

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**



**ANALISIS DE ADHERENCIA A TRATAMIENTOS EN
PACIENTES GES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
DE ISAPRE**

RODRIGO NIETO GREZ

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGISTER EN BIOESTADISTICA**

Director de Tesis: Prof. Gabriel Cavada Ch.

Santiago, Septiembre 2015

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**



**ANALISIS DE ADHERENCIA A TRATAMIENTOS EN
PACIENTES GES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
DE ISAPRE**

RODRIGO NIETO GREZ

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGISTER EN BIOESTADISTICA**

Director de Tesis: Prof. Gabriel Cavada Ch.

Santiago, Septiembre 2015

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**

**INFORME DE APROBACION TESIS DE
MAGISTER EN BIOESTADISTICA**

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magíster en Bioestadística presentada por el candidato

RODRIGO NIETO GREZ

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **MAGISTER EN BIOESTADISTICA** en Examen de Defensa de Tesis rendido el día **24 de Septiembre del 2015**

Prof. Gabriel Cavada Ch.
Director de Tesis
Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

COMISION INFORMANTE DE TESIS

Dr. Sergio Alvarado O.

Dr. Yuri Carvajal B.

Prof. Dr. Mauricio Canals L.
Presidente Comisión de Examen

Dedicatoria

A Carolina, mi esposa, y a mis hijas Constanza, Valeria y Javiera, que me apoyaron en esta aventura entregando generosamente todo el tiempo que les pedí prestado y que espero seguir devolviendo con creces.

Agradecimientos

Agradezco a mi profesor guía por su apoyo y visión en este trabajo, y a todo el equipo de la unidad de bioestadística por su inspiración y dedicación; a los colaboradores de Farma eRP, en particular a Verónica Loyola y Cecilia Mena que supieron suplir mis ausencias y me empujaron a seguir adelante, y a nuestros clientes y amigos que comparten nuestro interés por la adherencia a tratamientos.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	VIII
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO DE REFERENCIA	2
ADHERENCIA A TRATAMIENTOS	2
Medición de adherencia	3
Intervenciones para mejorar la adherencia	6
Cobertura de medicamentos en GES para Diabetes Mellitus tipo 2	6
Adherencia en Diabetes Mellitus tipo 2	10
ANÁLISIS DE EVENTOS RECURRENTES	12
Análisis de sobrevida	12
Modelos de riesgos proporcionales para eventos recurrentes	13
Modelos condicionales en eventos recurrentes	14
Modelos marginales en eventos recurrentes	17
Modelos paramétricos de sobrevida	19
Modelos de fragilidad en sobrevida.....	21
Modelos paramétricos flexibles de Royston-Parmar.....	25
Modelos de Royston-Parmar pronósticos	29
Eventos múltiples en modelos de Royston-Parmar	30
CAPÍTULO III. OBJETIVOS	31
CAPÍTULO IV. HIPÓTESIS	31
CAPÍTULO V. METODOLOGÍA	32
Criterios de inclusión	32
Determinación de tiempo de abandono de terapia	33

Determinación de adherencia a tratamientos	35
Determinación de Gaps de dispensación	35
Análisis estadístico	36
Medidas de adherencia	38
CAPÍTULO VI. RESULTADOS	40
Análisis exploratorio de datos	40
Análisis de frecuencia de dispensaciones	46
Análisis de frecuencia de gaps	49
Análisis de Adherencia como tiempo hasta eventos únicos	49
Ajuste de Modelo de Royston-Parmar	53
Modelo de Royston-Parmar sin transformación de variables.....	56
Modelo de Royston-Parmar con transformación de variables	57
Análisis de Gaps como tiempos hasta eventos repetidos.....	60
Adherencia Continua Promedio bajo modelo de Pareto	63
CAPÍTULO VII. DISCUSIÓN	64
CAPÍTULO VIII. CONCLUSIONES	67
CAPÍTULO IX. BIBLIOGRAFÍA.....	68

RESUMEN

El Régimen de Garantías ha facilitado el acceso a las terapias farmacológicas, en particular en diabetes mellitus tipo 2 donde la principal herramienta terapéutica es el medicamento Metformina. Este acceso facilitado no ha sido suficiente para lograr el resultado terapéutico óptimo, ello determinado en parte por la no adherencia a tratamientos, parámetro que puede medirse en forma eficiente a partir de registros dispensación de medicamentos para calcular la Adherencia continua promedio y *gaps* o interrupciones de tratamiento.

El foco del modelo de análisis de sobrevida es estudiar los tiempos hasta aparición de un evento o falla, que puede ser recurrente, es decir, que puede observarse el mismo evento en un único sujeto varias veces durante el tiempo de observación, como en el caso de *gaps* de tratamiento. Este aspecto puede estudiarse con modelos de riesgo proporcionales, de probabilidad condicional o marginal, así como con modelos paramétricos como el de Royston-Parmar que utiliza funciones cúbicas *spline* para modelar el riesgo basal acumulado.

Esta investigación se centra en identificar las características de los pacientes GES de Isapre a través de un análisis de sobrevida considerando el abandono de tratamiento como evento o falla, y en particular a través de análisis de eventos recurrentes determinados por *gaps* o interrupciones del tratamiento.

Para ello realizó un análisis del registro de 16860 dispensaciones de Metformina para 1374 pacientes, seguidos entre Julio de 2007 y Abril de 2014 por al menos 6 meses, que no hubieran presentado cambio de presentación del medicamento. Los pacientes fueron

seguidos por una mediana de 268 días, en los cuales presentaron en promedio 12 dispensaciones.

Un modelo de sobrevivencia de Royston – Parmar aplicada a abandono de tratamiento indicó que la variable más importante para predecir tiempo de adherencia es la cantidad de médicos diferentes: el que un paciente recibe prescripciones de un médico distinto se asocia con una baja en el tiempo en que permanecerá en tratamiento. Esta situación es parte del modelo de prestadores designados por la isapre que se aplica en GES, en que un paciente es derivado a un prestador clínico en el que puede haber uno o más médicos asignados a la atención, por lo que no necesariamente un paciente será atendido consecutivamente por el mismo profesional.

El que el paciente use insulina se asocia a una condición protectora de adherencia, asociada a que la administración de un inyectable como insulina es de por sí más compleja que la toma de un medicamento oral.

La ocurrencia de gaps como eventos recurrentes confirmó un efecto de disminución de la adherencia a tratamiento con Metformina según la cantidad de médicos diferentes que generan recetas; los pacientes que utilizan además insulina presentan un comportamiento de adherencia mayor, así como las mujeres.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El Régimen de Garantías ha facilitado el acceso a las terapias farmacológicas, sin embargo, en particular en DM2, no se han alcanzado los resultados sanitarios y de control metabólico esperados. La no adherencia a tratamientos farmacológicos se presenta como uno de los principales determinantes del fracaso terapéutico, con los consecuentes impactos en el gasto y en salud. Para poder establecer intervenciones de adherencia eficientes se requiere disponer de herramientas que permitan focalizar los esfuerzos en aquellos pacientes con mayor propensión a abandonar sus tratamientos.

Se plantea que el análisis estadístico del registro de dispensaciones de Metformina, el más frecuente de los tratamientos orales de DM2, puede contribuir a identificar en forma temprana a aquellos pacientes con mayor propensión a abandonar el tratamiento. Se busca poder caracterizar el comportamiento de adherencia a través del tiempo y disponer de predictores de adherencia que permitan segmentar a los pacientes para intervenciones focalizadas que eviten los abandonos de tratamiento y contribuir a alcanzar los resultados terapéuticos esperados.

Este análisis considera el tiempo hasta que el paciente abandona el tratamiento y, en un aspecto que no ha sido previamente analizado, la relación entre abandono y la ocurrencia repetida de gaps o interrupciones de tratamiento. Este análisis utiliza modelos de análisis de sobrevivencia para eventos recurrentes, desarrollados a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox bajo la forma de análisis condicionales y marginales, y en particular de modelos paramétricos de fragilidad y los modelos paramétricos flexibles de Royston-Parmar.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO DE REFERENCIA

ADHERENCIA A TRATAMIENTOS

En los pacientes que se atienden bajo el Régimen de Garantías GES está resuelto el acceso a las terapias medicamentosas; sin embargo, ello no es suficiente para lograr que se de en la población el resultado terapéutico óptimo, aspecto determinado fuertemente por el comportamiento del paciente respecto a adherir a su tratamiento. Se observa que una proporción de los pacientes tiende a no cumplir con el esquema indicado y abandona la terapia.

La adherencia a tratamientos ha sido definido por la OMS (1) como el grado en que el comportamiento de una persona – sea tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario o ejecutar cambios del modo de vida – se corresponde con las recomendaciones acordadas con su tratante.

La intervención sanitaria más frecuente es la de tratamientos medicamentosos, y en los que se observa, en forma transversal a diferentes enfermedades, una baja adherencia, en particular entre pacientes con enfermedad crónica (2).

La baja adherencia es un problema de alta magnitud (1): en países desarrollados, la adherencia a tratamientos a largo plazo en la población general es de alrededor de 50%, y resulta mucho menor en países en desarrollo. La adherencia terapéutica deficiente multiplica las grandes dificultades que entraña mejorar la salud de las poblaciones de bajos recursos, y produce despilfarro y subutilización de los recursos de tratamiento que son de por sí limitados. Como contraparte, se ha demostrado que una buena adherencia a medicamentos está asociada a resultados en salud positivos; más aún, el hecho de que esta asociación

esté presente también con placebo refuerza la idea de un efecto del “adherente saludable”, en que este comportamiento de adherencia sería parte de un comportamiento saludable más general (3).

Medición de adherencia

La adherencia a tratamientos farmacológicos puede medirse por métodos directos, incluyendo los registros de dispensación de medicamentos, conteo de pastillas (*pill count*) en las visitas al médico, a través del uso de dispositivos electrónicos incorporados al envase del medicamento, por índices biológicos como concentración en sangre del medicamento o sus metabolitos, y a través de la supervisión de la administración del fármaco. Entre los métodos indirectos están las estimaciones del tratante y autoreporte de los pacientes (2).

Medir la adherencia a partir de registros dispensación de medicamentos es un método eficiente que ha sido correlacionado con el uso de instrumentos de auto-reporte de adherencia, con la ventaja práctica de disponer de información a bajo costo de registros electrónicos (4). En los escenarios en los que se dispone de registros electrónicos de la emisión de la prescripción por parte del tratante, se ha validado la relación entre ésta y la dispensación como predictores de adherencia (5).

La medición de adherencia desde registros de farmacia se ha realizado con una amplia diversidad de métodos, con baja estandarización metodológica (6) que afecta los resultados haciendo variar marcadamente las estimaciones, por lo que estos aspectos metodológicos debieran especificarse. Determinantes son las ventanas de tiempo analizadas, el tratamiento de superposiciones de dispensaciones y la inclusión del lapso después de la última dispensación (7) (8).

Una integración de registros electrónicos de dispensación con sistemas de emisión de receta electrónica permite medir la no adherencia primaria (7) (9), que está determinada por la no dispensación de la primera prescripción que recibe un paciente, o *brecha de nuevas recetas* (10) (11).

Entre los métodos para evaluar adherencia a partir de registros electrónicos de dispensaciones se incluyen (12):

- Disponibilidad de medicamentos; corresponde a una medida continua para uno o varios intervalos de dispensación, determinada por la duración del tratamiento dispensado.
- Tasas de continuación y discontinuación de medicamentos; también denominadas de *persistencia*, que corresponde a la proporción de pacientes continúan o suspenden el tratamiento en un plazo determinado.
- *Gap* de medicamentos; medida continua para cada intervalo o para el conjunto de ellos, que identifica los períodos en que se utiliza el medicamento según fue prescrito hasta que éste se termina, generando un número de días sin medicamento hasta la siguiente dispensación.

A partir de la disponibilidad de medicamentos es posible calcular la Adherencia continua promedio como la razón entre los días de tratamiento dispensados dividido por los días transcurridos hasta la siguiente dispensación. Análogamente, se define la medida de Gap continua de tratamiento (13) como la proporción de días sin suficiente medicamento entre la primera y última dispensación antes de la censura o fin del período de análisis.

Los *gaps* o interrupciones de tratamiento pueden entenderse como suspensiones temporales, en que el paciente cae en abandono del tratamiento, para luego retomarlo. Esta

situación puede observarse en más de una ocasión en el transcurso de la terapia de un paciente, constituyendo una serie de eventos recurrentes.

A partir de estas variables generales, se pueden definir un conjunto de mediciones particulares, aunque se sugiere que, por requerir menor cantidad de datos y lo fácil de su aplicación, utilizar la adherencia de redispensación de medicamentos (14), definida como la proporción de días sin medicamento en los intervalos de redispensación en el intervalo entre la primera y la última dispensación antes de la censura o fin del período de análisis (13); se recomienda eliminar superposiciones de tratamiento, sumar los días de tratamiento dispensados anticipadamente y truncar valores para un máximo de 100% de adherencia (15).

Diferentes métodos de evaluación de adherencia – incluyendo auto-reporte, registros de farmacia y registros electrónicos - entregan estimados similares de adherencia, y recomiendan un punto de corte del 80% para definir no adherencia (16), con seguimiento de 12 meses para la terapia de interés registrado luego de 12 meses de seguimiento del paciente para considerarse como terapia nueva, con análisis a través de curvas de Kaplan-Meier y regresión logística por sugerencia de riesgos no proporcionales (17).

Hay experiencias en predictores de adherencia futura a partir del comportamiento observado de los pacientes (18) (19). Por ejemplo, la ocurrencia de gaps de al menos 14 días se ha usado para identificar una alta proporción de pacientes con riesgo de abandono de tratamiento con antidepresivos (20).

Estudios que han buscado relacionar adherencia con covariables a partir de registros electrónicos de dispensación han utilizado edad, sexo, comorbilidad e historia medicamentosa (15) y también región geográfica, tipo de plan de salud, tipo de seguro,

historia previa de hospitalización, puntaje de comorbilidad de Charlson, copago del medicamento índice, y número de medicamentos al momento de inicio del análisis (17).

Intervenciones para mejorar la adherencia

Una revisión de intervenciones de adherencia estableció tres pilares asociados a la mejora de la adherencia (21): diseño de un régimen medicamentoso individualizado, reducción de las barreras de costo y abordaje de los comportamientos y preferencias de los pacientes individuales. Dentro de las herramientas de intervención se distinguen educativas y del comportamiento (2). Estas intervenciones se ven optimizadas en la medida que se focalizan en pacientes con mayor riesgo de caer en no adherencia.

En un análisis de particular interés, se relacionó la adherencia previa como criterio para seleccionar pacientes para programas de intervención para la promoción de la adherencia, y se identificó los factores determinantes de la no-dispensación de la primera receta en pacientes diabéticos (22).

Cobertura de medicamentos en GES para Diabetes Mellitus tipo 2

En julio de 2005 entra en vigencia el decreto de Garantías Explícitas en Salud, modalidad de atención prioritaria que se aplica tanto para el sistema público (FONASA) como para el privado (isapres). Actualmente hay 80 Problemas de Salud garantizados, muchos de ellos que incorporan cobertura medicamentos de uso ambulatorio. Los beneficiarios acceden a las prestaciones a través de un copago fijo, independiente del costo y frecuencia de uso de las mismas.

GES contribuye a resolver el acceso a medicamentos en los cuatro ámbitos identificados por la OMS (23): a) Uso racional, al basarse en guías clínicas; b) Financiamiento sustentable, al incorporar el gasto esperado en las primas del seguro privado o presupuestos del seguro público; c) Gasto de bolsillo abordable, abordado a través de las garantías financieras, y d) Disponibilidad de los medicamentos a través de los mecanismos de abastecimiento público y convenios con farmacias.

La Guía Clínica del Ministerio de Salud para Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) (24) es el documento oficial en Chile que establece la práctica clínica recomendada para tratar la patología. Estima la prevalencia de DM2 entre 4,2% y 7,5%; aunque el 85% de las personas que tiene diabetes conoce su condición, hay una baja proporción de personas que está bien controlada, que se estima en hasta 19,7%. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (25) (26) indican que la prevalencia de DM2 aumentó desde 6,3% a 9,4% entre 2003 y 2010, lo que implica 500.000 diabéticos adicionales en el período.

La mortalidad asociada a diabetes ha evidenciado una tendencia ascendente en la década de los años 2000, con aumento de 16,8 a 19,1 por 100.000 habitantes en la tasa de mortalidad y 72.230 años de vida perdidos por muerte prematura y discapacidad para el año 2004 (27). La principal causa de muerte es la enfermedad cardiovascular; además es la principal causa de ceguera en adultos de 20 a 74 años y determina el 35,4% de los ingresos a hemodiálisis por enfermedad crónica terminal. La meta sanitaria 2011-2020 del Ministerio de Salud es mejorar la cobertura efectiva de la población diabética, medida por el control de la hemoglobina glicosilada, actualmente controlada en 29,8% de la población diabética.

De acuerdo con la estrategia nacional de salud (27), resulta esencial para el modelo disponer de tecnologías de información para identificar a la población en riesgo, organizar la atención, monitorear la respuesta al tratamiento y evaluar los resultados. Uno de los indicadores de las

estrategias transversales es el porcentaje anual de establecimientos de atención primaria de la red pública que evalúan adherencia a tratamiento en pacientes crónicos.

La recomendación de tratamiento en pacientes con DM2 (24) es iniciar con cambios de estilo de vida y si a los tres meses no se logran las metas de control, iniciar tratamiento farmacológico. Se recomienda utilizar Metformina como agente inicial en la mayoría de los pacientes, salvo riesgo de hipoglicemia en el paciente; para mejor control glicémico se puede utilizar el hipoglicemiante oral en combinación con insulina. Dentro de los indicadores trazadores para evaluar el cumplimiento de la guía clínica ministerial no se menciona medición de adherencia a tratamientos.

La DM2 corresponde al Problema de Salud GES N° 9 y está garantizada desde el primer decreto GES en Julio de 2005. Las Garantías GES para DM2 (28) indican que todo beneficiario con sospecha, tendrá acceso a confirmación diagnóstica; con confirmación diagnóstica, tendrá acceso a tratamiento, y en tratamiento, tendrá acceso a continuarlo. Establece como garantía de oportunidad, 45 días para el diagnóstico, 24 horas para el tratamiento y 90 días para atención por especialistas. Las garantías financieras asociadas al tratamiento farmacológico vigentes hasta Junio de 2016 incluyen dos grupos de prestaciones: Tratamiento 1° año Pacientes con DM2, con un arancel de \$4.230 y copago de \$850; Tratamiento a partir del 2° año Pacientes con DM2, con un arancel de \$5.360 y copago de \$1.070, y Control Paciente DM2 nivel especialidad, con arancel de \$20.580 y copago de \$4.120; todas de frecuencia mensual.

De entre los problemas de salud GES con más gasto en medicamentos ambulatorios en isapres, Diabetes Mellitus Tipo 2 es el segundo, con 15,4% del total (29).

El Listado de Prestaciones Específicas (30) que acompaña el Decreto considera cobertura de farmacia para el tratamiento de 1º y 2º año en el nivel primario de salud: ácido acetilsalicílico, antagonista del receptor de angiotensina II (losartán), estatinas (atorvastatina, lovastatina, pravastatina), inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril), los hipoglicemiantes orales Metformina y las sulfonilureas tolbutamida y glibenclamida), insulina humana isofana (NPH) y autocontrol de glicemia. Para en nivel especialidad, se agrega análogos de insulina de acción prolongada y de acción rápida.

Para implementar el acceso a medicamentos GES, casa isapre selecciona, a partir del Listado de Prestaciones Específicas, los productos farmacéuticos que incluirá en la cobertura, y los informa a la red de prestadores y a las farmacias con las que ha realizado convenios. El paciente GES recibe una prescripción del médico de la red, la presenta en la farmacia en convenio y, luego de la aprobación a través de un proceso de adjudicación en línea, recibe los medicamentos prescritos. En este proceso se registran los siguientes elementos de información:

- Identificación del paciente y problema de salud GES.
- Identificación de la prescripción: médico tratante, medicamento.
- Identificación de la dispensación: cantidad de medicamento, fecha de dispensación.

Un aspecto relevante es que este registro carece del parámetro de “días de tratamiento dispensado”, que indica la cantidad de tiempo cubierto por el tratamiento dispensa según la indicación de administración del médico tratante, y que es necesaria para analizar la adherencia. Una forma de calcular la duración en días de tratamiento es utilizar la Dosis Diaria Definida (DDD), que corresponde a la dosis de mantención promedio diaria asumida para un medicamento en su indicación principal en adultos, asignada por la OMS (31). La DDD no refleja necesariamente la dosis recomendada o la Dosis Diaria Prescrita pero

entrega una unidad de uso fija, independiente del precio y la forma farmacéutica (Ej.: potencia o dosis de comprimidos), permitiendo estudiar tendencias en el uso de medicamentos y realizar comparaciones entre grupos de población. Los datos de uso de medicamentos presentados en DDD entregan un estimado grueso de consumo y no una imagen exacta del uso real. Otra forma es estimar la duración del tratamiento dispensado asumiendo que el paciente usa una unidad (un comprimido, en el caso de Metformina) al día.

Adherencia en Diabetes Mellitus tipo 2

En un estudio con más 110.000 pacientes diabéticos, se observó persistencias de 83% al cabo de un año, con 45% de los pacientes con adherencias bajo el 80% (32). En este tipo de pacientes, se ha considerado como factores relacionados con la adherencia (1), las características del tratamiento y la enfermedad, los factores intrapersonales, los factores interpersonales y los factores ambientales. Entre las características del tratamiento, tres elementos se han asociado con la adherencia: complejidad del tratamiento, duración de la enfermedad y prestación de atención médica. Los factores intrapersonales incluyen siete variables que se han asociado con adherencia: edad, sexo, autoestima, autoefectividad, estrés, depresión y abuso de alcohol. En los factores interpersonales se ha observado que se correlacionan con la adherencia terapéutica la calidad de la relación entre los pacientes y los prestadores de salud, y el apoyo social. Finalmente, dos factores ambientales han sido vinculados a la adherencia: las situaciones de alto riesgo (alimentarse en exceso, subconsumo alimentario y la dificultad para integrar el consumo de alimentos en el contexto social) y los sistemas ambientales.

Una revisión estableció que una mejor adherencia en pacientes diabéticos estaba asociada con un control glicémico mejorado y con disminución de uso de recursos de salud, aunque no encontró asociación entre mejoras de adherencia y disminución de costos en salud (33).

La OMS (1) ha identificado los siguientes problemas conceptuales al definir y medir adherencia en diabetes:

- Ausencia de normas explícitas de adherencia contra las cuales comparar el comportamiento de un paciente;
- No adherencia inadvertida atribuible a la falta de comunicación entre el paciente y el equipo de salud, y los déficit en el conocimiento y actitudes del paciente;
- Complejidad del régimen de diabetes, y
- El factor de confusión del cumplimiento del control de la diabetes.

Concluye la OMS que crear herramientas de medición estandarizadas, fiables y válidas en diabetes implica una tarea laboriosa. Se observa un gran número de factores que afectan los comportamientos de adherencia en los pacientes con diabetes, además de múltiples interacciones complejas entre ellos; por ello se requiere enfoques con múltiples variables sobre los datos para tener representaciones más exactas de los factores predictivos y los factores correlativos pertinentes (1).

Una aproximación de interés en adherencia es analizar, al inicio de la terapia, la ocurrencia de gaps o interrupciones en el tratamiento, así como caracterizar la ocurrencia de abandono. En esta aproximación la variable dependiente es el tiempo hasta aparición del o los eventos, ámbito de interés del análisis de sobrevida y de eventos recurrentes.

ANÁLISIS DE EVENTOS RECURRENTES

Análisis de sobrevida

El foco del modelo de análisis de sobrevida es estudiar los tiempos hasta aparición de un evento o falla. La función de distribución acumulada de la variable aleatoria (va) tiempo de sobrevida T , es la probabilidad de que un individuo seleccionado al azar presente un tiempo de sobrevida menor o igual a un valor preestablecido t ; se denota como $F(t)$. La función de sobrevida es la probabilidad de observar un tiempo de sobrevida mayor a t , denotada como $S(t) = P(T > t)$, con $S(t) = 1 - F(t)$. En una muestra de n observaciones $(t_i, c_i), i = 1, 2, \dots, n$, de la variable tiempo de sobrevida T e indicador de censura C , el número de sujetos en riesgo del evento a t_i es n_i , y el número de eventos, d_i . La función de riesgo acumulada es $H(t) = -\log(S(t)) = \int_0^t h(u) du$ y la función de riesgo es $\lambda(t) = h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$ (34).

En algunas situaciones el evento puede ser recurrente, es decir, que puede observarse el mismo evento en un único sujeto varias veces durante el tiempo de observación. Otro tipo de observaciones múltiples ocurre cuando un sujeto está simultáneamente en riesgo de presentar más de un evento (34).

En la estimación del modelo de sobrevida se asume que los tiempos de interocurrencia son independientes e idénticamente distribuidos, con una función de distribución desconocida F , con cada individuo observado en un tiempo aleatorio. Este modelo puede demasiado restrictivo en el ámbito bioestadístico porque (35):

- i. La distribución del tiempo al primer evento puede diferir de la distribución de los tiempos de interocurrencia.
- ii. Los tiempos de interocurrencia pueden estar correlacionados.
- iii. Los tiempos de interocurrencia pueden depender de covariables

Puede resolverse el punto i) si se asume que el evento inicial es el criterio de admisión del estudio. Para el punto ii) puede usarse estimadores bajo el supuesto que los tiempos de interocurrencia siguen un modelo de fragilidad. Para iii) puede usarse extensiones del modelo de riesgos proporcionales de Cox o modelos paramétricos.

En los modelos de sobrevida multivariante los individuos con más eventos están sobre-representados. Además, las variables explicativas pueden ser distintas entre un evento y los siguientes. Se genera una posible dependencia entre los tiempos de ocurrencia: una heterogeneidad individual, capturada a través de los modelos de fragilidad (o falso contagio), y una dependencia de tipo “serial”, de autocorrelación. Ello implica que la probabilidad de que se produzca un evento no es independiente de que se produzca uno previo; se observa una dependencia dentro de un mismo individuo (o “contagio verdadero”) (36).

Modelos de riesgos proporcionales para eventos recurrentes

Se ha desarrollado diferentes modelos del tipo riesgo proporcional para ser usados en datos de eventos recurrentes (34). El modelo más simple, denominado AG (por Andersen y Gill, sus autores), divide el tiempo de seguimiento en segmentos definidos por la observación de eventos. En el proceso de conteo se asume que los eventos son independientes, y que un sujeto contribuye al conjunto de riesgo para un tiempo determinado todo el período en que este sujeto está bajo observación. Los datos de cada sujeto pueden describirse como de un sujeto distinto hasta cada tiempo de falla. Este modelo trata cada evento en forma

independiente y no diferencia el primer evento de los siguientes; en el modelo AG pueden incluirse covariables dependientes del tiempo. Si se utiliza la función de riesgos proporcionales, los modelos de función de riesgo y de verosimilitud son idénticos a los utilizados para eventos únicos:

$$f(t, x, \beta) = h(t, x, \beta) * S(t, x, \beta)$$

con la función de densidad f como producto de la función de riesgo h y de la función de supervivencia S , x vector de covariables y β vector de parámetros desconocidos; y con verosimilitud:

$$l_p(\beta) = \prod_{i=1}^m \left[\frac{e^{x_i \beta}}{\sum_{j \in R(t_i)} e^{x_j \beta}} \right]$$

con $m = \sum n_i$ como el número total de eventos modelados. La correlación que subyace en observar múltiples eventos en un mismo sujeto se incorpora a través de estimadores basados en el vector de cambios en el estimador cuando el i -ésimo sujeto es eliminado.

Cada sujeto es presentado con los tiempos entre eventos y el riesgo de ocurrencia sigue la hipótesis de riesgos proporcionales; si hubiera alguna interrelación entre eventos, se modela mediante variables explicativas tiempo-dependientes. En la práctica, esta hipótesis puede llevar a estimadores sesgados e ineficientes (36).

Modelos condicionales en eventos recurrentes

Además del modelo AG, se han sugerido dos modelos del tipo “*riesgo condicional*” (34), de los autores Prentice, Williams y Peterson (PWP). La condicionalidad radica en que un sujeto

no se considera en riesgo para un evento subsecuente hasta que haya presentado el evento previo; se utiliza una variable de estrato para registrar el número de evento presentado en cada sujeto. El primer modelo, PWP-CP (por *conditional probability*) es modelado en forma análoga al anterior, con tiempos entre el evento anterior (o el inicio del estudio) y el evento actual, y como la variable de estrato se usa el número de evento. En el segundo modelo, PWP-GT (por *gap time*), los tiempos de seguimiento parten de cero para cada evento y terminan al momento de presentarse el mismo, dando cuenta de tiempos de brecha. Asumiendo que todas las covariables son fijas el comienzo del estudio, la función de riesgos proporcionales para el evento s-ésimo bajo el modelo condicional PWP-CP es:

$$h_s(t, x, \beta_s) = h_{0_s}(t) e^{(x' \beta_s)}$$

que incluye la función de riesgo subyacente como una función del tiempo desde el inicio del estudio.

Y bajo el modelo condicional PWP-GT, es:

$$h_s(t, x, \beta_s) = h_{0_s}(t - t_{s-1}) e^{(x' \beta_s)}$$

con t_{s-1} indicando el tiempo en el cual ocurrió el evento previo, con tiempo desde la recurrencia inmediatamente precedente o “brecha de tiempo”; la función de riesgo subyacente es una función del tiempo desde la recurrencia inmediatamente anterior al tiempo de falla.

Las estimaciones por verosimilitud parcial pueden obtenerse en forma análoga a la anterior, incluyendo adicionalmente el subíndice s para indicar el estrato:

$$l_{sp}(\beta) = \prod_{i=1}^{n_s} \left[\frac{e^{x_{si}\beta}}{\sum_{j \in R(t_{si})} e^{x_{sj}\beta}} \right]^{c_{m_i}}$$

donde n_s denota el número de observaciones del estrato s-ésimo, t_{si} indica el i-ésimo valor de tiempo en el estrato s-ésimo, c_{m_i} es el valor de censura asociado a t_{si} , $R(t_{si})$ indica los sujetos del estrato s en el conjunto de riesgo al tiempo t_{si} , y x_{si} es el vector de p covariables. La verosimilitud parcial estratificada completa se obtiene multiplicando sus contribuciones a la verosimilitud, a través de:

$$l_{sp}(\beta) = \prod_{s=1}^S l_{sp}(\beta)$$

Los conjuntos de riesgo usados en las verosimilitudes parciales están compuestos por los sujetos en riesgo de presentar un evento específico en el tiempo t . Estos conjuntos son completamente diferentes entre estos dos modelos, ya que usan escalas temporales diferentes.

El modelo PWP es marginal respecto a la estimación de los parámetros y condicional en relación a la construcción del conjunto de individuos en riesgo; permite que el riesgo basal varíe entre diferentes recurrencias. Es, en consecuencia, un modelo de riesgos proporcionales con estratos dependientes en el tiempo. La dependencia entre los estratos se controla estratificando por el número previo de eventos de interés; ello implica que se incluye en el conjunto de riesgo para la recurrencia k , únicamente a los individuos que han experimentado $k-1$ recurrencias (36).

En los modelos condicionales, además de efecto marginal de covariables sobre la función de riesgo de los tiempos de falla de los individuos, interesa cómo los eventos anteriores pueden influir en el riesgo de desarrollar futuras fallas. La hipótesis de incrementos independientes del modelo AG puede relajarse incluyendo variables dependientes del tiempo, como número de recurrencias previas, a fin de capturar la posible estructura de dependencia entre las recurrencias. El modelo es completamente apropiado cuando la dependencia de las observaciones sea de tipo serial; supone que esta dependencia decae exponencialmente y que es idéntica para todos los individuos (36).

Modelos marginales en eventos recurrentes

Se ha propuesto asimismo un modelo de tipo marginal (34), desarrollado por Wei, Lin y Weissfeld en 1989 (WLW). Cada evento es considerado un proceso separado por lo que el tiempo hasta cada evento comienza al inicio del seguimiento para cada sujeto. Consecuentemente, todos los sujetos se consideran en riesgo para todos los eventos, independiente del número de eventos que hayan experimentado. Se utilizan las mismas funciones de riesgos proporcionales indicadas; los estimados de los parámetros se obtienen con las mismas funciones de verosimilitud parcial estratificada indicados. Si se incluyen interacciones estrato-covariable se pueden obtener los estimados de parámetros estrato-específicos. El modelo asimismo permite incluir covariables que dependan del tiempo.

En el modelo WLW cada ocurrencia de un evento (o de un tipo distinto de evento) se modela como un estrato diferente, considerándose los datos de cada estrato como modelo marginal; consecuentemente todos los individuos aparecen en todos los estratos. Se trata de un modelo marginal con respecto al conjunto de riesgo: cada sujeto está en riesgo desde el inicio del estudio y por tanto su riesgo no depende de eventos previos (36).

Un modelo propuesto por Kelly y Lin considera una aproximación similar a WLW denominado Tiempo Total Restringido (TT-R) (34), que usa mismos intervalos pero no considera aquellos correspondientes a estratos para los cuales no se agrega tiempo adicional de seguimiento.

En estos modelos marginales se parte del hecho que la aproximación AG entrega estimadores consistentes de los parámetros asociados a las variables explicativas; pero si existe dependencia, el método entrega varianzas sesgadas; una forma de corrección sería utilizar un estimador *jackknife*, en que a través de eliminación uno a uno de los individuos y reestimación del modelo, se obtienen estimadores finales por ponderación de los resultados de cada eliminación (36).

Se han desarrollado métodos para ajustar los estimadores de varianza de los coeficientes para considerar la correlación entre las observaciones de un mismo individuo (34), en forma análoga al estimador de “información sándwich” aplicado para datos correlacionados en los modelos lineales generalizados. Uno de estos estimadores está basado en el vector de cambios en el estimado cuando se elimina el sujeto i -ésimo. Para el caso de evento único en modelo de riesgos proporcionales el estimador es:

$$R(\hat{\beta}) = \text{Var}(\hat{\beta})[L'L]\text{Var}(\hat{\beta})$$

donde $\text{Var}(\hat{\beta})$ es el estimador de la varianza de los coeficientes estimados (que corresponde al inverso de la matriz observada de información), y L es la matriz de $n \times p$ cuyas filas contienen el vector de puntajes residuales L_i . En el modelo de eventos recurrentes los sujetos pueden contribuir a más de un puntaje residual; el estimador es el mismo, pero usa un valor de L_i obtenido a través de la suma de todos los puntajes residuales a los que contribuye el i -ésimo sujeto.

Ajustar cualquiera de estos modelos implica los mismos pasos que en sobrevida univariada, es decir, incorporación de covariables validando su escala continua, validando confundentes e incluyendo interacciones.

Modelos paramétricos de sobrevida

Los modelos de sobrevida paramétricos son modelos de regresión en los que la distribución de la respuesta es elegida para ser consistente con la que se observaría si la respuesta fuera dependiente del tiempo. Ejemplos de estas distribuciones son la exponencial, Weibull, log-normal, log-logística, Gompertz y distribución gamma generalizada, entre otras. Además, los modelos de sobrevida difieren de la regresión estándar en su capacidad de registrar censuras y valores truncados (37).

Un método paramétrico y marginal desarrollado a partir de la regresión de Poisson y de la modelación de sobrevivencia asume el siguiente modelo de datos de tiempos de falla (38):

$$\left\{ \begin{array}{l} (T_{ijk}, \delta_{ijk}, X_{ijk}): i \\ = 1, \dots, G, j \\ = 1, \dots, m, k = 1, \dots, n_{ij} \end{array} \right\}$$

donde para la observación k del individuo i del grupo de tratamiento j , T_{ijk} denota el tiempo de falla; δ_{ijk} es un indicador del evento que toma el valor 1 si T_{ijk} es no censurado y 0 en otro caso. X_{ijk} es un vector de covariables de dimensión p . Se asume que hay m_i individuos dentro del grupo de tratamiento i , y que hay G grupos de tratamiento en total.

Se asume que la función de riesgo marginal para la observación k-ésima del i-ésimo individuo en el j-ésimo grupo, incorpora las covariables X_{ijk} a través del modelo de riesgos proporcionales de Cox:

$$\lambda_{ijk}(t) = \lambda_0(t) e^{\beta' X_{ijk}}$$

Así,

$$f_{ijk}(t) = \lambda_0(t) e^{\{\beta' X_{ijk} - \Lambda_0(t) e^{\beta' X_{ijk}}\}}, \text{ y}$$

$$S_{ijk}(t) = e^{\{-\Lambda_0(t) e^{\beta' X_{ijk}}\}}$$

Donde $\Lambda_0(t)$ es la función de riesgo basal acumulado.

A diferencia de los modelos de riesgos proporcionales de Cox que no asignan una forma paramétrica para $\lambda_0(t)$, los autores especifican la función de supervivencia basal (38). Bajo el supuesto estándar de censura independiente, la verosimilitud para la observación k-ésima del individuo i-ésimo en el j-ésimo grupo es:

$$L_{ijk}(\alpha, \beta) = f_{ijk}^{\delta_{ijk}} (S_{ijk}(t))^{1-\delta_{ijk}}$$

$$= [\lambda_0(t) e^{\beta' X_{ijk}}]^{\delta_{ijk}} e^{\{-\Lambda_0(t) e^{\beta' X_{ijk}}\}}$$

$$= (\mu_{ijk}^{\delta_{ijk}} e^{-\mu_{ijk}}) (\lambda_0(t) / \Lambda_0(t))^{\delta_{ijk}}$$

donde $\mu_{ijk} = \Lambda_0(t) e^{\beta' X_{ijk}}$ y α son los parámetros que especifican la distribución de sobrevida basal. Como δ_{ijk} toma únicamente los valores 0 ó 1, el primer término de esta ecuación puede considerarse una va Poisson con media μ_{ijk} . Un modelo log-lineal para la función de riesgo implica un modelo log-lineal para μ_{ijk} a través de:

$$\log(\mu_{ijk}) = \log(\Lambda_0(t)) + \beta' X_{ijk}$$

Dando forma paramétrica a $\Lambda_0(t)$ ó $\Lambda_0(\mathbf{t})$, por ejemplo haciendo $\Lambda_0(\mathbf{t}) = t$, implica entonces que $f(t)$ es una exponencial con media $e^{-\beta' X}$ y donde los estimadores de máxima verosimilitud de los parámetros de regresión β pueden encontrarse ajustando un modelo de regresión de Poisson, con respuesta en la variable censurada con un *offset* en $\log(t_{ijk})$ (38).

Modelos de fragilidad en sobrevida

Son modelos que introducen una o más va comunes a todos los individuos con el objetivo de permitir que las observaciones de eventos repetidos estén correlacionadas. Es un efecto multiplicativo en la función de riesgo o de intensidad que captura fuentes de variación diferentes pero relacionadas para modelar la dependencia entre los tiempos de recurrencia. Una de las fuentes de variación surge de las covariables consideradas, comunes a todos los individuos. La otra fuente proviene de covariables individuales no observadas, con un efecto equivalente a la dependencia serial (36). Se entiende *fragilidad* como la heterogeneidad individual; hay individuos más *frágiles* que otros, lo que lleva a que el evento se observe con una mayor probabilidad (35).

Esta fragilidad no es estimada y se asume que posee media 1 y varianza finita que se estima. En los casos en que la fragilidad es superior a 1, los sujetos experimentan riesgos

del evento incrementados y se dice que son más frágiles que sus cohortes; ello permite disponer de un modelo que considera adecuadamente la variabilidad en los tiempos de evento, cuando los modelos estándares fallan (37).

El modelo de fragilidad se aplica a datos univariados, para modelar heterogeneidad entre individuos. El modelo de fragilidad compartida (*shared frailty model*) se usa con datos de sobrevivida multivariados, donde la fragilidad es compartida en los grupos de individuos (37).

El modelo de fragilidad se introduce un efecto multiplicativo no observable α sobre el riesgo, de modo que condicional a la fragilidad

$$h(t|\alpha) = \alpha h(t)$$

donde α es una cantidad aleatoria positiva que se asume tener media 1 (para efectos de identificabilidad) y varianza θ . Los individuos con $\alpha > 1$ se dice que son más frágiles por razones no explicadas por las covariables y tendrán por tanto, mayor riesgo de presentar el evento. Análogamente, los individuos con $\alpha < 1$ son menos frágiles y tienen a sobrevivir más tiempo, dados los mismos patrones de covariables.

A partir de la relación entre las funciones de riesgo y de sobrevivida, se observa que $S(t|\alpha) = [S(t)]^\alpha$. Si α tiene una función de densidad $g(\alpha)$, la función de sobrevivida incondicional está dada por

$$S_\theta(t) = \int_0^\infty [S(t)]^\alpha g(\alpha) d\alpha$$

donde el subíndice θ destaca la dependencia de la varianza θ de la fragilidad.

En su forma univariada, el modelo de fragilidad es un modelo de sobrevivencia con un parámetro adicional θ . Consecuentemente, su log – verosimilitud se puede expresar en la forma usual

$$\ln L = \ln \prod_{i=1}^n \frac{[S_{\theta i}(t_i)]^{1-d_i} [f_{\theta i}(t_i)]^{d_i}}{S_{\theta i}(t_{0i})}$$

$$= \sum_{i=1}^n [\ln[S_{\theta i}(t_i)] - \ln[S_{\theta i}(t_{0i})] + d_i h_{\theta i}(t_i)]$$

donde el subíndice i se usa de la forma que, por ejemplo, $h_{\theta i}(t) = h_{\theta}(t|x_i)$.

Debe notarse que al usar modelos de fragilidad, los *hazard ratios* pueden interpretarse de la forma usual (como un cambio proporcional en la función de riesgo debido a un cambio unitario en la covariable asociada), solo si se comparan dos condiciones de riesgo dado un t determinado.

En los modelos multivariados de fragilidad compartida, los individuos pueden tener los mismos valores de fragilidad. Compartir un valor de fragilidad genera además dependencia entre los individuos que la comparten, donde condicional a la fragilidad estos individuos son independientes. Para datos de n grupos en los que el i -ésimo grupo incluye n_i individuos ($i = 1, \dots, n$), la función de riesgo se generaliza a

$$h_{ij}(t|\alpha_i) = \alpha_i h_{ij}(t)$$

para $j = 1, \dots, n_i$, con $h_{ij}(t) = h(t|x_{ij})$. Esto es, para cualquier individuo del i -ésimo grupo, la función de riesgo habitual es multiplicada por la fragilidad compartida α_i . La verosimilitud de

los datos observados se obtiene calculando las verosimilitudes condicionales a nivel de grupo e integrando para eliminar la fragilidad.

El modelo AG de fragilidad puede expresarse como (36):

$$\lambda_i = \omega_i Y_i(t) \alpha_0(t) e^{\beta' X_i(t)},$$

siendo $N = (N_i; i = 1, \dots, n)$ un proceso contador multivariante que cuenta el número de eventos en cada uno de los n individuos en el tiempo t ; asociado a este proceso contador existe un proceso de intensidad λ y componentes λ_i . El proceso Y con componentes Y_i es no negativo, observable y predecible; el valor de y es conocido justo antes de t , indicando si un individuo i se observa en el conjunto de riesgo de experimentar un determinado evento en el tiempo t . α_0 denota una función de riesgo basal desconocida. La fragilidad ω_i es un conjunto de variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas según una distribución determinada, cuya variabilidad determina el grado de heterogeneidad; si es cero, el modelo se reduce al de AG. Esta fragilidad se asume constante en el tiempo, es decir, refleja diferencias individuales presentes al comienzo del estudio, y actúa como un patrón común en todos los individuos.

En este modelo de fragilidad no es posible realizar estimación de parámetros por máxima verosimilitud a menos que la función de riesgo basal esté parametrizada. Además, supone una dependencia entre variables siempre positiva, no permite interacción entre variables observables y la fragilidad y solo acepta un único efecto aleatorio constante a través del tiempo (36).

En algunos casos en que el modelo de fragilidad es equivalente al de fragilidad compartida, el usar el segundo resulta ser redundante o únicamente una consecuencia de cómo se han organizado los datos más que representar un supuesto sustantivo en relación a la fuente de la fragilidad (37).

Modelos paramétricos flexibles de Royston-Parmar

La aproximación paramétrica flexible utiliza funciones cúbicas *spline* para modelar el riesgo basal acumulado, las *odds* de sobrevida acumuladas basales o distribuciones basales más generales en modelos de análisis de sobrevida. Estos modelos permiten ajustar modelos de riesgos proporcionales, de *odds* proporcionales y modelos probit y extenderse para modelar efectos dependientes del tiempo en cada una de estas escalas. La ventaja de estos modelos sobre Cox radica en la facilidad de realizar predicciones suaves, modelar efecto complejos dependientes del tiempo, analizar efectos absolutos y relativos e incorporar moralidad esperada en modelos de sobrevida relativos (39).

Los modelos de Royston-Parmar (R-P) corresponden a extensiones de los modelos paramétricos de Weibull, log-logístico y log-normal, en que el efecto de las covariables es proporcional al riesgo, al *odds* de falla o al probit, según el caso, de la probabilidad de falla. Los modelos R-P liberan la restricción de linealidad de $\ln t$ al usar funciones *splines* cúbicas (40).

La distribución de Weibull, $H(t) = \lambda t^{\gamma_1}$, con parámetro de forma $\gamma_1 > 0$, tiene como función de riesgo $h(t) = \frac{dH(t)}{dt} = \lambda \gamma_1 t^{\gamma_1 - 1}$; su distribución puede generalizarse de la forma

$$\ln H(t) = \ln \lambda + \gamma_1 \ln t$$

$$= \gamma_0 + \gamma_1 \ln t$$

que incluye un término constante y uno lineal a t . Esta ecuación puede generalizarse a la forma

$$\ln H(t) = f(t; \gamma)$$

donde $f(t; \gamma)$ es una familia de funciones no lineales de t . El modelo PR utiliza la familia de funciones *spline*; las funciones *spline* cúbicas corresponden a segmentos polinómicos cúbicos, esto es, de la forma $y = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x^2 + \beta_3 x^3$, unidos suavemente en valores ordinales conocidos como *nudos*; en particular, se usan funciones *spline* cúbicas con restricciones de continuidad entre los nudos. Alternativamente, pueden usarse polinomios fraccionales, que permiten más flexibilidad para modelar relaciones no lineales al incorporar a los términos lineales, cuadráticos y cúbicos estándares, potencias negativas o no enteras.

Al restringir la ecuación anterior a una función *spline* cúbica $s(\ln t; \gamma)$, se obtiene

$$\ln H(t) = s(\ln t; \gamma) = \gamma_0 + \gamma_1 \ln t + \gamma_2 z_1(\ln t) + \gamma_3 z_2(\ln t) + \dots$$

donde $\ln t$; $z_1(\ln t)$, $z_2(\ln t)$, etc., son funciones base del modelo *spline* cúbico restringido. Si no hay definición de *nudos*, se obtiene el modelo Weibull con la función lineal en $\ln t$.

Para la aplicación del modelo de PR debe elegirse una función *spline* y decidir número y posición de los nudos. Los autores recomiendan analizar modelos con 1 a 6 grados de

libertad (esto es, entre 0 y 6 nudos interiores, además de los dos de frontera) a través de los criterios de Akaike (AIC) o de Bayes (BIC).

La división de la escala de tiempo en intervalos permite tener flexibilidad en la forma de la función de riesgo basal, tanto en modelos de riesgos proporcionales (PH por sus siglas en inglés) como cuando no hay proporcionalidad de riesgos. En cada intervalo se asume que a tasa de riesgo es constante, que equivale a asumir tiempos de sobrevida exponenciales al interior de cada intervalo; si es un supuesto poco razonable, puede incrementarse el número de intervalos. El modelo exponencial *piecewise* justamente realiza este supuesto, con riesgo constante dentro del intervalo pero con variación libre entre intervalos. Un modelo exponencial de sobrevida puede expresarse, en este caso, como

$$h_{ij}(t|x_i) = \lambda_j e^{(x_i)\beta}$$

en que λ_j es la tasa de riesgo basal que varía en el tiempo para el i -ésimo sujeto, x_i es el vector de covariables del i -ésimo sujeto y β corresponde a los parámetros de regresión (log de razones de riesgo). El mayor número de intervalos corresponde al número de tiempos de evento únicos y con el consiguiente incremento del número de parámetros; por otro lado, elegir muy pocos intervalos puede implicar perder cambios importantes en la tasa de riesgo. Se asume que es posible ajustar una función suave que se aproxime a una función continua de la tasa (logarítmica) de riesgo a través de las dos técnicas: *splines* y polinomios fraccionales.

Modelos PR de riesgos proporcionales

Si se extiende la función basal de riesgo de Weibull a una función *spline* cúbica de $\ln(t)$, se obtiene un modelo de PH más general (39):

$$\ln(H(t; x)) = \ln H_0(t) + x\beta = s(\ln t; \gamma) + x\beta$$

Al exponenciar y diferenciar, se obtiene la función de riesgo:

$$h(t; x) = \frac{ds(\ln t; \gamma)}{dt} e^{[s(\ln t; \gamma) + x\beta]}$$

y la función log de riesgo:

$$\ln(h(t; x)) = \ln \left[\frac{ds(\ln t; \gamma)}{dt} \right] + s(\ln t; \gamma) + x\beta$$

con lo que se demuestra que es un modelo PH, con la ventaja de la flexibilidad de las funciones *spline* que permite considerar la función logarítmica como una versión paramétrica del modelo de Cox.

A partir de $H(t) = -\ln S(t)$ puede reescribirse el modelo de Weibull con covariables en la forma equivalente

$$\ln(-\ln S(t)) = \ln(-\ln S_0(t)) + x\beta$$

o, generalizando,

$$g_\theta(S(t)) = g_\theta(S_0(t)) + x\beta$$

donde $g_{\theta}(\cdot)$ es una función monotónica que depende de un parámetro θ . El modelo de PR utiliza para $g_{\theta}(\cdot)$ la función de Aranda-Ordaz:

$$g_{\theta}(x) = \ln\left(\frac{x^{-\theta} - 1}{\theta}\right), \theta > 0$$

Como $\lim_{\theta \rightarrow 0} g_{\theta}(x) = \ln(-\ln x)$, con $\theta = 0$ se obtiene el modelo PH. Con $\theta = 1$, puede demostrarse que $g_1[S(t)]$ toma la forma del logit de la función de distribución acumulada, y los efectos de las covariables son proporcionales en la escala de odds acumulados de un evento. En la familia de modelos R-P, puede estimarse la función de supervivencia basal, $g_{\theta}[S_0(t)]$ con una función *spline* cúbica restringida. Otros valores no negativos de θ , si bien hacen válida la función de Aranda-Ordaz, dificultan la interpretación al no haber una escala natural de efectos de covariables.

Se estiman los parámetros por máxima verosimilitud, con valores iniciales de los parámetros γ y β obtenidos ajustando un modelo de Cox con las covariables x .

Modelos Royston-Parmar pronósticos

Los modelos de pronóstico son modelos de regresión múltiple que buscan permitir la predicción de resultados futuros dado los valores de un conjunto de condiciones medidas a, o antes de, t_0 . Un modelo pronóstico entrega probabilidades de supervivencia para ciertos valores de covariables, o funciones de riesgo basal o supervivencia condicionadas a un tiempo de interés. Para seleccionar un modelo se parte del supuesto de proporcionalidad del efecto de las covariables. Puede obtenerse un modelo preliminar a través de categorización de variables continuas, se ajusta para todas las variables sin considerar interacciones y se determina la escala y número de nodos por criterios AIC o BIC. Las variables pueden

seleccionarse a través de eliminación *backward* o *backward stepwise* y utilizar procedimientos multivariados para posible no linealidad de predictores continuos. La bondad de ajuste de estos modelos puede abordarse a través de residuos tipo martingala, análogos a los del modelo de Cox (39).

Eventos múltiples en modelos Royston-Parmar

Los modelos AG, WLW y PWP, desarrollados como extensiones del modelo de Cox para eventos múltiples, pueden analizarse dentro del esquema de modelos R-P (39). Para ajustar modelos marginales de eventos múltiples se requiere tener tiempos de entrada retrasados (caso de AG y PWP), calcular errores estándares robustos (para AG, WLW y PWP) y permitir riesgos basales separados para los diferentes eventos (modelos WLW y PWP).

El Régimen de Garantías facilita el uso de medicamentos ya que resuelve los determinantes del acceso. En DM2 surge el desafío de lograr las metas terapéuticas de control metabólico, lo que pasa por lograr una buena adherencia a tratamientos farmacológicos en los pacientes.

Esta investigación se centra en identificar tempranamente las características de los pacientes potenciales abandonadores de tratamiento a través de un análisis de sobrevida y en particular de eventos recurrentes determinados por gaps o interrupciones del tratamiento.

CAPÍTULO III. OBJETIVOS

Objetivo General:

- Determinar la ocurrencia de gaps o interrupciones al inicio del tratamiento entre pacientes adherentes y no adherentes a Metformina.

Objetivos Secundarios:

- Comparar métodos estadísticos para determinar su utilidad en la identificación de pacientes con propensión a abandono de tratamiento con Metformina, a partir del registro de dispensaciones de medicamentos.
- Caracterizar la adherencia y ocurrencia de gaps de tratamientos en estos pacientes.
- Categorizar a los pacientes en grupos pronósticos de adherencia, identificando sus características.

CAPÍTULO IV. HIPÓTESIS

Los pacientes de DM2 no adherentes a Metformina presentan más interrupciones en el inicio de su tratamiento que aquellos adherentes.

CAPÍTULO V. METODOLOGÍA

Se analizó la adherencia a tratamientos de beneficiarios GES de isapre con uso de Metformina a partir del registro electrónico de dispensación de fármacos.

Criterios de inclusión:

Se analizó una base de registros de dispensaciones que cumplan los siguientes criterios de inclusión:

- Base de dispensaciones de Metformina realizadas entre Julio de 2007 y Abril de 2014, con un total de 66.433 registros para 3.698 pacientes.
- Beneficiarios sin uso registrado de Metformina en al menos los primeros 6 meses de registro (con primera dispensación de Metformina a partir de Enero de 2008) y al menos un año de seguimiento (con primera dispensación hasta octubre de 2014).
- Sin cambio de presentación (potencia o dosis por forma farmacéutica) de Metformina en el período analizado.

Estos criterios permiten considerar casos de pacientes con nueva indicación de Metformina – al menos bajo modalidad de atención GES, ya que el paciente puede haber tenido tratamiento con el medicamento bajo modalidad de libre elección que no se registra; y con una misma presentación del medicamento en todo el período, para evitar efectos diferenciales sobre el cálculo de días de tratamiento.

En cada dispensación se registraron las siguientes variables:

- Identificación del paciente
- Identificación del Médico tratante
- Fecha de dispensación
- Medicamento y tamaño de envase
- Cantidad de medicamento dispensado

A partir de este registro se determinó el Tiempo de abandono de terapia, la Adherencia continua promedio y la ocurrencia de Gaps de dispensación entre dispensaciones, de acuerdo a las siguientes definiciones:

Determinación de Tiempo de abandono de terapia

El Tiempo de abandono (TA) para cada paciente corresponde a la cantidad de tiempo transcurrido en días entre la primera dispensación registrada y la última fecha esperada de dispensación (FE).

La FE corresponde a la fecha en que se espera que el paciente vuelva a dispensar el tratamiento asumiendo que ha utilizado todo el medicamento que le fue dispensado en la fecha observada de dispensación (FO) anterior. La FE corresponde a FO más la cantidad de medicamento expresado como Días de tratamiento (DT); así, la fecha esperada de dispensación asociada a la dispensación i-ésima corresponde a:

$$FE_i = FO_i + DT_i$$

Los DT de una dispensación dependen de la cantidad de medicamento dispensado (función del tamaño de envase, dosis por forma farmacéutica y cantidad de envases), y de la cantidad de medicamento usada diariamente, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$DT_i = \frac{T_e \cdot D \cdot Q}{DDD}$$

donde T_e corresponde al tamaño de envase en cantidad de formas farmacéuticas; D es la dosis del medicamento por forma farmacéutica en mg, Q es la cantidad de envases dispensados y DDD es la Dosis Diaria Definida del medicamento en mg. La DDD es una dosis estándar aplicada a todas las dispensaciones del medicamento, independiente de la dosis real que haya utilizado el paciente en particular, dato no conocido. Se utiliza la DDD como aproximación de esta dosis clínica real, bajo metodología de estudios de utilización de medicamentos de OMS (31).

Si un paciente tiene como última fecha esperada de dispensación un valor que cae a 30 días o menos de la fecha de corte del estudio se asume que se encuentra dentro de un gap de dispensación pero no necesariamente ha abandonado tratamiento; por lo tanto, como el evento “abandono” no ha sido observado, corresponde a una censura.

Análogamente, si la última fecha esperada de dispensación de un paciente corresponde a una fecha futura respecto al corte del estudio, implica que el paciente se mantiene adherente al tratamiento y también se considera dato censurado.

Determinación de adherencia a tratamientos

La adherencia a tratamientos se calculó como la adherencia continua promedio (AC) para cada paciente desde la primera dispensación hasta el fin del período de análisis, de la siguiente forma:

$$AC_i = \frac{DT_i}{DO_i}$$

Donde AC_i es la adherencia continua promedio del paciente i ; DT_i son los días de tratamiento dispensados en el período para el paciente i , y DO_i corresponden a los días de observación para el paciente, entre la primera dispensación y el fin del período de análisis, truncando DT_i hasta la fecha de DO_i . El valor de AC_i se trunca a 1 en los casos en que se observe sobre-dispensación (mayor cantidad de días de tratamiento que días de observación).

Se considera que un paciente es adherente si presenta un valor de $AC_i \geq 0,8$.

Determinación de Gaps de dispensación

Se identificó en cada paciente la ocurrencia de gaps de dispensación (GD) para Metformina, definidos por la realización de dispensación en una fecha posterior a FE de la dispensación anterior.

Se determinó el Tiempo de duración del gap (DG) de la dispensación i -ésima como:

$$DG_i = (FO_{i+1} - FE_i), \text{ cuando } (FO_{i-1} - FE_i) > 0$$

$$DG_i = 0, \text{ en otros casos}$$

Se considera como Tiempo de ocurrencia del gap de dispensación (TG), que es el evento recurrente de interés, el valor de FE_i cuando $U_i > 0$.

Se calculó la Razón de gaps de dispensación como la proporción de días de gaps o interrupción respecto a los días de observación; y la Proporción de dispensaciones con gap como la cantidad de gaps respecto a la cantidad de dispensaciones menos 1.

Complementariamente, se registraron las siguientes covariables para cada paciente:

- Sexo
- Edad a la fecha de primera dispensación
- Cantidad de Problemas de Salud GES diferentes con beneficio de farmacia
- Número de medicamentos (principios activos) distintos con beneficio GES para todos los problemas de salud que presente el paciente en el período estudiado
- Número de médicos distintos asociados a prescripciones de Metformina
- Número de médicos distintos totales, considerando todas las dispensaciones de medicamentos GES
- Uso de insulina en el período analizado (Si/No).

Análisis estadístico

Con esta información se generó una base de datos que se analizó en el software Stata 12.0. Para estudiar AC y TA se consideró un registro por paciente elegible, con tiempo cero fijado en la fecha de la primera dispensación de Metformina, tiempo hasta evento TA en número de

días, indicador de evento (abandonadores) o censura (pacientes que a la fecha de corte no habían abandonado tratamiento).

Para el análisis de eventos recurrentes se estructuraron dos bases de datos de acuerdo a los modelos de Andersen – Gill (AG), de Wei, Lin y Weissfeld (WLW) y de Prentice, William y Petersen (PWP):

- Para el modelo AG, se construyó una base que considera que un paciente no está en riesgo de presentar el segundo evento sino desde que presentó el primero; para cada paciente se disponen tantos registros como eventos haya presentado, con tiempo de inicio cero o tiempo de evento anterior y tiempo de ocurrencia o censura.
- Para el modelo WLW, se construyó una base en que todos los pacientes están en riesgo de presentar el número de eventos observados en el paciente que presentó más gaps. El tiempo siempre comienza en cero para cada evento, hasta el tiempo de ocurrencia o censura.
- Para el modelo PWP, se utiliza misma base que en modelo AG, estratificando por el número de evento.

Se realizó un análisis descriptivo de la distribución estadística de los potenciales factores de pronóstico, de la asociación univariada entre cada covariable y los resultados, para luego construir modelos con los factores e interacciones significativos; consecuentemente, se generarán categorías para formar grupos de pronóstico y se analizarán gráfica y analíticamente los hallazgos. Se analizarán modelos multivariados de Cox para riesgos proporcionales, modelos paramétricos de sobrevivencia y modelos paramétricos flexibles de Royston-Parmar, tanto para eventos únicos (abandono) como de eventos recurrentes (gaps). Salvo indicación contraria, se consideró una significancia del 5%.

Medidas de adherencia

La Adherencia, también denominada persistencia a tratamiento corresponde al período desde inicio de tratamiento hasta que el paciente discontinúa la terapia o se termina el seguimiento.

La Adherencia Continua Promedio se calculó en una escala continua como la razón entre medicamento disponible y el período de observación, con valores entre 0 y 1. Al período de observación entre la primera y última dispensación se agregó el tiempo correspondiente al tratamiento de la última dispensación, alineado con la definición de que el medicamento dispensado se considera como utilizado por el paciente. En caso de traslape de dispensaciones, se asumió que se utilizaba el medicamento de la dispensación anterior antes de comenzar el de la siguiente. Las dispensaciones que se extendían más allá del período de observación fueron truncadas para un máximo de 1. Los pacientes con adherencia continua promedio mayor o igual a 0,8 se consideraron adherentes. Para el cálculo se consideró como duración de tratamiento la cantidad de fármaco expresado en Dosis Diarias Definidas (DDD) y en Unidades (comprimidos de Metformina usados, independiente de su potencia o dosis). En este último caso se considera que el paciente usó una unidad diaria.

se observa un Gap en días superior al 20% de la duración del tratamiento de la dispensación anterior. La fecha del evento corresponde a la esperada en que debió haberse observado la nueva dispensación.

Particularmente se registró la existencia de gaps en los seis primeros meses de seguimiento de cada paciente. Para estos cálculos se consideró la duración de tratamiento tanto en Unidades como en DDD.

CAPÍTULO VI. RESULTADOS

Análisis exploratorio de datos

La base de pacientes incluyó 3413 pacientes distintos con al menos una dispensación registrada para Metformina entre el 1 de Julio de 2007 y el 30 de Abril de 2014. De ellos, se seleccionaron 1374 pacientes que utilizaron la misma presentación (dosis de Metformina) en todo el período y que fueron seguidos por al menos fueron seis meses. Estos pacientes generaron 16860 prescripciones en el período analizado. La tabla 1 resume la selección de los pacientes.

Tabla 1
Selección de pacientes con uso de Metformina

Base de pacientes
Pacientes con tratamiento con Metformina entre 1 de Junio de 2007 y 30 de Abril de 2014. n = 3413
Pacientes Excluidos
Pacientes con más de una presentación de Metformina en el período de observación. n = 1690
Pacientes con inicio de tratamiento posterior a 31 de Octubre de 2013. n = 316
Pacientes analizados
Pacientes disponibles para análisis con una sola presentación de Metformina. n = 1374
Prescripciones analizadas
Prescripciones de Metformina de pacientes analizados. n = 16860

Descripción de covariables. La Tabla 2 resume las principales características de los pacientes.

Edad: Los resultados muestran una mediana de edad al ingreso del análisis de 52 años (rango intercuartílico 43 - 57), lo que implica una muestra homogénea. La curva de distribución de pacientes por edad es simétrica y leptocúrtica para ambos sexos, como se observa en el Gráfico 1. Se observan diferencias significativas de edad por sexo, de acuerdo con el test de Mann-Whitney ($p = 0.000$).

Tabla 2
Características de los pacientes de Metformina

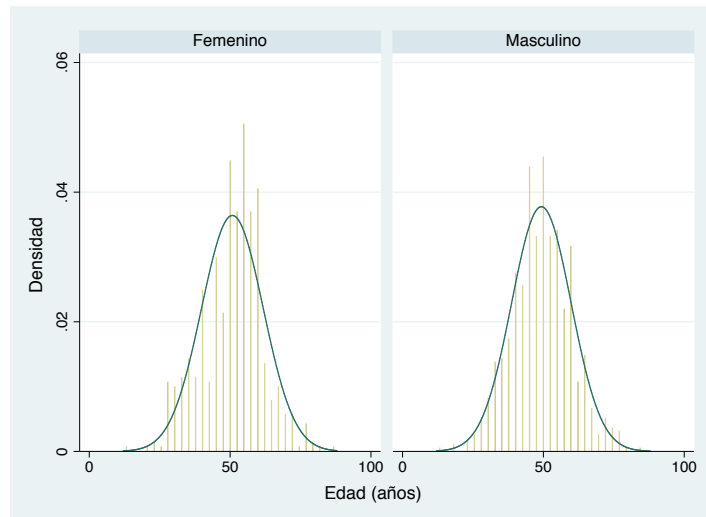
Características basales de pacientes	Metformina (n = 1374)	
Edad en años (mediana, rango intercuartílico)	52	43 - 57
Género masculino (n, %)	800	58,22
Problemas de salud (media, DS)	1,57	0,78
Principios activos (media, DS)	6,24	4,45
Médicos (media, DS)	1,95	1,49
Médicos de Metformina (media, DS)	1,34	0,73
Uso de insulina (n, %)	202	14,7

DS: Desviación estándar

Sexo: Se observa más hombres que mujeres en la muestra, 58%, con diferencia significativa.

Cantidad de Problemas de Salud GES: La mayoría de los pacientes tiene un único problema de salud GES, que corresponde a DM tipo 2 asociado al uso de Metformina. El 98% de los pacientes tiene entre 1 y 3 PS. La apertura por sexo indica diferencias significativas en la distribución de cantidad de problemas de salud, de acuerdo a un test exacto de Fisher realizado, que también se aplica a las siguientes variables cuando corresponda.

Histograma de edad por sexo



Cantidad de Principios Activos GES: Se observa un valor relativamente alto de 6 medicamentos diferentes por paciente, con polifarmacia en la mayoría de los casos: el 93,4% de los pacientes tiene más de un medicamento; el 47,23% usa más de cinco medicamentos diferentes.

Cantidad de médicos: Se observa que los pacientes recibieron recetas de una media de cerca de 2 médicos diferentes. El 87,6% de los pacientes tienen prescripciones de hasta 3 médicos.

Cantidad de médicos con prescripciones de Metformina: En promedio, los pacientes recibieron prescripciones de Metformina de 1,3 médicos distintos; la mayoría de los pacientes (77,5%) tiene prescripciones de un único médico para este medicamento.

Uso de insulina: El 14,7% de los pacientes utilizó insulina en algún momento del período de análisis; no se observan diferencias significativas entre sexos.

Presentación de Metformina: Los pacientes se distribuyen entre las presentaciones de 850 mg (49,3%) y 500 mg (44,8%), con una baja proporción que usa 1000 mg (5,9%). No se observa diferencias significativas entre sexos.

En la tabla 3 se muestran características de adherencia a tratamiento de Metformina de los pacientes analizados.

Dispensaciones. Los pacientes realizaron en promedio 12,3 dispensaciones (DS 14,4), con una mediana de 7. Hay diferencias significativas según sexo, con un promedio en mujeres de 13,3 y en hombres de 11,5 ($p = 0,0230$).

Tiempo de seguimiento. Los pacientes fueron seguidos por una mediana de 268 días (rango intercuartílico 88 a 717 días). No hay diferencias significativas según sexo. El gap en días alcanzó a 109 días (rango intercuartílico 20 a 336 días). En estas variables no se observa diferencia por sexo.

Tabla 3
Características de adherencia de los pacientes de Metformina

Características de adherencia de los pacientes	Metformina (n = 1374)	
Dispensaciones (media, DS)	12,27	14,38
Tiempo de observación en días (mediana, rango intercuartílico)	268,5	88 - 717
Días de Gap DDD (mediana, rango intercuartílico)	109	20 - 336
Días de Gap Unidades (mediana, rango intercuartílico)	90	0 - 89
Proporción de Gap DDD (media, DS)	0,38	0,27
Proporción de Gap Unidades (media, DS)	0,10	0,16
Adherencia continua promedio DDD (media, DS)	0,62	0,28
Adherencia continua promedio Unidades (media, DS)	0,94	0,14
Pacientes Adherentes DDD (n, %)	455	33,11
Pacientes Adherentes unidades (n, %)	1216	88,50
Pacientes con Gap DDD en primeros 6 meses (n, %)	81	10,01
Pacientes con Gap unidades en primeros 6 meses (n, %)	544	67,24

Gaps de tratamiento. La proporción de días de gap, esto es, sin tratamiento, es de un 38,4% medido en DDD (DS 27,4%) y 10,2% en unidades (DS 16,1%). Considerando como adherentes por gap a aquellos pacientes con gaps de hasta 20% del tiempo de tratamiento, se observa que adhieren 30,6% medido en DDD y 81,8% medido en unidades. No hay diferencias significativas entre sexos.

Adherencia continua promedio: La adherencia continua promedio medida en DDD alcanza un valor de 64,5% (DS 28,0%); la adherencia medida en unidades alcanza un valor de 93,8% (DS 14,2%).

Considerando como corte un 80%, se observa que el 33 % de los pacientes es adherente medidos en DDD y 88% medido en Unidades. No se observan diferencias significativas por sexo en la proporción de adherentes en ambas medidas.

Gaps en los primeros seis meses. La proporción de pacientes que presenta gaps de tratamiento en los primeros 6 meses es de 10% medido en DDD y de 67% medido en Unidades. No hay diferencias significativas entre sexos.

Un análisis de regresión logística muestra que los pacientes con gaps medidos en unidades en los primeros seis meses presentan una razón de *Odds* de No adherencia de 21,35 (intervalo de confianza al 95% 12,64 – 36,07); este efecto no depende del número de problemas de salud, de principios activos, de médicos totales o de Metformina, de sexo o uso de insulina, como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4
Razón de *Odds* para Regresión logística de No adherencia

Variable	Razón de Odds	P> z	IC (95%)	
Gap Unidades - 6 meses	21,35	0,000	12,64	36,07
Nº Problemas de salud	1,28	0,190	0,89	1,84
Nº Principios activos	1,05	0,163	0,98	1,14
Nº Médicos totales	0,85	0,185	0,66	1,40
Nº Médicos Metformina	0,98	0,914	0,69	1,40
Edad	1,00	0,907	0,98	1,02
Uso de insulina	1,67	0,185	0,78	3,59

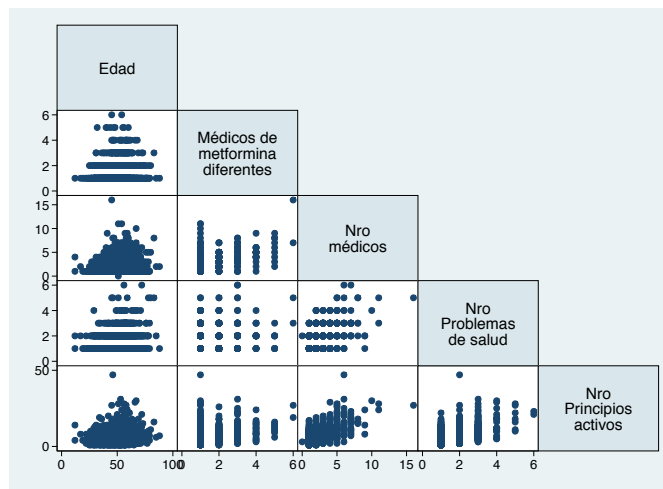
(Constante omitida)

Censuras. Se observa un 19,1% de pacientes con censura en DDD, es decir, cuyo tratamiento se extiende más allá de la fecha de corte del estudio y continúan en tratamiento;

este indicador, medido en unidades, es de 34,2%. No hay diferencias significativas entre sexos.

El análisis gráfico indica que no hay correlaciones entre las variables continuas, como se muestra en el Gráfico 2. Un análisis numérico de correlaciones comprobó esta situación.

Gráfico 2
Correlaciones entre variables de interés



Análisis de frecuencia de dispensaciones

Al examinar la Adherencia continua promedio medida en DDD se observa una distribución, dejando de lado los pacientes con adherencia igual a 1, relativamente simétrica, como se observa en el Gráfico 3. En el caso de Adherencia continua promedio medida en Unidades, Gráfico 4, la distribución recuerda una Distribución de Pareto.

Gráfico 3
 Histograma de Adherencia Continua Promedio en DDD
 Todos los pacientes (izquierda) y
 Pacientes con adherencia menor a 1 (derecha)

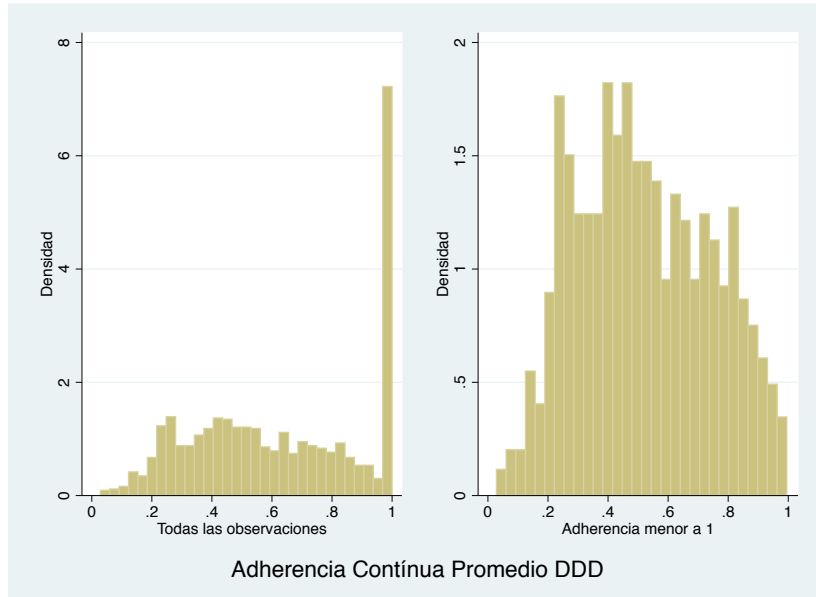
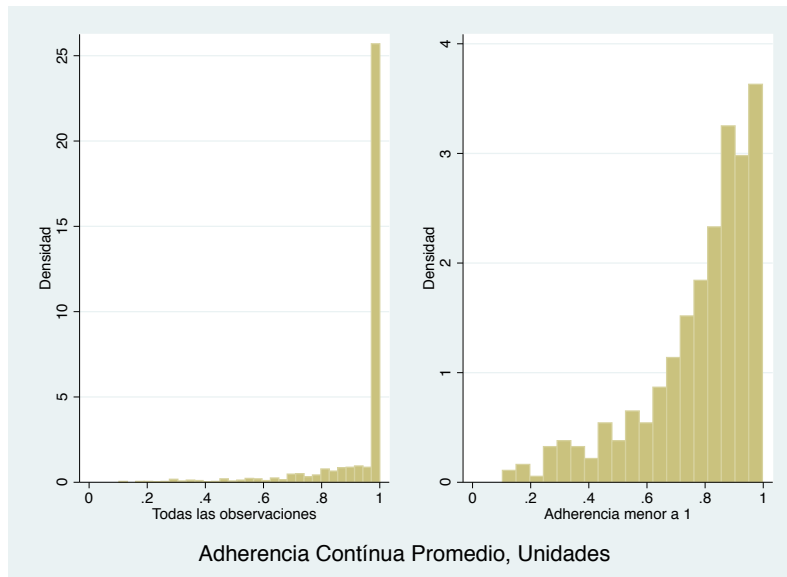


Gráfico 4
 Histograma de Adherencia Continua Promedio en Unidades
 Todos los pacientes (izquierda) y
 Pacientes con adherencia menor a 1 (derecha)



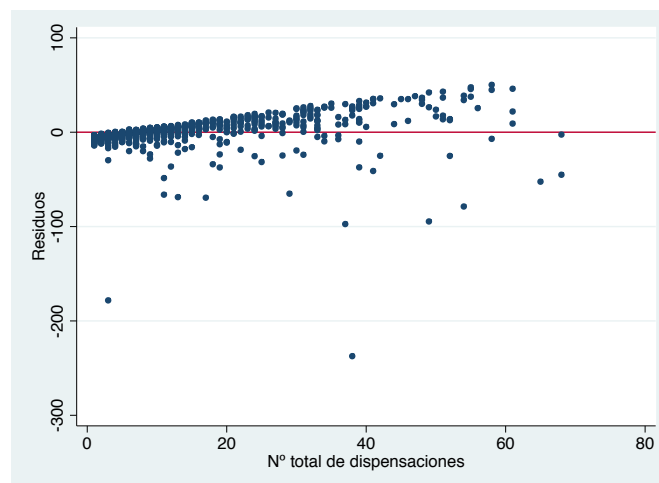
La frecuencia de dispensaciones tiene una media de 11,44 y una varianza de 152,85; ello implica una sobre-dispersión. Por ello se descarta un modelo de Poisson y se ajusta una regresión binomial negativa, cuyos coeficientes significativos al 5% se muestran en la Tabla 5 para las variables de interés a la que se agrega Presentación del producto, para recoger el efecto de tamaños de envase diferentes respecto al número de dispensaciones. El modelo no ajusta en forma significativa y se observa que los residuos de la regresión presentan un patrón en forma de embudo hacia valores altos de cantidad de dispensaciones, como se muestra en el Gráfico 6.

Tabla 5
Coeficientes de Regresión Binomial Negativa
para el número de dispensaciones

Variable	Coef.	P> z	IC (95%)
Presentación	-0,055	0,194	-0,138 0,028
Problemas de Salud	0,033	0,471	-0,057 0,123
Principios Activos	0,081	0,000	0,063 0,098
Médicos	-0,149	0,000	-0,208 -0,091
Médicos de Metformina	0,604	0,000	0,505 0,704
Edad	0,007	0,010	0,002 0,012
Sexo	-0,138	0,011	-0,246 -0,031
Uso de Insulina	-0,322	0,000	-0,488 -0,156

(Constantes omitidas)

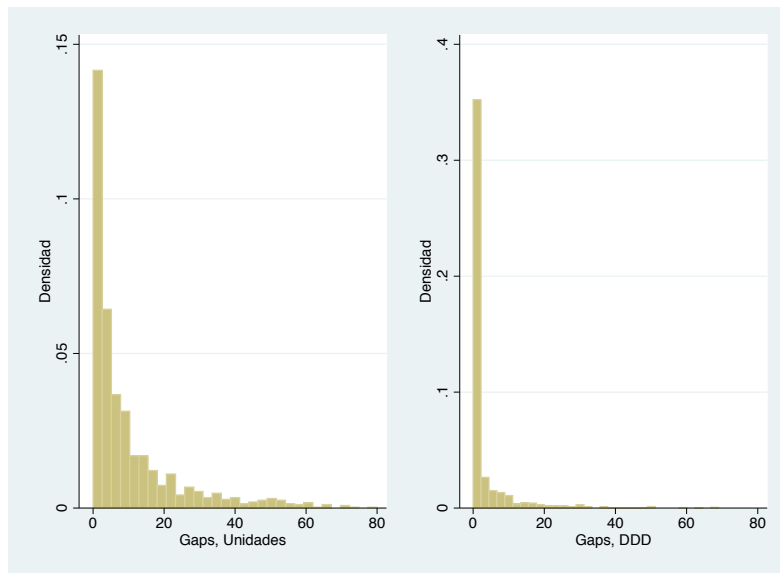
Gráfico 6
Dispersión de residuos
Regresión binomial negativa del número de dispensaciones



Análisis de frecuencia de gaps

Al revisar la aparición de Gaps de adherencia se observan distribuciones similares al medir gaps por Unidades o DDD, con asimetría a la izquierda; en ambos casos, un número relevante de pacientes sin gap: 20% en caso de Unidades y 61% en caso de DDD. El Gráfico 5 muestra ambas distribuciones. Un test de diferencia de medias mostró significancia para la cantidad de gaps por Unidades según sexo ($p = 0,0048$), pero no para el caso de gaps por DDD.

Gráfico 5
Histograma de Gaps en Unidades (izquierda)
y Gaps en DDD (derecha)

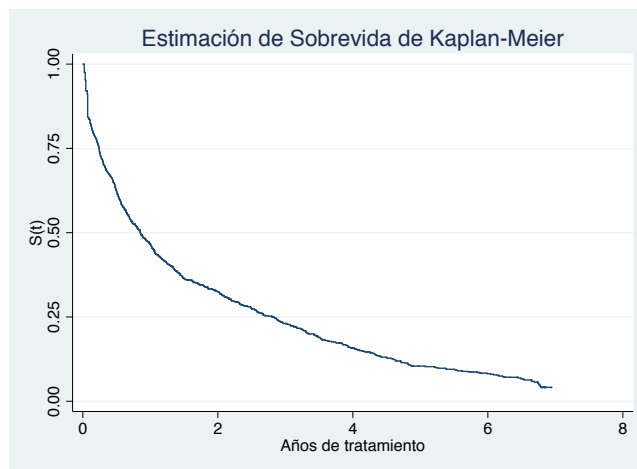


Análisis de Adherencia como tiempo hasta eventos únicos

La adherencia como tiempo hasta abandono de terapia se analizó con un modelo de sobrevivencia de eventos únicos, considerando como variable de interés la fecha de término de

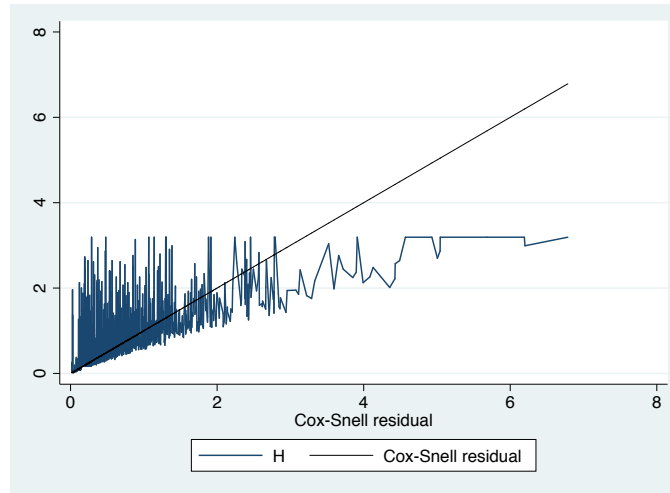
tratamiento considerando la fecha de última dispensación más los días de tratamiento en unidades que fueron dispensados en esa oportunidad; la fecha de ingreso de cada paciente correspondió a la primera dispensación, utilizando escala en años. Se consideraron como censurados los casos de pacientes adherentes a la fecha de fin de observación. Los 1374 pacientes generan 904 eventos de abandono en 1997 años-persona en riesgo. La mediana del tiempo en tratamiento fue de 1,1 años; el primer y tercer cuartil corresponden a 4 meses y 4 años, respectivamente. La estimación de Kaplan – Meier (K-M) de función de adherencia a tratamiento - analoga a *sobrevida* - se muestra en el Gráfico 7.

Gráfico 7
Estimación Kaplan - Meier de función de adherencia a tratamiento en pacientes con Metformina



Se ajustó un modelo de riesgos proporcionales con las variables Edad (4 categorías), N° Problemas de Salud, N° de médicos (3 categorías), N° de médicos de Metformina, N° de Principios Activos y Sexo. En este modelo se validó residuos de Snell, observándose (Gráfico 8) que se alejan de la diagonal.

Gráfico 8
Residuos de Cox – Snell
Modelo de riesgos proporcionales de adherencia



Se verificó el supuesto de riesgos proporcionales a través de los residuos de Schoenfeld en forma analítica (Tabla 6) y gráfica (Gráficos 9 y 10) y, para las variables categóricas y para categorizaciones de las variables continuas; estos datos indican que no se cumple el supuesto de riesgos proporcionales para las variables de Edad, N° de médicos de Metformina, N° de Principios Activos y Uso de insulina, indicando que al menos para estas variables el modelo de Cox no sería aplicable.

Tabla 6
Test de riesgos proporcionales de variables de interés
Modelo univariado

Variable	Probabilidad
Sexo	0,6059 *
Edad (categórica)	0,0046
Problemas de Salud (categóricos)	0,2126 *
Nº médicos (categóricos)	0,7570 *
Nº médicos Metformina (categóricos)	0,0000
Nº Principios activos	0,0030
Uso de insulina	0,0980

Gráfico 9
 Gráficos log – log de variables con riesgos proporcionales
 Modelo de Kaplan – Meier

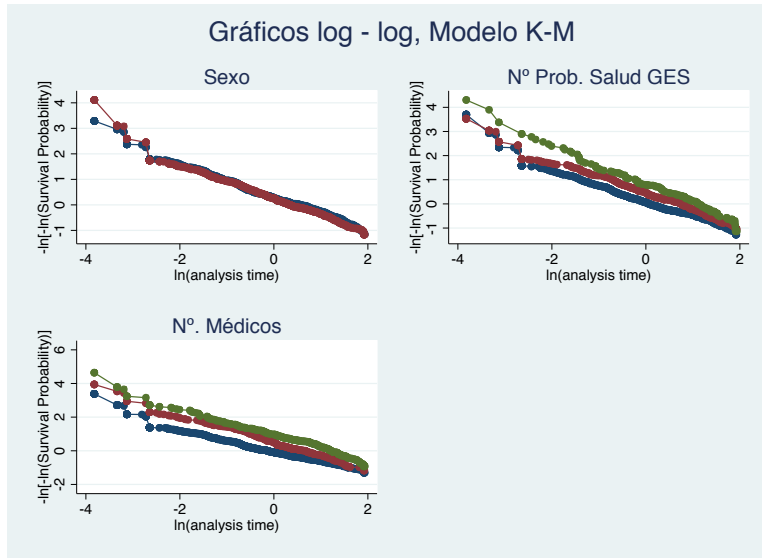
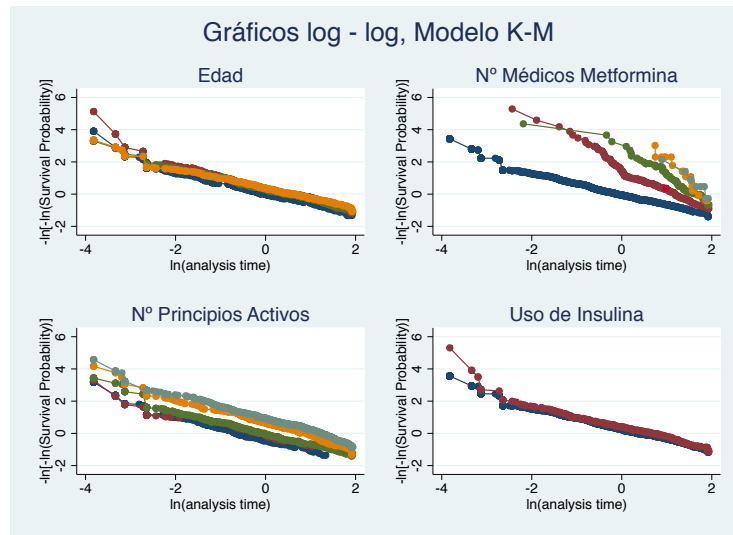


Gráfico 10
 Gráficos log – log de variables sin riesgos proporcionales
 Modelo de Kaplan – Meier



Ajuste de Modelo Royston-Parmar

Se ajustó un modelo inicial de Royston-Parmar (RP). Para decidir la escala y complejidad de la línea basal se validaron los parámetros de los criterios de información de Akaike (AIC) y de Bayes (BIC) para los escenarios de 1 a 6 grados de libertad (gl) para cada uno de los siguientes escalas: Riesgos proporcionales, *Odds* proporcionales, Probit y escala Aranda-Ordaz; para tener un estimado inicial del supuesto de proporcionalidad, se obtiene un modelo inicial categorizando en 5 grupos similares las variables continuas; alternatively, se asume linealidad y se ajusta un modelo directamente. Se calcula en cada caso las estadísticas de AIC y BIC. Los resultados se resumen en las Tablas 7 y 8. Se concluye que el modelo más adecuado parece ser el de *Odds* proporcionales con 6 gl, ya que minimiza los valores de AIC y BIC, en valores muy similares al de escala Aranda-Ordaz.

Tabla 7
Selección de escala y complejidad de la línea basal
del modelo de Royston-Parmar
Variables continuas categorizadas

Grados de libertad	Riesgos proporcionales		Odds proporcionales		Probit		Aranda-Ordaz	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
1	4.446,36	4.541,59	4.393,58	4.488,81	4.368,30	4.463,53	4.391,69	4.491,93
2	4.445,26	4.545,50	4.364,14	4.464,39	4.333,79	4.434,03	4.358,00	4.463,25
3	4.402,49	4.507,74	4.288,05	4.393,30	4.278,60	4.383,85	4.272,15	4.382,42
4	4.379,33	4.489,60	4.263,46	4.373,72	4.258,35	4.368,62	4.246,89	4.362,17
5	4.317,42	4.432,69	4.200,38	4.315,66	4.205,15	4.320,43	4.186,85	4.307,14
6	<u>4.299,10</u>	<u>4.419,39</u>	<u>4.184,47</u>	<u>4.304,76</u>	<u>4.195,40</u>	<u>4.315,70</u>	<u>4.173,22</u>	<u>4.298,52</u>

Nota: BIC: Criterio de información Bayesiana de Schwarz; AIC: Criterio de información de Akaike.

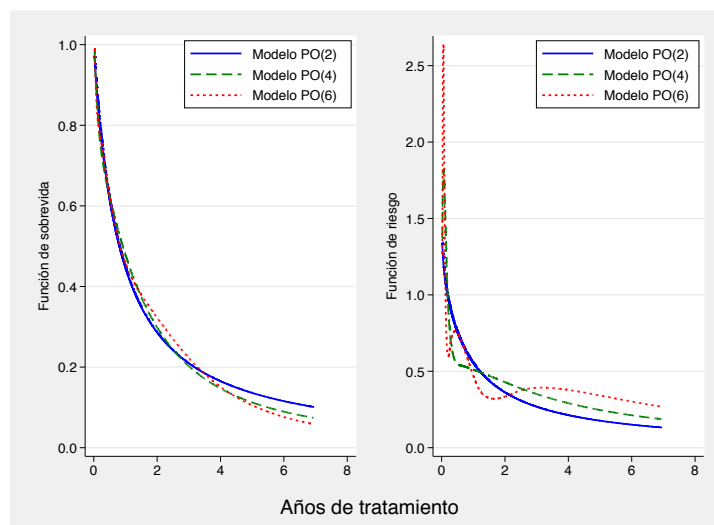
Tabla 8
Selección de escala y complejidad de la línea basal
del modelo de Royston-Parmar
Efectos lineales de las variables

Grados de libertad	Riesgos proporcionales		Odds proporcionales		Probit		Aranda-Ordaz	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
1	4.479,45	4.524,56	4.469,62	4.514,73	4.437,88	4.482,99	4.455,12	4.505,24
2	4.478,48	4.528,60	4.442,58	4.492,70	4.403,05	4.453,17	4.444,58	4.499,72
3	4.430,84	4.485,97	4.353,14	4.408,28	4.338,57	4.393,70	4.342,52	4.402,67
4	4.408,82	4.468,96	4.329,89	4.390,03	4.319,12	4.379,27	4.318,02	4.383,18
5	4.345,65	4.410,80	4.262,71	4.327,87	4.264,25	4.329,41	4.253,31	4.323,48
6	<u>4.326,88</u>	<u>4.397,05</u>	<u>4.245,00</u>	<u>4.315,17</u>	<u>4.253,60</u>	<u>4.323,77</u>	<u>4.237,32</u>	<u>4.312,50</u>

Nota: BIC: Criterio de información Bayesiana de Schwarz; AIC: Criterio de información de Akaike.

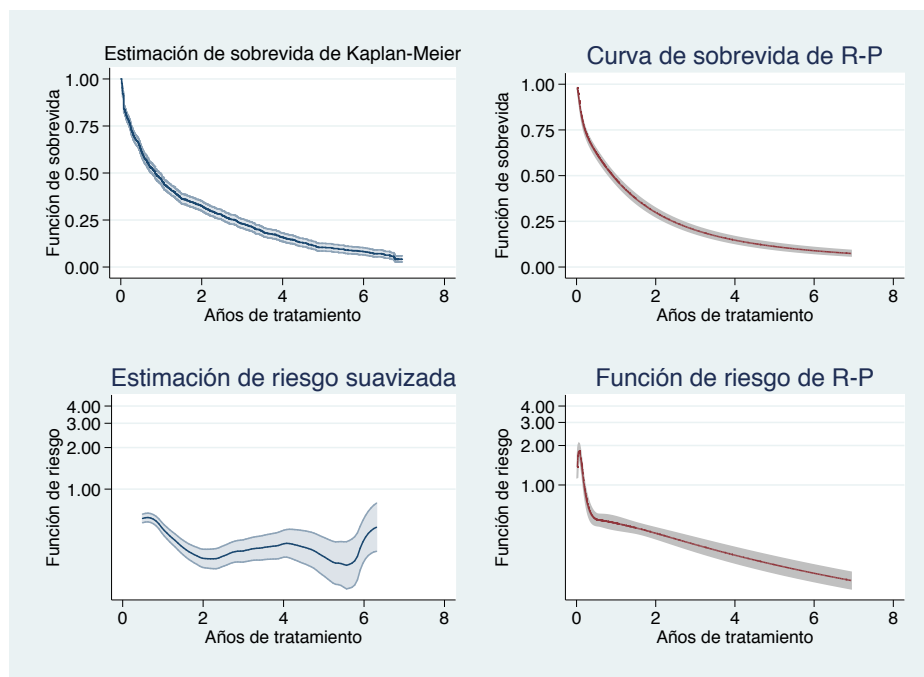
Un examen del Gráfico 11 con las funciones de supervivencia y riesgo del modelo de *odds* proporcionales para 2, 4 y 6 grados de libertad (respectivamente con curvas muy similares a 1, 3 y 5 gl) permite ver un comportamiento de sobreajuste de la función de riesgo al inicio del tiempo de análisis y alrededor de los dos años. Aparentemente la curva de 4 gl sería más suave y diferenciada del modelo con menos gl. Por esta razón se selecciona como modelo basal de *odds* proporcionales con 4 gl.

Gráfico 11
Funciones de distribución basales al ajustar modelos de Royston-Parmar
de odds proporcionales con 2, 4 y 6 grados de libertad



En el Gráfico 12 se comparan la estimación de la curva de sobrevida y de riesgo de K-M con las del modelo de R-P de odds proporcionales con 4 gl. Se observa que la curva de sobrevida de R-P aparece mas suave, con intervalos de confianza angostos. En el caso de las curvas de riesgo, K-M muestra un comportamiento al ascenso en dos segmentos del tiempo, con un intervalo de confianza grande respecto a la curva de riesgo de R-P, que luego de un aumento de riesgo al inicio del seguimiento, tiende a decaer lo que parece razonable respecto a la mantención de pacientes en tratamiento; los intervalos de confianza son más angostos.

Gráfico 12
Curvas de funciones de sobrevida estimada por Kaplan – Meier,
de riesgo por estimación *kernel* suavizada
y sobrevida y riesgo de Royston-Parmar



Modelo de Royston-Parmar sin transformación de variables

Se ajustó un modelo de R-P en un proceso de eliminación en un paso de variables no significativas al 5%. Se seleccionan bajo este procedimiento las variables N° de Problemas de salud, N° de principios activos, N° de médicos totales, N° de médicos de Metformina y Uso de Insulina, cuyos resultados se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9
Modelo de Royston-Parmar
de adherencia a tratamientos con Metformina

Variable	Coefficiente	P> z	IC (95%)	
Nº Problemas de salud	-0,185	0,023	-0,345	-0,025
Nº Principios activos	-0,157	0,000	-0,191	-0,122
Nº Médicos totales	0,313	0,000	0,206	0,420
Nº Médicos Metformina	-1,496	0,000	-1,684	-1,307
Edad	-0,001	0,910	-0,010	0,009
Sexo	0,065	0,513	-0,129	0,258
Uso de insulina	0,460	0,004	0,149	0,771

(Constantes omitidas)

Se descartan las variables de Edad y Sexo y se ajusta un modelo reducido cuyos coeficientes e intervalos de confianza se muestran en la tabla 10; se observa que el efecto más importante es el uso de Insulina y el N° de médicos, con dirección a disminución de tiempo de adherencia. Las variables N° de Problemas de salud y N° de Principios activos tienen un efecto pero con menor.

Se comparó los modelos a través del test de razón de verosimilitud verificando que el modelo completo no es mejor que el modelo restringido ($p = 0,802$).

Tabla 10
Modelo de Royston-Parmar
de adherencia a tratamientos con Metformina
variables seleccionadas

Variable	Coeficiente	P> z	IC (95%)	
Nº Problemas de salud	-0,190	0,018	-0,348	-0,033
Nº Principios activos	-0,157	0,000	-0,191	-0,122
Nº Médicos totales	0,310	0,000	0,204	0,419
Nº Médicos Metformina	-1,493	0,000	-1,682	-1,305
Uso de insulina	0,461	0,004	0,151	0,771

(Constantes omitidas)

Modelo de Royston-Parmar con transformación de variables

Para determinar las variables relevantes considerando transformaciones transformaciones utilizó un modelo flexible polinomial fraccional multivariable de *splines* cúbicas para la regresión de R-P, con un proceso de eliminación *backwards* con un umbral de eliminación de 5%. Se utilizan los valores de 4 gl y forma de curva de *odds* proporcionales, como se verificó antes.

Se seleccionan bajo este procedimiento las siguientes variables con funciones lineales: Nº de médicos totales y Uso de Insulina. Con variables transformadas se seleccionan Nº de principios activos (*n_pa*) , Nº de médicos de Metformina (*mmd*). Las variables Nº de Problemas de salud, Edad y Sexo son eliminadas del modelo. En la Tabla 11 se presentan los resultados del modelo.

Tabla 11
Modelo de Royston-Parmar de adherencia a tratamiento con Metformina
con transformaciones polinomiales
variables seleccionadas

Variable	Transformaciones	Coefficiente	P> z	IC (95%)	
Nº Principios activos	n_{pa}^{-1} -1,602429339	-0,851	0,000	-1,087	-0,616
Nº Principios activos	$(n_{pa}/10)^{-0,5}$ - 1,26587098	4,422	0,000	3,443	5,402
Nº Médicos totales	n_m -1,948250729	0,217	0,000	0,133	0,302
Nº Médicos Metformina	$mmd^{-0,5}$ -0,8642163482	6,939	0,000	6,124	7,754
Uso de insulina	Lineal	0,612	0,000	0,310	0,915

(Constantes omitidas)

El modelo R-P con variables transformadas no es directamente analizable debido a que la variable Nº de principios activos muestra influencias en direcciones opuestas, según la transformación. Para analizar el comportamiento de permanencia de los pacientes en tratamiento, se analiza la curva de adherencia a través del espectro de riesgo. El Gráfico 14 muestra las probabilidades de adherencia contra tiempo en años de tratamiento, a centiles específicos de la distribución del índice pronóstico, dando cuenta de la distribución del riesgo de abandono de tratamiento.

Considerando que Uso de insulina aparece linealmente relevante de acuerdo a los coeficientes del modelo, se realizó una comparación de las curvas de adherencia entre pacientes con y sin uso de insulina, centrando las demás variables relevantes en su percentil 50, el que se muestra en el Gráfico 15. La curva de adherencia de los pacientes con insulina está por sobre la de aquellos sin uso de insulina.

Gráfico 14
Probabilidades de continuación de tratamiento entre
el 10° y 90° centil del índice pronóstico
Modelo de Royston-Parmar con transformaciones

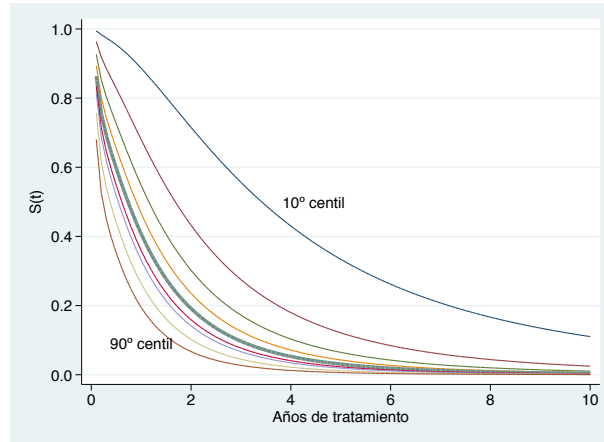
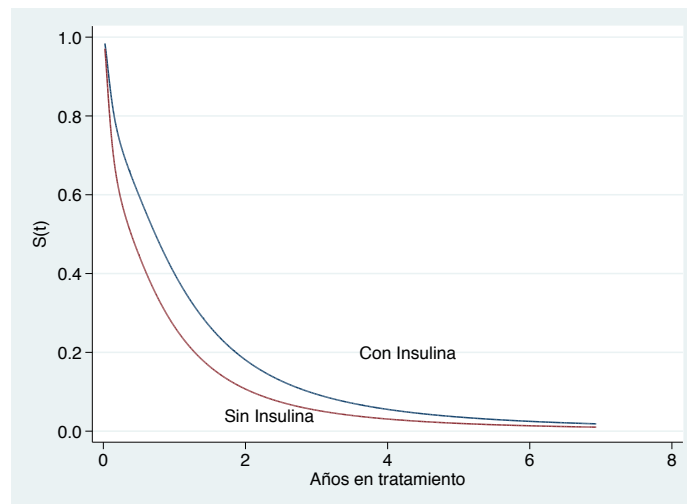


Gráfico 15
Influencia de Uso de insulina en adherencia a tratamiento.
Curvas de Adherencia ajustadas por las otras variables
Modelo de Royston-Parmar con transformaciones

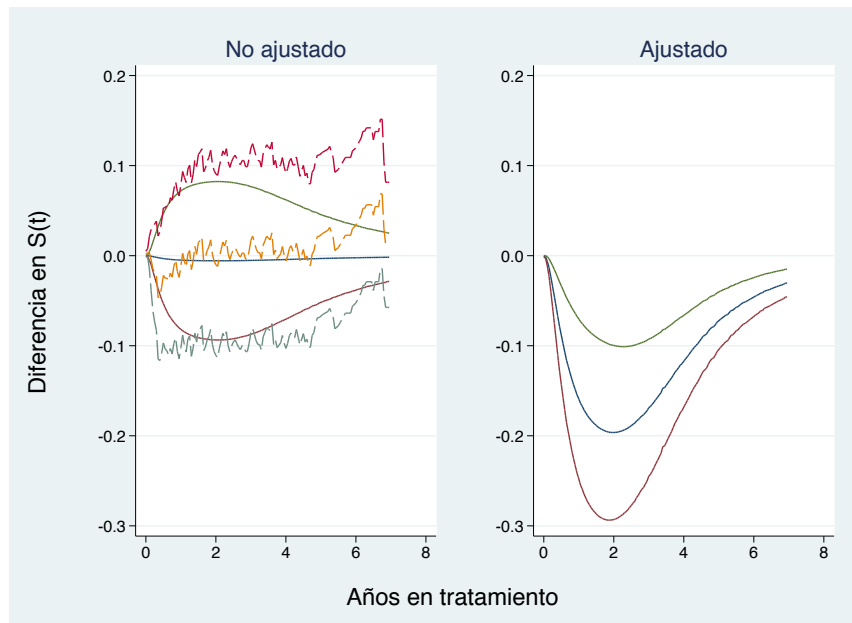


Para una mejor estimación del efecto de uso de insulina, se realiza un ajuste por los otros factores pronósticos. En el Gráfico 16 se muestra la diferencia en las curvas de adherencia ajustadas para pacientes con y sin uso de insulina, con intervalos de confianza del 95%; las otras variables han sido centradas a sus valores de mediana, en el modelo univariado de R-

P y K-M, y en modelo ajustado. Se observa que el modelo ajustado lleva a observar que uso de insulina tendría un efecto protector para la adherencia, lo que no es evidente en el modelo univariado sin ajustar.

Gráfico 16

Diferencia en curvas de adherencia con intervalos de confianza al 95% para el predictor Uso de insulina; No ajustado corresponde al modelo univariado y Ajustado implica ajuste por las demás variables. Modelo de Royston-Parmar con transformaciones (líneas continuas); estimación de Kaplan-Meier (líneas punteadas)



Análisis de Gaps como tiempos hasta eventos repetidos

En el modelo de Andersen-Gill (AG) para eventos recurrentes, se considera que el tiempo de observación se divide con la ocurrencia de los eventos, y para cada evento se considera como si fuera un sujeto distinto. Los intervalos no se superponen, y se asume que el riesgo basal es el mismo para todos los eventos. Al establecer un modelo AG en los datos de Metformina se observan 2178 fallas en 1099 pacientes. El ajuste de un modelo de Cox – AG

y de un modelo R-P para insulina, como se muestra en la Tabla 12, arroja coeficientes de riesgo y errores estándar similares, indicando que la variable Uso de insulina no es significativa.

Tabla 12
Comparación de modelos de Cox y Royston-Parmar para eventos recurrentes según Andersen-Gill, con covariable Uso de Insulina

Modelo	Coefficiente	Error estándar robusto	P> z	Intervalo de confianza 95%	
Cox - AG	-0,145	0,097	0,114	-0,325	0,035
Royston - Parmar	-0,132	0,091	0,144	-0,310	0,045

Análogo al modelo univariado, en el modelo multivariado se observa que no todas las variables cumplen con el supuesto de riesgos proporcionales. En este caso, solo N° de Problemas de Salud y Sexo lo cumplirían, como se ve en la tabla Tabla 13, limitando la aplicación del modelo de Cox.

Tabla 13
Test de riesgos proporcionales de variables de interés
Modelo multivariado

Variable	Probabilidad
N° Problemas de Salud	0,8185 *
N° Principios activos	0,0168
N° médicos	0,0857
N° médicos Metformina	0,0168
Edad	0,0566
Sexo	0,7823 *
Uso de Insulina	0,1861

Se ajustó un modelo de R-P para eventos recurrentes AG con las variables de interés, siguiendo las mismas definiciones de 4 gl y escala de *odds* proporcionales. La Tabla 14

resume los coeficientes del modelo ajustado. Se observa que todas las variables aparecen como significativas, con Sexo con el mayor coeficiente, seguido de Uso de insulina y N° de médicos, todos con efecto protector de adherencia. La variable N° de médicos de Metformina tienen un efecto neutro respecto al riesgo de no adherencia, así como N° de Problemas de salud. No hubo convergencia al modelar R-P con transformaciones polinomiales fraccionales.

Tabla 14
Modelo de Royston-Parmar de adherencia
a tratamiento con Metformina
para eventos recurrentes de Andersen-Gill

Variable	Coeficiente	P> z	IC (95%)	
Nº Problemas de Salud	-5,919	0,002	-9,697	-2,142
Nº Principios activos	-1,347	0,000	-1,917	-0,778
Nº médicos	1,178	0,009	0,295	2,061
Nº médicos Metformina	-12,669	0,000	-18,323	-7,015
Edad	-1,599	0,000	-2,270	-0,928
Sexo	30,432	0,000	16,066	44,797
Uso de Insulina	4,146	0,010	0,987	7,307

Para los modelos de eventos recurrentes de Prentice, Williams y Petersen (PWP), que considera cada evento como condicional al haber experimentado cada sujeto el evento anterior, así como para los modelos de eventos recurrentes de Wei, Lin y Weissfeld (WLW) considera cada evento como un proceso separado que se inicia al término del evento anterior, no hubo factibilidad de valores iniciales para el modelo. Ello se asocia a que un pequeño número de pacientes presenta un alto número de gaps, que llega a 20, con lo que se observan muchos valores cero para la gran cantidad de pacientes que tiene pocos eventos.

Adherencia Continua Promedio bajo modelo de Pareto

A partir de la observación de la forma de distribución de la adherencia continua promedio en DDD y en Unidades, como una curva que pasa por los puntos (0,0) y (1,1) con una fuerte concentración de valores, se realiza una estimación por máxima verosimilitud del parámetro de la distribución. Ello se realizó a través de la evaluación de la función log-verosimilitud de la distribución $F(x) = x^{\alpha}$, con las covariables de interés. El modelo converge al cabo de 3 iteraciones.

Para adherencia continua promedio en Unidades fueron significativas al 5% N° de médicos de Metformina, Sexo y Uso de insulina; los coeficientes se observan en la Tabla 14. En el caso de adherencia continua promedio en DDD, las variables significativas al 5% son N° de médicos de Metformina y Uso de insulina, como se observa en la Tabla 15. Entre ambos modelos, además de la significancia de Sexo, se observa una misma dirección de efectos de las variables, con diferencias de un orden de magnitud entre los coeficientes entre modelos.

Tabla 14
Modelo de Pareto
de Adherencia Continua Promedio en Unidades

Variable	Coficiente	P> z	IC 95%	
Nº Médicos Metformina	-2,231	0,000	-2,961	-1,500
Sexo	-3,217	0,000	-4,597	-1,837
Uso de insulina	4,733	0,000	2,307	7,160

Tabla 15
Modelo de Pareto
de Adherencia Continua Promedio en DDD

Variable	Coficiente	P> z	IC 95%	
Nº Médicos Metformina	-0,201	0,001	-0,321	-0,081
Uso de insulina	0,483	0,002	0,172	0,794

CAPÍTULO VII. DISCUSIÓN

Se realizó un análisis del registro de dispensaciones de Metformina, medicamento usado en el tratamiento de diabetes mellitus, para determinar la ocurrencia de gaps o interrupciones al inicio del tratamiento y su relación con la adherencia al mismo, entre pacientes de una isapre con cobertura a través de Régimen de Garantías GES. Los datos de dispensaciones se obtuvieron de un registro del total de pacientes con acceso a cobertura GES.

Estos pacientes presentan polifarmacia, asociada a la patología que genera el uso de Metformina, Diabetes Mellitus tipo 2 y otros problemas de salud GES; ello implica en promedio uso de más de 6 principios activos, con recetas provenientes de 2 médicos.

Los pacientes fueron seguidos por una mediana de 268 días, en los cuales presentaron en promedio 12 dispensaciones. Se estimó el tiempo cubierto por medicamento a través de dos parámetros, a saber: Dosis Diaria Definida, dosis estándar aplicada a todas las dispensaciones independiente de la dosis clínica; y Unidades, correspondiente a la cantidad de formas farmacéuticas dispensadas, asumiendo que se usa una al día. Ambos criterios no dan cuenta de la dosis real de cada paciente, dato no disponible en el registro de dispensaciones.

La adherencia continua promedio medida en DDD alcanzó un 62%; medida en Unidades llegó a 94%; considerando el umbral de 80% para considerar un paciente como adherente, las proporciones observadas de 33% y 88% parecen indicar que DDD subestimaría las adherencias en tanto Unidades la sobreestimaría. Este aspecto dificulta hacer comparables las cifras de adherencia con otros estudios que utilizan dosis observada individual

(expresada como la duración en días de tratamiento de la cantidad dispensada del medicamento).

Consistentemente, los gaps de tratamiento igualmente se ven fuertemente influidos por la forma en que se mide el tiempo cubierto por medicamento. La alta proporción de pacientes con gap medidos en unidades en los primeros seis meses se asocia con la condición de ser adherente, con una razón *odds* de 21. Esta asociación está determinada justamente por la forma en que se mide el tiempo cubierto por medicamento.

Una aproximación consideró la frecuencia de dispensaciones como variable de interés, bajo el concepto de que pacientes con misma indicación y presentación de medicamento debieran tener un comportamiento regular de obtención de su fármaco. Aunque el modelo tiene una alta dispersión, la variable más relevante para explicar la frecuencia parece ser el número de médicos diferentes que generó prescripciones de Metformina para el paciente. Esta aproximación no incorpora si la duración del tratamiento dispensado es suficiente para cubrir el lapso entre dispensaciones. Es decir, un paciente puede presentar un comportamiento regular de dispensación e igualmente ser no adherente debido a la generación de gaps.

En el análisis de tiempo hasta evento único de abandono, varias de las variables que serían relevantes para explicar la duración del paciente en tratamiento no presentan comportamiento de riesgos proporcionales, indicando la necesidad de un modelo paramétrico. Se seleccionó entonces un modelo de sobrevivencia de Royston – Parmar en el que se verifica que la variable más importante para predecir tiempo de adherencia es la cantidad de médicos diferentes que generan prescripciones de Metformina, con un coeficiente -1,5. Consecuentemente, cada vez que un paciente recibe prescripciones de un médico distinto, se asocia con una baja en el tiempo en que permanecerá en tratamiento.

Esta situación que es parte del modelo de prestadores designados por la isapre que se aplica en GES, en que un paciente es derivado a un prestador clínico en el que puede haber uno o más médicos asignados a la atención, por lo que no necesariamente un paciente será atendido consecutivamente por el mismo profesional.

El que el paciente use insulina se asocia a un coeficiente de 0,5; la condición aparece como *protectora* de adherencia, asociada a que la administración de un inyectable como insulina es de por sí más compleja que la toma de un medicamento oral y se usa en pacientes que no han respondido a otras terapias, lo que puede llevar al paciente a ser más consciente del cumplimiento del tratamiento.

Un modelo flexible de sobrevida de Royston – Parmar con transformación polinomial de variables tiende a capturar mejor la variabilidad de la permanencia en tratamiento. Aunque el uso de variables transformadas – y en el caso de número de principios activos, con dos transformaciones diferentes que implican dirección de efectos distintos – dificulta su aplicación, se observa efecto de Uso de Insulina en forma lineal, con un efecto en general protector.

Los modelos de eventos repetidos que buscaron ser modelados a través de riesgos proporcionales, resultaron en general en que no existía proporcionalidad de los riesgos. Para el caso de eventos recurrentes de Andersen-Gill, el modelo de R-P confirma que el número de médicos tiene un efecto de mayor riesgo para abandono de tratamiento, en la misma dirección que el número de problemas de salud y de principios activos, pero con un coeficiente de un orden de magnitud superior. El uso de insulina tiene un efecto de mayor riesgo de abandono. Bajo este modelo, la variable Sexo es muy influyente: los hombres tienen menor adherencia que las mujeres. El número de médicos diferentes que generan prescripciones para Metformina tendría un efecto neutro.

CAPÍTULO VIII. CONCLUSIONES

La ocurrencia de gaps y la adherencia a tratamiento con Metformina en pacientes diabéticos tipo 2 de isapres pudo ser establecida a partir de los registros de dispensación de medicamentos. Se estableció con un efecto de disminución de la adherencia la cantidad de médicos diferentes; los pacientes que utilizan además insulina presentan un comportamiento de adherencia mayor, así como las mujeres.

CAPÍTULO IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Washington, D.C.: OMS; 2004.
2. Bosworth HB. Medication Treatment Adherence. In Bosworth HB, Oddone EZ, Wienberg M, editors. Patient Treatment Adherence. Concepts, Interventions, and Measurement. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers; 2006.
3. Simpson S, Johnson J. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006; 333(7557): p. 15.
4. Buscher A, Hartman C, Kallen M, Giordano T. Validity of self-report measures in assessing antiretroviral adherence of newly diagnosed, HAART-naïve, HIV patients. *HIV Clin Trials*. 2011; 12(5): p. 244-54.
5. Mabotuwana T, Warren J, Harrison J, Kenealy T. What can primary care prescribing data tell us about individual adherence to long-term medication? Comparison to pharmacy dispensing data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009; 18(10): p. 956-64.
6. Sattler E, Lee J, Perri M. Medication (re)fill adherence measures derived from pharmacy claims data in older Americans: a review of the literature. *Drugs Aging*. 2013; 30(6): p. 383-99.
7. Vollmer V, Xu M, Feldstein A, Smith D, Waterbury A, Rand C. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. *BMC Health Serv Res*. 2012; 12(12): p. 155.
8. Grimes D, Andrade R, Niemeyer C, Grimes R. Measurement issues in using pharmacy records to calculate adherence to antiretroviral drugs. *HIV Clin Trials*. 2013; 4(2): p. 68-74.
9. Carroll NM, Ellis JL, Fluckett CF, Raebel MA. Improving the validity of determining medication adherence from electronic health record medications orders. *J Am Med Inform Assoc*. 2011;

- 18: p. 717-720.
10. Fischer M, Stedman M, Lii J, Vogeli C, Shrank W, Brookhart M, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med.* 2010; 25(4): p. 284-90.
 11. Karter A, Parker M, Moffet H, Ahmed A, Schmittiel J, Selby J. New prescription medication gaps: a comprehensive measure of adherence to new prescriptions. *Health Serv Res.* 2009; 44(5 Pt 1): p. 1640-61.
 12. Andrade S, Khaler K, Frech F, Chan A. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiology Drug Saf.* 2006; 15(8): p. 575-7.
 13. Ratanawongsa N, Karter A, Parker M, al e. Communication and Medication Adherence: The Diabetes Study of Northern California. *JAMA Intern Med.* 2013; 173(3): p. 210-218.
 14. Hess L, Raebel M, Coner D, Malone D. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(7-8): p. 1280-88.
 15. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan A. Comparison of Drug Adherence Rates Among Patients with Seven Different Medical Conditions. *Pharmacotherapy.* 2008; 28(4): p. 437-443.
 16. Hansen R, Kim A, Song L, Tu W, Wu J, Murray M. Comparison of methods to assess medication adherence and classify nonadherence. *Ann Pharmacother.* 2009; 43(3): p. 413-22.
 17. Yeaw J, Benner J, Walt J, Sian S, Smith D. Comparing Adherence and Persistence Across 6 Chronic Medication Classes. *J Man Care Pharm.* 2009; 15(9): p. 724-36.
 18. Warren J, Warren D, Yang H, Mabotuwana T, Kennely T, Harrison J. Prescribing history to identify candidates for chronic condition medication adherence promotion. *Stud Health Technol Inform.* 2011; 169: p. 634-8.

19. Huetsch J, Uman J, Udris E, Au D. Predictors of adherence to inhaled medications among Veterans with COPD. *J Gen Intern Med.* 2012; 27(11): p. 1506-12.
20. Hansen R, Dusetzina S, Dominik R, Gaynes B. Prescription refill records as a screening tool to identify antidepressant non-adherence. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2010; 19(1): p. 33-37.
21. NEHI. Thinking Outside the Pillbox: A System-wide Approach to Improving Patient Medication Adherence for Chronic Disease. [Online].; 2009 [citado en Diciembre de 2013]. Disponible en: HYPERLINK "http://www.nehi.net" <http://www.nehi.net>.
22. Shah N, Hirsch A, Zacker C, Taylor S, Wood G, Stewart W. Factors associated with first-fill adherence rates for diabetic medications: a cohort study. *J Gen Intern Med.* 2009; 24(2): p. 233-7.
23. Organización Mundial de la Salud. Acceso equitativo a los medicamentos esenciales: Un marco para la acción colectiva. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, No. 08. [Online]; 2004 [citado en Diciembre de 2013].
24. Ministerio de Salud, Chile. Guía Clínica Diabetes Mellitus Tipo 2. Santiago; 2010.
25. Ministerio de Salud, Chile. Encuesta Nacional de Salud ENS 2009-2010. [Online]. [citado en Diciembre de 2013]. Disponible en: HYPERLINK "http://www.encuestasalud.cl/" <http://www.encuestasalud.cl/>.
26. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010. Tomo I. [Online]. Santiago; 2011 [citado en Diciembre de 2013]. Disponible en: HYPERLINK "http://web.minsal.cl/estudios_encuestas_salud" http://web.minsal.cl/estudios_encuestas_salud.
27. Ministerio de Salud, Chile. Estrategia Nacional de Salud para el Cumplimiento de los Objetivos Sanitarios de la Década 2011 - 2020. [Online].; 2011 [citado en Diciembre de 2013].

Disponible en:: HYPERLINK "www.minsal.cl" www.minsal.cl.

28. Ministerio de Salud, Chile. Decreto N° 4. Aprueba Garantías Explícitas en Salud del Régimen General de Garantías en Salud. Diario Oficial. 2013 Febrero 22: p. 13-48.
29. Farma eRP Consultores. Reporte Trimestral de Farmacia AUGE - Isapres. Noviembre 2013.
30. Ministerio de Salud, Chile. Listado de Prestaciones Específicas. Anexo Decreto Régimen de Garantías Explícitas en Salud. [Online].; 2013 [[citado en Diciembre de 2013]. Disponible en:: HYPERLINK "www.minsal.cl" www.minsal.cl.
31. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011 WHO , editor. Oslo; 2010.
32. Kim N, Agostini J, Justice A. Measuring Persistence to Oral Hypoglycemic Agents in Type 2 Diabetic Veterans. J Pharm Technol. 2009; 25(4): p. 223-229.
33. Asche C, LaFleur J, Conner C. A Review of Diabetes Treatment Adherence and the Association with Clinical and Economic Outcomes. Clin Ther. 2011; 33: p. 74-109.
34. Hosmer D, Lemeshow S, May S. Applied Survival Analysis. 2nd ed. New Jersey: Wiley-Interscience; 2008.
35. González J, Peña E. Estimación no paramétrica de la función de supervivencia para datos con eventos recurrentes. Rev Esp Salud Pública. 2004 Marzo-Abril; 78: p. 189-199.
36. Barceló MA. Modelos marginales y condicionales en el análisis de supervivencia multivariante. Gac Sanit. 2002; 16((Supl 2)): p. 59-68.
37. Gutiérrez R. Parametric frailty and shared frailty survival models. The Stata Journal. 2002; 2(1): p. 22-44.
38. Fu P, Rao J. On a simple method for analyzing multivariate survival data using survey methods. J Modern Applied Statistical Methods. 2004; 3(2): p. 345-356.
39. Lambert P, Royston P. Further development of flexible parametric models for survival

analysis. *The Stata Journal*. 2009; 9(2): p. 265-290.

40. Royston P, Lambert P. *Flexible Parametric Survival Analysis Using Stata: Beyond the Cox Model*: StataPress; 2011.