

# Factores de riesgo de no adherencia al tratamiento en pacientes mayores de un núcleo rural

GARCÍA VALLE S

Farmacia Comunitaria Paradinas de San Juan. Salamanca (España)

Fecha de recepción: 06/05/2019 - Fecha de aceptación: 24/06/2019

## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer los factores de riesgo que favorecen la interrupción de los tratamientos en adultos mayores con enfermedades crónicas de un núcleo rural.

**Metodología:** Se han incluido en este estudio 115 hombres y 128 mujeres, que viven en un medio rural, que son portadores de procesos crónicos y que se encuentran en tratamiento con varios fármacos, los parámetros valorados se recogieron mediante encuesta, valorando las características personales, procesos médicos que presentan, tratamientos a los que están sometidos y respuesta a los distintos fármacos, causas de interrupción de los mismos y los datos referentes a los fármacos que pudieran comentar. Se analizaron los datos obtenidos mediante el análisis multivariante de riesgo de COX.

**Resultados:** Existe un riesgo significativo de abandono de los tratamientos en los hombres, en los grupos de edad comprendidos entre los 76-80 años y entre los 81 y 85 años y en las mujeres entre 81-85 años. Existe riesgo de no adherencia cuanto mayor es el número de fármacos prescritos, en los tratamientos cada 8 horas y no significativo en las tomas únicas, así como los fármacos formulados en cápsulas por dificultades de deglución. Existe riesgo de no adherencia en las personas que viven solas y sobre las causas de interrupción son significativos el olvido, la desconfianza, la mala tolerancia o cansancio del tratamiento.

**Conclusión:** Ninguna estrategia para mejorar la adherencia puede considerarse mejor, las actuaciones serán más efectivas si se actúa de forma personalizada.

**Palabras clave:** Adherencia al tratamiento, riesgo no adherencia, envejecimiento, enfermedades crónicas, polimedicación, atención farmacéutica.

## *Risk factors of non-adherence to treatment in major patients of a rural nucleus*

### SUMMARY

**Objective:** To know the risk factors that favor the interruption of treatments in older adults with chronic diseases of a rural nucleus.

**Methodology:** 115 men and 128 women, living in a rural environment, who are carriers of chronic processes and who are in treatment with several drugs, have been included in this study, the assessed parameters were collected through a survey, assessing personal characteristics,

medical processes that present, treatments to which they are subjected and response to the different drugs, causes of interruption of the same and the data referring to the drugs that could comment. We analyzed the data obtained through the multivariate analysis of COX risk.

**Results:** There is a significant risk of abandonment of treatments in men, in the age groups between 76-80 years and between 81 and 85 years and in women

between 81-85 years. There is a risk of non-adherence the greater the number of prescribed drugs, in the treatments every 8 hours and not significant in the single shots, as well as the drugs formulated in capsules due to swallowing difficulties. There is a risk of non-adherence in people who live alone and forgetting, distrust, poor tolerance or fatigue of treatment are significant factors in the interruption.

**Conclusion:** No strategy to improve adherence can be considered better, the actions will be more effective if you act in a personalized way.

**Key Words:** Adherence to treatment, risk of non-adherence, ageing, chronic diseases, polypharmacy, pharmaceutical care.

## INTRODUCCIÓN

La OMS define la adherencia al tratamiento como el cumplimiento del mismo, es decir tomar la medicación de acuerdo con la dosis, el programa prescrito y la persistencia de tomar la medicación a lo largo del tiempo. En los países desarrollados solo el 50% de los pacientes crónicos cumplen con los tratamientos, esta circunstancia hace que se puedan incrementar los procesos patológicos crónicos con una alta incidencia<sup>1</sup>. La adherencia incluye el inicio del tratamiento, la implementación del régimen prescrito y la interrupción de la farmacoterapia<sup>2</sup>. Se ha clasificado también como primaria o secundaria, siendo la primaria, la frecuencia con la que los pacientes no cumplen con las prescripciones cuando se inician nuevos tratamientos, por lo que se relaciona con el reabastecimiento y el inicio de la terapia con medicamentos<sup>3</sup>. Se considera la falta de adherencia secundaria como el medicamento que no se toma según lo prescrito descrito en las recetas<sup>4</sup>. Las intervenciones para mejorar la adherencia a la medicación se centran principalmente en los pacientes, sin embargo, las estrategias que se muestran efectivas son complejas y difíciles de implementar en la práctica clínica. Existe la necesidad de establecer modelos de atención, que aborden el problema de la adherencia a la medicación, integrando este problema en el proceso de atención al paciente. Aunque se tiene la creencia sobreestimando de que los pacientes cumplen las prescripciones establecidas por los médicos, en ocasiones, esto no es así, pudiendo llevar a oportunidades perdidas, para cambiar los tratamientos, resolver efectos adversos o proponer el uso de recordatorios para mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento<sup>5</sup>.

Los pacientes polimedicados y envejecidos son particularmente vulnerables a los problemas relacionados con los medicamentos y con el cumplimiento de los tratamientos, por lo que sería conveniente optimizar los mismos para obtener mejores resultados terapéuticos y del cumplimiento de los tratamientos<sup>6</sup>.

La falta de adherencia es un problema común en los ancianos, pero por diversas causas son diferentes, según se viva en las ciudades, en el medio rural o en residencias asistidas. Esta falta de cumplimiento de los tratamientos en las personas mayores, no está bien documentado en los aspectos generales, a pesar de ser una de las principales causas de morbilidad, describiéndose algunos factores en procesos aislados, como puede ser la hipertensión<sup>7</sup>, habiéndose incluso llegado a realizar, estudios derivados de la situación económica determinada por este problema<sup>8</sup>, siendo por lo tanto difícil establecer conclusiones sistemáticas sobre las posibles barreras basadas en las publicaciones actuales<sup>5,9</sup>.

El incumplimiento de la medicación tiene un carácter dinámico, temporal y multifactorial, con un impacto significativo en los resultados económicos y clínicos, almacenando los pacientes en sus domicilios, en ocasiones numerosos fármacos prescritos y no utilizados, por variadas circunstancias, establecidas por los pacientes.

La falta de cumplimiento de los tratamientos conduce a resultados clínicos precarios, a un aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad<sup>10</sup>. Aproximadamente entre el 50-60% de los pacientes no son adherentes al medicamento que se les ha prescrito, especialmente aquellos que padecen enfermedades crónicas<sup>11</sup>.

La estimación inexacta de la adherencia a los medicamentos puede plantear problemas, tanto a los investigadores como a los clínicos, ya que los tratamientos efectivos se

pueden juzgar como ineficaces, pudiendo desorientar la valoración de la evolución de los procesos médicos<sup>11</sup>.

Nuestro objetivo es conocer los factores de riesgo que pueden favorecer el incumplimiento de los tratamientos farmacológicos en un grupo de hombres y mujeres de un medio rural.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Definición de los objetivos del plan: teniendo en cuenta que a la farmacia del medio rural acuden los pacientes con frecuencia solicitando orientación farmacéutica, hemos pretendido conocer los factores de riesgo que favorecen la no adherencia a los tratamientos, en personas mayores de 65 años y así tratar de establecer la forma de mejorar el cumplimiento de los tratamientos.

La recogida de datos se realizó desde el día 1 de septiembre de 2016 finalizando el 30 de diciembre de 2018, teniendo una duración de 2 años y 4 meses.

Delimitación de la población interés: Se han incluido en este estudio 115 hombres y 128 mujeres mayores de 65 años que viven en el medio rural en tratamiento por procesos crónicos.

Muestra simple al azar: para obtener este tipo de muestra, nos hemos asegurado de que todos los individuos de la población interés tengan las mismas posibilidades de ser incluidas en el estudio.

Tipo de datos a recoger: de forma muy general se dividen en dos tipos, de quien se obtienen y según sus propiedades o características. El primero hace referencia a las personas y el segundo a los tratamientos.

Criterios de inclusión: se incluyen hombres y mujeres en grupos independientes a partir de 65 años y que se encuentran en tratamiento farmacológico.

Descripción de la técnica: mediante encuesta se obtienen las características personales, procesos médicos que presentan, tratamientos a los que están sometidos, respuesta a los distintos fármacos, interrupción de los mismos, las causas y los datos referentes a los fármacos que pudieran comentar. El control de los tratamientos se realizó mediante la tarjeta electrónica.

Para valorar las características de la adherencia a los tratamientos, se revisaron las siguientes bases de datos: PubMed, Ovidio/Medline, Embase, ISI Web of Science, PsychINFO y Cochrane de revisiones sistemáticas, desde enero de 1974 complementándose hasta enero de 2019. Se rechazaron los artículos anticuados y poco representativos y se revisaron los más actualizados, en referencia a los últimos años. Los estudios seleccionados incluyeron: informes, los grupos de comparación y los resultados con pacientes. Los datos de los metaanálisis se extrajeron de ensayos controlados aleatorios que cumplieran los criterios del mismo. No se aplicó ninguna restricción a la terminología ni al idioma.

Ética: se ha preservado la intimidad de las personas y su anonimato, habiéndoles informado de las características del estudio, siguiéndose las normas establecidas en la declaración de Helsinki.

Criterios de eficacia: viene determinada por el tamaño de la muestra estadística, los tiempos de tratamiento y los niveles de confianza.

Análisis estadístico: se analizaron los datos obtenidos con el análisis multivalente, basado en un modelo de riesgos proporcionales de COX. El nivel de significación se estableció en 0,05. Se calcularon los niveles de confianza del 95%. Las variables estadísticas se analizaron mediante el paquete estadístico, SPSS versión 19 implementado para PC.

**RESULTADOS**

En la tabla 1 se representa el riesgo relacionado con la edad, estableciéndose que en el grupo de hombres estudiado, existe un riesgo significativo de abandono de los tratamientos en los grupos de edad entre los 76 y 80 años y así mismo entre los 81 y 85 años, mientras que en el grupo de mujeres solo es significativo en el grupo de edad comprendido entre los 81-85 años.

En relación con los procesos clínicos más frecuentes en tratamiento, tabla 2, existe un mayor riesgo de interrupción del tratamiento  $P < 0,05$  en los hombres, en los cuadros hipertensivos, hiperlipemias y los neuro-psiquiátricos, mientras que en las mujeres solo se detectó riesgo significativo en las hiperlipemias, habiéndose comprobado que en enfermedades crónicas complicadas, existe un menor riesgo de abandono, interrupción o alteración de las dosis de los tratamientos.

Sobre las pautas de tratamiento y el número de tomas, representado en la tabla 3, existe riesgo de interrumpir o alterar las pautas establecidas por los facultativos, cuanto mayor sea el número de ellas, de tal forma que, tanto en hombres como en mujeres, el riesgo es significativo en los tratamientos establecidos cada 8 horas y no significativo en las tomas únicas y cada 12 horas.

En el riesgo de abandonar e interrumpir los tratamientos según el número de fármacos, se establece un riesgo significativo tanto en hombres como en mujeres, a partir de los que presentan tratamientos con 5-6 fármacos, apreciándose que cuanto mayor es el número de medicamentos prescritos, mayor es el riesgo de abandonar o modificar los tratamientos (Tabla 4).

Según la forma de vida si es en compañía o viven solas, no se han incluido las personas que viven en residencias, tanto en hombres como en mujeres, existe un riesgo muy significativo de alterar los tratamientos en los hombres que viven solos  $P < 0,01$  e igualmente en las mujeres pero con menor significación  $p < 0,05$  (Tabla 5).

Sobre las causas de interrupción o modificación de los tratamientos, tabla 6, todos los parámetros valorados (olvido, desconfianza en que el tratamiento sea efectivo, mala tolerancia o cansancio del tratamiento) fueron significativos, planteándose como uno de los elementos a tener en cuenta sobre la no adherencia a los tratamientos farmacológicos establecidos.

Con relación a la forma o tamaño de los medicamentos, existe un mayor riesgo de abandono de los tratamientos cuando los fármacos están formulados en cápsulas, mientras que los formulados en tabletas o pastillas no lo fueron, situación observada tanto en hombres como en mujeres (Tabla 7).

**Tabla 1. Riesgo de abandono del tratamiento relacionado con la edad**

	Hombre N=115			Mujeres N=128		
	Razón de riesgo	IC 95%	P	Razón de riesgo	IC 95%	P
65-70	6,236	(5,326-8,514)	NS	7,203	(9,312-12,510)	NS
71-75	7,842	(9,214-11,214)	NS	6,102	(8,623-11,015)	NS
76-80	4,869	(3,219-10,312)	<0,05	5,526	(7,210-10,239)	NS
81-85	3,126	(2,3665-9,114)	<0,05	3,102	(1,363-7,268)	<0,05
≥86	5,362	(4,310-7,219)	NS	8,015	(5,314-7,628)	NS

IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes; NS: no significativo; P: probabilidad estadística.

**Tabla 2. Procesos clínicos relacionados con la no adherencia**

Proceso	Hombres			Mujeres		
	Razón de riesgo	IC 95%	P	Razón de riesgo	IC 95%	P
Hipertensión	4,326	(2,310-9,222)	<0,05	5,214	(3,022-6,121)	NS
Hiperlipemia	3,102	(1,363-7,062)	<0,05	2,810	(1,335-7,015)	<0,05
Diabetes	6,322	(8,215-12,310)	NS	5,316	(6,322-9,020)	NS
Cardiológico	5,832	(6,339-8,210)	NS	6,310	(7,390-10,010)	NS
Neuro-psiquiátrico	2,622	(1,863-6,214)	<0,05	4,510	(6,122-7,310)	NS
Respiratorio	6,315	(5,216-9,310)	NS	5,682	(7,008-9,630)	NS

IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; P: probabilidad estadística.

**Tabla 3. Factor de riesgo de no adherencia relacionado con el número de tomas**

Nº de tomas	Hombres			Mujeres		
	Razón de riesgo	IC 95%	P	Razón de riesgo	IC 95%	P
1	8,369	(9,823-11,210)	NS	7,489	(10,648-16,215)	NS
2	7,634	(8,453-13,294)	NS	8,646	(9,840-15,243)	NS
3	4,363	(6,215-9,316)	<0,05	3,823	(2,018-10,222)	<0,05

IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; P: probabilidad estadística.

**Tabla 4. Factores de riesgo de no adherencia relacionado con el número de fármacos**

Nº de fármacos	Hombres			Mujeres		
	Razón de riesgo	IC 95%	P	Razón de riesgo	IC 95%	P
1-2	6,436	(8,301-9,212)	NS	7,410	(8,300-12,300)	NS
3-4	7,015	(2,140-8,310)	NS	8,234	(9,240-11,310)	NS
5-6	4,218	(2,310-7,415)	<0,05	5,723	(3,821-10,080)	<0,05
7-8	3,368	(1,980-8,310)	<0,05	4,613	(2,510-9,805)	<0,05
8-10	2,310	(1,413-6,042)	<0,05	2,840	(1,610-10,420)	<0,05

IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; P: probabilidad estadística.

**Tabla 5. Factores de riesgo de no adherencia relacionado con la forma de vida**

Forma de vida	Hombres			Mujeres		
	Razón de riesgo	IC 95%	P	Razón de riesgo	IC 95%	P
Compañía	5,843	(3,623-10,410)	<0,05	6,314	(5,315-7,314)	NS
Solo	2,316	(1,416-7,240)	<0,01	3,571	(2,616-8,815)	<0,05

IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; P: probabilidad estadística.

**Tabla 6. Factores que favorecen la interrupción del tratamiento**

Causas interrupción	Hombres			Mujeres		
	Razón de riesgo	IC 95%	P	Razón de riesgo	IC 95%	P
Olvido	2,840	(1,216-7,284)	<0,05	2,630	(1,422-8,122)	<0,05
Desconfianza	4,623	(3,266-8,627)	<0,05	3,515	(2,522-9,312)	<0,05
Mala tolerancia	4,210	(2,394-10,122)	<0,05	4,610	(3,268-8,693)	<0,05
Cansancio del tratamiento	4,343	(3,213-8,371)	<0,05	3,923	(2,813-9,615)	<0,05

IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; P: probabilidad estadística.

**Tabla 7. Factores de no adherencia relacionado con tamaño y forma de los medicamentos**

Tamaño y forma	Hombres			Mujeres		
	Razón de riesgo	IC 95%	P	Razón de riesgo	IC 95%	P
Cápsulas	5,623	(2,623-10,310)	<0,05	4,315	(3,220-8,066)	<0,05
Comprimidos	7,483	(5,215-7622)	NS	8,217	(6,122-9,313)	NS
Tabletas	6,715	(7,220-9,213)	NS	7,014	(6,828-8,399)	NS

IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; P: probabilidad estadística.

## DICUSIÓN

La dificultad de la adherencia a la medicación tiene causas multifactoriales que deben comprenderse, antes de que las intervenciones puedan diseñarse para mejorar la adherencia a la medicación. Según la OMS, existen múltiples factores que conducen al abandono o la alteración de las pautas de tratamiento, habiéndose clasificado en cinco categorías, las inducidas por factores socioeconómicos, las producidas por el tratamiento en sí, o condiciones de los fármacos, con un importante número de factores relacionados con ellos, como son el carácter crónico de muchos tratamientos, las características de los fármacos, las indicaciones de los mismos, las dificultades de administración o los efectos adversos descritos en la ficha técnica<sup>12</sup>. Además hay que tener en cuenta los factores relacionados con el paciente, los factores implicados

con la condición o sistema de salud, o los prescriptores, pudiendo considerarse factores que condicionan los problemas de adherencia, por posibles deficiencias en la información sobre el proceso médico que padece, la prescripción sesgada o las descalificaciones de los tratamientos de otros facultativos, de esta forma, conociendo los factores que pueden intervenir, se suelen realizar las intervenciones<sup>13</sup>.

En un estudio reciente en el que se comparan las intervenciones para mejorar la adherencia, se describe que necesitan adaptarse a las características del paciente, incluyendo sus condiciones personales y médicas, se señala que la efectividad de las intervenciones parece estar relacionada con la condición clínica. Las intervenciones educativas y técnicas produjeron un efecto importante en el manejo de la adherencia en pacientes con enfermedades infecciosas, del sis-

tema circulatorio y metabólico, mientras que los componentes de actitud presentan un mayor efecto en los trastornos musculoesqueléticos y mentales del comportamiento o del desarrollo neurológico<sup>14</sup>. Siguiendo el control de la recetas electrónicas, se pudo comprobar que pacientes completaban o no, sus tratamientos y de esta forma, personalizar la atención de manera adecuada, y así comprender los factores asociados con las tasas de dispensación, y determinar las barreras y las oportunidades para un manejo óptimo de la enfermedad<sup>15</sup>.

Existe un aumento innegable en los estudios de los servicios de revisión de medicamentos en la asistencia sanitaria<sup>16</sup>. En países como Australia, los Países Bajos, Reino Unido, Portugal, Dinamarca o Suiza, las revisiones de medicamentos son un servicio sanitario a nivel nacional, la población objetivo para la revisión de medicamentos difiere según los distintos países, teniendo la finalidad de que los pacientes se beneficien de los resultados de las revisiones<sup>17</sup>. Existe evidencia de que las revisiones de los medicamentos pueden mejorar los resultados de la adherencia, y la conveniencia de la prescripción de distintos fármacos, siendo contradictorio el impacto en el número de ingresos hospitalarios<sup>18</sup>.

Siguiendo estos criterios, Bélgica ha establecido protocolos de estudio con la finalidad de probar y optimizar el uso de medicamentos en ancianos polimedcados, de tal forma que se puso en marcha el estudio SIMENON<sup>5</sup>, obteniendo como un resultado de interés, el impacto de los tratamientos farmacológicos sobre la adherencia a los tratamientos, medidos objetivamente sobre las características de los mismos, y otro aspecto derivado de lo anterior, es la calidad de vida relacionada con la medicación, siendo el principal resultado de este estudio la variedad de tipos y problemas derivados de los tratamientos farmacológicos, en pacientes ancianos y polimedcados que llevan en ocasiones a interrumpir los tratamientos<sup>19</sup>.

Las barreras psicológicas se consideran actualmente, un factor de singular importancia en la interrupción o modificación de los tratamientos por parte de los pacientes. Tanto la falta de adherencia intencional o no intencional, tendrán aspectos de intervención distintos, y estrategias más efectivas para abordar las barreras psicológicas<sup>20</sup>.

Se han establecido modelos para abordar los problemas de no adherencia, entre los que hay que resaltar el de creencias sobre la salud de Rosenstock<sup>21</sup>, proponiendo que la susceptibilidad y seriedad se combinen para crear una percepción de la amenaza asociada a los problemas de salud. El Marco de preocupaciones de necesidad (NCF)<sup>22</sup>, creado para abordar el comportamiento de la adhesión al tratamiento en un metaanálisis, confirman la utilidad de este programa<sup>23</sup> para cada uno de los modelos económicos, socioculturales y estructurales como favorecedores de los comportamientos intencionales.

También se han utilizado otros modelos, como el Heurístico de información - Motivación y estrategia, para ayudar a los clínicos a promover la adhesión al tratamiento por los pacientes<sup>24</sup>, o de otros modelos, como el establecido por el Instituto de Medicina del Comité de Calidad de Vida en EE.UU., que se centra totalmente en el paciente, con seis objetivos, para mejorar la asistencia sanitaria en el siglo XXI<sup>25</sup>. Valorando la posibilidad de utilizar el mayor número de recursos posibles, para prevenir la no adherencia, incluyéndose las tendencias actuales a la incorporación de ayudas tecnológicas (llamadas, mensajes de texto, temporizadores, etc.)

ya que el olvido es una razón generalizada (horario, dosificación), como hemos podido comprobar en nuestro estudio. Todas estas técnicas tienen resultados moderados y a veces, resultaban incómodos para los pacientes<sup>26</sup>.

Uno de los factores analizados a tener muy en cuenta, es la frecuencia de la dosificación, como elemento que puede alterar la adherencia a los tratamientos, habiéndose comunicado que los pacientes con enfermedades crónicas, cumplían mejor el tratamiento cuando este era de una sola dosis al día, al contrario que cuando la dosificación era más frecuente<sup>27</sup>, circunstancia que también hemos comprobado en nuestro estudio.

El deterioro cognitivo es un desafío a la capacidad de adherirse a los complejos regímenes de medicación, necesarios para tratar múltiples problemas médicos en adultos mayores. Existen pocos estudios identificados y limitan la evaluación de las barreras al tratamiento, como pueden ser el vivir solo, las dificultades para programar la administración de medicamentos, utilizar medicamentos potencialmente inapropiados o pacientes poco cooperativos<sup>28</sup>.

No hemos encontrado estudios que hagan referencia a los factores de riesgo de la interrupción o alteración de los tratamientos, pero debe considerarse como un nuevo elemento a tener en cuenta cuando existe significación estadística. Hay que señalar que este estudio también tiene sus limitaciones, la población limitada al núcleo rural en el que hemos analizado los parámetros estudiados y donde trabajamos como farmacéuticos, que aunque existan elementos no significativos en el estudio sí se ha podido establecer elementos de no adherencia a los tratamientos, y que en algunas situaciones quedarían en segundo plano en los programas de intervención. Los farmacéuticos que se dedican a la atención y orientación farmacéutica necesitan habilidades para optimizar el uso responsable de los medicamentos y aumentar la adherencia a los tratamientos prescritos<sup>29</sup>.

## CONCLUSIONES

Ninguna estrategia para mejorar la adherencia puede considerarse la mejor. Pero sí habrá que tener en cuenta que las intervenciones multifactoriales suelen ser más efectivas, siempre que se actúe de forma personalizada.

*Conflicto de Intereses: La autora manifiesta no tener conflicto de intereses ni fuentes de financiación alguna.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lam W Y, Fresco P. Medication adherence measures: An overview. *Biomed Res Int*. 2015. doi 10.1155/2015/217047.
2. Vrijens B, de Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demoraceau J, Rppar T, et al. A new Taxonomy for describing med defining adherence to medications. *Brt J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705.
3. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogelic C, Shrank WH, Broothart MA, et al. Primary medication non adherence analysis of 195.930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med*. 2010;25(4):284-290.
4. Solomon MD, Majumdar SR. Primary non-adherence of medication lifting the veil on prescription filling behaviors. *J Gen Intern Med*. 2010;25(4):280-281.
5. Zaugg V, Korb-Savoldelli V, Durieux P, Sabatier B. Providing physicians with feedback on medication adherence for people with chronic diseases taking long-term medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018,1:CD012042. doi:10.1002/14651858.
6. Wuyts J, Maesschalck J, De Wulf I, Foubert K, Boussery K, De Lepeleire J, et al. Studying the impact of a medication use evaluation for polymedicated older patients by the community pharmacist (Simenon) study protocol. *BMC Health Serv Res*. 2018,18(1):623. DOI 10.1186/s12913-018-3440-z.

7. Matsumura S, Watanabe K, Fukuhara S. The association between physician's affiliating and patients adherence to their antihypertensive medication and pharmaceutical knowledge. *J Gen Fam Med*. 2018;20(1):19-24.
8. National health expenditure data 2018. <https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/NationalHealthExpendData/NationalHealthAccountsHistorical.html>. Accessed march, 19-2018.
9. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A Systematic review of barriers to medications adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(1):11-23.
10. Stirratt MJ, Curtis JR, I Danila M, Hansen R, Miller MJ, Gakumo CA. Advancing the science and practice of medication adherence. *J Gen Intern Med*. 2018;33(2):216-222.
11. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc*. 2011;51(1):90-94.
12. Yap AF, Thirumoorthy T, Kwan YH. Systematic review of the barriers affecting medication adherence in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(10):1093-1101.
13. Athavale AS, Bentley JP, Banahan BF, McCaffrey DJ, Pace PF, Vorhies DW. Development of the scale of estimation and differentiation of medication adherence (MEDS). *Curr Med Res Opin*. 2018;14:1'20. doi 10.1018/0300 7995. 2018.1512478.
14. Torres-Robles A, Wiecek E, Tonin FS, Benrimoj SL, Fernandez Limos F, Garcia-Cardenas V. Comparison of interventions to improve long-term medication adherence across different clinical conditions: A systematic review with network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2018 dec 24;9:1454. doi:10.3389/fphar. 2018. 01454.
15. Hoopes M, Angier H, Raynor LA, Suchocki A, Muench J, Marino M, et al. Development of an algorithm to link electronic health record prescriptions with pharmacy dispense claims. *J Am Med Inform Assoc*. 2018;25(10):1322-1330.
16. Bulajeva A, Labberton L, Leikola S, Pohjanoksa M, Geurts M, de Gier J, et al. Medication review practices in European countries. *Res Soc Adm Pharm*. 2014;10(5):731-740.
17. Chritensen M, Lundh A. Medication review in hospitalized patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD008986. doi:10.1002/1465858.
18. Riordan DO, Walsh KA, Galvin R, Sinnott C, Kearney PM, Byrne S. The effect of pharmacist-led intervention on the prescription in older adults in primary care: a systematic review. *SAGE Open Med*. 2016;4(1):1-18.
19. Krska J, Katusiime B, Corlett S. Validation of an instrument to measure patients experiences of medicine use: the living with medicine questionnaire. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11(3):671-679.
20. Martin LR, Feig C, Maksoudian CR, Wysong K, Faasse K. A perspective on nonadherence to drug therapy: psychological barriers and strategies to overcome nonadherence. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12(4):1527-1535.
21. Rosenstock IM. Historical origins of the health belief model. *Sal Edc Monog*. 1974;2(4):328-335.
22. Horne R, Weinman J. Patients beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*. 1999;47(6):555-567.
23. Horne R, Chapman S, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the necessity-concerns framework. *PLoS One*. 2013;8(12):e80633.
24. Martin LR, Haskard-Zolnieriek KB, DiMatteo MR. Health behavior change and treatment adherence: Evidence - based Guidelines for improving health-care. New York: Oxford University Press. 2010, pag 16.
25. Institute of Medicine (US) Committee of Health Care in America. Crossing the quality chasm: A new health system for the 21 st century. Washington DC National Academy Press. 2001, pag 27.
26. van Mierlo T, Fournier R, Ingham M. Targeting medication non-adherence behavior in selected autoimmune diseases: a systematic approach to digital health program development. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129364.
27. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(7):527-539.
28. Campbell NL, Boustani MA, Skopelja EN, Gao S, Unverzagt FW, Murray MD. Medication adherence in older adults with cognitive impairments a systematic evidence-based review. *Soc J Geriatr Pharm*. 2012;10(3):165-177.
29. Laven A, Deters MA, Rose O, Schwender H, Smaranda A, Waltering L, et al. PharmAdhere: training German community pharmacists with objective structured clinical examinations. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1317-1327.