

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas



**DESIGUALDADES POR GÉNERO DERIVADAS DE LA INERCIA DIAGNÓSTICA EN  
DISLIPEMIA: UN ESTUDIO DE BASE POBLACIONAL**

Tesis doctoral realizada por:  
**CRISTINA SORIANO MALDONADO**

Directora de tesis  
**Prof<sup>a</sup>. Dra. María Concepción Carratalá Munuera**

Codirector de tesis  
**Prof. Dr. Jose Antonio Quesada Rico**

## 1. MODALIDAD POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

La presente Tesis Doctoral, titulada “Desigualdades por género derivadas de la inercia diagnóstica en dislipemia: un estudio de base poblacional” se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de las siguientes **publicaciones**:

- Carratala-Munuera, C.; Lopez-Pineda, A.; Orozco-Beltran, D.; Quesada, J.A.; Alfonso-Sanchez, J.L.; Pallarés-Carratalá, V.; Soriano-Maldonado, C.; Navarro-Perez, J.; Gil-Guillen, V.F.; Martin-Moreno, J.M. Gender Inequalities in Diagnostic Inertia around the Three Most Prevalent Cardiovascular Risk Studies: Protocol for a Population-Based Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 4054. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084054>
- Soriano-Maldonado, C.; Lopez-Pineda, A.; Orozco-Beltran, D.; Quesada, J.A.; Alfonso-Sanchez, J.L.; Pallarés-Carratalá, V.; Navarro-Perez, J.; Gil-Guillen, V.F.; Martin-Moreno, J.M.; Carratala-Munuera, C. Gender Differences in the Diagnosis of Dyslipidemia: ESCARVAL-GENERO. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18,12419. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312419>

Ambos trabajos fueron aceptados el 6 de abril de 2021 y el 23 de noviembre de 2021, respectivamente, para su publicación en la revista *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Open Access.

Journal Rank Edition 2020: JCR - Q1 (*Public, Environmental & Occupational Health*)

2020 Impact Factor: 3.390

2020 5-Year Impact Factor: 3.789

## 2. INFORME DE LA DIRECTORA Y CODIRECTOR DE LA TESIS



La Dra. Dña. *María Concepción Carratalá Munuera*, directora, y el Dr. D. *José Antonio Quesada Rico*, codirector de la tesis doctoral titulada **“Desigualdades por género derivadas de la inercia diagnóstica en dislipemia: un estudio de base poblacional”**

### **INFORMAN:**

Que Dña. *Cristina Soriano Maldonado* ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **“Desigualdades por género derivadas de la inercia diagnóstica en dislipemia: un estudio de base poblacional”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en Sant Joan d’Alacant, a 25 de mayo de 2022.

Directora de la tesis

Dra. Dña. *María Concepción Carratalá Munuera*

Codirector/a de la tesis

Dr. D. *José Antonio Quesada Rico*

### 3. INFORME DEL COORDINADOR DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO



El Dr. D. *Vicente Francisco Gil Guillén*, Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

#### **INFORMA:**

Que Dña. *Cristina Soriano Maldonado* ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado “**Desigualdades por género derivadas de la inercia diagnóstica en dislipemia: un estudio de base poblacional**” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Sant Joan d’Alacant a 25 de mayo de 2022

*Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén*

Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

## 4. FINANCIACIÓN/BECA

La presente Tesis Doctoral, titulada “Desigualdades por género derivadas de la inercia diagnóstica en dislipemia: un estudio de base poblacional” ha recibido financiación del **Instituto de Salud Carlos III mediante una beca FIS** (Expediente PI18/01937) y de la **Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria -semFYC-** al resultar ganadora de una ayuda para la realización de tesis doctorales Isabel Fernández 2021.

## 5. ÍNDICE

<b>1. MODALIDAD POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES</b> .....	<b>2</b>
<b>2. INFORME DE LA DIRECTORA Y CODIRECTOR DE LA TESIS</b> .....	<b>3</b>
<b>3. INFORME DEL COORDINADOR DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO</b> .....	<b>4</b>
<b>4. FINANCIACIÓN/BECA</b> .....	<b>5</b>
<b>5. ÍNDICE</b> .....	<b>6</b>
<b>6. LISTADO DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>8</b>
<b>7. RESUMEN</b> .....	<b>9</b>
<b>8. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</b> .....	<b>11</b>
<b>8.1 Enfermedad cardiovascular</b> .....	<b>11</b>
8.1.1 Morbilidad y mortalidad.....	11
8.1.2 Factores de riesgo cardiovascular .....	12
8.1.3 Cálculo del riesgo cardiovascular .....	14
<b>8.2 Sexo, género y enfermedad cardiovascular</b> .....	<b>19</b>
8.2.1 Sexo y género .....	19
8.2.2 Riesgo cardiovascular y desigualdad de género .....	20
8.2.3 Investigación y enfoque de género .....	23
<b>8.3 Inercia Clínica</b> .....	<b>25</b>
8.3.1 Definición de Inercia Clínica .....	25
8.3.2 Causas de Inercia Clínica .....	25
8.3.3 Tipos de Inercia Clínica .....	27
8.3.4 Inercia Diagnóstica en dislipemia.....	28
<b>8.4 Justificación del proyecto</b> .....	<b>28</b>
<b>9. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>31</b>
<b>10. OBJETIVOS PRINCIPALES</b> .....	<b>31</b>
10.1 Objetivo general .....	31
10.2 Objetivos específicos .....	31
<b>11. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>33</b>
11.1 Diseño del estudio.....	33
11.2 Sujetos de estudio. Criterios de inclusión y exclusión .....	33
11.3 Tamaño muestral .....	34
11.4 Reclutamiento de pacientes .....	34
11.5 Diagrama de flujo.....	34
11.6 Variables de estudio.....	35
11.6.1 Variable principal.....	35
11.6.2 Covariables .....	35

11.7 Recogida de datos .....	37
11.8 Análisis estadístico .....	37
11.9 Aspectos éticos .....	38
11.10 Confidencialidad de datos .....	38
<b>12. RESULTADOS.....</b>	<b>41</b>
<b>13. DISCUSIÓN.....</b>	<b>50</b>
<b>14. LIMITACIONES.....</b>	<b>53</b>
<b>15. CONCLUSIONES.....</b>	<b>55</b>
15.1 Objetivo general .....	55
15.2 Resto de objetivos.....	55
<b>16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>57</b>
<b>17. AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>67</b>
<b>18. ANEXOS.....</b>	<b>69</b>
Anexo 1. Comité de Ética de Investigación Médica del Hospital Clínico Universitario de Valencia .....	69
Anexo 2. Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández.....	70
Anexo 3. Publicaciones científicas .....	71

## 6. LISTADO DE ABREVIATURAS

- (ECV) Enfermedad cardiovascular
- (FRCV) Factor de riesgo cardiovascular
- (PAS) Presión arterial sistólica
- (PAD) Presión arterial diastólica
- (CT) Colesterol total
- (LDL-C) colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad
- (HDL-C) colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad
- (DLP) Dislipemia
- (DM) Diabetes Mellitus
- (HTA) Hipertensión arterial
- (RCV) Riesgo cardiovascular
- (SCORE) Systematic Coronary Risk Evaluation
- (REGICOR) Registre Gironí del Cor
- (IC) Inercia clínica
- (ID) Inercia diagnóstica
- (HCE) Historia Clínica Electrónica
- (GPC) Guías de Práctica Clínica
- (IC) Insuficiencia cardiaca
- (PROTE) Proteinuria
- (ARTPER) Arteriopatía periférica
- (FA) Fibrilación auricular
- (FRENAL) Fallo renal
- (HVI) Hipertrofia ventricular izquierda
- (IR) Insuficiencia renal
- (RET) Retinopatía
- (SM) Síndrome metabólico
- (TTO) Tratamiento
- (DX) Diagnóstico
- (IMC) Índice masa corporal



## 7. RESUMEN

### **Objetivo**

Este estudio evalúa las diferencias relacionadas con el género en la inercia diagnóstica en torno a la dislipemia.

### **Materiales y Métodos**

Estudio epidemiológico observacional, descriptivo y transversal, que incluye a adultos  $\geq 30$  años atendidos en centros de Atención Primaria en la Comunidad Valenciana entre 2008 y 2012, libres de ECV en el momento de la inclusión. La inercia diagnóstica se define como la detección de al menos una determinación analítica de colesterol total  $\geq 200$  mg/dL ó colesterol HDL  $< 45$  mg/dL, sin que haya un diagnóstico de dislipemia registrado ni un tratamiento asociado a esta condición en la HCE.

### **Resultados**

Se incluyen 58.970 pacientes (53,7% mujeres) con una edad media de 58,4 años en mujeres y 57,9 años en hombres. Las 6.358 mujeres (20,1%) y los 4.312 hombres (15,8%) que presentan inercia diagnóstica tienen un perfil similar, si bien en mujeres el factor edad joven tiene mayor asociación con la inercia que en hombres. La HTA muestra una mayor asociación con la inercia diagnóstica en las mujeres que en los hombres (ratio de prevalencia 1,81 frente a 1,56). Además, tanto en hombres como en mujeres, se observa mayor riesgo cardiovascular en el grupo de inercia diagnóstica ( $p$ -valor  $< 0,001$ ).

### **Conclusiones**

La prevalencia global de la inercia diagnóstica en la dislipemia es elevada, especialmente en mujeres. Tanto hombres como mujeres tienen un mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular, por lo que es necesario establecer estrategias que mejoren el diagnóstico y manejo de la dislipemia para mejorar la prevención de las ECV.

### **Palabras clave**

Enfermedades cardiovasculares; dislipemia; factor de riesgo; análisis de género; prevención primaria.

# INTRODUCCIÓN

## 8. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

### 8.1 Enfermedad cardiovascular

#### 8.1.1 Morbilidad y mortalidad

Las enfermedades cardiovasculares, representadas principalmente por el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, son todavía la principal causa de muerte en los países occidentales. En España, 119.853 mujeres y hombres fallecieron en el año 2020 por enfermedades cardiovasculares, lo que supuso el 24,3% del total de muertes, siendo la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en varones<sup>1</sup>. Además, los fallecimientos por estas causas aumentaron un 2,6% en hombres y un 2,9% en mujeres<sup>2</sup> con respecto al año anterior. Cabe destacar que las ECV son la principal causa de muerte prematura (<70 años) en España<sup>3</sup>, siendo además esta cifra mayor en mujeres que en hombres. Del total de años potenciales de vida perdidos, las enfermedades cardiovasculares supusieron en Europa el 34% en hombres y 37% en mujeres<sup>3</sup>

Aunque las tasas de mortalidad ajustadas por la edad para las ECV han disminuido en los últimos años, la tasa de morbilidad ha aumentado notablemente<sup>4</sup>. La morbilidad por enfermedad isquémica es superior a la cerebrovascular en hombres ( $335 \times 10^5$  vs  $260 \times 10^5$  respectivamente), sin embargo en las mujeres la tasa de morbilidad es mayor en la enfermedad cerebrovascular ( $115 \times 10^5$  vs  $213 \times 10^5$ )<sup>1</sup>. La tendencia de las tasas de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio ha sufrido un constante aumento desde 1977 hasta 2003, con un ligero descenso en el período de 2003-2012 y, a partir de ese año, sigue aumentando<sup>4</sup>.

Dado que la prevalencia de las ECV aumenta con la edad, es previsible que el envejecimiento de la población origine un aumento de la mortalidad a causa de ECV, principalmente en las mujeres.

## 8.1.2 Factores de riesgo cardiovascular

Un FRCV es una condición (característica biológica o hábito de vida) que aumenta la probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular o incluso fallecer a causa de ésta. La mayoría de las ECV pueden prevenirse actuando sobre los FRCV modificables<sup>5</sup>, entre los que destacan principalmente: presión arterial elevada (PAS/PAD  $\geq$  140/90mmHg), tabaquismo, diabetes mellitus y dislipemia. Sin embargo, la evidencia demuestra que los objetivos, tanto en la detección como en el control de estos factores de riesgo no se han conseguido al completo.

La dislipemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y existen multitud de estudios que demuestran su papel causal en el desarrollo de ECV<sup>6</sup>. La prueba recomendada para su cribado es la determinación del colesterol total, debido a su relación con la mortalidad cardiovascular, y acompañado del HDL-C ya que permite calcular mejor el riesgo cardiovascular (partícula encargada de transportar el colesterol del torrente sanguíneo al hígado para metabolizarlo).

Se considera hipercolesterolemia una cifra de colesterol total  $\geq$  200 mg/dl, mientras que el HDL-C con efecto protector sería a partir de los 50 mg/dl y actuaría como factor de riesgo por debajo de los 45 mg/dl<sup>7</sup>. Es a partir de estos valores cuando aumenta o disminuye el riesgo cardiovascular en estudios longitudinales como el de Framingham<sup>8</sup>. La asociación inversa entre el HDL-C y el riesgo de ECV se encuentra entre las asociaciones más consistentes objetivada mediante estudios epidemiológicos observacionales. El proyecto SCORE objetivó que la relación inversa en los niveles de HDL-C y la incidencia de ECV se mantenía en mujeres incluso mayores de 65 años o de bajo riesgo cardiovascular<sup>9</sup> y el estudio Framingham mostró que el aumento de 10mg/dl en el HDL-C se asociaba a una disminución del 40-50% en el riesgo coronario y que el efecto protector del HDL-C en las mujeres era dos veces mayor que el efecto aterógeno del LDL-C; sin embargo, en los ensayos clínicos más actuales, no se ha demostrado asociación causal<sup>10</sup>

Las guías de práctica clínica recomiendan intensificar las medidas de prevención y control de los factores de riesgo en personas con ECV<sup>4</sup>. El adecuado control de la dislipemia es uno de los principales objetivos de los programas de prevención ya que está demostrado que el tratamiento con estatinas en personas sin antecedentes de ECV (prevención primaria) puede producir una reducción del 15% del riesgo de muerte cardiovascular por cada 1mmol/L de reducción del LDL-C<sup>3</sup>. El estudio ARIC<sup>11</sup> evidenció que por cada aumento de 1 mmol/L en el colesterol LDL (38 mg/dL), se producía un aumento del riesgo relativo de episodios coronarios de un 37% en mujeres y un 42% en varones, por lo que el colesterol LDL podría tener un peso como FRCV ligeramente menor en las mujeres. Sin embargo, se observó que por cada 1mg/dL de aumento de HDL-C, la tasa de episodios cardiovasculares disminuía un 2% en varones y un 3% en mujeres.

Por todo ello, realizar una detección temprana y una intervención terapéutica precoz es fundamental para realizar una adecuada prevención de las ECV. Sin embargo, aunque el tratamiento ha mejorado notablemente su pronóstico, sigue siendo el FRCV menos conocido, el menos tratado y, aunque ha mejorado, el control sigue siendo moderado en prevención primaria<sup>12-14</sup>. El reciente estudio IBERICAN<sup>13</sup> demuestra que tan solo el 25,8% de los pacientes con dislipemia están bien controlados.

La falta de control en el caso de la dislipemia en ambos sexos puede estar relacionada con el incumplimiento terapéutico de los pacientes, pero también con la limitación en la capacidad predictiva de la escala SCORE para detectar enfermedad cardiovascular<sup>15</sup> y con la actitud de los profesionales sanitarios (inercia clínica).

Un reciente estudio llevado a cabo a nivel nacional<sup>16</sup> mediante un cuestionario específico sobre criterios diagnósticos, objetivos de control, tasas de control, terapias hipolipemiantes e inercia terapéutica en pacientes con dislipemia, concluyó que la mala adherencia al tratamiento y la inercia terapéutica son las principales razones del mal control del colesterol LDL.

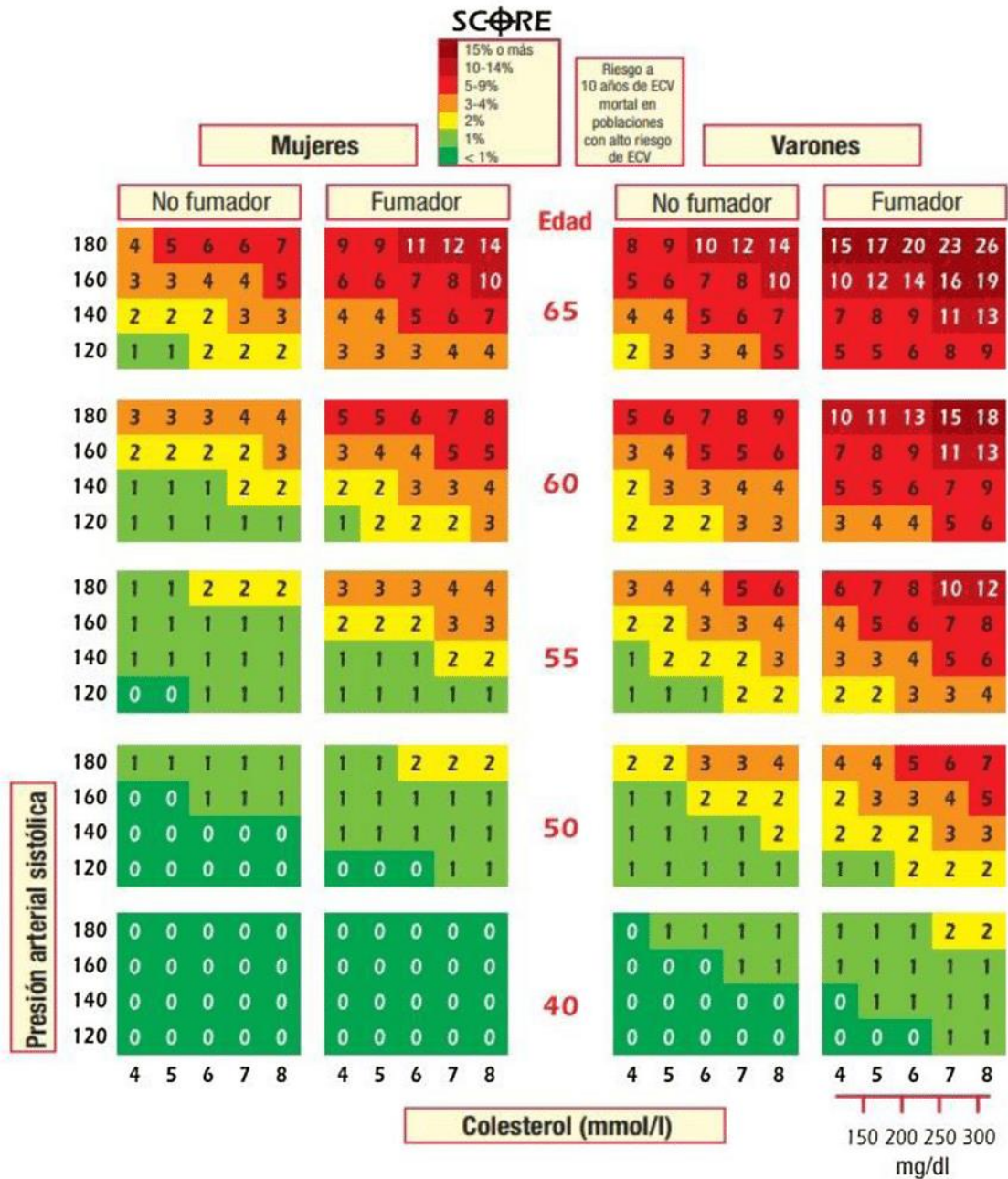
### 8.1.3 Cálculo del riesgo cardiovascular

El control de la ECV pasa por reducir el RCV, que se define como la probabilidad de desarrollar una enfermedad coronaria en un período de 10 años. Existen multitud de tablas para medir el RCV y estimar el riesgo de sufrir un evento cardiovascular en los años posteriores, cuyo objetivo es identificar a las personas con mayor riesgo que deberían beneficiarse en mayor medida de la prevención.

Las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular y el Comité Español para la Prevención Vascular recomiendan la utilización de las tablas SCORE para países de bajo o alto riesgo<sup>4</sup> pero también recomiendan el uso de tablas de ámbito nacional, si están calibradas y validadas<sup>17</sup>

La tabla SCORE (Figura 1) es la más empleada en la práctica clínica, y aunque se han documentado los beneficios del tratamiento de condiciones asintomáticas como la HTA, la DM y la DLP en la prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, un aspecto preocupante del cribado, es su eficacia y su eficiencia<sup>15</sup>. Además, los resultados falsos positivos pueden causar preocupación y tratamiento médico innecesarios (fenómeno del etiquetado), sobre todo en personas de edad avanzada (la mayoría va a presentar un riesgo de muerte cardiovascular calculado que excede el nivel del 5-10%, basado únicamente en la edad y el sexo) ya que la tabla sólo está validada en pacientes entre 40 y 65 años. Además, SCORE incluye solo eventos cardiovasculares fatales, lo que significa que subestima la carga total de ECV, que en las últimas décadas se ha desplazado hacia resultados no fatales, especialmente para las personas más jóvenes<sup>18</sup>. Teniendo en cuenta esta tabla, se estratifica a pacientes en bajo, moderado, alto o muy alto riesgo cardiovascular, de modo que se establecen objetivos para el control lipídico en función del riesgo. El objetivo de LDL-C para una persona con riesgo cardiovascular bajo se fija en <116 mg/dL, para un RCV moderado el objetivo sería <100 mg/dL, para un RCV alto se debería conseguir un LDL-C <70 mg/dL o una disminución del 50% con respecto al LDL-C basal y para un RCV muy alto el objetivo es LDL-C <55 mg/dL o una reducción del 50% con respecto al basal. Además, la guía propone como objetivo secundario la reducción del colesterol no-HDL (<130 mg/dL en personas con RCV moderado, <100 mg/dL si presentan RCV alto y <85 mg/dL si presenta RCV muy alto)

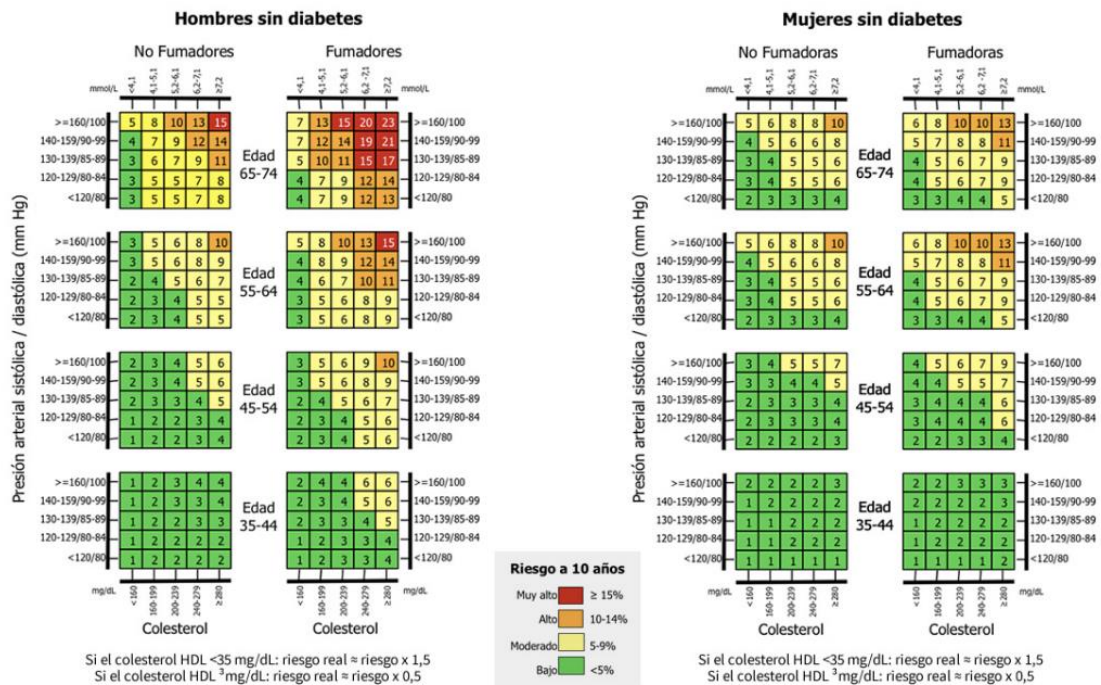
Figura 1. Tabla de riesgo cardiovascular SCORE para países de bajo riesgo cardiovascular



Fuente: Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project on behalf of the SCORE project group 1. Eur Heart J. 2003;24:987–1003.

Otra de las tablas más utilizadas en nuestro ámbito para calcular el riesgo de mortalidad o morbilidad cardiovascular a 10 años es la escala Framingham-REGICOR (Figura 2), adaptada a las características de la población catalana (mediterránea) mediante un proceso de calibrado. Estas tablas permiten estimar el riesgo de un acontecimiento coronario a 10 años. Se tiene en cuenta la presencia o ausencia de diabetes, el consumo de tabaco, el sexo y la edad del/la paciente y los niveles de PAS, PAD y CT.

Figura 2. Tabla de riesgo cardiovascular Framingham-REGICOR

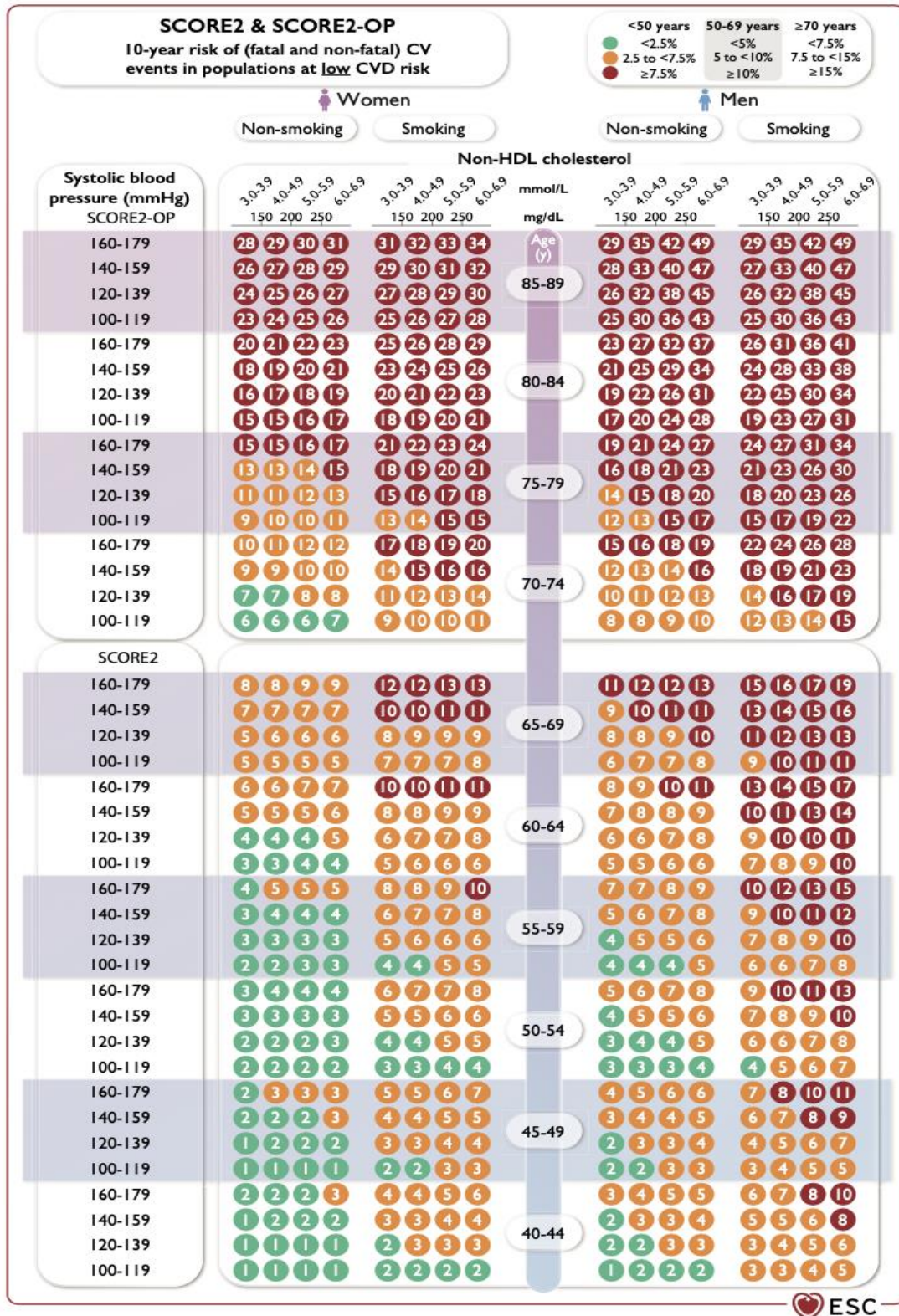


Fuente: Taules per al càlcul del risc coronari en 10 anys. Adaptació de les taules de framingham a la població de Catalunya. Generalitat de Catalunya



Para abordar las limitaciones de la tabla SCORE, en la última actualización de las guías de prevención cardiovascular en la práctica clínica de 2021<sup>10</sup> se presentó la nueva tabla SCORE2 & SCORE2-OP (Figura 3), la cual mide el riesgo a 10 años de mortalidad pero también morbilidad cardiovascular (evento cardiovascular fatal y no fatal) en pacientes con bajo riesgo cardiovascular. Además, se contempla el colesterol no HDL (partículas aterogénicas) y se amplía la franja etaria de los 40 años hasta los 89 años. Puesto que se otorga menos peso a la edad y más peso a otros FRCV, hace que disminuya el infratratamiento en pacientes jóvenes y se controle el sobretreatmento en mayores. El punto de corte se establece en  $\geq 70$  años, de modo que a partir de esta edad los objetivos de control son menos estrictos y se tiende a evitar un tratamiento agresivo<sup>10</sup>.

Figura 3. Tabla de riesgo cardiovascular SCORE2 & SCORE-OP para países de bajo riesgo cardiovascular



Fuente: Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–337

El LDL-C es la lipoproteína portadora de colesterol predominante y se considera la principal lipoproteína aterogénica. Existe numerosos estudios que demuestran la relación causal entre el LDL-C y la aparición de ECV, así como que la disminución de esta partícula reduce el RCV de manera significativa<sup>10</sup> Sin embargo, otras lipoproteínas como el HDL-C, han demostrado que desempeñan un papel importante en la aterogénesis<sup>19</sup>. Los niveles bajos de HDL-C y la relación entre el CT y el HDL-C, se han introducido en las nuevas puntuaciones de riesgo de evento cardiovascular, como el QRISK y el QRISK2<sup>20</sup>; este último está actualmente recomendado por el Centro Nacional de Guías Clínicas para la Evaluación del Riesgo Cardiovascular para la prevención primaria de la ECV<sup>21</sup>. La medición del CT en plasma es necesaria para calcular el riesgo cardiovascular mediante SCORE, mientras que la inclusión de los niveles de HDL-C puede mejorar esta estimación. Por lo tanto, tanto el CT como el HDL-C deben medirse para estimar el riesgo de sufrir ECV de manera adecuada<sup>22</sup>

## 8.2 Sexo, género y enfermedad cardiovascular

### 8.2.1 Sexo y género

A pesar de la progresiva utilización del término “género”, aún existe confusión y los conceptos “sexo” y “género” se usan a menudo indistintamente.

El sexo se refiere a un conjunto de atributos biológicos en humanos y animales que están asociados con características físicas y fisiológicas que incluyen cromosomas, expresión génica, función hormonal y anatomía reproductiva/sexual; generalmente se clasifica como femenino o masculino<sup>23</sup>. Sin embargo, el género se refiere a los roles, comportamientos e identidades socialmente construidos de las personas de sexo femenino, masculino o con diversidad de género<sup>23</sup>. El género influye sobre la manera en que las personas se perciben a sí mismas y a los demás, en cómo se comportan e interactúan, y en la distribución de poder y de los recursos en la sociedad<sup>24</sup>

Las interacciones entre sexo y género influyen en la salud y el bienestar, por ello son determinantes críticos de la salud. Ambos determinan los comportamientos de riesgo, influyen en el acceso y en el comportamiento de búsqueda de atención sanitaria, en la

utilización de recursos sanitarios, en la experiencia percibida con la atención médica y por lo tanto, en la prevalencia de la enfermedad y el resultado del tratamiento<sup>24</sup>

Cuando las diferencias de sexo derivan en desigualdades de género, pueden ser causa de diferencias de resultados en salud<sup>25</sup>

### 8.2.2 Riesgo cardiovascular y desigualdad de género

La ECV es la que provoca el mayor número de defunciones entre las mujeres<sup>26,27</sup>. Esta diferencia de mortalidad y eventos cardiovasculares entre hombres y mujeres son el posible resultado de un desconocimiento acerca de las diferencias fisiopatológicas entre ambos sexos<sup>28</sup>.

Aunque las mujeres presentan generalmente los mismos factores de riesgo cardiovascular que los hombres, algunos factores de riesgo pueden afectar de manera diferente según el sexo. Por ejemplo, para las mujeres, el síndrome metabólico es el factor de riesgo más importante para presentar cardiopatía isquémica a una edad inusualmente temprana<sup>29</sup>; la asociación de HTA y obesidad abdominal en las mujeres tienen mayor porcentaje de ictus isquémico<sup>30</sup>, las mujeres con diabetes mellitus tipo 2 presentan más riesgo de enfermedad coronaria y de accidente cerebrovascular<sup>31</sup>, las mujeres que fuman tienen más probabilidades de padecer una isquemia coronaria que los hombres fumadores<sup>32</sup>; las mujeres desarrollan hipertensión y dislipemia de forma más tardía que los hombres pero el control de estos factores es peor población femenina que en masculina<sup>33,34</sup>.

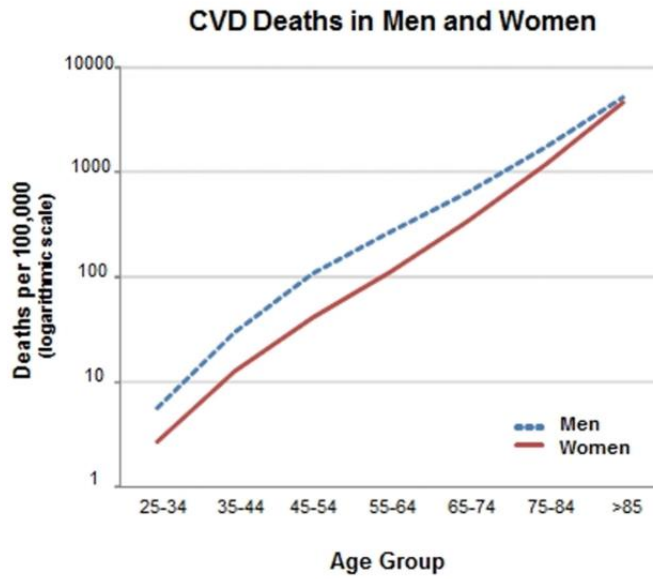
Aunque algunos estudios sugieren la necesidad de establecer directrices de tratamiento específicas por sexo para la hipertensión, una revisión sistemática de los ensayos clínicos realizada por Turnbull et al<sup>35</sup>. concluyó que no es necesario un tratamiento diferenciado de la hipertensión para hombres y mujeres ya que la eficacia de las distintas clases de tratamientos farmacológicos para prevenir los acontecimientos cardiovasculares adversos es similar en ambos grupos.

Por otro lado, los factores biológicos específicos del sexo son importantes para tener en cuenta en la evaluación del riesgo, el diagnóstico y el tratamiento de la ECV en las mujeres<sup>28</sup>. Varios estudios han demostrado que existen ciertos eventos que suceden

durante el embarazo (enfermedad hipertensiva, diabetes gestacional o parto prematuro) que se asocian con el aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular en la mujer<sup>36,37</sup>. Este riesgo no está presente tan solo durante el embarazo, sino que se mantiene tras dar a luz<sup>28,38</sup>. Además, el fallo ovárico precoz también ofrece más riesgo de desarrollar un ECV<sup>28,38</sup>.

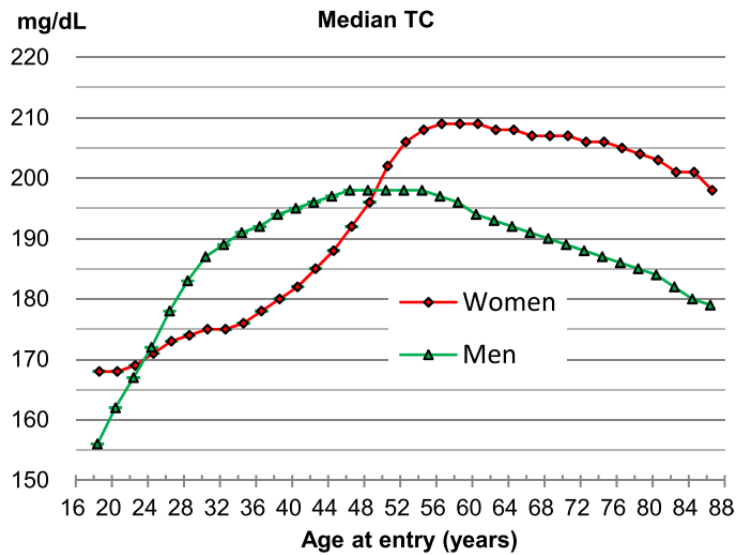
En cuanto a los estrógenos, tienen un papel fundamental a nivel cardiovascular en la mujer, ya que actúan sobre la pared de las arterias produciendo un efecto antioxidante y vasodilatador, incrementando el HDL-C y disminuyendo el LDL-C, consiguiendo así un efecto antiinflamatorio y antiaterógeno<sup>39</sup>. Sin embargo, con el inicio de la menopausia, desaparecen los efectos protectores de los estrógenos y se incrementa el RCV en la mujer<sup>38,40</sup>. Las mujeres en periodo de postmenopausia muestran niveles más bajos de HDL que las mujeres premenopáusicas, lo que quizá contribuye a la progresión de la aterosclerosis en las mujeres postmenopáusicas<sup>28</sup>. No obstante, sigue habiendo controversia sobre el beneficio cardiovascular a largo plazo de los tratamientos hormonales para la menopausia. Las guías de práctica actuales recomiendan el uso del tratamiento hormonal sustitutivo para el alivio de los síntomas menopáusicos y no para la prevención de la ECV<sup>28</sup>. En la Figura 4 se observa como existe diferencia entre las mujeres y los hombres en el RCV hasta que se inicia la menopausia, momento en el que el RCV es similar en ambos sexos. Además, las cifras de CT en mujeres aumentan significativamente por encima de las cifras en varones, coincidiendo con el inicio de la menopausia<sup>41</sup> (Figura 5)

Figura 4. Mortalidad cardiovascular en mujeres y hombres en función de la edad



Fuente: Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. Heart. 2016;102(11):825–31.

Figura 5. Niveles de colesterol total en mujeres y hombres



Fuente: Yi SW, Yi JJ, Ohrr H. Total cholesterol and all-cause mortality by sex and age: a prospective cohort study among 12.8 million adults. Sci Rep. 2019;9(1):1–10.

En la última década, la comprensión de la necesidad de centrarse más en las diferencias relacionadas con el sexo y el género en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la ECV, ha progresado<sup>36</sup>, y se han invertido enormes esfuerzos en investigación en el área cardiovascular, fundamentalmente en el estudio de la cardiopatía isquémica.

Sin embargo, a pesar de las mejoras, las evidencias aún sugieren que la atención que las mujeres reciben y sus resultados en salud difieren de los hombres. Estudios previos han mostrado que las mujeres tienen menos probabilidades que los hombres de recibir tratamiento o recomendaciones preventivas teniendo un riesgo similar de ECV<sup>36,42,43</sup>, incluso si ya han sufrido un evento cardiovascular. Además, se ha observado que es menos probable la intensificación del tratamiento y el logro del efecto óptimo en mujeres<sup>44,45</sup>. Un estudio publicado en 2020 llevado a cabo en población alemana<sup>46</sup>, observó que hasta un 44% de mujeres con DM2 que tenían indicación de recibir tratamiento hipolipemiante, no lo tenían pautado; y que tenían menos posibilidad de conseguir los objetivos de control de LDL-C.

### 8.2.3 Investigación y enfoque de género

La brecha de género en la representación de las mujeres en los estudios ha sido bien documentada<sup>23</sup>. Hasta la segunda mitad del siglo XX, no se incluyeron mujeres en los estudios experimentales, por lo que podemos considerar que muchos de los conocimientos actuales sobre las principales enfermedades proceden de estudios realizados exclusivamente en hombres, aplicando sus resultados también en mujeres<sup>47</sup>. Una revisión de los ensayos clínicos relacionados con el tratamiento cardiovascular incluidos en las Revisiones Cochrane reveló que solo el 27% del total de los participantes de todos los ensayos fueron mujeres<sup>48</sup>. Además, entre los ensayos que reclutaron hombres y mujeres, solo un tercio informó de la realización de un análisis basado en el género<sup>49</sup>

Esta desigualdad de género que implica la infrarrepresentación de las mujeres en la investigación y la escasa consideración de las diferencias por sexo en el objetivo de los ensayos clínicos influyen en la calidad de su metodología y puede tener consecuencias negativas para la salud en ambos grupos<sup>24</sup>.

Cuando un estudio de salud se lleva a cabo sin perspectiva de género se produce un error en el diseño ya que se obtienen resultados sesgados y se conduce a una estimación incorrecta o no válida de los resultados que se analizan<sup>24</sup>.

Para intentar disminuir este sesgo, se crearon las guías SAGER, desarrolladas por un grupo multidisciplinario de especialistas con el objetivo proporcionar a los/las investigadores/as y autores/as una herramienta para estandarizar la información relacionada con el sexo y el género en las publicaciones científicas<sup>24</sup>

Además, en el artículo 27 de la Ley Orgánica 3/2007, de 22 de marzo, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres<sup>50</sup>, “se establece que las administraciones públicas, a través de sus Servicios de Salud y de los órganos competentes en cada caso, desarrollará, de acuerdo con el principio de igualdad de oportunidades, el fomento de la investigación científica que atienda las diferencias entre mujeres y hombres en relación con la protección de su salud, especialmente en lo referido a la accesibilidad y el esfuerzo diagnóstico y terapéutico, tanto en sus aspectos de ensayos clínicos como asistenciales”.

El enfoque de género constituye una herramienta de cambio hacia la igualdad de oportunidades entre hombres y mujeres, así como en la toma de decisiones en el ámbito sanitario. El análisis basado en el género ayuda a identificar y clarificar las diferencias entre mujeres y hombres y demuestra cómo estas diferencias afectan al estado de salud y al acceso y a la interacción con el sistema de atención a la salud<sup>24</sup>

Cada vez existen más investigaciones que demuestran sesgos de género en el retraso y en los errores diagnósticos en perjuicio de las mujeres<sup>51</sup>, sin embargo, hasta la fecha se desconocen estudios que hayan evaluado las diferencias entre hombres y mujeres en relación al diagnóstico de la dislipemia.



## 8.3 Inercia Clínica

### 8.3.1 Definición de Inercia Clínica

El concepto de Inercia Clínica fue definido por primera vez por Phillips L en 2001<sup>52</sup> como “el fallo de los médicos en la iniciación o intensificación del tratamiento cuando éste estaba indicado”, es decir, reconocer que existe un problema pero no actuar sobre él. La presencia de hipertensión arterial, alteraciones glucémicas o alteraciones lipídicas fuera del rango establecido por las guías de práctica clínica, es suficiente para justificar el inicio o la intensificación del tratamiento<sup>52</sup>. Esto no sucede con otras patologías o alteraciones clínicas o analíticas en las cuales es preciso establecer la causa de esos trastornos antes de iniciar un tratamiento, lo que conlleva un retraso en el comienzo del mismo.

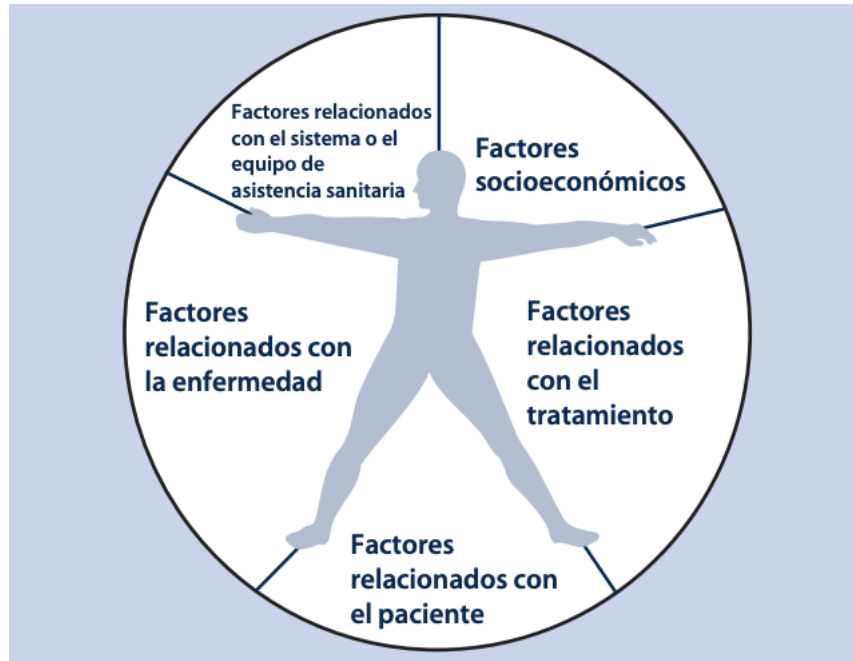
En 2018, se llevó a cabo un estudio Delphi con el objetivo de elaborar y validar la definición de inercia clínica en los pacientes con HTA en Atención Primaria<sup>53</sup>. En este trabajo, la inercia clínica se definió como: no iniciar o intensificar un tratamiento antihipertensivo para un paciente que no se encuentra en los objetivos de presión arterial definidos en las guías clínicas cuando se cumplen todas las condiciones siguientes: la elevación de la presión arterial se ha confirmado mediante automedición o monitorización ambulatoria de la TA, no existe duda sobre la fiabilidad de las mediciones, no hay falta de cumplimiento en relación con el tratamiento farmacológico, no hay riesgo iatrogénico específico (que altere el equilibrio riesgo-beneficio del tratamiento para el paciente), en particular la hipotensión ortostática en los ancianos, no hay ninguna prioridad médica más importante y más urgente, y el acceso al tratamiento no es difícil.

### 8.3.2 Causas de Inercia Clínica

La Inercia Clínica está estrechamente relacionada con la escasa adherencia terapéutica. Clásicamente se ha adoptado el modelo multidimensional descrito por la OMS<sup>54</sup>, que identifica 5 grupos de factores causales: variables relacionadas con el paciente, con el

tratamiento, con la enfermedad, con el sistema sanitario, y variables de tipo socioeconómico.

Figura 6. Factores relacionados con la adherencia los tratamientos a largo plazo



Fuente: OMS. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. 2004.

En 2015 se llevó a cabo un estudio observacional<sup>55</sup> mediante el modelo Delphi modificado, en el que participaron especialistas en medicina, enfermería y en gestión sanitaria de todo el ámbito nacional. En este trabajo se analizaron las opiniones de los profesionales en salud y se identificaron las posibles barreras relacionadas con el mal control de la dislipemia.

La falta de conocimiento sobre la enfermedad de los pacientes, la falta de comunicación médico-paciente y la falta de motivación de ambos fueron las principales barreras encontradas. Aunque se encontraron diferentes percepciones y actitudes entre la medicina, la enfermería y la gestión sanitaria, se alcanzó un acuerdo en las intervenciones a realizar para disminuir el incumplimiento y la inercia clínica para mejorar el control de la dislipemia: la inercia clínica mejora con la motivación del profesional, el cálculo del riesgo cardiovascular, la formación sobre los objetivos y el uso de indicadores y empeora con la falta de objetivos del tratamiento.

Otros estudios coinciden en que la falta de comprensión de la enfermedad<sup>56</sup> y la escasa participación del paciente en el proceso de toma de decisiones sobre el tratamiento<sup>57</sup> contribuyen a la falta de adherencia al tratamiento. También se observó que las creencias del paciente respecto a la eficacia del tratamiento, sus experiencias previas con las terapias farmacológicas, la falta de motivación y el temor tanto de los pacientes como de los médicos respecto a la toxicidad de los agentes hipolipemiantes también afectan al grado de adherencia a la medicación<sup>58,59</sup>

Otras causas de inercia clínica dependientes de los profesionales sanitarios pueden ser el infradiagnóstico, la no adherencia a las guías de buena práctica clínica, un tratamiento inapropiado o la ausencia de un plan de seguimiento, entre otras.

Recientemente, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) distribuyeron una encuesta online a 70.696 personas, antes y después de la publicación de las directrices de dislipemia de la ESC/EAS de 2019<sup>60</sup>. Los resultados muestran un alto nivel de aceptación de los objetivos de tratamiento recomendados por las actuales directrices de la ESC/EAS, y aunque los factores relacionados con los y las pacientes fueron los principales motivos señalados para un tratamiento hipolipemiante subóptimo, no puede excluirse que la inercia de los y las profesionales para intensificar el tratamiento sea un factor contribuyente adicional.

### 8.3.3 Tipos de Inercia Clínica

En 2006, Okonufa et al.<sup>61</sup> introdujeron el término "inercia terapéutica" en relación a la HTA y se definió como el hecho de que los profesionales no intensifiquen el tratamiento cuando no se alcanzan los objetivos. Desde entonces, los términos "inercia clínica" e "inercia terapéutica" se han utilizado indistintamente.

Posteriormente, el grupo de trabajo de Gil-Guillén *et al*<sup>62</sup>. diferenciaron "inercia diagnóstica" de "inercia terapéutica" refiriéndose la primera al fallo de inicio del tratamiento y la segunda al fallo de intensificación. En este estudio ya se detectó que la inercia diagnóstica es muy frecuente en la HTA, suponiendo un importante problema de salud. En una revisión sistemática sobre el concepto de inercia terapéutica en hipertensión arterial en Atención Primaria<sup>63</sup> se reconoce por primera vez la nueva definición sobre inercia diagnóstica.

### 8.3.4 Inercia Diagnóstica en dislipemia

Teniendo en cuenta el trabajo de Guil-Guillén et al<sup>62</sup>, la proporción de inercia diagnóstica se calcula en base a los sujetos sanos y se excluye a los pacientes con cifras alteradas ya diagnosticados. En éste, se observó que, en uno de cada tres casos, los profesionales sanitarios no tomaron ninguna medida ante la presencia de una presión arterial elevada, ni en el caso de sujetos no hipertensos (inercia diagnóstica) ni en el caso de presencia de HTA (inercia terapéutica). Resultados similares se obtuvieron en un estudio llevado a cabo en población diabética<sup>64</sup>: un elevado porcentaje de pacientes con DM no son correctamente diagnosticados de HTA a pesar de tener cifras alteradas según las GPC.

En relación al colesterol, uno de los primeros trabajos publicados es el estudio transversal llevado a cabo por Palazón et al. en 2014<sup>65</sup>. Observaron que no se diagnosticaron el 38% de las alteraciones relacionadas con el colesterol total ni el 17'7% de las alteraciones de HDL-C. Otro trabajo realizado por el mismo autor en 2015<sup>66</sup>, concluyó que del total de la muestra (n=16,905), la inercia diagnóstica se produjo en más de la mitad de los pacientes sin antecedentes personales de dislipemia pero que tenían una medición alterada. Además, se objetivó que los y las profesionales cometieron una mayor inercia diagnóstica en los pacientes que tenían una mayor probabilidad de ECV.

En esta misma población, se cuantificó la inercia diagnóstica para los FRCV en pacientes con obesidad<sup>67</sup>, siendo el resultado en pacientes con dislipemia de más de 50%. Además, se determinó que la inercia diagnóstica se asociaba a un mayor RCV.

## 8.4 Justificación del proyecto

Dada la importante prevalencia y consecuencias de la dislipemia asociada al escaso control de ésta en prevención primaria, es necesario investigar aspectos más concretos de este FRCV en relación con las diferencias de género a la hora de diagnosticar esta condición. En general, las mujeres están infratratadas e infradiagnosticadas, y en los trabajos clínicos no están representadas como deberían<sup>38</sup>.

Aunque sí existen investigaciones recientes que demuestran sesgos de género en el retraso y los errores diagnósticos en perjuicio de las mujeres<sup>51</sup>, hasta donde sabemos y en relación a la dislipemia, ningún estudio ha evaluado si existen diferencias entre hombres y mujeres en la inercia diagnóstica, así como el riesgo cardiovascular asociado a esta condición, posiblemente debido a su reciente definición, tratándose así de un concepto novedoso y relevante.

Sí encontramos estudios sobre inercia terapéutica, como el publicado por Chou AF et al.<sup>68</sup> en 2007, donde concluyen que hay una baja efectividad en el control de LDL-C, tanto en hombres como en mujeres, con una menor tasa de control en las mujeres, lo que sugiere la posibilidad de un tratamiento del colesterol menos intensivo en las mujeres, es decir mayor inercia terapéutica en este grupo.

La prevención de las ECV continúa siendo un gran reto. Para disminuir el RCV en las mujeres y dadas las diferencias existentes entre varones y mujeres en la presentación de las ECV en general, es primordial identificar factores que actualmente no se tienen en cuenta<sup>39,40</sup>. Afortunadamente, cada vez existe mayor sensibilidad frente a este problema, pero esta preocupación debe extenderse también a la población general y a todo el sector de profesionales sanitarios.

Lograr que el hombre deje de ser el único referente y aumentar el conocimiento de los factores implicados en el desarrollo de la DLP en las mujeres, proporcionaría la base de un mejor diagnóstico, tratamiento y desarrollo de recomendaciones preventivas en ambos sexos.

Por ello, todos los aspectos comentados anteriormente justifican la pertinencia de la elaboración de un proyecto con perspectiva de género sobre la DLP y la ECV en Atención Primaria.

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 9. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Existen diferencias entre hombres y mujeres en la inercia diagnóstica en dislipemia en Atención Primaria, lo cual conlleva a diferencias en el riesgo cardiovascular en ambos sexos

## 10. OBJETIVOS PRINCIPALES

### 10.1 Objetivo general

Analizar las desigualdades por género derivadas de la inercia diagnóstica en dislipemia y su relación con el riesgo de evento cardiovascular.

### 10.2 Objetivos específicos

1. Cuantificar la inercia diagnóstica en dislipemia y valorarla de forma diferenciada entre hombres y mujeres.
2. Determinar si la inercia diagnóstica se asocia a un mayor riesgo vascular medido por las escalas habitualmente empleadas y valorarla de forma diferenciada entre hombres y mujeres.
3. Determinar los factores asociados a la inercia diagnóstica y valorarla de forma diferenciada entre hombres y mujeres.

# MATERIALES Y MÉTODOS



## 11. MATERIALES Y MÉTODOS

### 11.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo y transversal, llevado a cabo en la población de la Comunidad Valenciana. Se fundamenta en el estudio de los datos obtenidos de la Historia Clínica Electrónica (HCE) entre 2008 y 2012 proveniente del estudio ESCARVAL-RIESGO<sup>19</sup>. El estudio Cardiometabólico Valenciano (ESCARVAL)<sup>19,69-73</sup> fue un estudio de cohorte prospectivo cuya muestra se basa en pacientes que acudieron a los centros públicos de Atención Primaria en la Comunidad Valenciana, sin antecedentes de haber sufrido un evento cardiovascular pero con al menos uno de los siguientes FRCV: dislipemia, hipertensión arterial o diabetes mellitus (enfermedad diagnosticada o presencia de alguno de los indicadores de control anormalmente elevados)

En el presente estudio, se han seleccionado mujeres y hombres de 30 años o más que fueron incluidos en el estudio ESCARVAL, realizando un seguimiento mediante la HCE en condiciones de práctica clínica hasta el año 2019.

### 11.2 Sujetos de estudio. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyen mujeres y hombres de edad igual o mayor de 30 años, atendidos en las consultas de atención primaria en condiciones de práctica clínica habitual entre los años 2008 y 2012 (pacientes de la cohorte ESCARVAL-RIESGO<sup>19</sup>) y libres de ECV en el momento de la inclusión.

*Criterios de inclusión:* no haber sufrido eventos cardiovasculares (ingreso hospitalario por ictus o por cardiopatía isquémica) en el momento de inclusión y que durante un periodo de ventana basal de 6 meses desde la inclusión en el estudio presentaran alguna de estas circunstancias:

- a) aparecer registrado el diagnóstico de dislipemia según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9)
- b) estar bajo tratamiento con hipolipemiantes
- c) presentar al menos una determinación analítica del nivel de colesterol fuera de los límites establecidos por las guías de práctica clínica, es decir, colesterol total  $\geq$

200 mg/dL ó colesterol HDL < 45 mg/dL<sup>74</sup>, sin diagnóstico ni tratamiento establecido en la HCE para esta condición.

*Criterios de exclusión:* pacientes con datos incoherentes o incompletos en su HCE (presentar <80% del registro los factores de riesgo cardiovasculares en la hoja de seguimiento cardiovascular)

### 11.3 Tamaño muestral

Al tratarse de una muestra exhaustiva, no es necesario estimar el tamaño muestral, ya que se incluye a todos los sujetos que cumplen los criterios de inclusión atendidos en los centros públicos de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana entre los años 2008 y 2012.

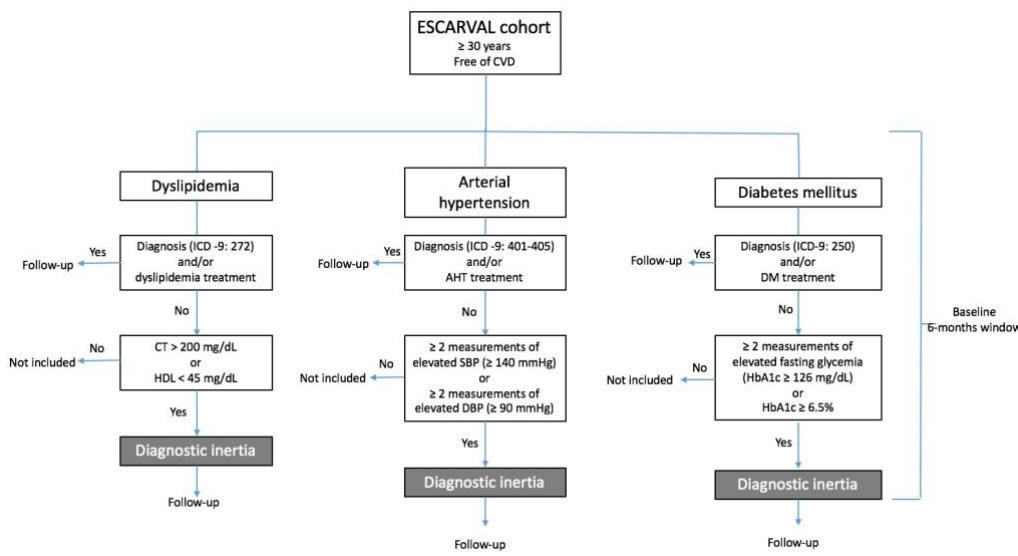
### 11.4 Reclutamiento de pacientes

Se realizó a través de la historia clínica electrónica Abucasis de forma aleatoria y estratificada por médico y grupo de edad del paciente. Se planteó un muestreo polietápico comenzando por la selección de las consultas médicas de Atención Primaria tras lo cual se procedió al muestreo aleatorio y estratificado de pacientes por grupos de edad (5 décadas de 40-49; 50-59; 60-69; 70-79 y de 80 o más años). Se partió de una base de 1000 colaboradores clínicos que se ocuparon de la recogida sistemática de información, y cada colaborador clínico siguió a 50 pacientes estratificados en las 5 décadas de edad establecidas entre el 01/01/2008 y 31/12/2012.

### 10.5 Diagrama de flujo

En la figura 6 se muestra el procedimiento del estudio. En la cohorte ESCARVAL se incluyeron pacientes de edad mayor o igual a 30 años, libres de eventos cardiovasculares, con diagnóstico y/o tratamiento para dislipemia, hipertensión arterial y/o diabetes mellitus. Sin embargo, para este trabajo, seleccionamos tan solo a los pacientes incluidos en la rama de dislipemia, añadiendo a las personas que presentaban cifras alteradas de CT o HDL-C según las guías de práctica clínicas del momento.

Figura 7. Procedimiento del estudio



Fuente: elaboración propia

## 11.6 Variables de estudio

### 11.6.1 Variable principal

La variable principal del estudio fue la inercia diagnóstica de dislipemia, considerada cuando un paciente, en el periodo ventana basal de 6 meses, presentaba al menos una determinación analítica del nivel de colesterol total o HDL en sangre fuera de los límites establecidos por las guías clínicas (colesterol total  $\geq 200$  mg/dL ó colesterol HDL  $< 45$  mg/dL), y sin que hubiera un diagnóstico de dislipemia registrado en la HCE ni tratamiento para ella.

### 11.6.2 Covariables

El resto de las variables del presente de estudio fueron las descritas en el protocolo<sup>75</sup> que presentaban menos del 50% de los valores perdidos:

VARIABLES FÍSICAS : edad (agrupada posteriormente de 30-49 años, de 50 a 59, de 60 a 69 y 70 o más años) y sexo (hombre o mujer)

VARIABLES CLÍNICAS: índice de masa corporal (normal, sobrepeso, obesidad), tensión arterial sistólica (normal,  $\geq 140$  mmHg) y diastólica (normal,  $\geq 90$  mmHg)

VARIABLES SOBRE HÁBITOS DE VIDA: consumo de tabaco (no, sí, exfumador)

VARIABLES ANALÍTICAS: colesterol HDL (normal,  $\leq 45$  mg/dL), colesterol LDL (normal,  $\geq 130$  mg/dL), triglicéridos (normal,  $> 150$  mg/dL), colesterol total (normal,  $> 200$  mg/dL)

VARIABLES CORRESPONDIENTES A PATOLOGÍAS REGISTRADAS EN LA HCE SEGÚN EL CÓDIGO CIE-9: dislipemia (CIE 272.0, CIE 272.2), hipertensión arterial (CIE 401, CIE 401.0, CIE 401.1, CIE 401.9, CIE 405, CIE 405.1, CIE 405.11, CIE 405.19), diabetes mellitus (CIE 250.0, CIE 250.5), fibrilación auricular (CIE 427.3), retinopatía (CIE 362.0, CIE 362.11, CIE 362.12, CIE 362.81, CIE 362.82, CIE 362.83, CIE 363.41), arteriopatía periférica (CIE 440.2, CIE 443.8, CIE 444, CIE 445, CIE 447.9, ), insuficiencia renal crónica (CIE 404.9, CIE 398.91, CIE 403, CIE 404, ), proteinuria (CIE E791.0), fallo renal (CIE 585.5, CIE 588.8, CIE 593.9) hipertrofia ventricular izquierda (CIE 402.9), insuficiencia cardíaca (CIE 428) y síndrome metabólico (CIE 277.7, CIE 278)

VARIABLES RELACIONADAS CON LA MEDICACIÓN: antiagregantes, insulina, antidiabéticos orales, antitrombóticos, tratamiento antihipertensivo y estatinas u otro hipolipemiente.

Cuando los sujetos no tenían registrada la información de alguna de estas variables se categorizó como *missings*.

Para evaluar el riesgo cardiovascular de los pacientes se utilizaron las escalas de riesgo habituales en esta población: SCORE, que mide el riesgo de mortalidad cardiovascular y REGICOR, que mide el riesgo de morbimortalidad. Este riesgo se calculó para cada

paciente con edades entre 40 y 64 años para SCORE, y entre 35 y 74 años para REGICOR según la aplicabilidad de estas escalas definida por los autores, según los trabajos de Conroy et al. 2003<sup>76</sup> y Marrugat et al. en 2003<sup>77</sup>.

### 11.7 Recogida de datos

La exposición de inercia diagnóstica y las covariables se recogen de la Historia Clínica Electrónica (un registro centralizado y único para toda la Comunidad Valenciana). Los datos de laboratorio se recogen de forma válida gracias a la existencia del laboratorio online validado por el analista de cada hospital de referencia que hace que el registro de estas variables no dependa de un registro manual en consulta. Todas las variables analizadas son primarias pues se recogen a nivel central al ser una HCE centralizada y única. La Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana dispone de una Comisión (denominada PROSIGA) que analiza las peticiones de extracción de datos de la HCE centralizada. Es la que analiza y autoriza la extracción de los mismos una vez revisado el protocolo de estudio y tras obtener la autorización del Comité de Ética e Investigación Clínica correspondiente.

No hay, por tanto, un cuaderno de recogida de datos, sino que se utiliza la propia hoja de seguimiento cardiovascular de Abucasis, que gracias al estudio ESCARVAL se mejoró para la práctica clínica y es la utilizada habitualmente en las consultas tanto de Atención Primaria como Atención Especializada.

### 11.8 Análisis estadístico

Se ha estimado el número de pacientes con inercia diagnóstica y su frecuencia se ha calculado en base a la población de estudio, para el global y por sexos. Para evaluar el perfil del paciente según su inercia diagnóstica en cada categoría de las variables cualitativas, se han calculado tablas de doble entrada, aplicando el test Chi-Cuadrado. Para analizar si la inercia diagnóstica se asociaba a un mayor riesgo de mortalidad y morbimortalidad cardiovascular se ha comprobado el riesgo cardiovascular medio con SCORE y REGICOR para los pacientes que presentaron inercia diagnóstica de dislipemia

mediante el test t de Student, o el test Welch en caso de detectar falta de homocedasticidad.

Se han estimado las razones de prevalencia (RP) y los intervalos de confianza al 95% (IC95%) de inercia en cada nivel de las variables explicativas mediante modelos multivariantes de Poisson con varianza robusta<sup>78</sup> diferenciando por sexos. Se ha realizado un procedimiento de selección de variables stepwise, basado en el criterio AIC (Akaike Information Criterium). Se muestra el test de bondad de ajuste LRT, el valor AIC, y el área ROC de cada modelo. Para evitar el problema de multiplicidad debido al análisis por subgrupos debido al sexo, se ha ajustado el error tipo I por el método de Bonferroni a 0,025. Los análisis se han realizado mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics for Windows, v. 26.0. (Armonk, NY: IBM Corp) and R software, v.4.0.2 (R Core Team, 2020).

### 11.9 Aspectos éticos

Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Médica del Hospital Clínico Universitario de Valencia (Anexo 1) y por el Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández (Ref: DMC.MCM.01.21.) (Anexo 2) La información ha sido obtenida con absoluta confidencialidad y se han respetado los principios de la Declaración de Helsinki, las normas de Buena Práctica Clínica y la ley de Investigación Biomédica.

### 11.10 Confidencialidad de datos

La información referente a la identidad de los pacientes ha sido considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no ha sido desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes derivados de la red ABUCASIS II durante el estudio, se han documentado de manera anónima y dissociada, vinculándose a una clave única y sin sentido fuera del contexto del sistema, de manera que únicamente ABUCASIS II pudo asociar tales datos a una persona identificada o identificable. En lo referente a los datos del estudio se ha seguido lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de "Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales". La base de

datos que ha generado el estudio no contiene identificación alguna del paciente, más que dicho código no identificable por el que no será posible desvelar su identidad. Más concretamente la recepción por parte de los investigadores de los datos obtenidos desde las bases de datos de ABUCASIS II en función de la codificación anterior, se ha realizado siguiendo las premisas de Seguridad que marcan para tal fin los Criterios de Seguridad aplicados por la Generalidad Valenciana, recomendados desde el Ministerio de Administraciones Públicas.

# RESULTADOS



## 12. RESULTADOS

De un total de 89.244 pacientes incluidos en la cohorte ESCARVAL, 58.970 pacientes cumplían con los criterios de selección del presente estudio, de los cuales 27.311 (46,3%) eran hombres y 31.659 (53,7%) mujeres.

La edad media fue de 57,9 años en hombres (DE 12,3) y 58,4 años (DE 13,3) en mujeres. El 81,9% (n=48300) del total de pacientes del estudio tenían registrado el diagnóstico de dislipemia o llevaban tratamiento pautado para esta patología y el 18,1% (n=10670) de los sujetos presentaban cifras alteradas según las guías y no estaban diagnosticados ni tratados (inercia diagnóstica), lo cual fue significativamente superior en las mujeres (20,1%, n=6358) que en los hombres (15,8%, n=4312;  $p<0,001$ ).

Tabla 1. Prevalencias de inercia diagnóstica según variables físicas y analíticas, para hombres

		TOTAL		Dx o Tto DLP		INERCIA		p-valor
		n	%	n	%	n	%	
EDAD	30-49	7462	27,3%	6099	81,7%	1363	18,3%	<0,001*
	50-59	6963	25,5%	5924	85,1%	1039	14,9%	
	60-69	7689	28,2%	6583	85,6%	1106	14,4%	
	≥ 70	5197	19,0%	4393	84,5%	804	15,5%	
IMC	Normal	2976	10,9%	2383	80,1%	593	19,9%	<0,001*
	Sobrepeso	10309	37,7%	8720	84,6%	1589	15,4%	
	Obesidad	8723	31,9%	7383	84,6%	1340	15,4%	
	Missing	5303	19,4%	4513	85,1%	790	14,9%	
TABACO	No	9044	33,1%	7478	82,7%	1566	17,3%	<0,001*
	Si	9391	34,4%	7905	84,2%	1486	15,8%	
	Ex-fumador	8876	32,5%	7616	85,8%	1260	14,2%	
TAD	Normal	12547	45,9%	10857	86,5%	1690	13,5%	<0,001*
	≥ 90	3959	14,5%	3000	75,8%	959	24,2%	
	Missing	10805	39,6%	9142	84,6%	1663	15,4%	
TAS	Normal	8427	30,9%	7383	87,6%	1044	12,4%	<0,001*
	≥ 140	8106	29,7%	6499	80,2%	1607	19,8%	
	Missing	10778	39,5%	9117	84,6%	1661	15,4%	
HDL	Normal	8510	31,2%	6924	81,4%	1586	18,6%	<0,001*
	≤ 45	7579	27,8%	6390	84,3%	1189	15,7%	
	Missing	11222	41,1%	9685	86,3%	1537	13,7%	
CT	Normal	5213	19,1%	4738	90,9%	475	9,1%	<0,001*
	> 200	11780	43,1%	9274	78,7%	2506	21,3%	
	Missing	10318	37,8%	8987	87,1%	1331	12,9%	
TG	Normal	8078	29,6%	6296	77,9%	1782	22,1%	<0,001*
	> 150	7336	26,9%	6383	87,0%	953	13,0%	
	Missing	11897	43,6%	10320	86,7%	1577	13,3%	
LDL	Normal	5834	21,4%	5003	85,8%	831	14,2%	<0,001*
	≥ 130	8778	32,1%	7043	80,2%	1735	19,8%	
	Missing	12699	46,5%	10953	86,3%	1746	13,7%	

IMC: índice masa corporal; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; HDL: colesterol HDL; LDL: colesterol LDL; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; Dx: diagnóstico; tto: tratamiento; DLP: dislipemia. \* p < 0,025.

En la tabla 1 se muestran, en el caso de los hombres, las prevalencias de las variables clínicas y analíticas, para el total y según la presentación de inercia diagnóstica. La inercia diagnóstica se asociaba en mayor medida con hombres jóvenes, con normopeso (19,9%), colesterol LDL elevado (19,8%), no fumadores (17,3%), con tensión arterial sistólica y diastólica elevada (19,8% y 24,2% respectivamente), colesterol HDL normal (18,6%) y colesterol total elevado (21,3%) con un p-valor <0,001.

Tabla 2. Prevalencias de inercia diagnóstica según patologías y tratamientos, para hombres.

		TOTAL		Dx o Tto DLP		INERCIA		p-valor
		n	%	n	%	n	%	
IC	No	27072	99,1%	22783	84,2%	4289	15,8%	0,009*
	Si	239	0,9%	216	90,4%	23	9,6%	
PROTE	No	27159	99,4%	22880	84,2%	4279	15,8%	0,045
	Si	152	0,6%	119	78,3%	33	21,7%	
ARTPER	No	26788	98,1%	22507	84,0%	4281	16,0%	<0,001*
	Si	523	1,9%	492	94,1%	31	5,9%	
FA	No	27173	99,5%	22879	84,2%	4294	15,8%	0,375
	Si	138	0,5%	120	87,0%	18	13,0%	
DM	No	19954	73,1%	16774	84,1%	3180	15,9%	0,269
	Si	7357	26,9%	6225	84,6%	1132	15,4%	
HTA	No	14285	52,3%	12355	86,5%	1930	13,5%	<0,001*
	Si	13026	47,7%	10644	81,7%	2382	18,3%	
FRENAL	No	27299	100,0%	22988	84,2%	4311	15,8%	-
	Si	12	0,0%	11	91,7%	1	8,3%	
HVI	No	27307	100,0%	22996	84,2%	4311	15,8%	-
	Si	4	0,0%	3	75,0%	1	25,0%	
IR	No	27128	99,3%	22844	84,2%	4284	15,8%	0,856
	Si	183	0,7%	155	84,7%	28	15,3%	
RET	No	27210	99,6%	22910	84,2%	4300	15,8%	0,281
	Si	101	0,4%	89	88,1%	12	11,9%	
SM	No	27215	99,7%	22913	84,2%	4302	15,8%	0,053
	Si	94	0,3%	86	91,5%	8	8,5%	
Tto. antiagregante	No	24196	88,6%	20145	83,3%	4051	16,7%	<0,001*
	Si	3115	11,4%	2854	91,6%	261	8,4%	
Tto. insulina	No	26815	98,2%	22546	84,1%	4269	15,9%	<0,001*
	Si	496	1,8%	453	91,3%	43	8,7%	
Tto. antidiab orales	No	24117	88,3%	20190	83,7%	3927	16,3%	<0,001*
	Si	3194	11,7%	2809	87,9%	385	12,1%	
Tto. antitromb	No	24465	89,6%	20278	82,9%	4187	17,1%	<0,001*
	Si	2846	10,4%	2721	95,6%	125	4,4%	
Tto. HTA	No	20029	73,3%	16845	84,1%	3184	15,9%	0,415
	Si	7282	26,7%	6154	84,5%	1128	15,5%	

IC: insuficiencia cardiaca; PROTE: proteinuria; ARTPER: arteriopatía periférica; FA: fibrilación auricular; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; FRENAL: fallo renal; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IR: insuficiencia renal; RET: retinopatía; SM: síndrome metabólico; Tto: tratamiento; HTA: hipertension arterial; Dx: diagnóstico; tto: tratamiento; DLP: dislipemia. \* p < 0,025.

En la tabla 2 se muestran los resultados en función de las comorbilidades en hombres, observando mayor presencia de inercia diagnóstica en los pacientes con hipertensión arterial (18,3%), sin insuficiencia cardiaca (15,8%) y sin arteriopatía periférica (16%), p-valor < 0,025. Así como en hombres que no estaban en tratamiento con antiagregantes, insulinas, antidiabéticos orales ni antitrombóticos, p-valor < 0,001.

Tabla 3. Prevalencias de inercia diagnóstica según variables físicas y analíticas, para mujeres.

		TOTAL		Dx o Tto DLP		INERCIA		p-valor
		n	%	n	%	n	%	
EDAD	30-49	8206	25,9%	5285	64,4%	2921	35,6%	<0,001*
	50-59	7906	25,0%	6596	83,4%	1310	16,6%	
	60-69	8411	26,6%	7260	86,3%	1151	13,7%	
	≥ 70	7136	22,5%	6160	86,3%	976	13,7%	
IMC	Normal	5831	18,4%	4318	74,1%	1513	25,9%	<0,001*
	Sobrepeso	9554	30,2%	7850	82,2%	1704	17,8%	
	Obesidad	10088	31,9%	8337	82,6%	1751	17,4%	
	Missing	6186	19,5%	4796	77,5%	1390	22,5%	
TABACO	No	22259	70,3%	18007	80,9%	4252	19,1%	<0,001*
	Si	6682	21,1%	5165	77,3%	1517	22,7%	
	Ex-fumador	2718	8,6%	2129	78,3%	589	21,7%	
TAD	Normal	15380	48,6%	13357	86,8%	2023	13,2%	<0,001*
	≥ 90	3425	10,8%	2650	77,4%	775	22,6%	
	Missing	12854	40,6%	9294	72,3%	3560	27,7%	
TAS	Normal	10629	33,6%	9313	87,6%	1316	12,4%	<0,001*
	≥ 140	8163	25,8%	6685	81,9%	1478	18,1%	
	Missing	12867	40,6%	9303	72,3%	3564	27,7%	
HDL	Normal	14723	46,5%	12359	83,9%	2364	16,1%	<0,001*
	≤ 45	3230	10,2%	2709	83,9%	521	16,1%	
	Missing	13706	43,3%	10233	74,7%	3473	25,3%	
CT	Normal	4383	13,8%	4017	91,6%	366	8,4%	<0,001*
	> 200	14485	45,8%	11754	81,1%	2731	18,9%	
	Missing	12791	40,4%	9530	74,5%	3261	25,5%	
TG	Normal	11870	37,5%	9720	81,9%	2150	18,1%	<0,001*
	> 150	5087	16,1%	4427	87,0%	660	13,0%	
	Missing	14702	46,4%	11154	75,9%	3548	24,1%	
LDL	Normal	6002	19,0%	5036	83,9%	966	16,1%	<0,001*
	≥ 130	10534	33,3%	8796	83,5%	1738	16,5%	
	Missing	15123	47,8%	11469	75,8%	3654	24,2%	

IMC: índice masa corporal; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; HDL: colesterol HDL; LDL: colesterol LDL; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; Dx: diagnóstico; tto: tratamiento; DLP: dislipemia. \* p < 0,025.

En las mujeres (tabla 3), la inercia diagnóstica también se asociaba en mayor medida con mujeres jóvenes, con normopeso (25,9%), fumadoras (22,7%) o exfumadoras (21,7%) y con las pacientes que presentaban ausencia de parámetros medidos en la historia clínica sobre colesterol LDL (24,2%), tensión arterial (27,7%), colesterol HDL (25,3%), colesterol total (25,5%) y triglicéridos (24,1%).

Tabla 4. Prevalencias de inercia diagnóstica según patologías y tratamientos, para mujeres.

		TOTAL		Dx o Tto DLP		INERCIA		p-valor
		n	%	n	%	n	%	
IC	No	31337	99,0%	25020	79,8%	6317	20,2%	0,001*
	Si	322	1,0%	281	87,3%	41	12,7%	
PROTE	No	31551	99,7%	25211	79,9%	6340	20,1%	0,375
	Si	108	0,3%	90	83,3%	18	16,7%	
ARTPER	No	31513	99,5%	25161	79,8%	6352	20,2%	<0,001*
	Si	146	0,5%	140	95,9%	6	4,1%	
FA	No	31553	99,7%	25206	79,9%	6347	20,1%	0,012*
	Si	106	0,3%	95	89,6%	11	10,4%	
DM	No	25634	81,0%	20169	78,7%	5465	21,3%	<0,001*
	Si	6025	19,0%	5132	85,2%	893	14,8%	
HTA	No	17032	53,8%	13389	78,6%	3643	21,4%	<0,001*
	Si	14627	46,2%	11912	81,4%	2715	18,6%	
FRENAL	No	31649	100,0%	25292	79,9%	6357	20,1%	-
	Si	10	0,0%	9	90,0%	1	10,0%	
HVI	No	31655	100,0%	25298	79,9%	6357	20,1%	-
	Si	4	0,0%	3	75,0%	1	25,0%	
IR	No	31541	99,6%	25202	79,9%	6339	20,1%	0,279
	Si	118	0,4%	99	83,9%	19	16,1%	
RET	No	31561	99,7%	25212	79,9%	6349	20,1%	0,007*
	Si	98	0,3%	89	90,8%	9	9,2%	
SM	No	31615	99,9%	25266	79,9%	6349	20,1%	-
	Si	43	0,1%	35	81,4%	8	18,6%	
Tto. antiagregante	No	26478	83,6%	20649	78,0%	5829	22,0%	<0,001*
	Si	5181	16,4%	4652	89,8%	529	10,2%	
Tto. insulina	No	31111	98,3%	24803	79,7%	6308	20,3%	<0,001*
	Si	548	1,7%	498	90,9%	50	9,1%	
Tto. antidiab orales	No	29055	91,8%	23025	79,2%	6030	20,8%	<0,001*
	Si	2604	8,2%	2276	87,4%	328	12,6%	
Tto. antitromb	No	29795	94,1%	23591	79,2%	6204	20,8%	<0,001*
	Si	1864	5,9%	1710	91,7%	154	8,3%	
Tto. HTA	No	23955	75,7%	18804	78,5%	5151	21,5%	<0,001*
	Si	7704	24,3%	6497	84,3%	1207	15,7%	

IC: insuficiencia cardiaca; PROTE: proteinuria. ARTPER: arteriopatía periférica; FA: fibrilación auricular; DM: diabetes Mellitus; HTA: hipertensión arterial; FRENAL: fracaso renal; HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo; IR: insuficiencia renal; RET: retinopatía; SM: síndrome metabólico; tto: tratamiento \* p < 0,025.

La tabla 4 muestra las prevalencias de inercia diagnóstica según comorbilidades en mujeres. Se observó mayor presencia de inercia diagnóstica en mujeres sin insuficiencia cardiaca (20,2%), sin fibrilación auricular (20,1%), sin diabetes mellitus (21,3%), sin hipertensión arterial (21,4%) y sin retinopatías (20,1%), p-valor <0,025. Por tratamientos, se observó mayor inercia diagnóstica en mujeres que no estaban en tratamiento con antiagregantes, insulinas, antidiabéticos orales, antitrombóticos ni antihipertensivos, p-valor <0,001.

Tabla 5. Riesgo cardiovascular medio según las escalas SCORE y REGICOR según inercia, por sexos.

			n	Media	SD	p-valor
SCORE	Hombres	Con DLP o tratamiento	5946	2,94	2,73	<0,001*
		INERCIA	1510	3,28	2,76	
		Diferencia de riesgo		0,34		
	Mujeres	Con DLP o tratamiento	6061	1,10	1,07	0,011*
		INERCIA	1508	1,19	1,24	
		Diferencia de riesgo		0,09		
REGICOR	Hombres	Con DLP o tratamiento	8346	6,85	4,61	<0,001*
		INERCIA	2100	7,53	4,67	
		Diferencia de riesgo		0,68		
	Mujeres	Con DLP o tratamiento	8859	3,93	2,85	<0,001*
		INERCIA	2126	4,30	2,87	
		Diferencia de riesgo		0,37		

En la tabla 5 se muestran los riesgos medios de mortalidad y morbimortalidad cardiovascular calculados por SCORE y REGICOR, respectivamente. Tanto en hombres como en mujeres, se observó mayor riesgo cardiovascular en el grupo de inercia diagnóstica que en el grupo sin inercia, si bien este riesgo fue mayor en hombres que en mujeres.

Tabla 6. Razones de Prevalencias para presencia de inercia diagnóstica estimadas por modelos multivariantes de Poisson, por sexos.

	Hombres			Mujeres		
	RP	IC 95%	p-valor	RP	IC 95%	p-valor
EDAD 30-49	1			1		
EDAD 50-59	0,76	(0,70-0,82)	<0,001	0,46	(0,43-0,49)	<0,001
EDAD 60-69	0,74	(0,69-0,80)	<0,001	0,36	(0,34-0,39)	<0,001
EDAD ≥ 70	0,81	(0,74-0,88)	<0,001	0,36	(0,33-0,39)	<0,001
IMC Normopeso	1			1		
IMC Sobrepeso	0,79	(0,72-0,85)	<0,001	0,83	(0,79-0,88)	<0,001
IMC Obesidad	0,76	(0,70-0,83)	<0,001	0,83	(0,78-0,88)	<0,001
IMC Missing	0,76	(0,69-0,84)	<0,001	0,86	(0,81-0,91)	<0,001
TABACO Nunca	1			1		
TABACO Si	0,91	(0,86-0,98)	0,007	0,81	(0,77-0,86)	<0,001
TABACO Ex-fumador	0,87	(0,81-0,93)	<0,001	0,88	(0,82-0,95)	0,001
TAS < 140	1			1		
TAS ≥ 140	1,44	(1,34-1,55)	<0,001	1,51	(1,41-1,63)	<0,001
TAS Missing	1,48	(1,39-1,58)	<0,001	1,93	(1,83-2,03)	<0,001
HDL > 45	1			1		
HDL ≤ 45	1,16	(1,08-1,24)	<0,001	1,27	(1,15-1,39)	<0,001
HDL Missing	1,51	(1,32-1,74)	<0,001	1,60	(1,39-1,83)	<0,001
CT ≤ 200	1			1		
CT > 200	2,87	(2,57-3,21)	<0,001	2,87	(2,56-3,22)	<0,001
CT Missing	1,69	(1,44-1,99)	<0,001	2,60	(2,23-3,02)	<0,001
TG ≤ 200	1			1		
TG > 150	0,51	(0,47-0,55)	<0,001	0,64	(0,59-0,70)	<0,001
TG Missing	0,60	(0,53-0,66)	<0,001	0,77	(0,70-0,86)	<0,001
LDL < 130	1			1		
LDL ≥ 130	0,72	(0,66-0,78)	<0,001	0,60	(0,56-0,65)	<0,001
LDL Missing	0,69	(0,62-0,78)	<0,001	0,64	(0,57-0,72)	<0,001
ARTPER Si	0,57	(0,41-0,80)	0,001	0,33	(0,15-0,72)	0,005
DM Si	1,19	(1,12-1,27)	<0,001	-		
HTA Si	1,57	(1,48-1,66)	<0,001	1,76	(1,66-1,85)	<0,001
SM Si	0,51	(0,27-0,95)	0,035	-		
Tto. antiagregante Si	0,61	(0,54-0,68)	<0,001	0,61	(0,56-0,66)	<0,001
Tto. orales Si	-			-		
Tto. antitromb Si	0,32	(0,27-0,38)	<0,001	0,61	(0,52-0,71)	<0,001
Tto. HTA Si	-			-		
Tto. insulina Si	-			0,74	(0,56-0,96)	0,025
n			27309			31659
nº inercia			4310			6358
LRT (p-valor)			1485 (<0,001)			2710 (<0,001)
AIC			23099			30467
area ROC (IC 95%)			0,681 (0,672-0,689)			0,728 (0,721-0,735)

IMC: índice masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; HDL: colesterol HDL; CT: colesterol total; LDL: colesterol LDL; TG: triglicéridos; LDL: colesterol LDL; ARTPER: arteriopatía periférica; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; SM: síndrome metabólico; tto: tratamiento

Las razones de prevalencia para la presencia de inercia diagnóstica según sexo se muestran en la tabla 6. Se observa que el perfil de paciente donde aparece la inercia diagnóstica fue similar en hombres y en mujeres, si bien en mujeres el factor edad joven tuvo mayor asociación con la inercia que en hombres. Además, no tener mediciones registradas en la historia clínica de tensión arterial, colesterol HDL y colesterol total, presentó mayor asociación con la inercia diagnóstica en mujeres que en hombres. Respecto a las patologías asociadas cabe destacar que tener hipertensión arterial se asoció con la inercia diagnóstica en mayor medida en mujeres que en hombres (RP=1,81 vs RP= 1,56, respectivamente).



# DISCUSIÓN

## 13. DISCUSIÓN

Mediante este proyecto, hemos observado que, de las personas con criterios diagnósticos de dislipemia en el ámbito de Atención Primaria, un 18% no tiene un diagnóstico registrado ni tratamiento en dislipemia a pesar de tener cifras alteradas según las guías clínicas. Siendo esta proporción significativamente mayor en mujeres (20,1%) que en hombres (15,8%). En cuanto al patrón clínico de los y las pacientes con inercia, se observó que la mayoría eran jóvenes, con normopeso, no fumaban, presentaban valores alterados de TAS, colesterol HDL, colesterol total, colesterol LDL o triglicéridos, o no presentaban estos valores registrados en la HCE. El patrón de inercia diagnóstica difiere ligeramente entre hombres y mujeres, estando algunos factores como la edad y la falta de registro de variables clínicas más asociados a la inercia en mujeres que en hombres. Por otro lado, se observó mayor riesgo de morbimortalidad en el grupo de pacientes con inercia diagnóstica, siendo mayor en hombres que en mujeres.

En cuanto a los factores asociados a la inercia diagnóstica, se observó que el diagnóstico de hipertensión arterial y el factor edad joven (30-49 años) tiene mayor asociación con la inercia en mujeres que en hombres. Estos resultados se asimilan a los descritos por Palazón et al.<sup>65</sup> en 2014, quienes observaron que los factores asociados a la inercia diagnóstica en dislipemia era ser mujer, tener una edad mediana (45-59 años) y tener hipertensión. Aunque los estudios sobre inercia diagnóstica en dislipemia son escasos, sí se han llevado a cabo en hipertensión arterial, sin embargo, no se encontró un análisis diferenciado por sexo. Pallares et al. en 2016<sup>72</sup> también observaron que la inercia diagnóstica en hipertensión es una situación frecuente, en cambio, a diferencia del presente estudio realizado en dislipemia, se asociaba más en hombres y en edad avanzada. Por otro lado, Gil-Guillén et al.<sup>62</sup> en 2010, también estudiaron la inercia diagnóstica en hipertensión, y encontraron un mayor nivel de inercia en mujeres, lo cual coincide con nuestro estudio sobre dislipemia. Además, en este estudio previo se observó una asociación entre la inercia en hipertensión y personas no fumadoras. Se ha de tener en cuenta que el porcentaje de inercia diagnóstica se ha calculado sobre la

población de estudio que en el caso del presente estudio incluía a los y las pacientes con criterios diagnósticos de dislipemia. Sin embargo, en el estudio de Palazón et al.<sup>65</sup> se calculó sobre la población sin dislipemia.

En 2021, se realizó un estudio sobre inercia terapéutica en dislipemia e hipertensión arterial en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2<sup>79</sup>. Se observó que existía un retraso significativo en el inicio de ambas terapias en prevención primaria, independientemente del riesgo cardiovascular y en todos los grupos de edad. Sin embargo, no se realizó un análisis diferenciado por sexo. Hay que destacar que, pese a la existencia de estudios sobre inercia diagnóstica en dislipemia y en hipertensión arterial, no hay apenas estudios publicados que analicen el riesgo de morbimortalidad relacionada con la inercia diagnóstica y las diferencias por sexo.

La inercia diagnóstica en ocasiones es debida a una actitud más conservadora de los y las profesionales de atención primaria con el paciente o la paciente. El presente estudio se suma a la evidencia de la existencia de desigualdades de género en el manejo de la dislipemia. Un reciente metaanálisis realizado en 2016 que analizaba la prescripción de estatinas, mostró que las mujeres tenían un 24% menos de probabilidad de prescripción de estatinas y un 48% más de una prescripción con dosis inadecuada<sup>80</sup>. Resultados similares se observaron en el estudio de Moreno S et al. en 2018<sup>81</sup>.

Las posibles desigualdades en salud de las mujeres derivadas de las diferencias por sexos detectada en este estudio, podrían provocar desigualdades de género si se determina que las decisiones profesionales ante un mismo problema de salud son distintas entre hombres y mujeres<sup>82</sup>. Estas diferencias pueden estar relacionadas con los estereotipos de género, los cuáles hacen referencia a una serie de ideas impuestas, fuertemente asumidas, sobre las características, actitudes y aptitudes de las mujeres y los hombres. La mayor prevalencia de inercia diagnóstica en dislipemia en mujeres podría ser considerada una discriminación indirecta por razón de sexo. Además, los roles de género (comportamientos aceptados como femeninos y/o masculinos) pueden influir en la decisión de profesionales sanitarios a la hora de diagnosticar o iniciar un

tratamiento<sup>51,80-83</sup>. Para mejorar la salud cardiovascular de las mujeres, es fundamental aumentar la concienciación sobre los aspectos únicos de la dislipemia de las mujeres, tanto entre profesionales como en la población. La actitud y la práctica de profesionales sanitarios pueden ser factores clave que lleven a las mujeres a no conseguir los objetivos en el control de la dislipemia. Es importante que incluyamos en los objetivos de salud la equidad de género, teniendo en cuenta en la práctica clínica los objetivos de la medicina basada en el género<sup>84</sup>. La falta de acciones acordes a las guías de buena práctica clínica puede suponer un importante incremento de morbilidad, discapacidad, reingresos hospitalarios y costes de la atención sanitaria.

Este proyecto tiene carácter innovador, dado que se trata del primer estudio que conozcamos que examine la asociación entre inercia diagnóstica en dislipemia y el sesgo de género, así como el riesgo cardiovascular asociado a esta condición. Además, los datos provienen de la práctica clínica habitual en atención primaria, con un gran tamaño muestral, aportando razonable validez externa al estudio.

Estos resultados nos refuerzan la necesidad de prestar más atención al riesgo cardiovascular en población femenina y nos pueden ayudar a mejorar la asistencia sanitaria en la práctica clínica desde el ámbito de la atención primaria.

En conclusión, la información que aporta este estudio es fundamental para mejorar la práctica clínica en relación a la dislipemia en el ámbito de la atención primaria, ya que nos permite obtener un conocimiento más profundo sobre este factor de riesgo, identificando las diferencias en los patrones de atención sanitaria entre hombres y mujeres y detectando aspectos esenciales para poder elaborar e implementar actuaciones más eficaces en el manejo de esta condición. Además, es importante destacar que, al tratarse de un proyecto de investigación realizado con perspectiva de género, estamos contribuyendo a disminuir los sesgos de género que aún se producen en la atención sanitaria.

## 14. LIMITACIONES

Como limitación potencial que se ha tratado de minimizar pero que ha podido influir en los resultados ha sido la selección de historias clínicas, ya que no está completamente exenta de posibles errores<sup>85</sup>. Dado que la fuente de información corresponde a un registro electrónico, podría haber diferencias en el grado y nivel de registro de los datos en función de cada profesional sanitario que atendió al paciente de estudio. Para minimizar este riesgo, antes de la elaboración de la cohorte de ESCARVAL-RIESGO<sup>19</sup>, los y las profesionales del ámbito de la atención primaria tuvieron la opción de realizar cursos de formación para la gestión del sistema ABUCASIS y los datos de registro.

Por otro lado, para el segundo objetivo no fue posible calcular el riesgo cardiovascular para todos los participantes porque no cumplían con el rango de edad de las escalas de riesgo o por no disponer de todos los datos necesarios para su cálculo.

# CONCLUSIONES

## 15. CONCLUSIONES

### 15.1 Objetivo general

Mediante este estudio se evidencia que la prevalencia de inercia diagnóstica global en dislipemia es elevada, tanto en hombres como en mujeres, siendo más significativa en las mujeres en el ámbito de la Atención Primaria, lo que puede conllevar a desigualdades en salud. La falta de registro de diagnóstico en mujeres a pesar de tener valores de dislipemia alterados según las guías de práctica clínica conlleva una falta de seguimiento y correcto tratamiento, derivando así en un aumento de riesgo cardiovascular.

### 15.2 Resto de objetivos

Tanto en hombres como en mujeres, se observa mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con inercia diagnóstica, siendo mayor la asociación en hombres que en mujeres.

El perfil de paciente que no presenta diagnóstico ni tratamiento de dislipemia a pesar de cumplir con los criterios diagnósticos de las guías es presentar una edad menor de 50 años, con normopeso, no fumador/a, con valores de tensión arterial, colesterol HDL, colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos alterados o no registrados en la HCE, y/o con diagnóstico de hipertensión arterial, siendo el patrón de mujeres ligeramente diferente al de hombres.

# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



## 16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Estadística. INEbase [consultado 30 Jul 2020]. Disponible en: [Internet]. <https://www.ine.es/index.htm>
2. Instituto Nacional de Estadística [Nota de Prensa]. Defunciones según la causas de muerte. Año 2020.
3. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12–85.
4. Orozco-Beltrán D, Brotons Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, Cebrián-Cuenca AM, Gil Guillen VF, et al. Cardiovascular preventive recommendations. PAPPS 2020 update. *Aten Primaria*. 2020;52:5–31.
5. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 26]. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
6. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–72.
7. Maiques A, Brotons C, Villar F, Lobos JM, Torcal J, Orozco D et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. PAPPS 2009 Actual PAPPS '09 Madrid. :101-12.
8. Marrugat J, Solanas P, Agostino RD, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F. Coronary Risk Estimation in Spain Using a Calibrated Framingham Function. 2003;56(January):253–61.
9. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*. 2009 Oct 1;206(2):611–6.
10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart*

- J. 2021;42(34):3227–337.
11. Sharrett AR, Ballantyne ; C M, Coady ; S A, Heiss M; G, Sorlie ; P D, Catellier ; D, et al. Coronary Heart Disease Prediction From Lipoprotein Cholesterol Levels, Triglycerides, Lipoprotein(a), Apolipoproteins A-I and B, and HDL Density Subfractions The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2001;104:1108–13.
  12. Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR. Consecución del objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2013 Sep;25(4):155–63.
  13. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz MÁ, Llisterri Caro JL, Pallarés Carratalá V, Barquilla García A, Rodríguez Padial L, et al. Características basales y manejo clínico de los primeros 3.000 pacientes incluidos en el estudio IBERICAN (Identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal). *Semergen*. 2017 Oct 1;43(7):493–500.
  14. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE v survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(4):370–9.
  15. Bertomeu-González V, Soriano Maldonado C, Bleda-Cano J, Carrascosa-Gonzalvo S, Navarro-Perez J, López-Pineda A, et al. Predictive validity of the risk SCORE model in a Mediterranean population with dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2019;290.
  16. Barrios V, Escobar C, Gamarra J, Obaya JC, Pallarés V. Manejo del paciente con dislipidemia en España. Proyecto Cardio Right Care Control del Riesgo Cardiovascular. *Med Fam Semer*. 2021 Jan 1;47(1):28–37.
  17. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology\*. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(2):181–205.

18. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021.
19. Orozco-Beltran D, Gil-Guillen VF, Redon J, Martin-Moreno JM, Pallares-Carratala V, Navarro-Perez J, et al. Lipid profile, cardiovascular disease and mortality in a Mediterranean high-risk population: The ESCARVAL-RISK study. *PLoS One.* 2017 Oct 1;12(10).
20. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: Prospective open cohort study. *Br Med J.* 2007;335(7611):136–41.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE Guidel 181. 2016;1(July 2014):1–44.
22. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–88.
23. Stephanie Coen EB editores. What a difference sex and gender make: a gender, sex and health research casebook. Ottawa, Canada: Canadian Institutes of Health Research; 2012.
24. Shirin Heidari et al. Equidad según sexo y género en la investigación: Justificación de las guías SACER y recomendaciones para su uso. *Gac Sanit.* 2017;
25. WHO. Género y salud [Internet]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/gender>
26. Roth GA, Abate D, Hassen Abate K, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 GBD 2017 Causes of Death Collaborators\*. *Lancet.* 2018 Nov;392:1736–88.
27. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the

- American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56–528.
28. Harvey, Ronée E; Coffman KE, Miller VM. Women-Specific Factors to Consider in Risk, Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Disease | Enhanced Reader. *Women's Heal*. 2015;11(2):239–57.
  29. Pradhan AD. Sex differences in the metabolic syndrome: Implications for cardiovascular health in women. Vol. 60, *Clinical Chemistry*. *Clin Chem*; 2014. p. 44–52.
  30. Chen MQ, Shi WR, Wang HY, Sun YX. Sex differences of combined effects between hypertension and general or central obesity on ischemic stroke in a middle-aged and elderly population. *Clin Epidemiol*. 2021;13:197–206.
  31. De Ritter R, De Jong M, Vos RC, Van Der Kallen CJH, Sep SJS, Woodward M, et al. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):1–11.
  32. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011 Oct 8;378(9799):1297–305.
  33. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: Current outcomes and control in the community. *J Am Med Assoc*. 2005 Jul 27;294(4):466–72.
  34. Virani SS, Woodard LD, Ramsey DJ, Urech TH, Akeroyd JM, Shah T, et al. Gender disparities in evidence-based statin therapy in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2015 Jan 1;115(1):21–6.
  35. Turnbull F et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J*. 2008;29:2669–2680.
  36. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CNB, Buring JE, Manson JAE. Cardiovascular disease in women: Clinical perspectives. Vol. 118, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 1273–93.
  37. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific

- Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;E902–16.
38. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2385–438.
  39. Kittnar O. Selected sex related differences in pathophysiology of cardiovascular system. *Physiol Res*. 2020;69(1):21–31.
  40. Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart*. 2016;102(11):825–31.
  41. Yi SW, Yi JJ, Ohrr H. Total cholesterol and all-cause mortality by sex and age: a prospective cohort study among 12.8 million adults. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–10.
  42. Abuful A, Gidron Y, Henkin Y. Physicians' attitudes toward preventive therapy for coronary artery disease: Is there a gender bias? *Clin Cardiol*. 2005;28(8):389–93.
  43. Zhao M, Woodward M, Vaartjes I, Millett ERC, Klipstein-Grobusch K, Hyun K, et al. Sex differences in cardiovascular medication prescription in primary care: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(11).
  44. Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, Dillon CF. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Am J Hypertens*. 2008 Jul;21(7):789–98.
  45. Chou AF, Scholle SH, Weisman CS, Bierman AS, Correa-de-Araujo R, Mosca L. Gender Disparities in the Quality of Cardiovascular Disease Care in Private Managed Care Plans. *Women's Heal Issues*. 2007 May;17(3):120–30.
  46. De Jong M, Oskam MJ, Sep SJS, Ozcan B, Rutters F, Sijbrands EJG, et al. Sex differences in cardiometabolic risk factors, pharmacological treatment and risk factor control in type 2 diabetes: Findings from the Dutch Diabetes Pearl cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):1–9.
  47. Vázquez-Santiago S, Garrido Peña F. El enfoque de género en las necesidades de atención sociosanitaria. *Enferm Clin*. 2016 Jan 1;26(1):76–80.
  48. Kim ESH, Menon V. Status of women in cardiovascular clinical trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):279–83.
  49. Johnson JL, Greaves L, Repta R. Better science with sex and gender: Facilitating

- the use of a sex and gender-based analysis in health research. *Int J Equity Health*. 2009;8:1–11.
50. Ley Orgánica 3/2007, de 22 de marzo, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres (BOE nº71, de 23 de marzo de 2007).
  51. Ruiz-Cantero MT, Blasco-Blasco M, Chilet-Rosell E PA. Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria. *Farm Hosp*. 2020;44(3):109–13.
  52. Phillips LS, Branch J, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. Vol. 135, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2001. p. 825–34.
  53. Lebeau JP, Biogeu J, Carré M, Mercier A, Aubin-Auger I, Rusch E, et al. Consensus study to define appropriate inaction and inappropriate inertia in the management of patients with hypertension in primary care. *BMJ Open*. 2018;8(7):1–11.
  54. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. 2004.
  55. Carratala-Munuera C, Gil-Guillen VF, Orozco-Beltran D, Maiques-Galan A, Lago-Deibe F, Lobos-Bejarano JM, et al. Barriers to improved dyslipidemia control: Delphi survey of a multidisciplinary panel. *Fam Pract*. 2015;32(6):672–80.
  56. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: Clinical applications. Vol. 288, *Journal of the American Medical Association*. 2002. p. 2880–3.
  57. Raynor DKT. Medication literacy is a 2-way street. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):520–2.
  58. Lardizabal JA, Deedwania PC. Benefits of statin therapy and compliance in high risk cardiovascular patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6(1):843–53.
  59. Kripalani S, Henderson LE, Jacobson TA, Vaccarino V. Medication use among inner-city patients after hospital discharge: Patient-reported barriers and solutions. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):529–35.
  60. Koskinas KC, Catapano AL, Baigent C, Tokgozoglu L MF. Current perceptions and practices in lipid management: results of a European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Survey. *Eur J Prev Cardiol*.

2022;9(18):2030-2037.

61. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension*. 2006;47(3):345–51.
62. Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D, Pérez RP, Alfonso JL, Redn J, Pertusa-Martnez S, et al. Clinical inertia in diagnosis and treatment of hypertension in primary care: Quantification and associated factors. *Blood Press*. 2010;19(1):3–10.
63. Lebeau J-P, Cadwallader J-S, Aubin-Auger I, Mercier A, Pasquet T, Rusch E, et al. The concept and definition of therapeutic inertia in hypertension in primary care: a qualitative systematic review. *BMC Fam Pract*. 2014 Dec 2;15(1):130.
64. Perez-Milena. A, Simão-Aiex. L, Jiménez-Pulido. I, Extremera-García. E, Molina-Oliva. P Á-N. Inercia diagnóstica para la hipertensión arterial en pacientes diabéticos con seguimiento en Atención Primaria. *Salud(i)Ciencia*. 2020;24:19–24.
65. Palazón-Bru A, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, Pallarés-Carratalá V, Valls-Roca F, Sanchís-Domenech C, et al. Is the physician's behavior in dyslipidemia diagnosis in accordance with guidelines? cross-sectional Escarval study. *PLoS One*. 2014 Mar 13;9(3).
66. Palazón-Bru A, Sepehri A, Ramírez-Prado D, Navarro-Cremades F, Cortés E, Rizo-Baeza M, et al. Diagnostic inertia in dyslipidaemia: Results of a preventative programme in Spain. Vol. 2015, *PeerJ*. 2015.
67. Martínez-St John DRJ, Palazón-Bru A, Gil-Guillén VF, Sepehri A, Navarro-Cremades F, Ramírez-Prado D, et al. Diagnostic inertia in obesity and the impact on cardiovascular risk in primary care: A cross-sectional study. Vol. 65, *British Journal of General Practice*. 2015. p. e454–9.
68. Chou AF, Brown AF, Jensen RE, Shih S, Pawlson G, Scholle SH. Gender and Racial Disparities in the Management of Diabetes Mellitus Among Medicare Patients. *Women's Health Issues*. 2007 May;17(3):150–61.
69. Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D, Redon J, Pita-Fernandez S, Navarro-Pérez J, Pallares V, et al. Rationale and methods of the cardiometabolic valencian study (escarval-risk) for validation of risk scales in mediterranean patients with

- hypertension, diabetes or dyslipidemia. *BMC Public Health*. 2010;10.
70. Tellez-Plaza M, Orozco-Beltran D, Gil-Guillen V, Navarro-Pérez J, Pallares V, Valls F et al. 3A.05: Hypertension and risk of events associated to reduced egfr. The escarval-risk study. *J Hypertens*. 33 Suppl 1:e32-3.
  71. Redon J, Tellez-Plaza M, Orozco-Beltran D, Gil-Guillen V, Pita Fernandez S, Navarro-Pérez J, et al. Impact of hypertension on mortality and cardiovascular disease burden in patients with cardiovascular risk factors from a general practice setting: The ESCARVAL-risk study. *J Hypertens*. 2016 Jun 1;34(6):1075–83.
  72. Pallares-Carratalá V, Bonig-Trigueros I, Palazón-Bru A, Lorenzo-Piqueres A, Valls-Roca F, Orozco-Beltrán D, et al. Analysing the concept of diagnostic inertia in hypertension: a cross-sectional study. *Int J Clin Pract*. 2016 Jul 1;70(7):619–24.
  73. Tellez-Plaza M, Orozco-Beltran D, Gil-Guillen V, Pita-Fernandez S, Navarro-Pérez J, Pallares V, et al. Renal function and attributable risk of death and cardiovascular hospitalization in patients with cardiovascular risk factors from a registry-based cohort: The Estudio Cardiovascular Valencia-risk study. *J Hypertens*. 2016;34(11):2266–73.
  74. Galán AM, Cuixart CB, Villar Álvarez F, Rioboó EM, Ramón J, Banegas B, et al. Atención Primaria Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria*. 2014;46:3–15.
  75. Carratala-Munuera, C; Lopez-Pineda, A; Orozco-Beltran, D; Quesada, J.A.; Alfonso-Sanchez, J.L; Pallarés-Carratalá, V; Soriano-Maldonado, C; Navarro-Perez, J; Gil-Guillen, V.F; Martin-Moreno JM. Gender Inequalities in Diagnostic Inertia around the Three Most Prevalent Cardiovascular Risk Studies: Protocol for a Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Heal*. 2021;18(4054).
  76. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project on behalf of the SCORE project group 1. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
  77. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdán F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Española Cardiol*. 2003 Jan 1;56(3):253–61.
  78. Zou G. A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with



- Binary Data. *Am J Epidemiol* Hopkins Bloom Sch Public Heal All rights Reserv. 2004;159(7):702–6.
79. Ling JZJ, Montvida O, Khunti K, Zhang AL, Xue CC, Paul SK. Therapeutic inertia in the management of dyslipidaemia and hypertension in incident type 2 diabetes and the resulting risk factor burden: Real-world evidence from primary care. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;
  80. Ballo P, Balzi D, Barchielli A, Turco L, Franconi F, Zuppiroli A. Gender differences in statin prescription rates, adequacy of dosing, and association of statin therapy with outcome after heart failure hospitalization: A retrospective analysis in a community setting. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Mar 1;72(3):311–9.
  81. Moreno-Arellano S, Delgado-de-Mendoza J, Santi-Cano MJ. Sex disparity persists in the prevention of cardiovascular disease in women on statin therapy compared to that in men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018 Aug 1;28(8):810–5.
  82. Ruiz Cantero MT. Sesgos de género en la atención sanitaria. *Escuela Andaluza de Salud Pública*; 2009. 78 p.
  83. Ruiz-Cantero M, Blasco-Blasco M. Perspectiva de género en epidemiología clínica. Aprendiendo con el caso de las espondiloartritis. *Gac Sanit*. 2020;34(1):83–6.
  84. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in clinical medicine. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;214(214):3–22.
  85. Casey, J.A.; Schwartz, B.S.; Stewart, W.F.; Adler NE. Using electronic healthrecords for population healthresearch: A review of methodsand applications. *Annu Rev Public Heal*. 2016;37:61–81.

# AGRADECIMIENTOS

## 17. AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo de varias personas e instituciones a las que quiero mostrar mi agradecimiento.

En primer lugar, a la doctora Concha Carratalá, por su labor como directora durante la que ha demostrado no solo un gran conocimiento, sino también comprensión y empatía, sin ella este trabajo nunca hubiera sido posible.

Al doctor Jose Antonio Quesada, co-director de tesis, por su accesibilidad y cercanía. Su ayuda y paciencia han sido imprescindibles.

A Adriana López, su apoyo desde el primer momento ha sido un pilar fundamental en la elaboración de este trabajo y en las publicaciones científicas.

Al departamento de Medicina Clínica y en especial a Marisun, por su gran labor organizativa.

Agradezco también al Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y a la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC) por su apoyo económico, ya que han posibilitado la presentación del proyecto en diversos congresos nacionales e internacionales, las publicaciones y en definitiva la elaboración de este trabajo.

A todo el equipo ESCARVAL-GÉNERO, porque aunque la pandemia nos ha acompañado desde el inicio del proyecto, nunca han dejado de trabajar y de apoyarme para sacarlo adelante.

A mis amigas y amigos, por haber hecho que el camino sea más fácil.

A mi pareja Alex, por su confianza, paciencia y su apoyo incondicional, pues convivir con una doctoranda no es tarea fácil y nadie lo podría haber hecho mejor que él.

Por último, a mi hermano Carlos y mis padres Isabel y Paco, por creer en mí, porque son mi ejemplo a seguir, por su valentía, esfuerzo y trabajo diario. Gracias por darme la vida y enseñarme a vivirla.

Gracias por haberme ayudado a que esta tesis doctoral sea hoy una realidad.

# ANEXOS

## 18. ANEXOS

### Anexo 1. Comité de Ética de Investigación Médica del Hospital Clínico Universitario de Valencia



Hospital Clínic Universitari



#### **RATIFICACIÓN DEL COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS**

Don Julio Palmero da Cruz, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Clínico Universitario de Valencia

#### **CERTIFICA**

Que este Comité ha revisado la siguiente propuesta de proyecto de investigación:

CÓDIGO: ESCARVAL

TÍTULO: MODELIZACIÓN DE UNA ESCALA PREDICTIVA CARDIOVASCULAR EN POBLACIÓN VALENCIANA DIAGNOSTICADA DE HIPERTENSIÓN, DISLIPEMIA O DIABETES MELLITUS. ESTUDIO ESCARVAL ESTUDIO CARDIOMETABOLICO VALENCIANO.

PROTOCOLO: Versión 2 de fecha 14 de junio de 2010

HIP/CI: Solicitud de Exención de Consentimiento Informado

Que este Comité procede a la evaluación de la solicitud de ratificación del proyecto de investigación ya que dispone del dictamen favorable del CEIC de la DGSP y CSIP, con fecha junio de 2010.

Que este Comité decide emitir **INFORME FAVORABLE DE RATIFICACIÓN** en la reunión celebrada el día 11 de marzo de 2021.

Así mismo, emite **informe favorable** para el proyecto titulado "Desigualdades por género derivadas de la inercia diagnóstica en los factores más prevalentes de riesgo cardiovascular: un estudio de cohortes de base poblacional" presentado por el Investigador principal José María Martín Moreno.

Lo que firmo en Valencia, a 11 de marzo de 2021

Fdo.: Julio Palmero da Cruz

## Anexo 2. Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández



Dra. Dña. M<sup>a</sup> Concepción Carratalá Munuera  
Dpto. Medicina Clínica

Elche, 22 de marzo de 2021

Investigador/a	M <sup>a</sup> Concepción Carratalá Munuera
Tipo de actividad	Otros
Título del proyecto	Desigualdades por género derivadas de la inercia diagnóstica en los tres factores más prevalentes de riesgo cardiovascular: un estudio de cohortes de base poblacional (ESCARVAL GENERO)
Códigos GIS estancias donde se desarrolla la actividad	S02P1043 y S02P1041
<b>Evaluación riesgos laborales</b>	<b>Conforme (Autodeclaración)</b>
<b>Evaluación ética uso muestras biológicas humanas</b>	<b>No solicitado</b>
<b>Evaluación ética humanos</b>	<b>Favorable (Aprobado por el CEIm del Hospital Clínico Universitario de Valencia)</b>
<b>Evaluación ética animales</b>	<b>No solicitado</b>
Registro	210310111630
Referencia	DMC.MCM.01.21
Caducidad	5 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

No se ha evaluado el uso de muestras biológicas humanas porque no se ha solicitado, ni se ha considerado necesario en base a la información aportada.

No se ha evaluado el uso de animales en un proyecto de investigación porque no se ha solicitado, ni se ha considerado necesario en base a la información aportada.

La evaluación de la participación de voluntarios humanos en un proyecto de investigación, desde el punto de vista ético, ha sido evaluado por el CEIm del Hospital Clínico Universitario de Valencia, siendo este favorable.

Por todo lo anterior, el dictamen del CEII es **favorable**.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Secretario CEII  
Vicerrectorado Investigación

Domingo Orozco Beltrán  
Presidente CEII  
Vicerrectorado Investigación

Página 1 de 2

COMITÉ DE ÉTICA E INTEGRIDAD EN LA INVESTIGACIÓN  
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN  
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE



Código Seguro de Verificación(CSV): UMHxH7BUackLsrJ2mKESjurB  
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su integridad en <https://sede.umh.es/csv>  
Firmado por ALBERTO PASTOR CAMPOS el día 2021-03-24  
Firmado por DOMINGO LUIS OROZCO BELTRAN el día 2021-03-24

### Anexo 3. Publicaciones científicas



Study protocol

# Gender Inequalities in Diagnostic Inertia around the Three Most Prevalent Cardiovascular Risk Studies: Protocol for a Population-Based Cohort Study

Concepción Carratala-Munuera <sup>1</sup>, Adriana Lopez-Pineda <sup>1,\*</sup>, Domingo Orozco-Beltran <sup>1</sup>, Jose A. Quesada <sup>1</sup>, Jose L. Alfonso-Sanchez <sup>2,3</sup>, Vicente Pallarés-Carratalá <sup>4,5</sup>, Cristina Soriano-Maldonado <sup>1</sup>, Jorge Navarro-Perez <sup>6,7</sup>, Vicente F. Gil-Guillen <sup>1</sup> and Jose M. Martin-Moreno <sup>2,6</sup>

**Citation:** Carratala-Munuera, C.; Lopez-Pineda, A.; Orozco-Beltran, D.; Quesada, J.A.; Alfonso-Sanchez, J.L.; Pallarés-Carratalá, V.; Soriano-Maldonado, C.; Navarro-Perez, J.; Gil-Guillen, V.F.; Martin-Moreno, J.M. Gender Inequalities in Diagnostic Inertia around the Three Most Prevalent Cardiovascular Risk Studies: Protocol for a Population-Based Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 4054. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084054>

Academic Editors: Jose Castro-Piñero and Luenda E. Charles

Received: 1 March 2021  
Accepted: 6 April 2021  
Published: 12 April 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- <sup>1</sup> Clinical Medicine Department, Miguel Hernandez University, 03550 San Juan de Alicante, Spain; maria.carratala@umh.es (C.C.-M.); dorozcobeltran@gmail.com (D.O.-B.); jqquesada@umh.es (J.A.Q.); cristina\_sori\_maldo@hotmail.com (C.S.-M.); vte.gil@gmail.com (V.F.G.-G.)
  - <sup>2</sup> Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain; Jose.L.Alfonso@uv.es; jose.martin-moreno@uv.es
  - <sup>3</sup> Preventive Medicine Service, General University Hospital Consortium, 46014 Valencia, Spain
  - <sup>4</sup> Health Surveillance Unit, Castellon Mutual Insurance Union, 12004 Castellon, Spain; pallares.vic@gmail.com
  - <sup>5</sup> Department of Medicine, Jaume I University, 12071 Castellon, Spain
  - <sup>6</sup> Biomedical Research Institute INCLIVA, Hospital Clinico Universitario de Valencia, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain; navarro\_jorge@gva.es
  - <sup>7</sup> Ciber of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain
- \* Correspondence: [adriannalp@hotmail.com](mailto:adriannalp@hotmail.com); Tel.: +34-965-919-309

**Abstract:** Evidence shows that objectives for detecting and controlling cardiovascular risk factors are not being effectively met, and moreover, outcomes differ between men and women. This study will assess the gender-related differences in diagnostic inertia around the three most prevalent cardiovascular risk factors: dyslipidemia, arterial hypertension, and diabetes mellitus, and to evaluate the consequences on cardiovascular disease incidence. This is an epidemiological and cohort study. Eligible patients will be adults who presented to public primary health care centers in a Spanish region from 2008 to 2011, with hypertension, dyslipidemia, or/and diabetes and without cardiovascular disease. Participants' electronic health records will be used to collect the study variables in a window of six months from inclusion. Diagnostic inertia of hypertension, dyslipidemia, and/or diabetes is defined as the registry of abnormal diagnostic parameters—but no diagnosis—on the person's health record. The cohort will be followed from the date of inclusion until the end of 2019. Outcomes will be cardiovascular events, defined as hospital admission due to ischemic cardiopathy, stroke, and death from any cause. The results of this study could inform actions to rectify the structure, organization and training of health care teams in order to correct the inequality.

**Keywords:** cardiovascular diseases; public health; risk factors; sex factors; disease management

## 1. Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is still the main cause of death worldwide [1]. Previous investigations have identified differences in the management of these diseases according to gender; correcting these inequalities could help to improve prevention, diagnosis, and treatment in both men and women [2,3]. Although CVD affects a larger proportion of women than men [4–6], it is still considered a man's disease [2,7]. Different studies have shown that women are less likely to receive preventive treatment or behavioral recommendations according to guidelines than men with a similar risk [8,9]. Moreover, treatment intensification and the achievement of therapeutic targets are less frequent in



women [10,11]. This tendency may be due to differences related to both clinical presentation and the perception that women are “protected” against CVD until menopause [3]. The gender differences in the diagnosis and management of CVD have mainly been studied in the hospital setting, while data from the primary health care context are more limited.

CVD is amenable to prevention through population-based interventions targeted to modifiable risk factors, like tobacco use, obesity, physical inactivity, or excessive alcohol intake. In people at high cardiovascular risk, additional measures related to early detection and treatment of classical factors like hypertension, diabetes, and dyslipidemia are crucial [2]. The prevalence of these risk factors is generally similar in men and women, but their presentation or effects may be qualitatively or quantitatively different. For example, diabetes increases the risk of coronary disease more in women than in men [12], while metabolic syndrome is the most important risk factor for very early-onset ischemic cardiopathy in women [13]. Similarly, women who smoke are more likely to have coronary ischemia compared to men [14], and while women develop hypertension and dyslipidemia later than men, the control of these factors is worse in women [15,16]. At the same time, women are also affected by different cardiovascular risk factors, such as premature childbirth, pre-eclampsia, and gestational diabetes [8].

The last decade has seen a growing understanding of the need to focus on gender-related differences in CVD prevention, diagnosis, and treatment [8]. The American Heart Association (AHA) has published evidence-based guidelines on the primary prevention of CVD in women, first in 2007 and then as an update in 2011 [17]; these recommendations have promoted a change in the clinical research on this topic [8]. But despite improvements, the care women receive and their health outcomes still differ compared to men. Moreover, there has been little action to address gender inequalities in CVD care, in part because the quality of care is not measured or presented by gender. Greater awareness in the identification and control of individuals’ risk factors according to this variable could improve the prevention of cardiovascular events [3].

Current clinical practice guidelines [18–20] contain strategies for the primary prevention of CVD and the diagnosis and management of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and other cardiovascular risk factors in both men and women. However, the evidence shows that goals for detecting and controlling these risk factors are not being adequately met.

One of the main reasons for this lack of control is clinical inertia, a concept first defined by Phillips in 2001 as the failure of physicians to initiate or intensify treatment when this is indicated [21]. Subsequently, this concept has been redefined as therapeutic inertia, while clinical inertia has broadened to encompass additional aspects, including the lack of diagnosis or follow-up. Gil-Guillen et al. [22] differentiated diagnostic inertia from therapeutic inertia in the case of patients whose medical records showed sustained levels of elevated blood pressure but had not been diagnosed or treated for hypertension.

Clinical inertia is common in pathologies like dyslipidemia or arterial hypertension. Previous studies have shown that this factor has resulted in the failure to diagnose 65.3% of lipid alterations [23], and it is present in one of every three cases of high blood pressure in the Valencian Community [22]. These results highlight the need for a multifactorial focus to address this problem, including actions on the structure, organization, and training of health care teams [22].

To our knowledge, the potential gender-related differences in diagnostic inertia are not well delineated in the literature, which may be due to the recent definition of the phenomenon. However, there are studies about gender differences in therapeutic inertia; in 2007, Chou et al. [24] observed inadequate levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol in both men and women, but with lower levels of control in women. This result suggests that treatment may also be less intensive in women, that is, with greater therapeutic inertia in this group. A better understanding of the different health care patterns in men and women could therefore aid in efforts to prevent CVD [25]. Thus, the overarching aim

of this study is to assess the gender-related differences in diagnostic inertia around the three most prevalent cardiovascular risk factors: dyslipidemia, arterial hypertension, and diabetes mellitus, and to evaluate its relationship with the risk of a cardiovascular event in adults aged 30 or over who have one of these risk factors.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design and Population

This is an epidemiological ambispective cohort study in the Spanish region of the Valencian Community. Study participants from a previous cohort [25] will be included in the present study. The Estudio Cardiometabólico Valenciano (ESCARVAL) study [25–30] was a prospective cohort study and patients who presented to public primary health care centers in the Valencian Community, without clinical CVD but at least one of the following cardiovascular risk factors: dyslipidemia, arterial hypertension, and diabetes mellitus (whether diagnosed or with abnormally high control indicators) were recruited between 1 January, 2008 and 31 December, 2011. In the present study, eligible patients will be men and women aged 30 years or more who were included in the ESCARVAL study [19] and who were followed using the electronic health record (EHR) under the normal conditions of clinical practice.

### 2.2. Study Variables

The window of exposure is defined as the six months starting from study inclusion; the exposure variable is diagnostic inertia. For hypertension, this will be defined according to clinical practice guidelines as high registered levels of systolic ( $\geq 140$  mmHg) or diastolic ( $\geq 90$  mmHg) blood pressure on two separate occasions during the window of exposure, but without a diagnosis of arterial hypertension, based on the corresponding code from the International Classification of Diseases, 9th edition (ICD-9: 401–405). Diagnostic inertia of dyslipidemia is defined as no diagnosis (ICD-9: 272) despite blood tests showing abnormally high lipids at any time point in the window of exposure, established by clinical guidelines as levels of total cholesterol of more than 200 mg/dL or levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol of less than 45 mg/dL. Finally, diagnostic inertia of diabetes is defined as the lack of a diagnosis of diabetes mellitus (ICD-9: 250) in the presence of at least two measurements of elevated fasting glycemia ( $\geq 126$  mg/dL) or glycated hemoglobin ( $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ ) on two separate occasions during the window of exposure.

Other parameters of interest include physical (age, sex), clinical (body mass index (BMI), abdominal circumference, diastolic and systolic blood pressure), behavioral (tobacco use and alcohol intake), and analytical (HbA1c; glycemia; non-HDL, HDL, and LDL cholesterol; triglycerides, creatinine, glomerular filtration rate, albuminuria, and uric acid) indicators. We will also collect variables related to pharmacological treatment (antihypertensive drugs, statins, and other lipid-lowering drugs, oral antidiabetic drugs, insulin, and antithrombotics) and to damage in the target organ (cardiac insufficiency, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, chronic kidney disease, proteinuria, and retinopathy).

Participants' EHRs will be used to collect study variables. The validity of laboratory data will be ensured thanks to the existence of an online laboratory system, in which an analyst in each reference hospital enters the data, obviating the need for a manual registry in the primary health care clinic. The data sources for recording cardiovascular events are the Valencian Community Mortality Registry and the hospital discharge report from the minimum basic data set.

### 2.3. Study Follow-Up

The cohort will be followed from 2008 to 2019 (inclusive), with the outcome variable of all-cause mortality (with the date of death) obtained from an annual cross-check with the mortality registry. Hospital admissions and their dates will be recorded based on the minimum basic data set, using the appropriate ICD codes for ischemic cardiopathy (ICD-9: 410–414), ischemic stroke (ICD-9: 434.91), or intracranial hemorrhage (ICD-9: 430–432). This information of these databases is not current: data from 2019 will only be received in 2021, the year that this study is set to end.

### 2.4. Outcomes

The primary outcome variable will be the first occurrence of a cardiovascular event (morbimortality) during the study period, defined as a hospital admission due to ischemic cardiopathy, stroke, and death from any cause. Figure 1 shows the study procedures.

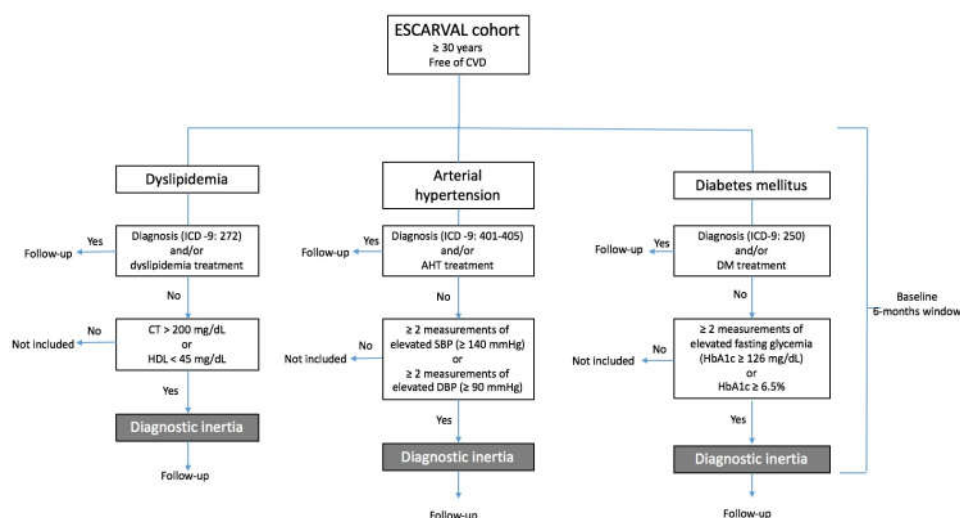


Figure 1. Study procedures.

### 2.5. Statistical Analysis

Data analysis will be performed using the IBM SPSS Statistics for Windows, v. 26.0. (Armonk, NY: IBM Corp) and R software, v.4.0.2 (R Core Team, 2020). Quantitative variables will be expressed as means and standard deviations, and qualitative variables as absolute and relative frequencies, with their corresponding 95% confidence intervals (CIs). To measure crude associations between qualitative variables, we will construct 2 × 2 tables and apply the chi-squared test. For quantitative variables, the normality of the distribution will be analyzed, and groups will be compared using the student t-test, ANOVA test, or non-parametric tests, as appropriate. To estimate the magnitude of the cardiovascular risk according to both diagnostic inertia and to other variables of interest, Cox proportional regression models will be fit to estimate the hazard ratio and 95% CI for cardiovascular events. The parameters included in the multivariable model will be selected using the stepwise method, based on the Akaike information criterium. We will test the hypothesis of proportional hazards, adjusting time-dependent components if the hypothesis is not met. Possible interactions between the factors of interest will be considered. For the statistical analysis, single blinding will be used to mask the gender of the analyzed participants to prevent any potential gender bias in the analysis.

## 3. Discussion

Our study hypothesis is that there are gender-related differences in diagnostic inertia. The analysis of gender inequalities derived from diagnostic inertia in the three most

prevalent cardiovascular risk factors and its relationship with the risk of a cardiovascular event in the general population could inform strategies for CVD prevention in groups with risk factors that are not being adequately diagnosed. Clinical inertia is frequent in chronic cardiovascular pathologies, highlighting the need for a multifactorial focus to tackle the problem, including actions targeted to the structure, organization, and training of health care teams. This study is a first step for understanding the influence of diagnostic inertia and gender differences as well as the control of cardiovascular risk factors on the incidence of cardiovascular events.

In the Valencian Community, a European region with a population of 5 million, every person has a single EHR collecting all data from primary, secondary, and tertiary care. The system, called ABUCASIS, is a valuable resource, enabling the performance of this kind of study, similarly to other EHR-based information systems internationally, like the THIN database in the UK's National Health System [31]. The initial results of the ESCAR-VAL study are already available [25–30], which provide interesting results after five years' follow-up but which need to be confirmed and contrasted with more long-term outcomes.

The results of this observational study should be interpreted in light of the advantages and limitations of the registry-based data it uses [32]. EHRs are a valuable source of data, reflecting real-world clinical practice in regular patients in the primary care setting, in contrast with the data from clinical trials, which do not correspond with routine practice and whose selected participants are not always representative of the population. Moreover, EHR databases allow access to longitudinal data in large populations at a low cost, which is very useful for epidemiological research. Another potential advantage is the large number of participants and events that can be studied that provide sufficient statistical power and a valuable framework for evaluating cardiovascular risk in real-world situations. Previous studies have been shown to exaggerate or ignore gender-related inequalities in outcomes. The present study has the advantage of being specifically designed to detect these possible differences and their influence on the incidence of cardiovascular events. To avoid any potential gender bias, the gender of study participants will be masked.

#### 4. Conclusions

The information that this study will provide could be essential for improving medical and nursing care in the primary health care setting, and it could identify gender-related inequalities in the diagnosis and management of risk factors associated with CVD, enabling the prevention of future disease. As a population-based study, it could contribute to general improvements in the efficiency of the health care system. Moreover, in the medium term, it could help to generate new working hypotheses in this area, laying the foundation for future research studies of gender bias in the management of CVD in national and international contexts.

**Author Contributions:** Conceptualization, C.C.-M., A.L.-P., D.O.-B., J.A.Q., J.L.A.-S., V.P.-C., C.S.-M., J.N.-P., V.F.G.-G. and J.M.M.-M.; methodology, C.C.-M., A.L.-P., D.O.-B., J.A.Q., J.L.A.-S., V.P.-C., C.S.-M., J.N.-P., V.F.G.-G. and J.M.M.-M.; writing—original draft preparation, C.C.-M., A.L.-P., J.A.Q. and J.M.M.-M.; writing—review and editing, D.O.-B., J.L.A.-S., V.P.-C., C.S.-M., J.N.-P. and V.F.G.-G.; supervision, C.C.-M. and J.M.M.-M.; project administration, J.M.M.-M.; funding acquisition, C.C.-M., A.L.-P., J.A.Q., J.L.A.-S., V.P.-C., C.S.-M., J.N.-P. and J.M.M.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** The authors acknowledge support from the Health Research Projects-Strategic Action in Health (reference: PI18/01937) of the Spanish "Fondo de Investigación Sanitaria-Instituto de Salud Carlos III", co-funded by European Regional Development Fund/European Social Fund "A way to make Europe"/"Investing in your future". This funding source had no role in the design of this study and will not have any role during its execution, analyses, interpretation of the data, or decision to submit results.

**Institutional Review Board Statement:** This study protocol was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the University of Valencia Hospital Clinic on 11 March, 2021, and by the Responsible Research Office of Miguel Hernandez University on 22 March, 2021 (Reference code: DMC.MCM.01.21). The information obtained will be treated with absolute confidentiality, respecting the principles of the Declaration of Helsinki. Participants' EHR data will be anonymized upon extraction.

**Informed Consent Statement:** All patients, when invited to be included in the health system through their P.I.S. (personalized identification system), give their authorization to the Regional Ministry of Health (RMoH) so that the information contained in their electronic health record (EHR) can also be used for research purposes, in compliance with data protection regulations. The EHR is called ABUCASIS for the primary care setting. All study data will be collected from ABUCASIS and public databases; therefore, this study is exempt from patient informed consent.

**Data Availability Statement:** Data sharing is not applicable to this study protocol.

**Acknowledgments:** We thank Josep Redon for his scientific and intellectual support that has facilitated the starting framework of the study; we also thank Ana M. Perez-Navarro and Antonio Fernandez for all their technical help.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases. Fact sheets. 2017. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/> (accessed 28 February 2019).
2. Gender matters: Heart disease risk in women. Available online: <https://www.health.harvard.edu/heart-health/gender-matters-heart-disease-risk-in-women> (accessed 28 February 2019).
3. Maas, A.H.E.M.; Appelman, Y.E.A. Gender differences in coronary heart disease. *Neth. Heart J.* **2010**, *18*, 598–602.
4. The Global Burden of Disease 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2015**, *385*, 117–171, doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
5. Go, A.S.; Mozaffarian, D.; Roger, V.L.; Benjamin, E.J.; Berry, J.D.; Borden, W.B.; Bravata, D.M.; Dai, S.; Ford, E.S.; Fox, C.S.; et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* **2013**, *127*, e6–e245.
6. Instituto Nacional de Estadística. Available online: <http://www.ine.es/dynt3/inebase/index.htm?type=pcaxis&path=/t15/p417/a2014/&file=pcaxis> (accessed 28 February 2019).
7. La Enfermedad Cardiovascular Encabeza la Mortalidad en España. Noticias de Prensa. Sociedad Española de Cardiología. Abril de 2016. Available online: <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa-de-prensa-sec/7266-la-enfermedad-cardiovascular-encabeza-la-mortalidad-en-espana> (accessed 28 February 2019).
8. Garcia, M.; Mulvagh, S.L.; Merz, C.N.B.; Buring, J.E.; Manson, J.E. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ. Res.* **2016**, *118*, 1273–1293, doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.307547.
9. Abufuf, A.; Gidron, Y.; Henkin, Y. Physicians' attitudes toward preventive therapy for coronary artery disease: Is there a gender bias? *Clin Cardiol.* **2005**, *28*, 389–393.
10. Gu, Q.; Burt, V.L.; Paulose-Ram, R.; Dillon, C.F. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among us adults with hypertension: Data from the national health and nutrition examination survey 1999–2004. *Am. J. Hypertens.* **2008**, *21*, 789–798.
11. Chou, A.F.; Scholle, S.H.; Weisman, C.S.; Bierman, A.S.; Correa-de-Araujo, R.; Mosca, L. Gender disparities in the quality of cardiovascular disease care in private managed care plans. *Womens Health Issues* **2007**, *17*, 120–130.
12. Steinberg, H.O.; Paradisi, G.; Cronin, J.; Crowde, K.; Hempfling, A.; Hook, G.; Baron, A.D. Type ii diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women. *Circulation* **2000**, *101*, 2040–2046.
13. Pradhan, A.D. Sex differences in the metabolic syndrome: Implications for cardiovascular health in women. *Clin. Chem.* **2014**, *60*, 44–52.
14. Huxley, R.R.; Woodward, M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* **2011**, *378*, 1297–1305.
15. Lloyd-Jones, D.M.; Evans, J.C.; Levy, D. Hypertension in adults across the age spectrum: Current outcomes and control in the community. *JAMA* **2005**, *294*, 466–472.
16. Virani, S.S.; Woodard, L.D.; Ramsey, D.J.; Urech, T.H.; Akeroyd, J.M.; Shah, T.; Deswal, A.; Bozkurt, B.; Ballantyne, C.M.; Petersen, L.A. Gender disparities in evidence-based statin therapy in patients with cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* **2015**, *115*, 21–26.
17. Von Mering, G.O.; Arant, C.B.; Wessel, T.R.; McGorray, S.P.; Bairey Merz, C.N.; Sharaf, B.L.; Smith, K.M.; Olson, M.B.; Johnson, B.D.; Sopko, G.; et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: Results

- from the national heart, lung, and blood institute-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (wise). *Circulation* **2004**, *109*, 722–725.
18. National Clinical Guideline Centre. Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34; Royal College of Physicians: London, UK, 2011.
  19. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* **2016**, *39* (Suppl. 1), S4–S5.
  20. Piepoli, M.F.; Hoes, A.W.; Agewall, S.; Albus, C.; Brotons, C.; Catapano, A.L.; Cooney, M.T.; Corra, U.; Cosyns, B.; Deaton, C.; et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* **2016**, *37*, 2315–2381.
  21. Phillips, L.S.; Branch, W.T.; Cook, C.B.; Doyle, J.P.; El-Kebbi, I.M.; Gallina, D.L.; Miller, C.D.; Ziemer, D.C.; Barnes, C.S. Clinical inertia. *Ann Intern Med.* **2001**, *135*, 825–834, doi:10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00012.
  22. Gil-Guillén, V.; Orozco-Beltrán, D.; Pérez, R.P.; Alfonso, J.L.; Redón, J.; Pertusa-Martínez, S.; Navarro, J.; Cea-Calvo, L.; Quirce-Andrés, F.; Merino-Sánchez, J.; et al. Clinical inertia in diagnosis and treatment of hypertension in primary care: Quantification and associated factors. *Blood Press* **2010**, *19*, 3–10.
  23. Palazón-Bru, A.; Gil-Guillén, V.F.; Orozco-Beltrán, D.; Pallarés-Carratalá, V.; Valls-Roca, F.; Sanchis-Domenech, C.; Martín-Moreno, J.M.; Redon, J.; Navarro-Perez, J.; Fernandez-Gimenez, A.; et al. Is the physician's behavior in dyslipidemia diagnosis in accordance with guidelines? Cross-sectional ESCARVAL study. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e91567.
  24. Chou, A.F.; Brown, A.F.; Jensen, R.E.; Shih, S.; Pawlson, G.; Scholle, S.H. Gender and racial disparities in the management of diabetes mellitus among Medicare patients. *Womens Health Issues* **2007**, *17*, 150–161.
  25. Orozco-Beltrán, D.; Gil-Guillén, V.F.; Redon, J.; Martín-Moreno, J.M.; Pallares-Carratala, V.; Navarro-Perez, J.; et al. Lipid profile, cardiovascular disease and mortality in a Mediterranean high-risk population: The ESCARVAL-RISK study. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0186196.
  26. Gil-Guillén, V.; Orozco-Beltrán, D.; Redon, J.; Pita-Fernández, S.; Navarro-Pérez, J.; Pallares, V.; Valls, F.; Fluixa, C.; Fernández, A.; Moreno, J.M.M.; et al. Rationale and methods of the cardiometabolic Valencian study (Escarval-Risk) for validation of risk scales in Mediterranean patients with hypertension, diabetes or dyslipidemia. *BMC Public Health* **2010**, *10*, 717.
  27. Tellez-Plaza, M.; Orozco-Beltrán, D.; Gil-Guillén, V.; Navarro-Pérez, J.; Pallares, V.; Valls, F.; Fernández, A.; Martín-Moreno, J.; Sanchis, C.; Domínguez-Lucas, A.; et al. 3A.05: Hypertension and risk of events associated to reduced eGFR. The escarval-risk study. *J. Hypertens.* **2015**, *33* (Suppl. 1), e32–e33.
  28. Redon, J.; Tellez-Plaza, M.; Orozco-Beltrán, D.; Gil-Guillén, V.; Pita-Fernández, S.; Navarro-Pérez, J.; Pallares, V.; Valls, F.; Ferrnandes, A.; Pérez-Navarro, A.M.; et al. Impact of hypertension on mortality and cardiovascular disease burden in patients with cardiovascular risk factors from a general practice setting: The ESCARVAL-risk study. *J. Hypertens.* **2016**, *34*, 1075–1083.
  29. Pallares-Carratalá, V.; Bonig-Trigueros, I.; Palazón-Bru, A.; Lorenzo-Piqueres, A.; Valls-Roca, F.; Orozco-Beltrán, D.; Gil-Guillén, V.F.; Steering Committee ESCARVAL Study. Analysing the concept of diagnostic inertia in hypertension: A cross-sectional study. *Int. J. Clin. Pract.* **2016**, *70*, 619–624.
  30. Tellez-Plaza, M.; Orozco-Beltrán, D.; Gil-Guillén, V.; Pita-Fernández, S.; Navarro-Pérez, J.; Pallares, V.; Valls, F.; Ferrnandes, A.; Pérez-Navarro, A.M.; Sanchis, C.; et al. Renal function and attributable risk of death and cardiovascular hospitalization in patients with cardiovascular risk factors from a registry-based cohort: The Estudio Cardiovascular Valencia-risk study. *J. Hypertens.* **2016**, *34*, 2266–2273.
  31. Crowe, F.L.; Thayakaran, R.; Gittoes, N.; Hewison, M.; Thomas, G.N.; Scragg, R.; Nirantharakumar, K. Non-linear associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Results from The Health Improvement Network (THIN) database. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2019**, *195*, 105480, doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105480.
  32. Casey, J.A.; Schwartz, B.S.; Stewart, W.F.; Adler, N.E. Using electronic healthrecords for population healthresearch: A review of methodsand applications. *Annu. Rev. Public Health* **2016**, *37*, 61–81.



Article

# Gender Differences in the Diagnosis of Dyslipidemia: ESCARVAL-GENERO

Cristina Soriano-Maldonado <sup>1</sup>, Adriana Lopez-Pineda <sup>1</sup> , Domingo Orozco-Beltran <sup>1</sup> , Jose A. Quesada <sup>1,\*</sup> , Jose L. Alfonso-Sanchez <sup>2,3</sup> , Vicente Pallarés-Carratalá <sup>4,5</sup>, Jorge Navarro-Perez <sup>6,7</sup>, Vicente F. Gil-Guillen <sup>1</sup>, Jose M. Martin-Moreno <sup>2,6</sup> and Concepción Carratala-Munuera <sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Clinical Medicine Department, Miguel Hernandez University, 03550 San Juan de Alicante, Spain; cristina.soriano01@goumh.umh.es (C.S.-M.); adriana.lopezp@umh.es (A.L.-P.); dorozco@umh.es (D.O.-B.); vgil@umh.es (V.F.G.-G.); maria.carratala@umh.es (C.C.-M.)
  - <sup>2</sup> Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain; Jose.L.Alfonso@uv.es (J.L.A.-S.); jose.martin-moreno@uv.es (J.M.M.-M.)
  - <sup>3</sup> Preventive Medicine Service, General University Hospital Consortium, 46014 Valencia, Spain
  - <sup>4</sup> Health Surveillance Unit, Castellon Mutual Insurance Union, 12004 Castellon, Spain; pallarev@uji.es
  - <sup>5</sup> Department of Medicine, Jaume I University, 12071 Castellon, Spain
  - <sup>6</sup> Biomedical Research Institute INCLIVA, Hospital Clinico Universitario de Valencia, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain; navarro\_jorge@gva.es
  - <sup>7</sup> Ciber of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain
- \* Correspondence: jquesada@umh.es; Tel.: +34-965-919-309



**Citation:** Soriano-Maldonado, C.; Lopez-Pineda, A.; Orozco-Beltran, D.; Quesada, J.A.; Alfonso-Sanchez, J.L.; Pallarés-Carratalá, V.; Navarro-Perez, J.; Gil-Guillen, V.F.; Martin-Moreno, J.M.; Carratala-Munuera, C. Gender Differences in the Diagnosis of Dyslipidemia: ESCARVAL-GENERO. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 12419. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312419>

Academic Editors: María del Mar García-Calvente, Jorge Marcos Marcos, Gracia Maroto Navarro and María del Río Lozano

Received: 8 October 2021  
Accepted: 23 November 2021  
Published: 25 November 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Evidence shows that objectives for detecting and controlling dyslipidemia are not being effectively met, and outcomes differ between men and women. This study aimed to assess gender-related differences in diagnostic inertia around dyslipidemia. This ambispective, epidemiological, cohort registry study included adults who presented to public primary health care centers in a Spanish region from 2008 to 2012, with dyslipidemia and without cardiovascular disease. Diagnostic inertia was defined as the registry of abnormal diagnostic parameters—but no diagnosis—on the person's health record in a window of six months from inclusion. A total of 58,970 patients were included (53.7% women) with a mean age of 58.4 years in women and 57.9 years in men. The 6358 (20.1%) women and 4312 (15.8%) men presenting diagnostic inertia had a similar profile, although in women the magnitude of the association with younger age was larger. Hypertension showed a larger association with diagnostic inertia in women than in men (prevalence ratio 1.81 vs. 1.56). The overall prevalence of diagnostic inertia in dyslipidemia is high, especially in women. Both men and women have a higher risk of cardiovascular morbidity and mortality.

**Keywords:** diagnostic inertia; gender differences; dyslipidemia; primary health care

## 1. Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) are still the leading cause of mortality, accounting for 31% of all deaths worldwide. Most CVD can be prevented by acting on modifiable risk factors [1]; however, the evidence shows that targets for detecting and controlling these risk factors have not been fully achieved. Dyslipidemia is one of the main cardiovascular risk factors. Although its prevalence exceeds 50% in Europe [2] (specifically, it ranges from 31% to 50% in Spain [3]), it is the least considered and treated risk factor, and despite modest gains, its control is still insufficient [4,5]. The recent IBERICAN study [5] shows that only 25.8% of patients with dyslipidemia are well controlled.

Even though CVD is the main cause of death in women [6,7], it is still perceived as a man's disease [8,9]. Women and men generally share the same cardiovascular risk factors, but these have differential effects according to gender. For example, in women metabolic syndrome is the most important risk factor for developing ischemic heart disease at an unusually young age [10]; smoking is more likely to cause coronary ischemia in women

than in men [11]; and the onset of hypertension and dyslipidemia is later in women, but also more poorly controlled [12,13].

Since the turn of the century, understanding has grown around the need to focus more on sex- and gender-related differences in the prevention, diagnosis, and treatment of CVD [14]. In 2007, the American Heart Association published evidence-based guidelines focused on the primary prevention of CVD in women, which were later updated in 2011 as effectiveness-based guidelines [15]. Despite the improvements that this guidance promoted, evidence indicates that healthcare delivery and outcomes still differ between women and men. Particularly worrisome are findings that women with a similar level of CVD risk as men are less likely to receive treatment or preventive recommendations [14,16]. Furthermore, women are less likely to receive treatment intensification or achieve the optimal treatment effect [17,18]. When these differences systematically lead to gender inequalities related to established roles and stereotypes, this can be a determinant of differences in health outcomes [19].

Broadly speaking, the poor control of dyslipidemia in both sexes may be related, on the one hand, to limitations in the predictive capacity of the SCORE scale to detect cardiovascular disease [20], and on the other hand, to clinical inertia. Phillips was the first to define this concept in 2001 [21] as “the failure of physicians to initiate or intensify treatment when it was indicated”. Subsequently, the term has been reformulated as therapeutic inertia. Some studies on this topic, such as the one published by Chou AF et al. [22] in 2007, report low control of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol in all patients, but especially in women, suggesting a less intensive cholesterol treatment in women, that is, greater therapeutic inertia in this group. Gil-Guillén et al.’s [23] working group differentiated between “diagnostic inertia,” or the failure to initiate treatment, and “therapeutic inertia,” or the failure to intensify it. In a systematic review on the concept of therapeutic inertia in arterial hypertension in primary care [24], review authors recognized the new definition of diagnostic inertia for the first time. Clinical inertia is frequent in pathologies such as arterial hypertension [25] or dyslipidemia; in a 2014 cross-sectional study, investigators observed that 38% of all cholesterol alterations and 17.7% of alterations in high-density lipoprotein (HDL) cholesterol were not diagnosed [26]. Regarding the factors associated with clinical inertia, Meador et al. [27] found that younger or obese people may be at higher risk of having their hypertension remain undiagnosed. Studies exploring the clinical inertia for dyslipidemia are scarce, Palazon et al. [26] observed that type-2 diabetes, non-smoking, previous coronary heart disease, blood pressure values, and body mass index were factors associated with diagnostic inertia for dyslipidemia. There is a lack of research analyzing specifically the gender association with clinical inertia.

Until the second half of the 20th century, women were not included in experimental studies, so much of the current knowledge about the main diseases affecting population health comes from studies carried out exclusively in men, with their results also applied to women [28]. This gender bias in research and the scant consideration of sex-related differences in clinical trials undermine the certainty of the evidence produced and may have negative consequences for health. In 2015, Vázquez et al. [29] identified a triple gender bias in the health system, while Ruíz-Cantero MT et al. [30] highlighted the importance of analyzing diagnostic criteria and normal cutoff points from a gender perspective, especially for diseases associated principally with men. In 2018, Aggarwal et al. [31] concluded that risk factors for ischemic heart disease should be stratified by sex. Although recent research shows detrimental gender biases in terms of diagnostic delay and errors in women [32], to our knowledge no study has assessed differences in the application of diagnostic criteria for dyslipidemia between men and women.

Therefore, the objectives of this study were to assess the number of men versus women who meet the diagnostic criteria for dyslipidemia but have not been diagnosed or treated in the primary care setting; to describe the profile of the patients affected by clinical inertia; to determine whether diagnostic inertia is associated with higher cardiovascular risk, as measured by commonly used scales; and to compare diagnostic inertia by sex.



## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design

This cross-sectional study is part of a research project whose protocol is published elsewhere [33].

### 2.2. Population Study

Patients from the ESCARVAL-RIESGO study cohort (Estudio Cardiometabólico Valenciano, in English Valencian Cardiometabolic Study) [34] were selected as the population for the study, which included men and women with cardiovascular risk factors but no CVD (coronary heart disease or cerebrovascular disease) and attended in normal primary care practice between 2008 and 2012. Baseline data were collected from the electronic medical record (EMR) for patients meeting the inclusion criteria. Eligible patients were men and women aged 30 years or older, with no history of CVD event on enrolment or within a six-month baseline window following inclusion, and who met at least one of the following conditions: (a) registered diagnosis of dyslipidemia according to the International Classification of Diseases, 9th revision (ICD-9); (b) under treatment with lipid-lowering drugs; or (c) had at least one blood test showing cholesterol levels above the limits established by clinical practice guidelines for primary care [35,36], that is, total cholesterol of at least 200 mg/dL or HDL cholesterol less than 45 mg/dL. Patients with inconsistent or incomplete data in their EMR were excluded.

### 2.3. Study Variables

The primary outcome variable was diagnostic inertia of dyslipidemia, defined when a patient presented at least one analytical result showing altered total or HDL cholesterol, as established by clinical guidelines, in the baseline window period of six months, and without any recorded diagnosis of or treatment for dyslipidemia.

The rest of the study variables were described in the protocol [33] and were included as long as data were available for more than 50% of the sample. Sociodemographic information collected included age (grouped in bands of 30 to 49 years, 50 to 59 years, 60 to 69 years, and 70 years or more) and sex. Clinical variables were body mass index (BMI: normal < 25 kg/m<sup>2</sup>; overweight 25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup>; obese ≥ 30.0 kg/m<sup>2</sup>), systolic blood pressure (normal <140 mmHg or elevated ≥ 140 mmHg) and diastolic blood pressure (normal < 90 mmHg or elevated ≥ 90 mmHg); behavioral factors: tobacco use (no, yes, ex-smoker); and analytical indicators: HDL cholesterol (normal < 45 mg/dL or abnormal < 45 mg/dL), LDL cholesterol (normal < 130 mg/dL or elevated ≥ 130 mg/dL), triglycerides (normal ≤ 150 mg/dL or elevated > 150 mg/dL), total cholesterol (normal ≤ 200 mg/dL or elevated > 200 mg/dL). When no data were available for a given variable, they were categorized as missing. In addition, we collected data on comorbidities according to the ICD-9 codes for: hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, retinopathy, peripheral arterial disease, chronic kidney disease, kidney failure, proteinuria, left ventricular hypertrophy, heart failure, and metabolic syndrome. Finally, variables related to medication use were collected for antiplatelet agents, insulin, oral antidiabetic drugs, antithrombotics, antihypertensive treatment, and statins or other lipid-lowering drugs.

Patients' cardiovascular risk was assessed by means of the usual risk scales in this population: SCORE, which measures the risk of cardiovascular mortality, and REGICOR, which measures the risk of morbidity and mortality. The risk was calculated for patients aged 40 to 64 years for SCORE, and for those aged 35 to 74 years for REGICOR, according to the applicability of these scales as defined by the authors and described by Conroy et al. [37] and Marrugat et al. [38] in 2003.

All variables were collected from the EMR, a single centralized registry for the entire Valencian Community. The validity of the laboratory data was guaranteed by the existence of an online laboratory, also accessible to the entire Valencian Community, whose results are systematically validated by the analyst of each reference hospital.

#### 2.4. Statistical Analysis

The number and proportion of patients affected by diagnostic inertia were calculated for the overall study population and by sex. To assess the presence of diagnostic inertia according to qualitative variables,  $2 \times 2$  tables were constructed, and groups were compared using the chi-squared test.

To analyze whether diagnostic inertia was associated with a greater risk of cardiovascular mortality (SCORE) and morbidity and mortality (REGICOR), mean risk scores were calculated in patients who presented diagnostic inertia in dyslipidemia using the Student's t-test, or the Welch test in the absence of homoscedasticity. Prevalence ratios for inertia were estimated with their 95% confidence intervals (CIs) at each level of the explanatory variables using multivariable Poisson regression models with robust variance [39], stratifying by sex. Variables for inclusion in the model were selected according to a stepwise procedure based on the Akaike Information Criterion (AIC). For each model, we report the likelihood ratio test (LRT) goodness-of-fit test, the AIC value, and the area under the receiver operating curve (ROC). To avoid the multiplicity problem derived from the analysis of subgroups by sex (i.e., in order not to increase the overall probability of finding significant results by the mere fact of carrying out many analyzes on different variables obtained in the study sample), the type I error was corrected using the Bonferroni method to 0.025. Analyses were performed using the statistical program IBM SPSS Statistics for Windows, v. 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) and R software, v.4.0.2 (R Core Team, Vienna, Austria).

### 3. Results

Of the 89,244 total patients included in the ESCARVAL cohort, 58,970 patients met our selection criteria: 27,311 (46.3%) men and 31,659 (53.7%) women. The mean age of the sample was 57.9 years (standard deviation [SD] 12.3) in men and 58.4 years (SD 13.3) in women. Most (81.9%,  $n = 48,300$ ) had been diagnosed with dyslipidemia or had been prescribed treatment for this pathology, while 18.1% ( $n = 10,670$ ) had altered lipid levels and were neither diagnosed nor under treatment, indicating diagnostic inertia. A higher proportion of women presented this outcome (20.1%,  $n = 6358$ ) than men (15.8%,  $n = 4312$ ;  $p < 0.001$ ).

Table 1 shows the prevalence of clinical and analytical variables for all included men and for those presenting diagnostic inertia. This outcome was associated with younger age, normal weight (19.9%), elevated LDL cholesterol (19.8%), non-smoking (17.3%), high systolic (12.4%) and diastolic (13.5%) blood pressure, normal HDL cholesterol (18.6%), and high total cholesterol (21.3%) ( $p < 0.001$  for all comparisons). Table 2 shows the results in men according to comorbidities. Diagnostic inertia was more frequent in those with hypertension (18.3%), without heart failure (15.8%), and without the peripheral arterial disease (16%) ( $p < 0.025$ ) as well as in those not being treated with antiplatelet therapies, insulin, oral antidiabetics, or antithrombotics ( $p < 0.001$ ).

In women (Table 3), diagnostic inertia was associated with younger age, normal weight (25.9%), being a smoker (22.7%) or ex-smoker (21.7%), and missing parameters on the EMR for LDL cholesterol (24.2%), blood pressure (27.7%), HDL cholesterol (25.3%), total cholesterol (25.5%), and triglycerides (24.1%). Table 4 shows the prevalence of diagnostic inertia according to comorbidities. A higher risk for inertia was observed in women without heart failure (20.2%), without atrial fibrillation (20.1%), without diabetes mellitus (21.3%), without arterial hypertension (21.4%), and without retinopathies (20.1%) ( $p < 0.025$ ). By treatment, diagnostic inertia was more frequent in women who were not receiving antiplatelet agents, insulin, oral antidiabetic drugs, antithrombotics, or lipid-lowering drugs ( $p < 0.001$ ).

**Table 1.** Prevalence of diagnostic inertia in men, according to physical and analytical variables.

		Total Men Meeting Diagnostic Criteria for Dyslipidemia		Diagnosis or Treatment for Dyslipidemia		Diagnostic Inertia		p Value
		n	%	n	%	n	%	
Age, years	30–49	7462	27.3%	6099	81.7%	1363	18.3%	<0.001
	50–59	6963	25.5%	5924	85.1%	1039	14.9%	
	60–69	7689	28.2%	6583	85.6%	1106	14.4%	
	≥70	5197	19.0%	4393	84.5%	804	15.5%	
Body mass index <sup>a</sup>	Normal	2976	10.9%	2383	80.1%	593	19.9%	<0.001
	Overweight	10,309	37.7%	8720	84.6%	1589	15.4%	
	Obese	8723	31.9%	7383	84.6%	1340	15.4%	
	Missing	5303	19.4%	4513	85.1%	790	14.9%	
Tobacco use	No	9044	33.1%	7478	82.7%	1566	17.3%	<0.001
	Yes	9391	34.4%	7905	84.2%	1486	15.8%	
	Ex-smoker	8876	32.5%	7616	85.8%	1260	14.2%	
Diastolic blood pressure <sup>b</sup>	Normal	12,547	45.9%	10,857	86.5%	1690	13.5%	<0.001
	Elevated	3959	14.5%	3000	75.8%	959	24.2%	
	Missing	10,805	39.6%	9142	84.6%	1663	15.4%	
Systolic blood pressure <sup>c</sup>	Normal	8427	30.9%	7383	87.6%	1044	12.4%	<0.001
	Elevated	8106	29.7%	6499	80.2%	1607	19.8%	
	Missing	10,778	39.5%	9117	84.6%	1661	15.4%	
HDL cholesterol <sup>d</sup>	Normal	8510	31.2%	6924	81.4%	1586	18.6%	<0.001
	Elevated	7579	27.8%	6390	84.3%	1189	15.7%	
	Missing	11,222	41.1%	9685	86.3%	1537	13.7%	
Total cholesterol <sup>e</sup>	Normal	5213	19.1%	4738	90.9%	475	9.1%	<0.001
	Elevated	11,780	43.1%	9274	78.7%	2506	21.3%	
	Missing	10,318	37.8%	8987	87.1%	1331	12.9%	
Triglycerides <sup>f</sup>	Normal	8078	29.6%	6296	77.9%	1782	22.1%	<0.001
	Elevated	7336	26.9%	6383	87.0%	953	13.0%	
	Missing	11,897	43.6%	10,320	86.7%	1577	13.3%	
LDL cholesterol <sup>g</sup>	Normal	5834	21.4%	5003	85.8%	831	14.2%	<0.001
	Abnormal	8778	32.1%	7043	80.2%	1735	19.8%	
	Missing	12,699	46.5%	10,953	86.3%	1746	13.7%	

**Bold:**  $p < 0.025$ . <sup>a</sup> Normal  $< 25 \text{ kg/m}^2$ ; overweight  $25.0\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$ ; obese  $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$ . <sup>b</sup> Normal  $< 90 \text{ mmHg}$ , elevated  $\geq 90 \text{ mmHg}$ . <sup>c</sup> Normal  $< 140 \text{ mmHg}$ , elevated  $\geq 140 \text{ mmHg}$ . <sup>d</sup> HDL: high-density lipoprotein, normal  $> 45 \text{ mg/dL}$ , abnormal  $\leq 45 \text{ mg/dL}$ . <sup>e</sup> Normal  $\leq 200 \text{ mg/dL}$ , elevated  $> 200 \text{ mg/dL}$ . <sup>f</sup> Normal  $\leq 150 \text{ mg/dL}$ , elevated  $> 150 \text{ mg/dL}$ . <sup>g</sup> LDL: low-density lipoprotein; normal  $< 130 \text{ mg/dL}$ , elevated  $\geq 130 \text{ mg/dL}$ .

**Table 2.** Prevalence of diagnostic inertia in men according to comorbidities and treatments.

		Total Men Meeting Diagnostic Criteria for Dyslipidemia		Diagnosis or Treatment for Dyslipidemia		Diagnostic Inertia		p Value
		n	%	n	%	n	%	
<b>Comorbidities</b>								
Heart failure	No	27,072	99.1%	22,783	84.2%	4289	15.8%	<b>0.009</b>
	Yes	239	0.9%	216	90.4%	23	9.6%	
Proteinuria	No	27,159	99.4%	22,880	84.2%	4279	15.8%	<b>0.045</b>
	Yes	152	0.6%	119	78.3%	33	21.7%	
Peripheral arterial disease	No	26,788	98.1%	22,507	84.0%	4281	16.0%	<b>&lt;0.001</b>
	Yes	523	1.9%	492	94.1%	31	5.9%	

Table 2. Cont.

		Total Men Meeting Diagnostic Criteria for Dyslipidemia		Diagnosis or Treatment for Dyslipidemia		Diagnostic Inertia		<i>p</i> Value
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Atrial fibrillation	No	27,173	99.5%	22,879	84.2%	4294	15.8%	0.38
	Yes	138	0.5%	120	87.0%	18	13.0%	
Diabetes mellitus	No	19,954	73.1%	16,774	84.1%	3180	15.9%	0.27
	Yes	7357	26.9%	6225	84.6%	1132	15.4%	
Hypertension	No	14,285	52.3%	12,355	86.5%	1930	13.5%	<b>&lt;0.001</b>
	Yes	13,026	47.7%	10,644	81.7%	2382	18.3%	
Renal failure	No	27,299	100.0%	22988	84.2%	4311	15.8%	-
	Yes	12	0.0%	11	91.7%	1	8.3%	
Left ventricular hypertrophy	No	27,307	100.0%	22,996	84.2%	4311	15.8%	-
	Yes	4	0.0%	3	75.0%	1	25.0%	
Chronic kidney disease	No	27,128	99.3%	22,844	84.2%	4284	15.8%	0.86
	Yes	183	0.7%	155	84.7%	28	15.3%	
Retinopathy	No	27,210	99.6%	22,910	84.2%	4300	15.8%	0.28
	Yes	101	0.4%	89	88.1%	12	11.9%	
Metabolic syndrome	No	27,215	99.7%	22,913	84.2%	4302	15.8%	0.053
	Yes	94	0.3%	86	91.5%	8	8.5%	
<b>Treatments</b>								
Antiplatelets	No	24,196	88.6%	20,145	83.3%	4051	16.7%	<b>&lt;0.001</b>
	Yes	3115	11.4%	2854	91.6%	261	8.4%	
Insulin	No	26,815	98.2%	22,546	84.1%	4269	15.9%	<b>&lt;0.001</b>
	Yes	496	1.8%	453	91.3%	43	8.7%	
Oral antidiabetics	No	24,117	88.3%	20,190	83.7%	3927	16.3%	<b>&lt;0.001</b>
	Yes	3194	11.7%	2809	87.9%	385	12.1%	
Antithrombotics	No	24,465	89.6%	20,278	82.9%	4187	17.1%	<b>&lt;0.001</b>
	Yes	2846	10.4%	2721	95.6%	125	4.4%	
Statins/lipid-lowering drugs	No	20,029	73.3%	16,845	84.1%	3184	15.9%	0.42
	Yes	7282	26.7%	6154	84.5%	1128	15.5%	

**Bold:**  $p < 0.025$ .

Table 3. Prevalence of diagnostic inertia in men, according to physical and analytical variables.

		Total Women Meeting Diagnostic Criteria for Dyslipidemia		Diagnosis or Treatment for Dyslipidemia		Diagnostic Inertia		<i>p</i> Value
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Age, years	30–49	8206	25.9%	5285	64.4%	2921	35.6%	<b>&lt;0.001</b>
	50–59	7906	25.0%	6596	83.4%	1310	16.6%	
	60–69	8411	26.6%	7260	86.3%	1151	13.7%	
	≥70	7136	22.5%	6160	86.3%	976	13.7%	

Table 3. Cont.

		Total Women Meeting Diagnostic Criteria for Dyslipidemia		Diagnosis or Treatment for Dyslipidemia		Diagnostic Inertia		p Value
		n	%	n	%	n	%	
Body mass index <sup>a</sup>	Normal	5831	18.4%	4318	74.1%	1513	25.9%	<0.001
	Overweight	9554	30.2%	7850	82.2%	1704	17.8%	
	Obese	10,088	31.9%	8337	82.6%	1751	17.4%	
	Missing	6186	19.5%	4796	77.5%	1390	22.5%	
Tobacco use	No	22,259	70.3%	18,007	80.9%	4252	19.1%	<0.001
	Yes	6682	21.1%	5165	77.3%	1517	22.7%	
	Ex-smoker	2718	8.6%	2129	78.3%	589	21.7%	
Diastolic blood pressure <sup>b</sup>	Normal	15,380	48.6%	13357	86.8%	2023	13.2%	<0.001
	Elevated	3425	10.8%	2650	77.4%	775	22.6%	
	Missing	12,854	40.6%	9294	72.3%	3560	27.7%	
Systolic blood pressure <sup>c</sup>	Normal	10,629	33.6%	9313	87.6%	1316	12.4%	<0.001
	Elevated	8163	25.8%	6685	81.9%	1478	18.1%	
	Missing	12,867	40.6%	9303	72.3%	3564	27.7%	
HDL cholesterol <sup>d</sup>	Normal	14,723	46.5%	12359	83.9%	2364	16.1%	<0.001
	Elevated	3230	10.2%	2709	83.9%	521	16.1%	
	Missing	13,706	43.3%	10,233	74.7%	3473	25.3%	
Total cholesterol <sup>e</sup>	Normal	4383	13.8%	4017	91.6%	366	8.4%	<0.001
	Elevated	14,485	45.8%	11,754	81.1%	2731	18.9%	
	Missing	12,791	40.4%	9530	74.5%	3261	25.5%	
Triglycerides <sup>f</sup>	Normal	11,870	37.5%	9720	81.9%	2150	18.1%	<0.001
	Elevated	5087	16.1%	4427	87.0%	660	13.0%	
	Missing	14,702	46.4%	11,154	75.9%	3548	24.1%	
LDL cholesterol <sup>g</sup>	Normal	6002	19.0%	5036	83.9%	966	16.1%	<0.001
	Abnormal	10,534	33.3%	8796	83.5%	1738	16.5%	
	Missing	15,123	47.8%	11,469	75.8%	3654	24.2%	

**Bold:**  $p < 0.025$ . <sup>a</sup> Normal  $< 25 \text{ kg/m}^2$ ; overweight  $25.0\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$ ; obese  $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$ . <sup>b</sup> Normal  $< 90 \text{ mmHg}$ , elevated  $\geq 90 \text{ mmHg}$ . <sup>c</sup> Normal  $< 140 \text{ mmHg}$ , elevated  $\geq 140 \text{ mmHg}$ . <sup>d</sup> HDL: high-density lipoprotein, normal  $> 45 \text{ mg/dL}$ , abnormal  $\leq 45 \text{ mg/dL}$ . <sup>e</sup> Normal  $\leq 200 \text{ mg/dL}$ , elevated  $> 200 \text{ mg/dL}$ . <sup>f</sup> Normal  $\leq 150 \text{ mg/dL}$ , elevated  $> 150 \text{ mg/dL}$ . <sup>g</sup> LDL: low-density lipoprotein; normal  $< 130 \text{ mg/dL}$ , elevated  $\geq 130 \text{ mg/dL}$ .

Table 4. Prevalence of diagnostic inertia in women according to comorbidities and treatments.

		Total Women Meeting Diagnostic Criteria for Dyslipidemia		Diagnosis or Treatment for Dyslipidemia		Diagnostic Inertia		p Value
		n	%	n	%	n	%	
<b>Comorbidities</b>								
Heart failure	No	31,337	99.0%	25,020	79.8%	6317	20.2%	0.001
	Yes	322	1.0%	281	87.3%	41	12.7%	
Proteinuria	No	31,551	99.7%	25,211	79.9%	6340	20.1%	0.38
	Yes	108	0.3%	90	83.3%	18	16.7%	

Table 4. Cont.

		Total Women Meeting Diagnostic Criteria for Dyslipidemia		Diagnosis or Treatment for Dyslipidemia		Diagnostic Inertia		<i>p</i> Value
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Peripheral arterial disease	No	31,513	99.5%	25,161	79.8%	6352	20.2%	<b>&lt;0.001</b>
	Yes	146	0.5%	140	95.9%	6	4.1%	
Atrial fibrillation	No	31,553	99.7%	25,206	79.9%	6347	20.1%	<b>0.012</b>
	Yes	106	0.3%	95	89.6%	11	10.4%	
Diabetes mellitus	No	25,634	81.0%	20,169	78.7%	5465	21.3%	<b>&lt;0.001</b>
	Yes	6025	19.0%	5132	85.2%	893	14.8%	
Hypertension	No	17,032	53.8%	13389	78.6%	3643	21.4%	<b>&lt;0.001</b>
	Yes	14,627	46.2%	11,912	81.4%	2715	18.6%	
Renal failure	No	31,649	100.0%	25,292	79.9%	6357	20.1%	-
	Yes	10	0.0%	9	90.0%	1	10.0%	
Left ventricular hypertrophy	No	31,655	100.0%	25,298	79.9%	6357	20.1%	-
	Yes	4	0.0%	3	75.0%	1	25.0%	
Chronic kidney disease	No	31,541	99.6%	25,202	79.9%	6339	20.1%	0.28
	Yes	118	0.4%	99	83.9%	19	16.1%	
Retinopathy	No	31,561	99.7%	25,212	79.9%	6349	20.1%	0.007
	Yes	98	0.3%	89	90.8%	9	9.2%	
Metabolic syndrome	No	31,615	99.9%	25,266	79.9%	6349	20.1%	-
	Yes	43	0.1%	35	81.4%	8	18.6%	
<b>Treatments</b>								
Antiplatelets	No	26,478	83.6%	20,649	78.0%	5829	22.0%	<b>&lt;0.001</b>
	Yes	5181	16.4%	4652	89.8%	529	10.2%	
Insulin	No	31,111	98.3%	24,803	79.7%	6308	20.3%	<b>&lt;0.001</b>
	Yes	548	1.7%	498	90.9%	50	9.1%	
Oral antidiabetics	No	29,055	91.8%	23,025	79.2%	6030	20.8%	<b>&lt;0.001</b>
	Yes	2604	8.2%	2276	87.4%	328	12.6%	
Antithrombotics	No	29,795	94.1%	23,591	79.2%	6204	20.8%	<b>&lt;0.001</b>
	Yes	1864	5.9%	1710	91.7%	154	8.3%	
Statins/lipid-lowering drugs	No	23,955	75.7%	18,804	78.5%	5151	21.5%	<b>&lt;0.001</b>
	Yes	7704	24.3%	6497	84.3%	1207	15.7%	

**Bold:** *p* < 0.025.

Table 5 shows the mean risk scores for cardiovascular mortality (SCORE) and morbidity and mortality (REGICOR). Both men and women presenting diagnostic inertia carried a higher cardiovascular risk than those without inertia, although this risk was higher in men than in women.

The prevalence ratios for diagnostic inertia according to sex are shown in Table 6. Men and women affected by diagnostic inertia have a similar profile, although in women the magnitude of the association with younger age was larger. In addition, missing measurements for blood pressure, HDL cholesterol, and total cholesterol were more closely associated with diagnostic inertia in women than in men. Regarding the pathologies, hypertension showed a larger association with diagnostic inertia in women than in men

(prevalence ratio 1.81 vs. 1.56, respectively). Both models fit the data well and have good classificatory ability.

**Table 5.** SCORE and REGICOR cardiovascular risk scores, according to inertia and sex.

Risk Score			n	Mean Risk Score	SD	p Value
SCORE	Men	Diagnosis or treatment	5946	2.94	2.73	<0.001
		Diagnostic inertia	1510	3.28	2.76	
		Mean difference		0.34		
	Women	Diagnosis or treatment	6061	1.10	1.07	0.011
		Diagnostic inertia	1508	1.19	1.24	
		Mean difference		0.09		
REGICOR	Men	Diagnosis or treatment	8346	6.85	4.61	<0.001
		Diagnostic inertia	2100	7.53	4.67	
		Mean difference		0.68		
	Women	Diagnosis or treatment	8859	3.93	2.85	<0.001
		Diagnostic inertia	2126	4.30	2.87	
		Mean difference		0.37		

**Bold:**  $p < 0.025$ . SD: standard deviation.

**Table 6.** Multivariable Poisson regression, prevalence ratios (PRs) for diagnostic inertia, by sex.

		Men			Women		
		PR	(95% CI)	p Value	PR	(95% CI)	p Value
Age, years	30–49	1			1		
	50–59	0.76	(0.70–0.82)	<0.001	0.46	(0.43–0.49)	<0.001
	60–69	0.74	(0.69–0.80)	<0.001	0.36	(0.34–0.39)	<0.001
	≥ 70	0.81	(0.74–0.88)	<0.001	0.36	(0.33–0.39)	<0.001
Body mass index <sup>a</sup>	Normal	1			1		
	Overweight	0.79	(0.72–0.85)	<0.001	0.83	(0.79–0.88)	<0.001
	Obese	0.76	(0.70–0.83)	<0.001	0.83	(0.78–0.88)	<0.001
	Missing	0.76	(0.69–0.84)	<0.001	0.86	(0.81–0.91)	<0.001
Tobacco use	No	1			1		
	Yes	0.91	(0.86–0.98)	0.007	0.81	(0.77–0.86)	<0.001
	Ex-smoker	0.87	(0.81–0.93)	<0.001	0.88	(0.82–0.95)	0.001
Systolic blood pressure <sup>b</sup>	Normal	1			1		
	Elevated	1.44	(1.34–1.55)	<0.001	1.51	(1.41–1.63)	<0.001
	Missing	1.48	(1.39–1.58)	<0.001	1.93	(1.83–2.03)	<0.001
HDL cholesterol <sup>c</sup>	Normal	1			1		
	Elevated	1.16	(1.08–1.24)	<0.001	1.27	(1.15–1.39)	<0.001
	Missing	1.51	(1.32–1.74)	<0.001	1.60	(1.39–1.83)	<0.001
Total cholesterol <sup>d</sup>	Normal	1			1		
	Elevated	2.87	(2.57–3.21)	<0.001	2.87	(2.56–3.22)	<0.001
	Missing	1.69	(1.44–1.99)	<0.001	2.60	(2.23–3.02)	<0.001
Triglycerides <sup>e</sup>	Normal	1			1		
	Elevated	0.51	(0.47–0.55)	<0.001	0.64	(0.59–0.70)	<0.001
	Missing	0.60	(0.53–0.66)	<0.001	0.77	(0.70–0.86)	<0.001
LDL cholesterol <sup>f</sup>	Normal	1			1		
	Abnormal	0.72	(0.66–0.78)	<0.001	0.60	(0.56–0.65)	<0.001
	Missing	0.69	(0.62–0.78)	<0.001	0.64	(0.57–0.72)	<0.001
Comorbidities	PAD	0.57	(0.41–0.80)	0.001	0.33	(0.15–0.72)	0.005
	Diabetes	1.19	(1.12–1.27)	<0.001	-		
	Hypertension	1.57	(1.48–1.66)	<0.001	1.76	(1.66–1.85)	<0.001
	Metabolic syndrome	0.51	(0.27–0.95)	0.035	-		

Table 6. Cont.

	Men			Women			
	PR	(95% CI)	<i>p</i> Value	PR	(95% CI)	<i>p</i> Value	
Treatments	Antiplatelets	0.61	(0.54–0.68)	<0.001	0.61	(0.56–0.66)	<0.001
	Oral antidiabetics	-			-		
	Antithrombotics	0.32	(0.27–0.38)	<0.001	0.61	(0.52–0.71)	<0.001
	Statins/lipid-lowering drugs	-			-		
	Insulin	-			0.74	(0.56–0.96)	0.025
	N	27,309			31,659		
	N with diagnostic inertia	4310			6358		
	LRT ( <i>p</i> value)	1485 (<0.001)			2710 (<0.001)		
	AIC	23,099			30,467		
	Area under the ROC (95% CI)	0.681 (0.672–0.689)			0.728 (0.721–0.735)		

AIC: Akaike information criterion; CI: confidence interval; LRT: likelihood ratio test; PAD: peripheral arterial disease. <sup>a</sup> Normal < 25 kg/m<sup>2</sup>; overweight 25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup>; obese ≥ 30.0 kg/m<sup>2</sup>. <sup>b</sup> Normal < 140 mmHg, elevated ≥ 140 mmHg. <sup>c</sup> HDL: high-density lipoprotein, normal > 45 mg/dL, abnormal ≤ 45 mg/dL. <sup>d</sup> Normal ≤ 200 mg/dL, elevated > 200 mg/dL. <sup>e</sup> Normal ≤ 150 mg/dL, elevated > 150 mg/dL. <sup>f</sup> LDL: low-density lipoprotein; normal < 130 mg/dL, elevated ≥ 130 mg/dL.

#### 4. Discussion

In a primary care setting, 18% of adults who met the diagnostic criteria for dyslipidemia do not have a registered diagnosis nor have they been prescribed treatment. This proportion was significantly higher in women (20.1%) than in men (15.8%). Patients affected by diagnostic inertia were relatively young; had a normal weight; did not smoke; presented alterations in systolic blood pressure, HDL cholesterol, total cholesterol, LDL cholesterol or triglycerides, or had missing values on their EMR. This pattern differed slightly between women and men, with younger age and missing analytical values showing a higher-magnitude association with diagnostic inertia in women. On the other hand, men who presented diagnostic inertia had higher cardiovascular risk scores for morbidity and mortality compared to women. In both groups, there is a lack of assessment of subclinical disease (comorbidities) and this may promote clinical inertia and determine the course of cardiovascular diseases.

Regarding the factors associated with diagnostic inertia, a diagnosis of arterial hypertension and younger age (30–49 years) had a greater association with inertia in women than in men. These results are similar to those described by Palazón et al. [26] in 2014, who observed that being a woman, being middle-aged (45–59 years), and having hypertension were associated with diagnostic inertia in dyslipidemia. One notable difference between their study and ours is that we calculated the proportion of patients presenting diagnostic inertia on the basis of a population meeting diagnostic criteria for dyslipidemia, whereas Palazón et al. [26] used patients that did not have a diagnosis of dyslipidemia as the denominator.

Other studies have studied diagnostic inertia in hypertension, although we are not aware of any that have performed an analysis stratified by gender. Johnson et al. [40] found that young adults with diabetes, higher blood pressures, or a female provider had a faster diagnosis rate in a region of the USA. On the other hand, recently, Meador et al. [27] reported that young age and obesity were factors associated with diagnosis inertia in hypertension among patients from the USA. In 2016, Pallares et al. [41] observed a high prevalence of inertia in patients from a Spanish region, although unlike our results in dyslipidemia, theirs showed that inertia was associated with male sex and older age. On the other hand, in their 2010 study, Gil-Guillén et al. [23] observed a higher level of inertia in women with hypertension, which is consistent with our results. Furthermore, those authors observed an association between inertia and non-smoking.

In 2021, a study was conducted on therapeutic inertia in dyslipidemia and hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus [42]. The authors observed a significant delay



in initiating treatment for primary prevention in both cases, regardless of cardiovascular risk, and in all age groups. However, the analysis was not stratified by sex. Indeed, despite the existence of studies on diagnostic inertia in dyslipidemia and hypertension, there are hardly any published studies that analyze the risk of morbidity and mortality related to diagnostic inertia according to sex. Diagnostic inertia should not be attributed solely to error; it may also be due to the primary care physician's more conservative attitude toward treatment. However, our results add to the evidence of gender inequalities in dyslipidemia management. A meta-analysis in 2016 that analyzed statins prescriptions showed that women were 24% less likely to be prescribed statins and 48% more likely to be prescribed an inappropriate dose [43]. Moreno-Arellano et al. reported similar results in 2018 [44].

Possible inequalities in women's health derived from the sex-related differences detected in this study could cause gender inequalities (roles, behaviors, and identities established by society that are assigned to women and men) [45] if it is confirmed that the professional decisions regarding the same health problem are different between men and women [46]. These differences could be related to gender stereotypes, which refer to a set of imposed, strongly assumed, ideas about the characteristics, attitudes, and aptitudes of women and men. The higher prevalence of diagnostic inertia in dyslipidemia in women could represent an indirect form of gender-based discrimination. Furthermore, gender roles (behaviors accepted as feminine and/or masculine) can influence health professionals' decision-making when diagnosing or initiating treatment [30,32,43–46]. To improve women's cardiovascular health, it is essential to raise awareness of the unique aspects of dyslipidemia in women, both among professionals and in the population. Physicians' attitudes and practice can be key determinants of women reaching their dyslipidemia control targets. It is important that health professionals include gender equity among their aims and consider the objectives of gender-based medicine in their clinical practice [47].

This study has some potential limitations, which we have tried to mitigate but that nevertheless may have influenced the results. First, the selection of medical records is not completely free of possible errors [48]. Given that the information source corresponds to an electronic record, there could be differences in the degree and level of data recording depending on each health professional who attended the included patients. To minimize this risk, before preparing the ESCARVAL-RIESGO cohort [34], medical professionals in the primary care setting were offered training courses for using the EMR information system and registration data. Secondly, it was not possible to calculate the cardiovascular risk for all included patients because their age did not always fall in the appropriate range for the risk scales or because some data were unavailable. On the other hand, we believe that the study presented is innovative, since it is the first to our knowledge to examine the association between diagnostic inertia in dyslipidemia and gender bias. In addition, the data come from a large sample of patients who attended routine clinical practice in primary care, providing reasonable external validity to the study.

## 5. Conclusions

The overall prevalence of diagnostic inertia in dyslipidemia is high, especially in women. The profile of the patient who did not have a diagnosis or treatment for dyslipidemia, despite meeting the diagnostic criteria, was: aged under 50 years; normal weight; a non-smoker; alterations or unregistered values for blood pressure, HDL cholesterol, total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides; and/or a diagnosis of hypertension. This pattern was slightly different between women and men. In both, patients with diagnostic inertia were at a higher risk of cardiovascular morbidity and mortality, and this risk was higher in men.

From the perspective of clinical implications, primary care physicians should be alert to abnormal analytical values in order to reduce diagnostic inertia in dyslipidemia, especially in women who are not being properly identified, thus avoiding possible health inequalities derived from diagnostic inertia. The information provided by this study could be essential to improve clinical practice in the field of primary care, both in medicine and in

nursing, helping to reduce the gender biases that are still prevalent in health care. However, further research is needed to explore the reason for the conservative attitude of primary care physicians in these types of patients.

Future studies should address the causes of the gender difference in the prevalence of diagnostic inertia and if this fact also occurs in other pathologies, such as hypertension or diabetes. Furthermore, longitudinal studies are necessary to verify that diagnostic inertia is associated with higher morbidity and mortality.

**Author Contributions:** Conceptualization, C.C.-M., A.L.-P., D.O.-B., J.A.Q., J.L.A.-S., V.P.-C., C.S.-M., J.N.-P., V.F.G.-G. and J.M.M.-M.; methodology, C.C.-M., A.L.-P., D.O.-B., J.A.Q., J.L.A.-S., V.P.-C., C.S.-M., J.N.-P., V.F.G.-G. and J.M.M.-M.; writing—original draft preparation, C.C.-M., A.L.-P., J.A.Q. and J.M.M.-M.; writing—review and editing, D.O.-B., J.L.A.-S., V.P.-C., C.S.-M., J.N.-P. and V.F.G.-G.; supervision, C.C.-M. and J.M.M.-M.; project administration, J.M.M.-M.; funding acquisition, C.C.-M., A.L.-P., J.A.Q., J.L.A.-S., V.P.-C., C.S.-M., J.N.-P. and J.M.M.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** The authors acknowledge support from the Health Research Projects-Strategic Action in Health (reference: PI18/01937) of the Spanish “Fondo de Investigación Sanitaria-Instituto de Salud Carlos III”, co-funded by European Regional Development Fund/European Social Fund “A way to make Europe”/“Investing in your future”; and from Vicerrectorado de Investigación of Miguel Hernandez University (01043/2020). These funding sources had no role in the design of this study and will not have any role during its execution, analyses, interpretation of the data, or decision to submit results.

**Institutional Review Board Statement:** This study protocol was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the University of Valencia Hospital Clinic on 11 March 2021, and by the Responsible Research Office of Miguel Hernandez University on 22 March 2021 (Reference code: DMC.MCM.01.21. The information obtained will be treated with absolute confidentiality, respecting the principles of the Declaration of Helsinki. Participants’ EHR data will be anonymized upon extraction.

**Informed Consent Statement:** All patients, when invited to be included in the health system through their P.I.S. (personalized identification system), give their authorization to the Regional Ministry of Health (RMoH) so that the information contained in their electronic health record (EHR) can also be used for research purposes, in compliance with data protection regulations. The EHR is called ABUCASIS for the primary care setting. All study data will be collected from ABUCASIS and public databases; therefore, this study is exempt from patient informed consent.

**Data Availability Statement:** Data sharing is not applicable to this study protocol.

**Acknowledgments:** We thank Josep Redon for his scientific and intellectual support that has facilitated the starting framework of the study; we also thank Ana M. Perez-Navarro and Antonio Fernandez for all their technical help.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. World Health Organization. Cardiovascular Diseases. Fact Sheets. 2017. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/fact-sheets/fs317/es/> (accessed on 26 June 2020).
2. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Available online: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/cholesterol\\_prevalence/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_prevalence/en/) (accessed on 16 March 2021).
3. Cordero, A.; Fácila, L. Situación actual de la dislipemia en España: La visión del cardiólogo. *Rev. Esp. Cardiol. Supl.* **2015**, *15*, 2–7. [[CrossRef](#)]
4. Reiner, Ž.; De Backer, G.; Fras, Z.; Kotseva, K.; Tokgözoğlu, L.; Wood, D.; De Bacquer, D.; Euroaspire Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries—Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis* **2016**, *246*, 243–250. [[CrossRef](#)]
5. Sanjurjo, S.C.; Díaz, M.Á.P.; Caro, J.L.L.; Carratalá, V.P.; García, A.B.; Padial, L.R.; Rodríguez, Á.D.; García, J.P.; Martín, J.V.; Pérez, R.V.; et al. Características basales y manejo clínico de los primeros 3.000 pacientes incluidos en el estudio IBERICAN (Identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal). *Semergen* **2017**, *43*, 493–500. [[CrossRef](#)]

6. Roth, G.A.; Abate, D.; Abate, K.H.; Abay, S.M.; Abbafati, C.; Abbasi, N.; Abbastabar, H.; Abd-Allah, F.; Abdela, J.; Abdelalim, A.; et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* **2018**, *392*, 1736–1788. [[CrossRef](#)]
7. Benjamin, E.J.; Muntner, P.; Alonso, A.; Bittencourt, M.S.; Callaway, C.W.; Carson, A.P.; Chamberlain, A.M.; Chang, A.R.; Cheng, S.; Das, S.R.; et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* **2019**, *139*, 56–528. [[CrossRef](#)]
8. Gender Matters: Heart Disease Risk in Women. Available online: <https://www.health.harvard.edu/heart-health/gender-matters-heart-disease-risk-in-women> (accessed on 16 March 2021).
9. Catapano, A.L.; Graham, I.; De Backer, G.; Wiklund, O.; Chapman, M.J.; Drexel, H.; Hoes, A.W.; Jennings, C.S.; Landmesser, U.; Pedersen, T.R.; et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 2999–3058. [[CrossRef](#)]
10. Pradhan, A.D. Sex differences in the metabolic syndrome: Implications for cardiovascular health in women. *Clin. Chem.* **2014**, *60*, 44–52. [[CrossRef](#)]
11. Huxley, R.R.; Woodward, M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* **2011**, *378*, 1297–1305. [[CrossRef](#)]
12. Lloyd-Jones, D.M.; Evans, J.C.; Levy, D. Hypertension in adults across the age spectrum: Current outcomes and control in the community. *JAMA* **2005**, *294*, 466–472. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Virani, S.S.; Woodard, L.D.; Ramsey, D.J.; Urech, T.H.; Akeroyd, J.M.; Shah, T.; Deswal, A.; Bozkurt, B.; Ballantyne, C.M.; Petersen, L.A. Gender disparities in evidence-based statin therapy in patients with cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* **2015**, *115*, 21–26. [[CrossRef](#)]
14. Garcia, M.; Mulvagh, S.L.; Merz, C.N.B.; Buring, J.E.; Manson, J.E. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ. Res.* **2016**, *118*, 1273–1293. [[CrossRef](#)]
15. Von Mering, G.O.; Arant, C.B.; Wessel, T.R.; McGorray, S.P.; Bairey Merz, C.N.; Sharaf, B.L.; Smith, K.M.; Olson, M.B.; Johnson, B.D.; Sopko, G.; et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: Results from the national heart, lung, and blood institute-sponsored women’s ischemia syndrome evaluation (wise). *Circulation* **2004**, *109*, 722–725. [[CrossRef](#)]
16. Abufuf, A.; Gidron, Y.; Henkin, Y. Physicians’ attitudes toward preventive therapy for coronary artery disease: Is there a gender bias? *Clin. Cardiol.* **2005**, *28*, 389–393. [[CrossRef](#)]
17. Gu, Q.; Burt, V.L.; Paulose-Ram, R.; Dillon, C.F. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among us adults with hypertension: Data from the national health and nutrition examination survey 1999–2004. *Am. J. Hypertens.* **2008**, *21*, 789–798. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Chou, A.F.; Scholle, S.H.; Weisman, C.S.; Bierman, A.S.; Correa-de-Araujo, R.; Mosca, L. Gender disparities in the quality of cardiovascular disease care in private managed care plans. *Womens Health Issues* **2007**, *17*, 120–130. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. World Health Organization. Género y Salud. Available online: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/gender> (accessed on 25 March 2021).
20. Bertomeu-González, V.; Maldonado, C.S.; Bleda-Cano, J.; Carrascosa-Gonzalvo, S.; Navarro-Perez, J.; López-Pineda, A.; Carratalá-Munuera, C.; Guillén, V.F.G.; Quesada, J.A.; Brotons, C.; et al. Predictive validity of the risk SCORE model in a Mediterranean population with dyslipidemia. *Atherosclerosis* **2019**, *290*, 80–86. [[CrossRef](#)]
21. Phillips, L.S.; Branch, W.T.; Cook, C.B.; Doyle, J.P.; El-Kebbi, I.M.; Gallina, D.L.; Miller, C.D.; Ziemer, D.C.; Barnes, C.S. Clinical inertia. *Ann. Intern. Med.* **2001**, *135*, 825–834. [[CrossRef](#)]
22. Chou, A.F.; Brown, A.F.; Jensen, R.E.; Shih, S.; Pawlson, G.; Scholle, S.H. Gender and racial disparities in the management of diabetes mellitus among Medicare patients. *Womens Health Issues* **2007**, *17*, 150–161. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Gil-Guillén, V.; Orozco-Beltrán, D.; Pérez, R.P.; Alfonso, J.L.; Redón, J.; Pertusa-Martínez, S.; Navarro, J.; Cea-Calvo, L.; Quirce-Andrés, F.; Merino-Sánchez, J.; et al. Clinical inertia in diagnosis and treatment of hypertension in primary care: Quantification and associated factors. *Blood Press* **2010**, *19*, 3–10. [[CrossRef](#)]
24. Lebeau, J.P.; Cadwallader, J.S.; Aubin-Auger, I.; Mercier, A.; Pasquet, T.; Rusch, E.; Hendrickx, K.; Vermeire, E. The concept and definition of therapeutic inertia in hypertension in primary care: A qualitative systematic review. *BMC Fam. Pract.* **2014**, *15*, 130. [[CrossRef](#)]
25. Wall, H.K.; Hannan, J.A.; Wright, J.S. Patients with undiagnosed hypertension: Hiding in plain sight. *JAMA* **2014**, *312*, 1973–1974. [[CrossRef](#)]
26. Palazón-Bru, A.; Gil-Guillén, V.F.; Orozco-Beltrán, D.; Pallarés-Carratalá, V.; Valls-Roca, F.; Sanchís-Domenech, C.; Martín-Moreno, J.M.; Redon, J.; Navarro-Perez, J.; Fernandez-Gimenez, A.; et al. Is the physician’s behavior in dyslipidemia diagnosis in accordance with guidelines? Cross-sectional ESCARVAL study. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e91567.
27. Meador, M.; Lewis, J.H.; Bay, R.C.; Wall, H.K.; Jackson, C. Who Are the Undiagnosed? Disparities in Hypertension Diagnoses in Vulnerable Populations. *Fam. Community Health* **2020**, *43*, 35–45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Heidari, S.; Babor, T.; De Castro, P.; Tort, S.; Curno, S. Equidad según sexo y género en la investigación: Justificación de las guías SACER y recomendaciones para su uso. *Gac. Sanit.* **2019**, *33*, 203–210. [[CrossRef](#)]
29. Vázquez-Santiago, S.; Garrido Peña, F. El enfoque de género en las necesidades de atención socio-sanitaria. *Enferm. Clin.* **2016**, *26*, 76–80. [[CrossRef](#)]

30. Ruiz-Cantero, M.; Blasco-Blasco, M. Perspectiva de género en epidemiología clínica. Aprendiendo con el caso de las espondiloartritis. *Gac. Sanit.* **2020**, *34*, 83–86. [[CrossRef](#)]
31. Aggarwal, N.R.; Patel, H.N.; Mehta, L.S.; Sanghani, R.M.; Lundberg, G.P.; Lewis, S.J.; Mendelson, M.A.; Wood, M.J.; Volgman, A.S.; Mieres, J.H. Sex Differences in Ischemic Heart Disease. Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **2018**, *11*, e004437. [[CrossRef](#)]
32. Ruiz-Cantero, M.T.; Blasco-Blasco, M.; Chilet-Rosell, E.P.A. Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: De la investigación a la atención sanitaria. *Farm. Hosp.* **2020**, *44*, 109–113. [[CrossRef](#)]
33. Carratala-Munuera, C.; Lopez-Pineda, A.; Orozco-Beltran, D.; Quesada, J.A.; Alfonso-Sanchez, J.L.; Pallarés-Carratalá, V.; Soriano-Maldonado, C.; Navarro-Perez, J.; Gil-Guillen, V.F.; Martin-Moreno, J.M. Gender Inequalities in Diagnostic Inertia around the Three Most Prevalent Cardiovascular Risk Studies: Protocol for a Population-Based Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 4054. [[CrossRef](#)]
34. Orozco-Beltran, D.; Gil-Guillen, V.F.; Redon, J.; Martin-Moreno, J.M.; Pallares-Carratala, V.; Navarro-Perez, J.; Valls-Roca, F.; Sanchis-Domenech, C.; Fernandez-Gimenez, A.; Perez-Navarro, A.; et al. Lipid profile, cardiovascular disease and mortality in a Mediterranean high-risk population: The ESCARVAL-RISK study. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0186196. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Galán, A.M.; Cuixart, C.B.; Álvarez, F.V.; Pérez, J.N.; Lobos-Bejarano, J.M.; Sánchez-Pinilla, R.O.; Rioboó, E.M.; Banegas, J.R.B.; Orozco-Beltrán, D.; Gil Guillén, V. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Atención Primaria* **2012**, *44*, 13–15. [[CrossRef](#)]
36. Orozco-Beltrán, D.; Cuixart, C.B.; Sánchez, J.J.A.; Banegas, J.R.B.; Cebrián-Cuenca, A.M.; Gil Guillen, V.F.; Rioboó, E.M.; Pérez, J.N. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPs 2020. *Atención Primaria* **2020**, *52*, 5–31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Conroy, R.M.; Pyörälä, K.; Fitzgerald, A.E.; Sans, S.; Menotti, A.; De Backer, G.; De Bacquer, D.; Ducimetière, P.; Jousilahti, P.; Keil, U.; et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur. Heart J.* **2003**, *24*, 987–1003. [[CrossRef](#)]
38. Marrugat, J.; Solanas, P.; D'Agostino, R.; Sullivan, L.; Ordovas, J.; Cordon, F.; Ramos, R.; Sala, J.; Masià, R.; Rohlfs, I.; et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev. Española Cardiol.* **2003**, *56*, 253–261. [[CrossRef](#)]
39. Zou, G. A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *Am. J. Epidemiol.* **2004**, *159*, 702–706. [[CrossRef](#)]
40. Johnson, H.M.; Thorpe, C.T.; Bartels, C.M.; Schumacher, J.R.; Palta, M.; Pandhi, N.; Sheehy, A.M.; Smith, M.A. Undiagnosed hypertension among young adults with regular primary care use. *J. Hypertens.* **2014**, *32*, 65–74. [[CrossRef](#)]
41. Pallares-Carratalá, V.; Bonig-Trigueros, I.; Palazón-Bru, A.; Lorenzo-Piqueres, A.; Valls-Roca, F.; Orozco-Beltrán, D.; Gil-Guillén, V.F.; Steering Committee ESCARVAL Study. Analysing the concept of diagnostic inertia in hypertension: A cross-sectional study. *Int. J. Clin. Pract.* **2016**, *70*, 619–624. [[CrossRef](#)]
42. Ling, J.Z.J.; Montvida, O.; Khunti, K.; Zhang, A.L.; Xue, C.C.; Paul, S.K. Therapeutic inertia in the management of dyslipidaemia and hypertension in incident type 2 diabetes and the resulting risk factor burden: Real-world evidence from primary care. *Diabetes Obes. Metab.* **2021**, *23*, 1518–1531. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Ballo, P.; Balzi, D.; Barchielli, A.; Turco, L.; Franconi, F.; Zuppiroli, A. Gender differences in statin prescription rates, adequacy of dosing, and association of statin therapy with outcome after heart failure hospitalization: A retrospective analysis in a community setting. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2016**, *72*, 311–319. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Moreno-Arellano, S.; Delgado-de-Mendoza, J.; Santi-Cano, M.J. Sex disparity persists in the prevention of cardiovascular disease in women on statin therapy compared to that in men. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2018**, *28*, 810–815. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. *What a Difference Sex and Gender Make: A Gender, Sex and Health Research Casebook*; Stephanie Coen EB editors; Canadian Institutes of Health Research (CIHR): Ottawa, ON, Canada, 2012.
46. Ruiz-Cantero María, T.; Verdú-Delgado, M. Sesgo de género en el esfuerzo terapéutico. *Gac. Sanit.* **2004**, *18*, 118–125. Available online: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112004000400019&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112004000400019&lng=es) (accessed on 15 February 2021). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Regitz-Zagrosek, V.; Seeland, U. Sex and gender differences in clinical medicine. *Handb. Exp. Pharmacol.* **2012**, *214*, 3–22.
48. Casey, J.A.; Schwartz, B.S.; Stewart, W.F.; Adler, N.E. Using electronic healthrecords for population healthresearch: A review of methodsand applications. *Annu. Rev. Public Health* **2016**, *37*, 61–81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]