As a library, NLM provides access to scientific literature. Inclusion in an NLM database does not imply endorsement of, or agreement with, the contents by NLM or the National Institutes of Health.
Learn more: PMC Disclaimer | PMC Copyright Notice

ELSEVIER
Atencion Primaria

Aten Primaria. 2009 May 7;41(6):342–348. [Article in Spanish] doi: 10.1016/j.aprim.2008.09.031

Show available content in: Spanish | English

Treatment adherence and persistence: causes, consequences and improvement strategies

Tatiana Dilla [a,*], Amparo Valladares [a], Luis Lizán [b,c], José Antonio Sacristán [a]

José Antonio Sacristán

[a]Departamento de Investigación Clínica, Lilly S.A., Madrid, España

Find articles by José Antonio Sacristán

Author information Ar

PMCID: PMC7022018 PMID:

ACTIONS
View on publisher site
PDF (705.0 KB)
Cite
Collections
Permalink
RESOURCES
Similar articles +
Cited by other articles +
Links to NCBI Databases +
Feedback

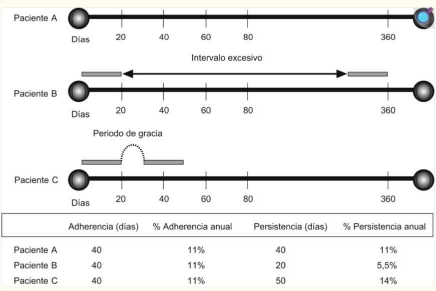
En los países desarroll edades crónicas se sitúan alrededor del 50%. Esta cifra es considerablemente menor en los países en vías de desarrollo, según un reciente informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que califica la falta de adherencia como un «problema mundial de gran magnitud»[1]. Es necesario entender la importancia del problema y poner en marcha estrategias adecuadas para solucionarlo. El presente artículo se centra fundamentalmente en analizar las consecuencias clínicas y económicas que produce el incumplimiento y los motivos por los que se origina este problema. Asimismo se identifican diferentes estrategias encaminadas a su mejora.

Definición de adherencia al tratamiento

En el año 2003 la OMS definió el término adherencia como «el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario»[1]. Esta definición se basa en la propuesta por Haynes et al[2] del año 1976 para el término cumplimiento, aunque la principal diferencia es que la adherencia requiere el consentimiento del paciente con las recomendaciones recibidas, y expresa una colaboración activa entre el profesional sanitario y el paciente en la toma de decisiones que afectan a su propia salud. Por el contrario, el término cumplimiento implica una conducta de sumisión y obediencia a una orden, propia de una relación paternalista entre los profesionales de la salud y el paciente. Esta falta de participación del paciente en la definición podría justificar el desuso del término cumplimiento en favor del de adherencia, pero en la práctica ambos términos continúan utilizándose de manera indistinta[3].

Recientemente, la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados Sanitarios (ISPOR) ha definido cumplimiento terapéutico (sinónimo: adherencia) como el grado en que un paciente actúa de acuerdo con la dosis, la pauta posológica y el plazo prescritos. Sin embargo, los resultados clínicos de un tratamiento se ven afectados no sólo por cómo tomen los pacientes su medicación, sino por cuánto tiempo lo hagan. Por esa razón, en los últimos años se ha comenzado a utilizar el término persistencia para definir el tiempo durante el cual el paciente continúa con el tratamiento, es decir, la cantidad de tiempo que transcurre desde el inicio hasta la interrupción (fig. 1)[4].

Figura 1.



	Adherencia (días)	% Adherencia anual	Persistencia (días)	% Persistencia anual
Paciente A	40	11%	40	11%
Paciente B	40	11%	20	5,5%
Paciente C	40	11%	50	14%

Open in a new tab

Definición de adherencia, persistencia y periodo de gracia (adaptado de Dailey et al[31]). La adherencia se define como el número total de días de toma de medicación de acuerdo con las pautas del prescriptor durante el periodo de seguimiento. La persistencia se define como el número de días de utilización continua de la medicación durante un periodo específico. Se puede establecer para cada individuo un periodo de gracia o intervalo permitido para obtener o recargar la medicación prescrita. (en este caso, 10 días). Si el paciente excede este intervalo predeterminado, se considera que no es persistente. La tasa de adherencia y de persistencia se calculan dividiendo el numero de días que el paciente ha sido adherente o persistente respectivamente, entre el número de días del periodo de seguimiento (en este caso, 360 días).

Consecuencias clínicas y económicas del incumplimiento

La falta de cumplimiento con el régimen terapéutico conlleva múltiples consecuencias, tanto clínicas como económicas, derivadas del incremento de la mortalidad o la morbilidad observado en los pacientes no cumplidores. La importancia y el horizonte temporal en que se desarrollarán dichas consecuencias dependerán fundamentalmente del tipo de fármaco prescrito y de la enfermedad para la que esté destinado su uso.

Consecuencias clínicas

El incumplimiento con el tratamiento anticonceptivo oral produce en Estados Unidos 700.000 embarazos no deseados cada año[5]. En el caso de la supresión de la infección por *Helicobacter pylori,* el principal factor predictor del éxito del tratamiento es el cumplimiento. Un estudio clásico realizado por Graham et al determinó que la tasa de éxito se situaba en un 96% en pacientes que tomaban como mínimo un 60% de la medicación, y disminuía hasta un 69% si el porcentaje de toma era inferior[6]. A la hora de analizar las consecuencias del incumplimiento terapéutico (IT), es necesario tener presentes la dificultad para medirlo, la diferente metodología utilizada7, 8, 9 y la inexistencia de un estándar de referencia, por lo que la comparación entre diferentes tasas debe realizarse con cautela.

Existe una asociación clara y directa entre la falta de cumplimiento y la obtención de peores resultados en salud. La diferencia entre eficacia y efectividad de los tratamientos se hace todavía más patente en presencia de situaciones de IT. La consecución de niveles aceptables de cumplimiento ayuda a conocer los beneficios reales de los fármacos y evita la aparición de incertidumbre sobre su efectividad. El impacto clínico de la falta de adherencia depende de la interrelación entre tres factores: el tipo de incumplimiento, la enfermedad tratada y las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas del medicamento[10]. En cuanto al tipo de IT se pueden presentar dos situaciones: que no se llegue a iniciar el tratamiento, con lo que las consecuencias clínicas que se podrán observar serían similares a las que aparecerían al seguir la enfermedad su curso natural, o que se interrumpa una vez iniciado, en cuyo caso las consecuencias dependerán fundamentalmente de la afección (gravedad, cronicidad, curso sintomático o no y pronóstico) y del fármaco, cuyas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas determinarán el grado de cobertura y de mantenimiento del efecto terapéutico.

Consecuencias económicas

La evaluación de las consecuencias económicas del IT se encuentra obstaculizada por problemas de tipo metodológico: la dificultad de establecer un consenso sobre su definición y valoración, y el diseño del estudio que evalúe el impacto económico, la identificación, medición y valoración de los costes y resultados relacionados con el IT, así como el problema en la interpretación de este valor en el seno de estudios controlados[11]. La deficiencia en el cumplimiento de los objetivos de salud trazados repercute, en la gran mayoría de las situaciones, en un aumento de los costes. Éstos se generan debido al aumento de hospitalizaciones y visitas a los centros ambulatorios y de urgencias, aumentos de dosis o cambios en la prescripción o aumento o realización de pruebas diagnósticas más invasivas[10]. En Estados Unidos se ha estimado un coste de 100 billones de dólares al año derivado de la toma incorrecta de la medicación. De este coste, 25 billones correspondían a ingresos hospitalarios y 70 billones, a pérdida de productividad y muerte prematura[12]. Los costes aumentan como consecuencia de los niveles altos de mortalidad y morbilidad que origina el IT. Esto ocurre por ejemplo en el caso de la esquizofrenia, en la que el IT reduce la efectividad de los tratamientos y causa un efecto directo en los costes debido a un aumento de las recaídas y rehospitalizaciones. Éstas constituyen el principal coste asociado a la enfermedad, por lo que el cumplimiento terapéutico en la esquizofrenia es clave para el control de sus costes derivados[13].

El incumplimiento de las pautas terapéuticas produce una carga económica que debe reflejarse en las evaluaciones farmacoeconómicas. Sin embargo, raramente aparece recogido este concepto. La incorporación de la medida del incumplimiento en las evaluaciones económicas es relativamente reciente[11]. Una revisión de la literatura (2001) recogió los estudios farmacoeconómicos que aplicaron análisis de sensibilidad a las tasas de cumplimiento, con el fin de analizar el impacto del incumplimiento en el coste-efectividad de diferentes tratamientos farmacológicos[14]. Debido a las diferencias existentes en la naturaleza de los resultados entre los distintos tratamientos, las medidas del incumplimiento y el horizonte temporal de los estudios analizados, fue imposible comparar la magnitud del impacto del incumplimiento entre las diferentes combinaciones de fármaco-enfermedad disponibles. De los estudios analizados se extrae la conclusión de que, si bien el impacto del incumplimiento en la eficacia es indiscutible y evidente, la repercusión en los costes varía considerablemente.

Causas de incumplimiento

Existen varios factores que pueden desembocar en un problema de adherencia, y la mayoría de ellos están estrechamente relacionados. A continuación se revisan los principales.

Razones relacionadas con el paciente

La edad, el entorno cultural y social del paciente, el nivel de educación, así como su personalidad, condicionan el resultado del tratamiento. Algunos pacientes no cumplen el tratamiento debido a la creencia de que no han sido tratados correctamente o de que el medicamento no es efectivo, o también por comprender con dificultad las explicaciones médicas relacionadas con el tratamiento. Otras veces la causa es un simple olvido o dificultades a la hora de conseguir la medicación. La depresión o la existencia de trastornos cognitivos como el Alzheimer también son de las principales razones para el incumplimiento12, 15, 16. Por último, es necesario destacar la especial relevancia de este problema en dos poblaciones especiales: ancianos y niños, en los que aspectos como la seguridad o la simplificación de los regímenes terapéuticos son clave17, 18, 19.

Razones relacionadas con el fármaco

Efectos adversos: la interrupción del tratamiento debido a la aparición de efectos adversos es una de las causas más comunes de incumplimiento. Éstos pueden ser la causa del abandono de la pauta terapéutica o pueden aparecer también como consecuencia de la falta de seguimiento de las recomendaciones médicas sobre las pautas de dosificación.

Características del principio activo: farmacodinamia, farmacocinética, forma farmacéutica y características organolépticas. Es frecuente que el paciente abandone el tratamiento si no observa un resultado beneficioso derivado de su utilización a corto plazo. En trastornos como la depresión, en la que se comienza a observar los beneficios tras un periodo más o menos prolongado después de tomar la medicación, se ha observado que sólo de un 25 a un 50% de los pacientes siguen las recomendaciones de las guías clínicas en cuanto a la duración apropiada del tratamiento[20]. Un factor importante que conduce al incumplimiento es la complejidad del régimen terapéutico del paciente, que produce asimismo un aumento de la probabilidad de error en la toma de la medicación. Por ello, la simplificación del tratamiento aumenta la adherencia del paciente a la terapia y de este modo la probabilidad de resultados positivos.

Coste: el incremento en el precio de los fármacos, así como el aumento del copago de los medicamentos financiados públicamente, origina un incremento en el gasto en medicamentos para el paciente y, por lo tanto, puede constituir una barrera para el cumplimiento del régimen terapéutico[21].

Razones relacionadas con la enfermedad

En general las enfermedades crónicas[22, 23] como la diabetes o la hipertensión arterial son las que presentan mayores índices de incumplimiento con respecto a las enfermedades agudas[1, 24]. El problema del IT cobra una especial relevancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, debido al problema de la aparición de resistencias, que pueden convertirse en un problema de salud pública. Por ejemplo, el incumplimiento con la terapia antirretroviral en el tratamiento del sida puede conducir a la aparición de resistencias originadas por una mutación del virus, lo que origina un problema de salud pública si otros pacientes se infectan[25].

Razones relacionadas con el profesional sanitario

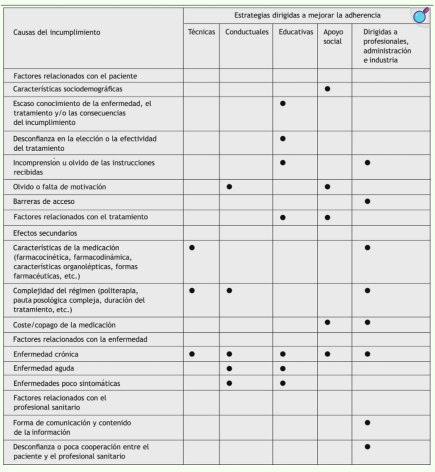
La falta de tiempo en la comunicación médico-paciente, especialmente en niveles básicos asistenciales, unido a dificultades en la comunicación entre ambos, constituye un motivo para el abandono del régimen terapéutico. En algunos casos, sobre todo en enfermedades crónicas, es necesario monitorizar periódicamente al paciente para garantizar el éxito del tratamiento.

De todos los factores anteriormente mencionados, algunos de ellos han sido identificados como clave y predictores de una baja adherencia a la medicación. Éstos son: falta de conocimiento de la enfermedad, del régimen terapéutico y de las consecuencias del incumplimiento por parte del paciente; falta de una relación adecuada entre el paciente y el médico, complejidad y larga duración del tratamiento, enfermedad asintomática, inadecuado seguimiento o falta de un plan elaborado sobre el abandono de la medicación; presencia de efectos adversos, coste de la medicación y/o copago, no acudir a las citas médicas, presencia de problemas psicológicos como depresión o ansiedad, creencias y percepciones del paciente sobre la medicación y presencia de dificultades cognitivas[7].

Estrategias para promover el cumplimiento terapéutico (tabla 1)

Tabla 1.

Relación entre causas del incumplimiento terapéutico y las principales estrategias dirigidas a mejorar la adherencia



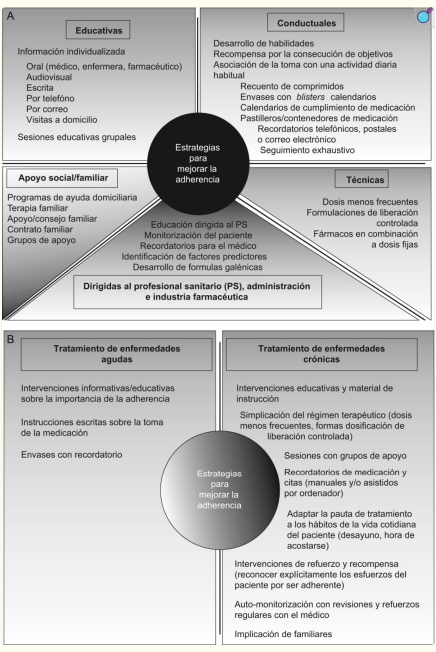
Causas del incumplimiento	Estrategias dirigidas a mejorar la adherencia				
	Técnicas	Conductuales	Educativas	Apoyo social	Dirigidas a profesionales, administración e industria
Factores relacionados con el paciente					
Características sociodemográficas				●	
Escaso conocimiento de la enfermedad, el tratamiento y/o las consecuencias del incumplimiento			●		
Desconfianza en la elección o la efectividad del tratamiento			●		
Incomprensión u olvido de las instrucciones recibidas			●		●
Olvido o falta de motivación		●		●	
Barreras de acceso					●
Factores relacionados con el tratamiento			●	●	
Efectos secundarios					
Características de la medicación (farmacocinética, farmacodinámica, características organolépticas, formas farmacéuticas, etc.)	●				●
Complejidad del régimen (politerapia, pauta posológica compleja, duración del tratamiento, etc.)	●	●			●
Coste/copago de la medicación				●	●
Factores relacionados con la enfermedad					
Enfermedad crónica	●	●	●	●	●
Enfermedad aguda		●	●		
Enfermedades poco sintomáticas		●	●		
Factores relacionados con el profesional sanitario					
Forma de comunicación y contenido de la información					●
Desconfianza o poca cooperación entre el paciente y el profesional sanitario					●

Open in a new tab

La literatura médica recoge un amplio número de artículos de investigación sobre las diferentes estrategias diseñadas para mejorar la adherencia a la medicación prescrita. En los últimos años estos estudios han sido objeto de varias revisiones sistemáticas[26, 27, 28, 29, 30], cada una de las cuales ha utilizado diferentes clasificaciones de dichas estrategias. De manera general, se pueden agrupar en las siguientes categorías (fig. 2):

- Técnicas: normalmente dirigidas a simplificar el régimen de prescripción reduciendo el número de dosis diarias con la utilización de formulaciones de liberación controlada o reduciendo el número de fármacos diferentes utilizando, por ejemplo, fármacos en combinación a dosis fijas.
- Conductuales: las más comunes proveen al paciente de recordatorios o ayudas de memoria (a través de llamadas telefónicas, mensajes postales o correo electrónico), de sistemas de dosificación con alarmas que recuerdan la hora de la toma o de organizadores de medicación. Otra clase de intervención consiste en monitorizar la toma de medicación por medio de calendarios de cumplimiento donde se anota que se ha tomado la medicación, ofrecer recompensas en caso de cumplimiento terapéutico, etc.
- Educativas: aproximaciones didácticas orientadas a que el paciente adopte voluntariamente una actitud positiva frente a la medicación a través del aumento de conocimiento sobre su enfermedad, el tratamiento y la importancia de la adherencia a éste.
- De apoyo social y familiar: las intervenciones incluidas en este grupo tienen como objetivo mejorar la adherencia a través de un buen soporte social (p. ej., programas de ayuda domiciliaria, concesión de ayudas para el pago de la medicación, prescripción de medicamentos con mejor relación coste-beneficio, etc.), y la implicación de la familia o los amigos en el control de la enfermedad y de la medicación.
- Dirigidas al profesional sanitario, la administración y la industria farmacéutica: tienen como objetivo ayudar a médicos, enfermeras o farmacéuticos a mejorar la adherencia del paciente a través de programas educacionales sobre técnicas de comunicación y enseñanza o estrategias conductuales normalmente basadas en recordar al médico la necesidad de abordar medidas preventivas con sus pacientes. En lo que respecta a la industria, las intervenciones deben ir dirigidas a la investigación y el desarrollo de formulaciones alternativas que permitan simplificar la posología o facilitar la administración de medicamentos.
- Combinadas: realizan varias intervenciones de forma paralela.

Figura 2.


A
Educativas
Información individualizada
Oral (médico, enfermera, farmacéutico)
Audiovisual
Escrita
Por telefóno
Por correo
Visitas a domicilio
Sesiones educativas grupales
Conductuales
Desarrollo de habilidades
Recompensa por la consecución de objetivos
Asociación de la toma con una actividad diaria habitual
Recuento de comprimidos
Envases con *blisters* calendarios
Calendarios de cumplimiento de medicación
Pastilleros/contenedores de medicación
Recordatorios telefónicos, postales o correo electrónico
Seguimiento exhaustivo
Estrategias para mejorar la adherencia
Apoyo social/familiar
Programas de ayuda domiciliaria
Terapia familiar
Apoyo/consejo familiar
Contrato familiar
Grupos de apoyo
Técnicas
Dosis menos frecuentes
Formulaciones de liberación controlada
Fármacos en combinación a dosis fijas
Educación dirigida al PS
Monitorización del paciente
Recordatorios para el médico
Identificación de factores predictores
Desarrollo de formulas galénicas
Dirigidas al profesional sanitario (PS), administración e industria farmacéutica
B
Tratamiento de enfermedades agudas
Intervenciones informativas/educativas sobre la importancia de la adherencia
Instrucciones escritas sobre la toma de la medicación
Envases con recordatorio
Tratamiento de enfermedades crónicas
Intervenciones educativas y material de instrucción
Simplicación del régimen terapéutico (dosis menos frecuentes, formas dosificación de liberación controlada)
Sesiones con grupos de apoyo
Recordatorios de medicación y citas (manuales y/o asistidos por ordenador)
Adaptar la pauta de tratamiento a los hábitos de la vida cotidiana del paciente (desayuno, hora de acostarse)
Intervenciones de refuerzo y recompensa (reconocer explícitamente los esfuerzos del paciente por ser adherente)
Auto-monitorización con revisiones y refuerzos regulares con el médico
Implicación de familiares
Estrategias para mejorar la adherencia

Open in a new tab

Estrategias dirigidas a mejorar la adherencia. A: clasificadas en función del modo de aproximación al problema. B: clasificadas en función de la enfermedad a la que van dirigidas[26, 27, 28, 29, 30].

Dado el origen multifactorial del incumplimiento y que en general las actuaciones van dirigidas a personas concretas, no hay ninguna estrategia individual que haya resultado eficaz para todos los pacientes y todas las enfermedades. Las estrategias que han demostrado mayor eficacia combinan dos o más intervenciones. Además, es necesario personalizar las intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia en función de los factores implicados en el IT y las características individuales del incumplidor.

Puntos clave

- La falta de adherencia al tratamiento es un «problema mundial de gran magnitud» que tiene dos consecuencias directas: una disminución de los resultados en salud y un aumento de los costes sanitarios.
- La adherencia terapéutica es un proceso complejo que está influido por múltiples factores relacionados entre sí, entre ellos factores asociados con el paciente, el fármaco, la enfermedad y el profesional sanitario.
- Aunque no existe una estrategia general ideal para facilitar el cumplimiento terapéutico, es imprescindible adaptar la intervención al paciente individual y, cuando sea necesario, combinar varias para optimizarla.
- La adherencia terapéutica requiere un enfoque multidisciplinario que implique a profesionales de la salud, investigadores, administración sanitaria e industria farmacéutica en el abordaje del problema desde el punto de vista de la prevención así como de la actuación.

Bibliografía

1. World Health Organization; Geneva: 2003. Adherence to long term therapies: evidence for action. [Google Scholar]

2. Haynes R.B. A critical review of the “determinants” of patient compliance with therapeutic regimens. In: Sackett D.L., Haynes R.D., editors. Compliance with therapeutic regimens. Johns Hopkins University Press; Baltimore: 1979. pp. 24–40. [Google Scholar]

3. López San Román A. Treatment adhesion, treatment adherence or treatment compliance? Rev Clin Esp. 2006;206:414. doi: 10.1157/13090520. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

4. Cramer J.A., Roy A., Burrell A., Fairchild C.J., Fuldeore M.J., Ollendorf D.A. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value Health. 2008;11:44–47. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

5. Rosenberg M., Waugh M.S. Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance. Am J Obstet Gynecol. 1999;180:276–279. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70718-0. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

6. Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M., Evans D.G., Evans D.J., Jr, Klein P.D. Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. Gastroenterology. 1992;102:493–496. doi: 10.1016/0016-5085(92)90095-g. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

7. Gil V.F., Belda J., Piñeiro F., Merino J. Métodos para medir el cumplimiento terapéutico. In: Gil V.F., Belda J., Piñeiro F., Merino J., editors. El cumplimiento terapéutico. Doyma; Madrid: 1999. pp. 77–90. [Google Scholar]

8. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353:487–497. doi: 10.1056/NEJMra050100. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

9. Nogués Solán X., Sorli Redó M.L., Villar García J. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. An Med Interna (Madrid) 2007;24:138–141. doi: 10.4321/s0212-71992007000300009. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

10. Hughes D.A., Bagust A., Haycox A., Walley T. Accounting for noncompliance in pharmacoeconomic evaluations. Pharmacoeconomics. 2001;19:1185–1197. doi: 10.2165/00019053-200119120-00001. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

11. Cleemput I., Kesteloot K., DeGeest S. A review of the literature on the economics of non-compliance. Room for methodological improvement. Health Policy. 2002;59:65–94. doi: 10.1016/s0168-8510(01)00178-6. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

12. Dezii C.M. Medication noncompliance: what is the problem? Manag Care. 2000;9(Suppl):7–12. [PubMed] [Google Scholar]

13. Thieda P., Beard S., Richter A., Kane J. An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia. Psychiatr Serv. 2003;54:508–516. doi: 10.1176/appi.ps.54.4.508. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

14. Hughes D.A., Bagust A., Haycox A., Walley T. The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature. Health Econ. 2001;10:601–615. doi: 10.1002/hec.609. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

15. DiMatteo M.R., Lepper H.S., Croghan T.W. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med. 2000;160:2101–2107. doi: 10.1001/archinte.160.14.2101. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

16. Gardiner P., Dvorkin L. Promoting medication adherence in children. Am Fam Physician. 2006;74:793–798. [PubMed] [Google Scholar]

17. Fernández Lisón L.C., Barón Franco B., Vázquez Domínguez B., Martínez García T., Urendes Haro J.J., Pujol de la Llave E. Errores de medicación e incumplimiento terapéutico en ancianos polimedicados. Farm Hosp. 2006;30:280–283. doi: 10.1016/s1130-6343(06)73991-5. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

18. Grupo de trabajo sobre incumplimiento Incumplimiento terapéutico en los ancianos. Med Clin (Barc) 1993;100:736–740. [PubMed] [Google Scholar]

19. Trivedi M.H., Lin E.H., Katon W.J. Consensus recommendations for improving adherence, self-management, and outcomes in patients with depression. CNS Spectr. 2007;12(Suppl 13):1–27. [PubMed] [Google Scholar]

20. Taylor H., Leitman R. Higher out-of-pocket costs cause massive non-compliance in the use of prescription drugs. Health Care News. 2002;22:1–3. [Google Scholar]

21. Papaioannou A., Kennedy C.C., Dolovich L., Lau E., Adachi J.D. Patient adherence to osteoporosis medications: problems, consequences and management strategies. Drugs Aging. 2007;24:37–55. doi: 10.2165/00002512-200724010-00003. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

22. Márquez Contreras E., Gil Guillén V., Casado Martínez J.J., Martel Claros N., De la Figuera von Wichmann M., Martín de Pablos J.L. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. Aten Primaria. 2006;38:325–332. doi: 10.1157/13093369. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

23. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001;23:1296–1310. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

24. Vanhove G.F., Schapiro J.M., Winters M.A., Merigan T.C., Blaschke T.F. Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy. JAMA. 1996;276:1955–1956. [PubMed] [Google Scholar]

25. Dailey G., Kim M.S., Lian J.F. Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2001;23:1311–1320. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80110-7. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

26. Haynes R.B., McDonald H.P., Garg A.X. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. JAMA. 2002;288:2880–2883. doi: 10.1001/jama.288.22.2880. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

27. Roter D.L., Hall J.A., Merisca R., Nordstrom B., Cretin D., Svarstad B. Efectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. Med Care. 1998;36:1138–1161. doi: 10.1097/00005650-199808000-00004. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

28. Peterson A.M., Takiya L., Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. Am J Health Syst Pharm. 2003;60:657–665. doi: 10.1093/ajhp/60.7.657. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

29. Haynes R.B., Yao X., Degani A., Kripalani S., Garg A., McDonald H.P. Interventions to enhance medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub2. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

30. Van Dulmen S., Sluijs E., Van Dijk L., De Ridder D., Heerdink R., Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. BMC Health Serv Res. 2007;7:55. doi: 10.1186/1472-6963-7-55. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

31. Dailey G., Kim M.S., Lian J.F. Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2001;23:1211–1220. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80110-7. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

Articles from Atencion Primaria are provided here courtesy of **Elsevier**