	40,8	82,5	19,4	12,6	211	68,2	34,6	83,4	23,3	9,5	0,394	

TABLAS

Biguanida, diuréticos, BRA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=175 )	64	36,6	37,5	76,6	26,6	10,9	111	63,4	39,6	84,7	23,4	8,1	0,532	
Sulfonamida, diuréticos, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=65 )	22	33,8	63,6	68,2	22,7	13,6	43	66,2	69,8	88,4	27,9	16,3	0,780	
Biguanida, BCC, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=62 )	25	40,3	40,0	96,0	36,0	4,0	37	59,7	43,2	89,2	18,9	10,8	0,334	
Biguanida, B bloqueadores, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=56 )	20	35,7	45,0	30,0	50,0	10,0	36	64,3	47,2	80,6	55,6	16,7	0,495	
Biguanida, diuréticos, B bloqueadores e inhibidores HMGCoA reductasa (n=43 )	16	37,2	56,3	50,0	31,3	0,0	27	62,8	33,3	77,8	29,6	11,1	0,167	
Insulina, diuréticos, BRA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=41)	6	14,6	33,3	100	16,7	16,7	35	85,4	80,0	80,0	37,1	22,9	0,735	
Otras combinaciones (n=375 )	100	26,7	38,0	81,0	28,0	8,0	275	73,3	54,5	81,1	33,5	16,7	0,033	
<b>1 para HTA, 2 para diabetes y 1 para HCT (62 combinaciones) (n=435 )</b>	84	19,3	76,2	72,6	21,4	10,7	351	80,7	68,9	77,2	27,4	16,0	0,226	0,080
Biguanida, sulfonamida, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=115)	30	26,1	80,0	76,7	26,7	13,3	85	73,9	63,5	82,4	21,2	10,6	0,683	
Insulina, bBiguanida, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=50)	3	6,0	100	66,7	0,0	0,0	47	94,0	66,0	83,0	36,2	23,4	0,343	
Biguanida, sulfonamida, BRA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=45)	66	13,3	33,3	66,7	16,7	16,7	39	86,7	69,2	82,1	20,5	15,4	0,936	
Biguanida, sulfonamida, diuréticos e inhibidores HMGCoA reductasa (n=29)	66	20,7	66,7	50,0	0,0	0,0	23	79,3	65,2	73,9	21,7	8,7	0,454	
Insulina, Biguanida, BRA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=21)	2	9,5	50,0	100	0,0	0,0	19	90,5	68,4	78,9	42,1	36,8	0,293	
Biguanida, sulfonamida, B bloqueadores e inhibidores HMGCoA reductasa (n=17)	55	29,4	60,0	20,0	40,0	20,0	12	70,6	75,0	33,3	33,3	0,0	0,110	
Biguanida, sulfonamida, BCC e inhibidores HMGCoA reductasa (n=13)	3	23,1	66,7	100	0,0	0,0	10	76,9	70,0	80,0	30,0	10,0	0,569	
Otras combinaciones (n=145 )	29	20,0	86,2	79,3	24,1	10,3	116	80,0	74,1	74,1	28,4	17,2	0,363	
<b>≥ 4 drogas</b>														
<b>≥3 para HTA, 1 para diabetes y 1 para HCT (152 combinaciones) (n=1.040)</b>	285	27,4	47,4	87,0	34,4	16,5	755	72,6	54,8	85,4	38,3	22,0	0,050	<0,001
Biguanida, diuréticos, BCC, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=134)	47	35,1	46,8	89,4	23,4	10,6	87	64,9	36,8	83,9	39,1	17,2	0,306	
Biguanida, diuréticos, BCC, BRA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=111)	44	39,6	47,7	88,6	36,4	15,9	67	60,4	40,3	86,6	32,8	13,4	0,716	
Biguanida, diuréticos, IECA,	30	31,9	46,7	76,7	36,7	13,3	64	68,1	42,2	73,4	34,4	15,6	0,771	



TABLAS

B bloqueadores e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=94)															
Biguanida, diuréticos, B bloqueadores, BRA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=47)	13	27,7	30,8	84,6	30,8	7,7	34	72,3	35,3	73,5	35,3	17,6	0,391		
Biguanida, diuréticos, B bloqueadores, inhibidores de la HMGC <sub>o</sub> A reductasa, BCC, IECA (n=43)	16	37,2	43,8	81,3	25,0	12,5	27	62,8	44,4	85,2	40,7	18,5	0,605		
Biguanida, diuréticos, B bloqueadores, BCC, BRA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=40)	10	25,0	50,0	100	40,0	10,0	30	75,0	50,0	93,3	36,7	26,7	0,274		
insulina, diuréticos, BCC, IECA e inhibidores de HMG CoA reductasa (n=36)	2	5,6	50,0	100	50,0	50,0	34	94,4	70,6	94,1	44,1	32,4	0,607		
Otras combinaciones (n=535)	123	23,0	49,6	87,8	38,2	21,1	412	77,0	64,3	87,1	39,3	24,8	0,409		
<b>2 para diabetes, 2 para HTA y 1 para HCT (111 combinaciones) (n=734)</b>	128	17,4	58,6	85,2	32,0	18,0	606	82,6	71,9	81,2	33,7	22,4	0,264	0,012	
Biguanida-sulfonamida-diuréticos, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=162)	38	23,5	76,3	86,8	36,8	26,3	124	76,5	77,4	87,1	25,8	21,0	0,488		
Biguanida, sulfonamida, diuréticos, BRA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=72)	9	12,5	77,8	100	22,2	22,2	63	87,5	71,4	77,8	23,8	15,9	0,633		
Insulina, biguanida, diuréticos, IECA, e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=64)	8	12,5	62,5	100	25,0	12,5	56	87,5	75,0	85,7	33,9	28,6	0,336		
Insulina, biguanida, diuréticos, BRA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=42)	3	7,1	33,3	100	0,0	0,0	39	92,9	76,9	87,2	46,2	35,9	0,204		
Biguanida, sulfonamida, BCC, IECA e Inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=31)	10	32,3	60,0	100	40,0	30,0	21	67,7	81,0	100	23,8	14,3	0,301		
Insulina, biguanida, B bloqueadores, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=23)	2	8,7	0,0	0,0	100	0,0	21	91,3	66,7	66,7	52,4	23,8	0,435		
Biguanida, sulfonamida, B bloqueadores, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=22)	1	0,5	0,0	0,0	100	0,0	21	95,5	90,5	71,4	57,1	38,1	0,439		
Otras combinaciones (n=318)	57	17,9	47,4	80,7	28,1	12,3	261	82,1	66,3	77,8	35,2	20,7	0,144		
<b>≥5 drogas</b>															
<b>2 para HTA, 1 diabetes y &gt; 2 para HCT (176 combinaciones) (n=771)</b>	156	20,0	67,3	90,4	39,7	27,6	615	79,8	70,7	85,5	37,9	24,9	0,491	0,009	
Biguanida, sulfonamida, diuréticos, BCC,	26	35,1	80,8	88,5	42,3	42,3	48	64,9	81,3	89,6	39,6	29,2	0,254		

TABLAS

IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=74)														
Biguanida, sulfonamida, diuréticos, BCC, BRA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=66)	12	18,2	75,0	91,7	33,3	16,7	54	81,8	74,1	88,9	29,6	18,5	0,880	
Insulina, biguanida, diuréticos, BCC, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=48)	10	20,8	50,0	90,0	50,0	30,0	38	79,2	68,4	86,8	39,5	23,7	0,682	
Biguanida, sulfonamida, diuréticos, B bloqueadores, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=46)	9	19,6	66,7	88,9	33,3	22,2	37	80,4	75,7	78,4	27,0	18,9	0,823	
Biguanida, sulfonamida, diuréticos, B bloqueadores, BRA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=35)	8	22,9	37,5	75,0	37,5	12,5	27	77,1	74,1	85,2	33,3	18,5	0,692	
Insulina, biguanida, diuréticos, BCC, BRA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=32)	1	3,1	100	100	0,0	0,0	31	96,9	71,0	90,3	32,3	19,4	0,625	
Insulina, biguanida, diuréticos, B bloqueadores, BRA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=32)	3	9,4	66,7	100	0,0	0,0	29	90,6	65,5	75,9	37,9	27,6	0,294	
Otras combinaciones (n=438)	87	19,9	66,7	92,0	41,4	27,6	351	80,1	68,7	85,5	40,7	26,8	0,879	
<b>HCT ≥2 o diabetes ≥3 (371 combinaciones) (n=581)</b>	101	17,4	64,4	70,3	51,5	29,7	480	82,6	75,4	84,8	48,8	34,8	0,326	0,050
Biguanida, sulfonamida, tiazolidinedionas, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=10)	1	10,0	100	100	100	100	9	90,0	100	88,9	22,2	22,2	0,107	
Biguanida, sulfonamida, inhibidores DPP4, diuréticos, BRA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=9)	1	11,1	100	100	100	100	8	88,9	75,0	75,0	75,0	50,0	0,343	
Biguanida, sulfonamida, inhibidores DPP4, diuréticos, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=9)	2	22,2	0,0	50,0	50,0	0,0	7	77,8	85,7	100	28,6	28,6	0,391	
Biguanida, sulfonamida, tiazolidinedionas, diuréticos, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=9)	5	55,6	80,0	80,0	20,0	20,0	4	44,4	100	100	25,0	25,0	0,858	
Biguanida, diuréticos, B bloqueadores, IECA, HMG CoA reductasa inhibidores y otros agentes modificadores de lípidos	3	42,9	33,3	66,7	66,7	33,3	4	57,1	50,0	25,0	100	25,0	0,809	

## TABLAS

(n=7)														
Biguanida, sulfonamida, inhibidores de DPP4, diuréticos, BCC, BRA e Inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=7)	1	14,3	100	100	0,0	0,0	6	85,7	66,7	100	50,0	16,7	0,659	
Biguanida, sulfonamida, tiazolidindionas, diuréticos, BRA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=7)	2	28,6	100	50,0	0,0	0,0	5	71,4	100	60,0	40,0	20,0	0,495	
Otras combinaciones (n= 23 )	86	16,4	64,0	69,8	53,5	30,2	437	83,6	74,6	85,1	49,0	35,5	0,351	

Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial, HCT: hipercolesterolemia, MPR: *Medication Possession Ratio*, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, BRA: bloqueadores del receptor de angiotensina II, BCC: bloqueadores de los canales de calcio, HMG CoA reductasa: Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, DPP-4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Buen criterio de control: hemoglobina glicada  $\leq$  7%, determinación de la presión arterial <140/90 mmHg y LDLc: colesterol, lipoproteína de baja densidad <130mg/dl.

Valor P<sup>a</sup> comparando MPR > 80% en HTA, diabetes e HCT entre buen control y mal control. Valor P<sup>b</sup> comparando buen control y mal control.

TABLAS

**Tabla S16.** Combinaciones de principios activos para la hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia por número de grupos farmacológicos y niveles de control.

Cantidad de drogas	Buen control						Mal control						valor p <sup>a</sup>	valor p <sup>b</sup>
	n	%	Adherencia MPR≥80%				n	%	Adherencia MPR≥80%					
			Diabetes	HTA	HCT	HTA - Diabetes - HCT			Diabetes	HTA	HCT	HTA - Diabetes - HCT		
<b>3 grupos farmacológicos</b>														
<b>Biguanida, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (21 Combinaciones) (n=286)</b>	98	34,3	28,6	79,6	21,4	5,1	188	65,7	37,2	77,7	21,8	7,4	0,450	0,154
Metformina, enalapril y simvastatina (n=183)	61	33,3	29,5	77,0	9,8	3,3	122	66,7	32,8	73,8	12,3	3,3	1,000	
Metformina, enalapril y atorvastatina (n=27)	9	33,3	33,3	77,8	66,7	22,2	18	66,7	55,6	94,4	61,1	27,8	0,756	
Metformina, lisinopril y simvastatina (n=21)	11	52,4	27,3	100	27,3	0,0	10	47,6	30,0	80,0	40,0	10,0	0,283	
Metformina, enalapril y pravastatina (n=13)	6	46,2	16,7	66,7	33,3	0,0	7	53,8	72,9	85,7	42,9	14,3	0,335	
Metformina, enalapril y lovastatina (n=13)	1	7,7	0,0	100	100	0,0	12	92,3	50,0	66,7	33,3	16,7	0,657	
Otras combinaciones (n =29)	10	34,5	30,0	80,0	30,0	10,0	19	65,5	42,1	89,5	21,1	5,3	0,632	
<b>4 grupos farmacológicos</b>														
<b>Biguanida, diuréticos, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (56 Combinaciones) (n=314)</b>	103	32,8	40,8	82,5	19,4	12,6	211	67,2	34,6	83,4	23,2	9,5	0,394	0,339
Metformina, hidroclorotiazida, enalapril y simvastatina (n=151)	58	38,4	32,8	82,8	12,1	8,6	93	61,6	28,0	84,9	11,8	3,2	0,150	
Metformina, hidroclorotiazida, enalapril y atorvastatina(n=24)	5	20,8	60,0	80,0	60,0	40,0	19	79,2	52,6	78,9	52,6	26,3	0,549	
Metformina, hidroclorotiazida,	6	28,6	66,7	83,3	0,0	0,0	15	71,4	26,7	46,7	20,0	0,0	NA	

TABLAS

lisinopril y simvastatina (n=21)														
Metformina, hidroclorotiazida, enalapril y lovastatina (n=13)	3	23,1	33,3	66,7	0,0	0,0	10	76,9	60,0	100	50,0	30,0	0,279	
Metformina, hidroclorotiazida, enalapril y pravastatina (n=11)	2	18,2	50,0	50,0	0,0	0,0	9	81,8	33,3	88,9	11,1	11,1	0,621	
Otras combinaciones (n=94)	29	30,9	48,3	86,2	34,5	20,7	65	69,1	36,9	87,7	29,2	12,3	0,292	
<b>Biguanida, sulfonamida, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (29 combinaciones) (n=115)</b>	30	26,1	80,0	76,7	26,7	13,3	85	73,9	63,5	82,4	21,2	10,6	0,683	0,564
Metformina, gliclazida, enalapril y simvastatina (n=31)	7	22,6	71,4	71,4	14,3	0,0	24	77,4	54,2	83,3	16,7	8,3	0,430	
Metformina, glibenclamida, enalapril y simvastatina (n=29)	10	34,5	80,0	90,0	30,0	20,0	19	65,5	68,4	68,4	10,5	5,3	0,215	
Metformina, gliclazida, enalapril y atorvastatina (n=7)	2	28,6	100	100	50,0	50,0	5	71,4	80,0	100	40,0	20,0	0,427	
Metformina, glibenclamida, enalapril y atorvastatina (n=7)	0,0	0,0	NA	NA	NA	NA	7	100	42,9	100	57,1	28,6	NA	
Metformina, glibenclamida, lisinopril y simvastatina (n = 5)	1	20,0	100	100	0,0	0,0	44	80,0	50,0	75,0	0,0	0,0	NA	
Otras combinaciones (n=36)	10	27,8	80,0	60,0	30,0	10,0	26	72,2	73,1	84,6	23,1	11,5	0,895	
<b>≥4 drogas</b>														
<b>Biguanida,diuréticos,BCC , IECA e inhibidores HMG CoA reductasa (71 combinaciones) (n=134)</b>	47	35,1	46,8	89,4	23,4	10,6	87	64,9	36,8	83,9	39,1	17,2	0,306	0,386
Metformina, hidroclorotiazida, amlodipino, enalapril y simvastatina (n=28)	13	46,4	61,5	84,6	23,1	15,4	15	53,6	26,7	80,0	20,0	0,0	0,115	

TABLAS

Metformina, hidroclorotiazida, amlodipino , enalapril y atorvastatina (n=8)	2	25,0	0,0	100	100	0,0	66	75,0	16,7	100	66,7	16,7	0,537	
Metformina, hidroclorotiazida, amlodipino , lisinopril y simvastatina (n=6) )	3	50,0	33,3	66,7	33,3	0,0	3	50,0	0,0	66,7	0,0	0,0	NA	
Metformina, furosemida, amlodipino , enalapril y simvastatina (n=5)	1	20,0	0,0	100	0,0	0,0	4	80,0	50,0	100	25,0	25,0	0,576	
Metformina, hidroclorotiazida, amlodipino, enalapril y pravastatina (n=4)	0,0	0,0	NA	NA	NA	NA	4	100	75,0	100	25,0	25,0	NA	
Otras combinaciones (n = 83 )	28	33,7	46,4	92,9	17,9	10,7	55	66,3	40,0	81,8	45,5	21,8	0,214	
<b>Biguanida, Sulfonamida, Diuréticos , IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (61 combinaciones ) (n=162)</b>	38	23,5	76,3	86,8	36,8	26,3	124	76,5	77,4	87,1	25,8	21,0	0,488	0,748
Metformina, gliclazida, hidroclorotiazida, enalapril y simvastatina (n=41)	13	31,7	69,2	76,9	23,1	23,1	28	68,3	71,4	89,3	17,9	17,9	0,695	
Metformina, glibenclamida, hidroclorotiazida, enalapril y simvastatina (n=33)	6	18,2	83,3	100	33,3	16,7	27	81,8	74,1	81,5	11,1	11,1	0,706	
Metformina, glimepirida, hidroclorotiazida, enalapril y simvastatina (n=8)	2	25,0	100	50,0	50,0	0,0	6	75,0	83,3	83,3	0,0	0,0	NA	
Metformina, glibenclamida, hidroclorotiazida, enalapril y atorvastatina (n=8)	1	12,5	100	100	0,0	0,0	7	87,5	85,7	100	85,7	71,4	0,168	
Metformina, gliclazida , hidroclorotiazida, lisinopril y simvastatina (n=4)	1	25,0	100	100	0,0	0,0	3	75,0	100	100	0,0	0,0	NA	
Otras combinaciones (n = 68 )	15	22,1	73,3	93,3	53,3	40,0	53	77,9	79,2	86,8	34,0	24,5	0,238	
<b>Biguanida, sulfonamida, diuréticos, BCC, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (44)</b>	26	35,1	80,8	88,5	42,3	42,3	48	64,9	81,3	89,6	39,6	29,2	0,254	0,639

## TABLAS

<b>combinaciones) (n=74)</b>														
Metformina, gliclazida, hidroclorotiazida, amlodipino, enalapril, simvastatina (n=12)	4	4	33,3	100	50,0	25,0	25,0	8	66,7	87,5	75,0	37,5	37,5	0,665
Metformina, glibenclamida, hidroclorotiazida, amlodipino, enalapril, simvastatina (n=10)	5	5	50,0	40,0	100	20,0	20,0	5	50,0	100	100	60,0	60,0	0,197
Metformina, glibenclamida, hidroclorotiazida, amlodipino, enalapril y lovastatina (n=4)	2		50,0	100	100	100	100	2	50,0	0,0	100	0,0	0,0	0,046
Otras combinaciones (n = 48 )	15		31,3	86,7	93,3	46,7	46,7	33	68,8	81,8	90,9	39,4	24,2	0,120

Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial, HCT: hipercolesterolemia, MPR: *Medication Possession Ratio*, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, BRA: bloqueadores del receptor de angiotensina II, BCC: bloqueadores de los canales de calcio, HMG CoA reductasa: Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, DPP-4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Buen criterio de control: hemoglobina glicada  $\leq 7\%$ , determinación de la presión arterial  $< 140/90$  mmHg y LDLc: colesterol, lipoproteína de baja densidad  $< 130$ mg/dl.

Valor P<sup>a</sup> comparando MPR  $> 80\%$  en HTA, diabetes e HCT entre buen control y mal control. Valor P<sup>b</sup> comparando buen control y mal control.

TABLAS

**Tabla S17.** Combinaciones de drogas más prevalentes, Odds ratio de buen control por número de grupos farmacológicos para la hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia.

Número de grupos farmacológicos para cada enfermedad	OR	IC 95%		Valor p
<b>1 para HTA, 1 para diabetes y 1 para HCT (39 combinaciones) (n=817)</b>				
Biguanida, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=286)	1,00			0,022
Biguanida, diuréticos e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=95 )	0,94	0,55	1,60	0,809
Biguanida, BRA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=81)	0,84	0,49	1,46	0,547
Sulfonamida, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=60)	0,47	0,23	0,97	0,042
Insulina , IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=53)	0,19	0,07	0,51	0,001
Biguanida, B bloqueadores e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=46)	0,69	0,33	1,44	0,332
Biguanida, BCC e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=35)	1,01	0,47	2,18	0,982
Otras combinaciones (n=161)	0,62	0,39	0,99	0,044
<b>2 para HTA, 1 para diabetes y 1 para HCT (80 combinaciones) (n=1.131)</b>				0,040
Biguanida, diuréticos, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=314)	1,00			
Biguanida, diuréticos, BRA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=175 )	1,18	0,79	1,76	0,424
Sulfonamida, diuréticos , IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=65)	1,06	0,59	1,90	0,855
Biguanida, BCC, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=62 )	1,27	0,71	2,29	0,422
Biguanida, B bloqueadores, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=56 )	1,21	0,65	2,26	0,541
Biguanida, Diuréticos, B bloqueadores e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=43 )	1,17	0,59	2,33	0,652
Otras combinaciones (n=375)	0,74	0,52	1,04	0,084
<b>1 para HTA, 2 para diabetes y 1 para HCT (62 combinaciones) (n=435)</b>				
Biguanida, sulfonamida, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=115)	1,00			0,144
Insulina, biguanida, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=50)	0,21	0,06	0,75	0,017
Biguanida, sulfonamida, BRA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=45)	0,36	0,13	1,02	0,054
Biguanida, sulfonamida, diuréticos e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=29)	0,67	0,23	1,96	0,461
Biguanida, sulfonamida, B bloqueadores e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=17 )	1,45	0,41	5,12	0,561
Otras combinaciones (n=145)	0,73	0,39	1,39	0,340
<b>≥3 para HTA, 1 para diabetes y 1 para HCT (152 combinaciones) (n=1.040)</b>				
Biguanida, diuréticos, BCC, IECA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=134)	1,00			0,001
Biguanida, diuréticos, BCC, BRA e inhibidores HMGC <sub>o</sub> A reductasa (n=111)	1,20	0,70	2,06	0,504
Biguanida, diuréticos, B bloqueadores, IECA e inhibidores	0,87	0,49	1,55	0,64



## TABLAS

HMGCoA reductasa (n=94)				
Biguanida, diuréticos, B bloqueadores, BRA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=47)	0,72	0,34	1,52	0,388
Biguanida, diuréticos, B-bloqueadores,BCC, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=43)	1,15	0,55	2,40	0,701
Otras combinaciones (n=535)	0,57	0,37	0,87	0,009
<b>2 para HTA, 2 para diabetes y 1 para HCT (111 combinaciones) (n=734)</b>				
Biguanida, sulfonamida, diuréticos, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=162)	1,00			0,037
Biguanida, sulfonamida, diuréticos , BRA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=72)	0,47	0,21	1,05	0,065
Insulina, biguanida, diuréticos , IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=64)	0,46	0,19	1,07	0,071
Insulina, biguanida, diuréticos , BRA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=42)	0,25	0,07	0,89	0,032
Biguanida, sulfonamida, BCC , IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=31)	1,38	0,58	3,32	0,467
Otras combinaciones (n=318)	0,73	0,45	1,18	0,198
<b>2 para por HTA, 1 diabetes y &gt; 2 para HCT (176 combinaciones) (n=771)</b>				
Biguanida, sulfonamida, diuréticos , BCC , IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=74)	1,00			0,079
Biguanida, sulfonamida, diuréticos , BCC , BRA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=66)	0,43	0,19	1,00	0,049
Insulina, Biguanida, Diuréticos , BCC , IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=48 )	0,50	0,20	1,23	0,133
Biguanida, Sulfonamida, Diuréticos , B bloqueadores, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=46 )	0,52	0,21	1,31	0,165
Biguanida, sulfonamida, diuréticos, B bloqueadores, BRA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=35 )	0,66	0,25	1,77	0,409
Insulina, biguanida, diuréticos, B bloqueadores, BRA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=32 )	0,23	0,06	0,89	0,033
Otras combinaciones (n = 438 )	0,48	0,27	0,86	0,013
<b>HCT≥2 o diabetes≥3 (371 combinaciones) (n=581)</b>				
Biguanida, sulfonamida, tiazolidindionas , IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=10)	1,00			0,106
Biguanida, sulfonamida, DPP- 4, diuréticos , BRA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=9)	1,30	0,06	26,59	0,863
Biguanida, sulfonamida, DPP- 4, diuréticos , IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (n=9)	3,20	0,22	46,73	0,396
Otras combinaciones (n = 523 )	2,74	0,32	23,43	0,358

Abreviaturas: IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, BRA: bloqueadores del receptor de angiotensina II, BCC: bloqueadores de los canales de calcio, DPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, HMG CoA reductasa: Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa.

Buen criterio de control: hemoglobina glicada (HbA1c) ≤ 7%, determinación de la presión arterial <140/90 mmHg y LDLc: colesterol, lipoproteína de baja densidad <130mg/dl. Todos los modelos están ajustados por edad, el sexo, Índice de Charlson, la adherencia, visitas, filtrado glomerular, IMC, Tabaco, RCV y triglicéridos.

TABLAS

**Tabla S18.** Principios activos más prevalentes de las combinaciones de grupos farmacológicos, Odds ratio por número de drogas para hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia.

Número de grupos farmacológicos para cada enfermedad	OR	IC 95%		Valor p
<b>1 para HTA, 1 para diabetes y 1 para HCT</b>				
<b>Biguanida, IECA, inhibidores HMGCoA reductasa (21 combinaciones) (n=286)</b>				
Metformina, enalapril y simvastatina (n=183 )	1,00			0,219
Metformina, enalapril y atorvastatina (n=27 )	0,93	0,35	2,46	0,889
Metformina, lisinopril y simvastatina (n=21 )	2,41	0,91	6,35	0,075
Metformina, enalapril y pravastatina (n=13 )	1,57	0,45	5,47	0,482
Metformina, enalapril y lovastatina (n=13 )	0,15	0,02	1,27	0,082
Otras combinaciones (n=29)	0,96	0,39	2,36	0,922
<b>4 grupos farmacológicos</b>				
<b>Biguanida, diuréticos, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (56 Combinaciones) (n=314)</b>				
Metformina, hidroclorotiazida, enalapril y simvastatina (n=151)	1,00			0,292
Metformina, hidroclorotiazida, enalapril y atorvastatina (n=24 )	0,37	0,12	1,14	0,083
Metformina, hidroclorotiazida, lisinopril y simvastatina (n=21 )	0,81	0,27	2,39	0,703
Metformina, hidroclorotiazida, enalapril y lovastatina (n=13 )	0,39	0,09	1,60	0,190
Metformina, hidroclorotiazida, enalapril-pravastatina (n=11)	0,37	0,07	1,95	0,242
Otras combinaciones (n=94 )	0,62	0,34	1,14	0,124
<b>Biguanida, sulfonamida, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (29 Combinaciones) (n=115)</b>				
Metformina, gliclazida , enalapril y simvastatina (n=31)	1,00			0,460
Metformina, glibenclamida, enalapril y simvastatina (n=29)	3,62	0,87	15,06	0,077
Metformina, gliclazida , enalapril y atorvastatina (n=7 )	1,38	0,16	12,22	0,773
Metformina, glibenclamida, enalapril y atorvastatina (n=7 )	NA	NA	NA	NA
Metformina, glibenclamida, lisinopril y simvastatina (n=5 )	0,79	0,05	11,48	0,862
Otras combinaciones (n=36)	1,67	0,43	6,56	0,461
<b>≥4 drogas</b>				
<b>Biguanida, diuréticos , BCC, IECA e inhibidores HMGCoA reductasa (71 Combinaciones) (n=134)</b>				
Metformina, hidroclorotiazida, amlodipino , enalapril y simvastatina (n=28 )	1,00			0,341
Metformina, hidroclorotiazida, amlodipino , enalapril y atorvastatina (n=8 )	0,30	0,04	2,38	0,255
Metformina, hidroclorotiazida, amlodipino , lisinopril y simvastatina (n=6 )	2,27	0,27	19,20	0,450
Metformina, furosemida, amlodipino, enalapril y simvastatina (n=5)	0,42	0,03	5,62	0,514
Metformina, hidroclorotiazida, amlodipino, enalapril y	NA	NA	NA	NA

TABLAS

pravastatina (n=4)				
Otras combinaciones (n=83)	0,45	0,16	1,27	0,131
<b>Biguanida-Sulfonamida- Diuréticos -IECA-Inhibidores HMGCoA reductasa (61 Combinaciones) (n=162)</b>				
Metformina, gliclazida, hidroclorotiazida, enalapril y simvastatina (n=41)	1,00			0,808
Metformina, glibenclamida, hidroclorotiazida, enalapril y simvastatina (n=33)	0,50	0,15	1,61	0,246
Metformina, glimepirida, hidroclorotiazida, enalapril y simvastatina (n=8)	0,83	0,13	5,13	0,842
Metformina, glibenclamida, hidroclorotiazida, enalapril y atorvastatina (n=8 )	0,29	0,03	2,92	0,291
Metformina, gliclazida , hidroclorotiazida, lisinopril y simvastatina (n=4 )	0,78	0,06	9,71	0,846
otras combinaciones (n=68 )	0,62	0,24	1,57	0,313
<b>Biguanida, sulfonamida, diuréticos, BCC, IECA e Inhibidores HMGCoA reductasa (44 Combinaciones) (n=74)</b>				
Metformina, gliclazida, hidroclorotiazida, amlodipino, enalapril y simvastatina (n=12)	1,00			0,583
Metformina-glibenclamida, hidroclorotiazida, amlodipino, enalapril y simvastatina (n=10)	0,26	18,40	0,26	18,40
Metformina, glibenclamida, hidroclorotiazida, amlodipino, enalapril y lovastatina (n=4)	0,09	71,29	0,09	71,29
otras combinaciones (n=48 )	0,13	3,85	0,13	3,85

Abreviaturas: IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, BRA: bloqueadores del receptor de angiotensina II, BCC: bloqueadores de los canales de calcio, DPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, HMG CoA reductasa: Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa.

Todos los modelos están ajustados por edad, el sexo, índice de Charlson, la adherencia, visitas, relación de filtrado glomerular, IMC, RCV, triglicéridos y tabaco.

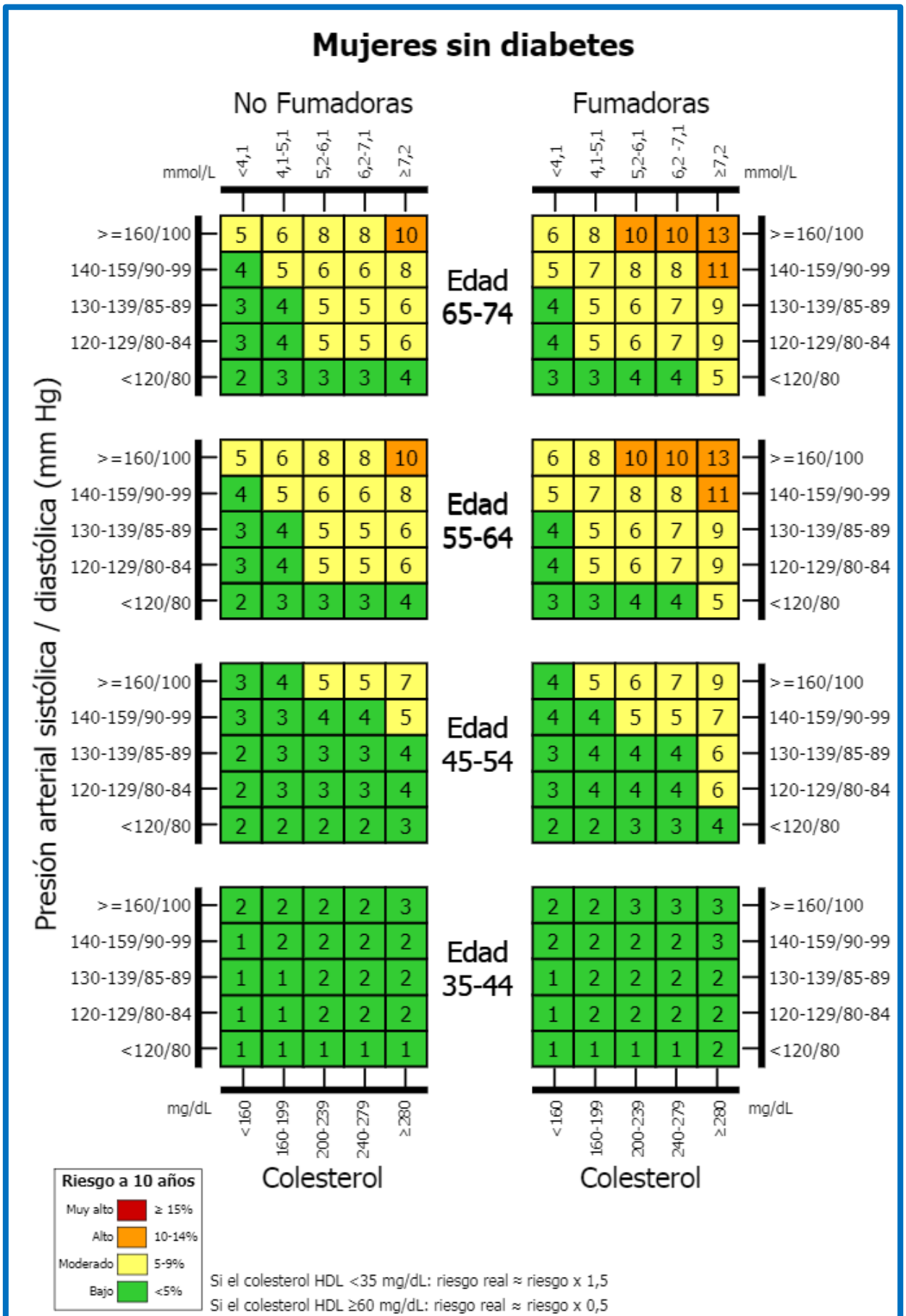
### 13. ANEXOS

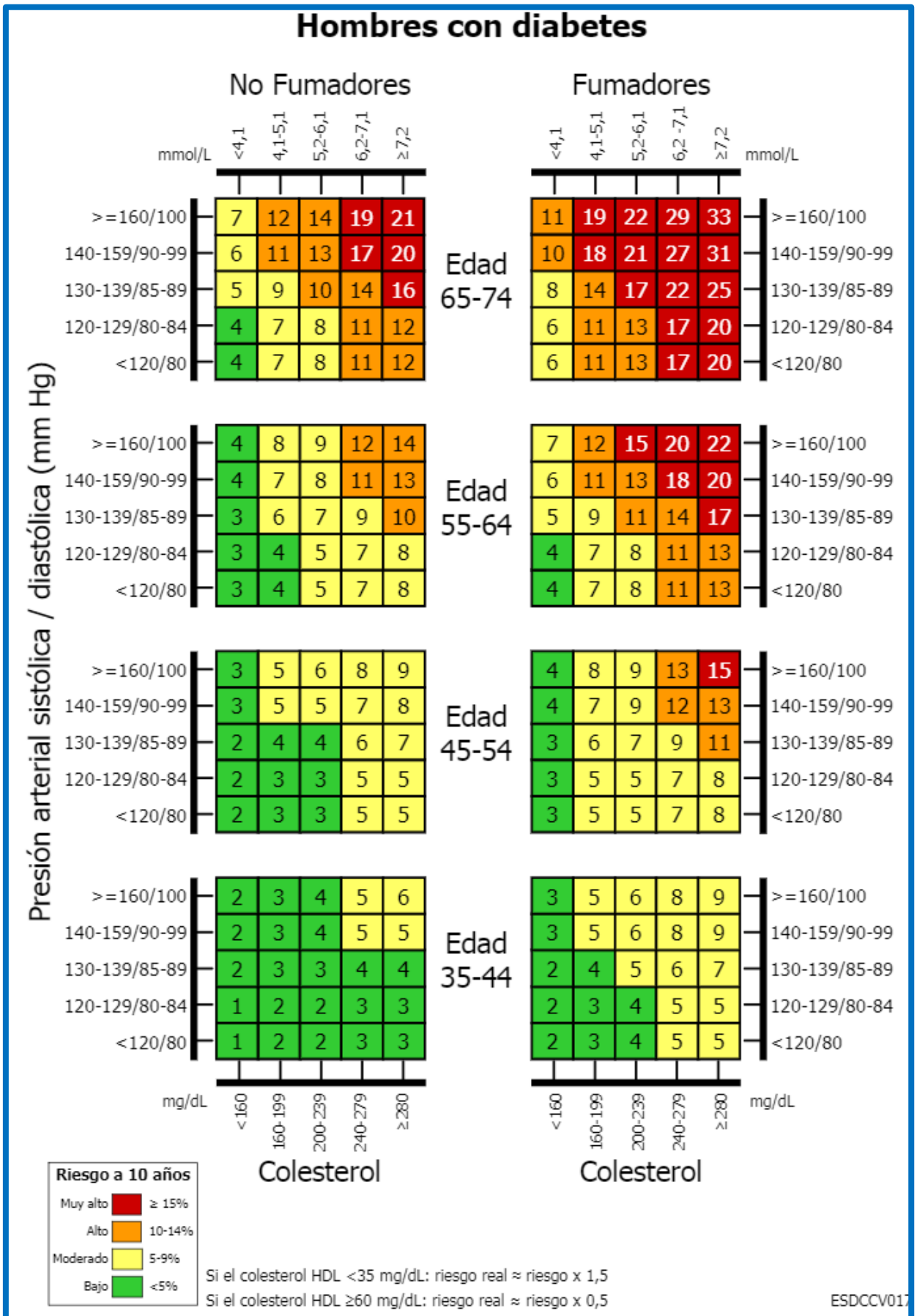
**Anexo 1.** Aparato circulatorio. CIAP2: Clasificación Internacional de la Atención Primaria Comité Internacional de Clasificación de la WONCA (*World Organization of National Colleges, Academies*).

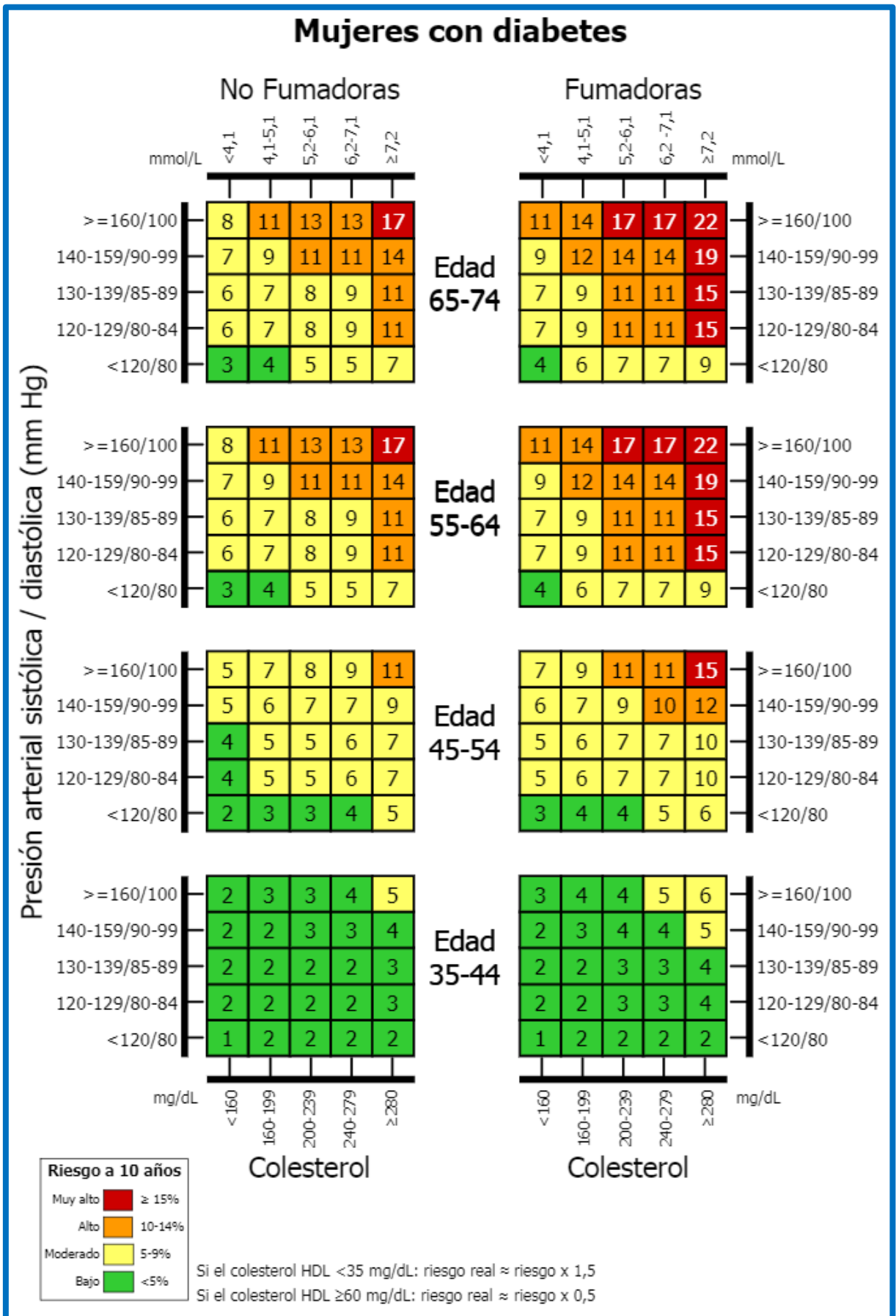
<b>CIAP-2 Clasificación Internacional de la Atención Primaria Comité Internacional de Clasificación de la © Wonca</b>	
<b>Aparato Circulatorio K</b>	
K01	Dolor cardíaco/atribuido corazón
K02	Opresión/presión cardíaca
K03	Dolor cardiovascular NE
K04	Palpitaciones/percepción latidos cardiacos
K05	Otras irregularidades del ritmo cardíaco
K06	Venas ingurgitadas
K07	Tobillos hinchados/edematosos
K22	Factor riesgo para enfermedad cardiovascular
K24	Miedo a un infarto de miocardio
K25	Miedo a la hipertensión
K27	Miedo a otras enfermedades cardiovasculares
K28	Incapacidad/minusvalía por enfermedad cardiovascular
K29	Otros signos/síntomas cardiovasculares
K70	Enfermedades infecciosas cardiovasculares
K71	Fiebre reumática/enfermedad reumática cardíaca
K72	Neoplasias cardiovasculares
K73	Anomalías congénitas cardiovasculares
K74	Isquemia cardíaca con angina
K75	Infarto agudo de miocardio
K76	Isquemia cardíaca sin angina
K77	Insuficiencia cardíaca
K78	Fibrilación auricular/aleteo auricular
K79	Taquicardia paroxística
K80	Arritmia cardíaca NE
K81	Soplos cardíacos/arteriales NE
K82	Enfermedad pulmonar cardíaca
K83	Enfermedad valvular cardíaca
K84	Otras enfermedades cardíacas
K85	Elevación de la presión arterial
K86	Hipertensión no complicada
K87	Hipertensión con afectación órgano diana
K88	Hipotensión postural
K89	Isquemia cerebral transitoria
K90	Accidente cerebrovascular/ictus/apoplejía
K91	Enfermedad cerebrovascular
K92	Aterosclerosis/enfermedad arterial periférica
K93	Embolismo pulmonar
K94	Flebitis y tromboflebitis
K95	Venas varicosas en extremidades inferiores
K96	Hemorroides
K99	Otras enfermedades cardiovasculares













## ANEXOS

### Anexo 3. Clasificación sistema cardiovascular, clasificación anatómica terapéutica (ATC).

1. Drogas antihipertensivas	
C02	Antihipertensivos
C03	Diuréticos
C07	Agentes beta bloqueantes
C08	Bloqueadores de canales de calcio
C09	Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina
C07B	Combinaciones de fármacos hipertensivos: betabloqueantes y tiazidas
C07C	Betabloqueantes y otros diuréticos
C07D	Betabloqueantes, tiazidas y otros diuréticos
C07E	Betabloqueantes y vasodilatadores
2. Drogas hipoglucémicas	
A10A	Insulinas y análogos
A10AB	Insulinas y análogos de acción rápida
A10AC	Insulinas y análogos de acción intermedia
A10AD	Insulinas y análogos de acción intermedia o prolongada combinadas con acción rápida
A10AE	Insulinas y análogos de acción lenta
A10AF	Insulinas y análogos para inhalación
A10BA	Biguanidas
A10BD	Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales A10BD03 Metformina y rosiglitazona; A10BD04 Glimepiride y rosiglitazona; A10BD05 Metformina y pioglitazona; A10BD06 Glimepiride y pioglitazona; A10BD07 metformina y sitagliptina; A10BD08 metformina y vildagliptina ; A10BD10 metformina y saxagliptina; A10BD11 metformina y linagliptina
A10BF	Inhibidores de la alfa glucosidasa
A10BG	Tiazolidinedionas
A10BH	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)
A10BX	Otros medicamentos reductores de la glucosa en sangre, excluidas las insulinas
3. Drogas hipolipemiantes C10A:	
C10AA	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Simvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Arorvastatina, Rosuvastatina
C10AB	Fibratos: Bezafibrato Cemfibrozilo Fenofibrato
C10AC	Secuestradores de ácidos biliares: Colestiramina Colestipol Colextrano / Detraxtrano Colesevelam
C10AX09	Ezetimiba

## CERTIFICADO DE DIRECCIÓN

Dr. Quinti Foguet i Boreu, Profesor asociado. Facultad de Medicina. Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC).

Dr. Miguel Martin Mateo, profesor honorario de la Unidad de Bioestadística, Dept. Pediatría, Ginecología Obstetricia y Medicina Preventiva y de Salud Pública, tutor del programa de Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Barcelona.

CERTIFICAN,

Que la Tesis Doctoral titulada " Carga de morbilidad cardiovascular en pacientes con multimorbilidad y control farmacológico de la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia en Atención primaria " presentada por Néker Gelacio Bejarano Rivera y dirigida por ellos reúne los méritos para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor.

Programa de doctorado de Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica, Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona.

Y para que así conste, se firma el documento presente en Barcelona, el 17 de agosto del 2020



Director: Dr. Quinti Foguet i Boreu



Tutor: Dr. Miguel Martin Mateo

