

# Incumplimiento, problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación: causas y resultados en el seguimiento farmacoterapéutico

*Non-adherence, drug-related problems and negative outcomes associated with medication: causes and outcomes in drug therapy follow-up*

GARCÍA-JIMÉNEZ E<sup>A</sup>, AMARILES P<sup>B</sup>, MACHUCA M<sup>C</sup>, PARRAS-MARTÍN M<sup>A</sup>, ESPEJO-GUERRERO J<sup>P</sup>, FAUS MJ<sup>E</sup>

a.- PhD, PharmD. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada (España).

b.- PhD, PharmD. Profesor de Farmacia Clínica y Farmacología de la Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Colombia. Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia (Colombia).

c.- PhD, PharmD. Farmacéutico comunitario. Grupo de Investigación en Farmacoterapia y Atención Farmacéutica de la Universidad de Sevilla (España).

d.- PhD, PharmD. Farmacéutico comunitario. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada (España).

e.- PhD, PharmD. Profesor Facultad de Farmacia, Universidad de Granada (España). Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada (España). Dirección: Campus de Cartuja S/N, Granada - España 18071. Teléfono 0034958-241931, Fax 0034958-241932.

## RESUMEN

**Antecedentes:** En Atención Farmacéutica, la falta de adherencia a la farmacoterapia es un tema controvertido, debido a que algunos investigadores consideran que la falta de adherencia es una causa: problema relacionado con medicamentos (PRM), mientras que otros la equiparan a un resultado en salud: resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Por tanto, desde la perspectiva del seguimiento farmacoterapéutico (SFT), es importante incorporar argumentos a este debate.

**Método:** Estudio observacional retrospectivo de las intervenciones sobre RNM debidos al incumplimiento enviadas por los farmacéuticos al Programa Dáder de SFT de la Universidad de Granada, durante el 1 de enero de 2000 y el 31 de julio de 2002.

**Resultados:** Durante el período de estudio se registraron 4.485 intervenciones en el Programa Dáder, de ellas 702 (15,6%) fueron debidas a incumplimiento terapéutico. La media (DE) del número de medicamentos identificados por RNM fue de 5,5 (3,2). Los problemas de salud crónicos se encontraron asociados a falta de adherencia; mientras que los problemas de salud agudos se asociaron a exceso de uso de medicamentos. En el contexto de las 3 actividades centrales del proceso de atención en salud (estructura, proceso y resultados clínicos), complementado con la práctica del SFT, se puede identificar y diferenciar los RNM (problemas con los resultados) de los PRM (problemas en el proceso de uso de los medicamentos que causan RNM, caso del incumplimiento terapéutico).

**Conclusión:** El incumplimiento terapéutico explica el 15,6% de los RNM. El SFT utilizando el método Dáder, permite identificar el incumplimiento como una causa de RNM.

**PALABRAS CLAVE:** Seguimiento Farmacoterapéutico. Resultado negativo asociado a la medicación. Problema relacionado con los medicamentos. Incumplimiento farmacoterapéutico. Intervención farmacéutica. Programa Dáder. Método Dáder.

## ABSTRACT

**Background:** non-adherence continues being an issue of discussion in Pharmaceutical Care, due to the fact that some researches consider non-adherence as a drug related problem (DRPs) and others ones as cause of Negative Outcomes Associated with Medication (NOMs). Thus, we believe that is import to add elements to this discussion, from the perspective of the pharmacotherapy follow-up (PTF).

**Method:** a cross sectional analysis of Pharmacist's interventions on NOMs associated to non-adherence recorded in the Dader Program of PTF of the University of Granada, from January 1st of 2000 to July 31st of 2002. Interventions were included.

**Results:** In total 4485 NOMs were recorded in the Dader program, from January 1st of 2000 to July 31st of 2002. Among this group, an association between the health problems and non-adherence was found in 702 (15.6%) NOMs. The mean (SD) number of prescriptions per identified NOM was of 5.5 (3.2). Chronic health problems were associated to lack of adherence, conversely the acute health problems were associated to excess of use of medication. If the 3 central activities in health assistance (structure, process and clinical outcomes), are complemented with the practice of the pharmacotherapy follow-up this allows the identification and differentiation among the NOMs (outcomes) and the DRPs (failure in the process of medication use that causes NOM, e.g., non-adherence).

**Conclusion:** In this study, non-adherence is associated with 15.6% of NOMs. In view of PTF using the Dader Method, non-adherence is an important cause of NOM.

**KEY WORDS:** Pharmacotherapy follow-up. Negative Outcomes Associated with Medication. Drug-related problem. Non-adherence. Pharmacist's intervention. Dader Program. Dader Method.

Fecha de recepción: 07-06-2008

Fecha aceptación: 07-07-2008

## INTRODUCCIÓN

La probabilidad de éxito de la farmacoterapia depende, entre otros aspectos, de la disponibilidad, accesibilidad y calidad de los medicamentos que se requieren, al igual que del desempeño adecuado del papel del prescriptor, farmacéutico, personal de enfermería y paciente. Para alcanzar los objetivos de la farmacoterapia es necesario que los pacientes utilicen los medicamentos en la forma y pauta definida por el médico. Además, ellos deben seguir las precauciones y las indicaciones dadas por el médico y farmacéutico, y lograr seguir la terapia no farmacológica acordada con el médico. En este sentido, la adherencia es el grado en el cual el comportamiento del paciente se ajusta a las medidas farmacológicas y no farmacológicas del tratamiento (plan alimentario, cambios en los hábitos y estilos de vida) acordadas con el prescriptor. En la práctica, por lo general el incumplimiento se refiere al nivel de participación alcanzado en la utilización del tratamiento farmacológico acordado previamente (adherencia a la medicación)<sup>1,2</sup>. Por el contrario, la no adherencia se considera el principal motivo de fracaso farmacológico, especialmente en las enfermedades crónicas<sup>3</sup>, lo que se relacionado con resultados clínicos negativos en la salud de los pacientes<sup>4,5,6</sup>, e incluso la muerte (como puede pasar en el abandono del tratamiento antipsicó-

## INTRODUCTION

The probability of success of pharmacotherapy depends, among other aspects, on the availability, accessibility, and quality of the medications that are needed, and on the appropriate therapeutic processing by physician, pharmacist, and nurse (inpatients) or patient (outpatients). To achieve desired pharmacotherapy goals is it necessary that patients use the medication in the way and the schedule defined by the physician. They also must observe the precautions and the indications given by the physicians and pharmacists and accomplish or follow the non-pharmacology therapy in agreement with the physician. In this context, the adherence is the degree in which the behavior of the patient follows the pharmacology and non-pharmacology treatment (food plan, changes in lifestyles and habits) agreed with the physician. In the practice, usually it refers to the level of participation achieved in a medication schedule once the patient has agreed to the regimen (medication adherence)<sup>1,2</sup>. Conversely, non-adherence is considered the main reason for pharmacotherapy failure, specially in chronic diseases<sup>3</sup>, which are related to negative clinical outcomes in the health of the patients,<sup>4-6</sup> and even in the events of death (e.g., with non-adherence to psychotic treatment)<sup>7</sup>. The lack of adherence increases the utilization of services and the costs of the health

tico)<sup>7</sup>. Además, la falta de adherencia aumenta la utilización de los servicios y los costes de la atención sanitaria<sup>8,9</sup>, motivos por los que la no-adherencia podría ser considerada como un problema de salud pública.

En el ámbito de la atención ambulatoria, en la mayoría de las situaciones, el contacto final del paciente es con el farmacéutico, de ahí el papel y la responsabilidad de este profesional con el proceso de utilización y resultados de los medicamentos. El farmacéutico debe proveer la información y educación necesaria y realizar el seguimiento de los resultados clínicos alcanzados con la farmacoterapia. En este sentido, organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud<sup>10</sup>, y sociedades científicas, como la Sociedad Americana de Farmacia Hospitalaria<sup>11</sup>, destacan el papel del farmacéutico en el seguimiento y en el control de la farmacoterapia del paciente. Esto puede lograrse mejorando la adherencia a la medicación,<sup>12</sup> actuando de forma coordinada y conjunta con otros profesionales de la salud<sup>13,14</sup>. Por su parte, el seguimiento farmacoterapéutico (SFT) implica identificar, resolver y prevenir resultados negativos asociados a la medicación (RNM)<sup>11</sup>. La identificación de RNM requiere del análisis de la necesidad de medicación en el paciente, y de la evaluación de la efectividad y seguridad de la farmacoterapia. En el Tercer Consenso de Granada<sup>15</sup> los PRM se reconocen como causas de los problemas de salud derivados de la farmacoterapia (RNM), los cuales se agrupan en tres categorías:

**Dominio de necesidad:** el paciente sufre un problema de salud:

- asociados a no recibir la medicación que él / ella necesita.
- asociado a la recepción de un medicamento que él / ella no necesita.

**Dominio de efectividad:** el paciente sufre un problema de salud:

- asociado a una ineffectividad no cuantitativa de los medicamentos.
- asociado a una ineffectividad cuantitativa de los medicamentos.

**Dominio de seguridad:** el paciente sufre un problema de salud:

- asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
- asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

assistance<sup>8,9</sup>, therefore non-adherence could be recognized as a public health problem.

In outpatient care, pharmacists, most often, are the professionals who have the final communication with patients; consequently, they have an opportunity to encourage and support the use and outcomes of the medications. Pharmacists must provide the necessary information, education and follow-up for the desired pharmacotherapy goals. Accordingly, international organizations, such as the World Health Organization<sup>10</sup>, and scientific societies, such as the American Society of Hospital Pharmacy<sup>11</sup>, must state the role of the pharmacists in the follow-up and in the control of the patient's pharmacotherapy. This may be achieved by improving the adherence to medication<sup>12</sup> and coordinating with others health professionals<sup>13,14</sup>.

Pharmacotherapy follow-up (PTF) involves identifying, resolving, and preventing negative outcomes associated with medication (NOMs).<sup>11</sup> The identification of the NOMs requires the analysis of the patient's medication needs, and the assessment of effectiveness or safety of drug therapy. In the Third Consensus of Granada<sup>15</sup> DRP are recognized as causes of health problems derived from pharmacotherapy (NOM) which are grouped in three domains:

**Domain of necessity:** the patient suffers from a health problem:

- associated with not receiving the medication that he/she needs.
- associated with receiving a medication that he/she does not need.

**Domain of effectiveness:** the patient suffers from a health problem:

- associated with a non-quantitative ineffectiveness of the medication.
- associated with quantitative ineffectiveness of the medication.

**Domain of safety:** the patient suffers from a health problem:

- associated with a non-quantitative safety problem of a medication.
- associated with quantitative safety problem of a medication.

The Dader Method<sup>16,17</sup> for PTF has been designed and developed by the Research Group on Pharmaceutical Care of the University of Granada since 1999, and is currently being used in

El Método Dáder<sup>16,17</sup> de SFT ha sido diseñado y desarrollado por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada desde 1999, y actualmente está siendo utilizado en diferentes países, por cientos de farmacéuticos para el seguimiento de miles de pacientes<sup>18,19</sup>. Este método se convierte en una herramienta útil para que el farmacéutico realice y cumpla con los objetivos del SFT de pacientes<sup>20,21</sup>. Por otra parte, en el Programa Dáder se registran las intervenciones realizadas por farmacéuticos que están utilizando el Método Dáder en España y en otros países<sup>22</sup>.

Desde la perspectiva del paradigma de Donabedian<sup>23</sup>, la evaluación de la calidad de las actividades de atención en salud se agrupan en 3 actividades centrales: estructura, proceso y resultados. En el contexto de este enfoque, la no adherencia, automedicación, las interacciones medicamentosas y la duplicidad terapéutica son variables del proceso, y se convierten en causas prevenibles de RNM. En el momento, la no-adherencia continua en debate, debido a que algunos investigadores consideran el incumplimiento como un resultado clínico y no como una posible causa del mismo<sup>24,25</sup>. En este sentido, es necesario aportar argumentos prácticos que soporten el acuerdo acordado en este tema en España<sup>26</sup>. Por ello, el objetivo de este estudio es aportar elementos a este debate, desde la perspectiva del SFT, mediante el análisis de las intervenciones enviadas a Programa Dáder de los RNM asociados a falta de adherencia terapéutica.

## MÉTODOS

### *Tipo de estudio*

Estudio observacional retrospectivo del análisis de las intervenciones farmacéuticas enviadas y registradas en el Programa Dáder de SFT de la Universidad de Granada, para resolver los RNM identificados en farmacias comunitarias de España, entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de julio de 2002. Se incluyeron las intervenciones del farmacéutico sobre RNM asociados al incumplimiento, y se excluyeron aquellas intervenciones del farmacéutico con errores o información discordante en el proceso de registro del paciente.

different countries, by hundreds of pharmacists to follow-up thousands of patients<sup>18,19</sup>. This method turns into a useful tool so that the pharmacist carries out and arrives at the objective of this activity<sup>20,21</sup>. Furthermore, the Dader Program recorded the interventions of the pharmacists who are using the Dader Method in Spain and other countries<sup>22</sup>.

From the perspective of Donabedian's paradigm<sup>23</sup>, the assessment of the quality of the health assistance activities is grouped in 3 central activities: structure, process, and clinical outcomes. In this context, non-adherence, self-medication, drug interactions, and duplicity of treatment are variables of the process, and turn into preventable causes of NOMs. In the state of affairs of non-adherence continue the discussion, due to some researchers consider non-adherence as a clinical outcome and not as a possible cause of a NOM<sup>24,25</sup>. Furthermore, it is necessary to provide practical arguments to support the agreement achieved on this subject in Spain<sup>26</sup>. Moreover, the aim of this study was to add elements to this discussion, from the perspective of the pharmacotherapy follow-up, by the analysis of the interventions sent to Dader Program on NOMs related to non-adherence.

## METHODS

### *Type of study*

Cross sectional analysis of pharmacist's interventions sent and recorded in the Dader Program of pharmacotherapy follow-up of the University of Granada, to solve identified NOMs in community pharmacies of Spain, from 1 January of 2000 to 31 July of 2002. Pharmacist's interventions on NOMs associated to non-adherence were included. Whereas, pharmacist's interventions with errors or discordant information in the recording process regarding the patient were excluded.

### *Dader Method<sup>16-18,20-21</sup>*

Filling out the first "assessment form", identifying any possible NOMs, intervening and solving the NOMs, and filling out the new assessment form are the four central stages of the Dader Method.



*Método Dáder*<sup>16,17,18,20,21.</sup>

Las fases centrales del Método Dáder son la elaboración del primer estado de situación del paciente, la evaluación e identificación de sospechas de RNM, la intervención para resolver los RNM y el nuevo estado de situación del paciente resultante de dichas intervenciones.

1. Completar el primer “estado de situación”<sup>26</sup>. La información necesaria proviene de una entrevista concertada con el paciente, a la que debe acudir con sus medicamentos y la información que conozca o tenga sobre sus problemas de salud. En el estado de situación deben quedar registrados los problemas de salud (fecha de inicio, si está controlado o no y si le preocupa o no al paciente). Igualmente, en la misma línea en la que se describe el problema de salud, se deben registrar los medicamentos (inicio de su utilización, principios activos que componen el medicamento o la estrategia terapéutica, pauta posológica del medicamento, y adherencia, comparando la pauta prescrita con la utilizada por el paciente). La clave de la construcción del estado de situación es establecer una adecuada y correcta relación entre problemas de salud y medicamentos. En este sentido, la elaboración del estado de situación y la evaluación sistemática para identificar las sospechas de RNM son fundamentales en el Método Dáder<sup>20</sup>.

2. Evaluar e identificar las sospechas de RNM. El cumplimiento de esta fase requiere de la revisión y documentación bibliográfica previa de los aspectos claves sobre problemas de salud y medicamentos utilizados por el paciente. Con la información recogida y analizada, se procede a identificar los posibles (sospechas) RNM, de acuerdo a la sistemática propuesta por Fernández-Llimos y colaboradores<sup>20</sup>, que pueda presentar el paciente.

3. Los farmacéuticos intervienen para resolver los RNM. Tras la identificación de un RNM, el farmacéutico debe elaborar un plan de acción para resolverlo. La intervención farmacéutica (una por cada RNM) se realiza buscando resolver un determinado RNM con base a una alternativa elegida. El formato diseñado en el Método Dáder para la intervención (“formato de intervención”) contiene las siguientes secciones: Fecha de la intervención, tipo de RNM (clasificados de acuerdo al Tercer Consenso de Granada), medicamento implicado en el RNM, descripción y causa del RNM, las

1. Filling out the first “assessment form”: The necessary information is obtained from the patient by carrying out an interview, which the patient is requested to bring all of the medicines that he/she is using. On the assessment form, the health problems (date of diagnosis, its control or lack of control) should be recorded. Similarly, on the same row in which the health problem is described, data concerning the medicines used (date of initiation, active ingredient/drug composition, dosage schedule, and non-adherence, by comparing the prescribed schedule with the patient used schedule) should be gathered. The key element of the assessment form is the paring-off of the health problems with their pharmacotherapy used. So, the step of filling out the assessment form and the systematic assessment to identify possible NOMs are the core to the Dáder Method<sup>20</sup>.

2. Assessment and identification of suspected NOMs. Previously, pharmacists would carry out a literature review of the key aspects concerning the health problems and medicines used by the patient. The information obtained is used to identify suspected NOMs that the patient could be present in accordance with the system proposed by Fernández-Llimos et al<sup>20</sup>.

3. Pharmacists’ intervention to solve NOMs. After identifying a NOM, pharmacists should draw up an action plan to resolve the NOMs. Pharmacist’s intervention (one intervention for each NOM) is to be carried out as a means of trying to solve an identified NOM on the basis of the alternative chosen. The design for documentation of the Dáder Method (“intervention form”) contains the following sections: Date for carrying out intervention, NOMs type (classified in accordance with the classification established by the Third Consensus of Granada), the medicine(s) involved in each case, description and cause of the NOMs, intended action to solve the NOM, and the communication used.

4. New assessment form. The conclusion of an intervention process will produce a change in the patient’s assessment form (new assessment form). Depending on whether a NOM still exists or not, the action plan will be carried out. Modifications of the plan will have to be made in cases where no positive clinical outcome in the patient is being achieved. In cases where a need for intervention continues to exist, a monitoring plan should be carried out, with appropriate monitoring of the patient’s problems.

acciones destinadas a resolver el RNM y la vía de comunicación empleada para resolverlo.

4. Nuevo Estado de situación. El resultado final de la intervención se traduce en un cambio en la farmacoterapia y problemas de salud del paciente (nuevo estado de situación). En función de que continúen existiendo RNM ó no, se continuará el plan de actuación. El plan de actuación debe modificarse en los casos en los que no se este alcanzando el resultado positivo deseado. En aquellos casos en los que exista necesidad de seguir interviniendo, se debe realizar un plan de seguimiento, con la monitorización adecuada de los problemas de salud del paciente.

#### *Comunicación y registro de las intervenciones enviadas al Programa Dáder*

La intervención del farmacéutico finaliza una vez que se hayan logrado los resultados de la estrategia utilizada y dentro de un plazo de tiempo establecido. El grado de aceptación de la intervención propuesta por el farmacéutico, así como si se resolvió o no el problema de salud, se registra en la "hoja de intervención", con una breve descripción de lo que ocurrió después de resolver o no resolver los RNM. A continuación, los farmacéuticos inscritos en el programa Dáder enviaban la "hoja de intervención", mediante correo ordinario, correo electrónico o fax. Posteriormente, las intervenciones son procesadas y analizadas por un farmacéutico del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica en la Universidad de Granada, utilizando un programa informático desarrollado para tal fin.

#### *Codificación de los medicamentos utilizados por los pacientes y el problema de salud asociado a RNM*

Los fármacos utilizados por los pacientes se agruparon en 14 grupos terapéuticos definidos por la clasificación anatómica, terapéutica y química (Clasificación ATC)<sup>27</sup>. Además, el problema de salud fue clasificado como agudo (problemas de salud que se presentaron en el paciente y que tienen un corto o breve período de evolución, como es por ejemplo la fiebre) o crónico (problemas de salud con un largo período de evolución, como por ejemplo una hipertensión o diabetes).

#### *Communication and record of the interventions to the Dader Program*

The pharmacist's intervention stage will have been completed once the results of the strategy used have been achieved within the agreed time scale. The degree of acceptance of the intervention and whether or not the health problem had been resolved is recorded in the "intervention form", with a brief description of what happened after solving or not solving the NOMs. Then, the pharmacists registered to the Dader Program send the "intervention form", using regular mail, e-mail or fax. Then, the interventions are processed and analyzed by a pharmacist of the Research Group on Pharmaceutical Care at the University of Granada, using a computer program developed for such purpose.

#### *Codification of the medicines used by the patients and the health problem associated to NOMs*

Drugs used by patients were grouped in 14 therapeutic groups defined by the Anatomical, Therapeutic and Chemical Classification (ATC Classification)<sup>27</sup>. In addition, the health problem was classified as acute (health problems that were caused in the patient and they had a short or brief period of evolution, e.g., fever) or chronic (health problems with a long period of evolution, e.g., hypertension or diabetes).

#### *Processing and statistical analysis of the information*

Pharmaceutical interventions to resolve NOMs associated with non-adherence were tabulated, and statistical analysis was performed using SPSS version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Data is presented as a mean (SD) or as a percentage. The Chi square test was used to compare proportions, including odds ratios (ORs) with corresponding 95% confidence intervals (95% CI). Comparisons were analyzed using a 2-tailed test.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### *Procesamiento y análisis estadístico de la información*

Las intervenciones farmacéuticas para resolver los RNM relacionados con la falta de adherencia farmacoterapéutica se tabularon en una nueva base de datos, y se procedió al análisis estadístico utilizando el programa SPSS versión 11,5 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Los datos se presentan como media (desviación estándar) o como porcentaje. El test de Chi cuadrado fue utilizado para comparar proporciones, incluyendo la odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). Las comparaciones se realizaron utilizando 2 colas. Valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## RESULTADOS

Entre el 1 enero de 2000 y el 31 de julio de 2002, se registraron en la base de datos del Programa Dáder 4485 intervenciones farmacéuticas. Entre ellas, 702 (15,6%) presentaban una relación entre problemas de salud y falta de adherencia del paciente al tratamiento farmacológico. De este grupo, se excluyeron 42, debido a la falta de información, motivo por el cual el análisis final se realizó sobre 660 intervenciones. Las intervenciones se hicieron sobre RNM detectados en 496 pacientes en programas de seguimiento farmacoterapéutico de 153 farmacias en 26 provincias españolas.

La distribución de los 660 RNM, de acuerdo con el Tercer Consenso de Granada<sup>15</sup> fue la siguiente: RNM asociados a no recibir un medicamento que el paciente necesita, 196 (29,7%); RNM asociados con la utilización de un medicamento que el paciente no necesita, 24 (3,6 %); RNM asociados a una inefectividad cuantitativa de la medicación, 407 (61,7%); RNM asociados a una inseguridad cuantitativa, 33 (5,0%). La distribución de los problemas de salud relacionados, de acuerdo con la codificación propuesta fue: crónicos, 394 (57,9%); agudos, 251 (38%) y sin clasificar, 15 (2,3%). Los RNM asociados a no recibir una medicación que necesita el paciente y a una inefectividad cuantitativa (problemas de salud causados por incumplimiento por defecto de la medicación) fueron más frecuentes en problemas de salud crónicos que en los problemas de salud agudos, OR: 13,03 (IC95%: 4,8 - 38,5)  $p < 0,0001$  (Tabla 1).

## RESULTS

From January 1st 2000 to July 31st 2002, 4485 pharmacist's interventions were recorded in the database of the Dader Program. Among this group, an association between the health problems and non-adherence was found in 702 (15.6%) NOMs. Forty-two interventions from this group were excluded, due to the lack of information, so the analysis was on 660 pharmacist's interventions. The interventions were done on detected NOMs in 496 patients in programs of PTF in 153 pharmacies of 26 Spanish provinces.

The distribution of 660 NOMs, according to Third Consensus of Granada was: NOMs associated with not receiving a medication that he/she needs, 196 (29.7%), NOMs associated with receiving a medication that he/she does not need, 24 (3.6%), NOMs associated with quantitative ineffectiveness of the medication, 407 (61.7%), and NOMs associated with quantitative safety, 33 (5.0 %). The distribution of the related health problems, according to the proposed codification was: chronic, 394 (59.7%) and acute, 251 (38.0%). Fifteen (2.3%) could be not classified. NOMs associated with not receiving the medication that he needs and associated with quantitative ineffectiveness (health problems for non-adherence because of default) are more frequent in the chronic health problems than in the acute health problems, OR 13.03 (4.8-38.5)  $p < 0.0001$  (Table 1).

**TABLA 1.** Relación entre el tipo de incumplimiento y el RNM asociado a la característica del problema de salud.

**TABLE 1.** Relationship between the Type of non-compliance and of NOM with the characteristic of the health problem.

		Tipo de incumplimiento y (clase de Resultado Negativo asociado a la medicación) <i>Type of non-compliance and (kind of Negative Outcomes Associated with Medication)</i>		Total
		Incumplimiento como resultado de falta (necesidad de tratar un problema de salud e inefectividad cuantitativa) <i>Non-compliance as a result of default (untreated health problem and quantitative ineffectiveness)</i>	Incumplimiento como resultado de exceso (efecto innecesario o un medicamento innecesario e inseguridad cuantitativa) <i>Non-compliance as a result of excess (undesired effects of an unnecessary drug and Quantitative unsafe)</i>	
Tipo de problema de salud <i>Type of health problem</i>	Crónico <i>Chronic</i>	n = 389 (60,3%)	n = 5 (0,8%)	n = 394 (61,1%)
	Agudo <i>Acute</i>	n = 215 (3,3%)	n = 36 (5,6%)	n = 251 (38,9%)
Total		604 (93,6)	41 (6,4%)	645 (100,0%)

La distribución de los medicamentos implicados en los 660 RNM, según los grupos de la clasificación ATC<sup>27</sup>, fue: A: 126 (19,1%), B: 21 (3,2%), C: 250 (37,8%), D: 7 (1,1%), G: 25 (3,8%), H: 5 (0,8%), J: 6 (0,9%), L: 1 (0,1%), H: 64 (9,7%), N: 108 (16,4%), P: 1 (0,1%), R: 30 (4,5%), S: 11 (1,7%), V: 6 (0,8%). En los 496 pacientes en los que se presentaron los 660 RNM, la media (DE) de medicamentos utilizados fue 5,5 (3,2), rango entre 0 y 21). En 561 casos (83,5%) los RNM se identificaron en pacientes que utilizaban 3 o más medicamentos.

La vía de comunicación utilizada por el farmacéutico para resolver los RNM fue: verbal farmacéutico - paciente, 524 (79,4%); escrita farmacéutico - paciente, 33 (5,0%); verbal farmacéutico - paciente - médico, 68 (10,3%); y escrita farmacéutico - paciente - médico, 35 (5,3%). De los 660 RNM identificados e intervenidos se resolvieron 513 (77,8%). La probabilidad de que el RNM se resolviera estuvo asociado con la aceptación de la intervención farmacéutica, OR: 68,7 (IC = 30,4-161,1), p <0,0001 (Tabla 2).

The distribution of the medicines involved in 660 NOMs, according to the groups of the ATC classification,<sup>27</sup> was: A: 126 (19.1 %), B: 21 (3.2 %), C: 250 (37.8 %), D: 7 (1.1 %), G: 25 (3.8 %), H: 5 (0.8 %), J: 6 (0.9 %), L: 1 (0.1 %), M: 64 (9.7 %), N: 108 (16.4 %), P: 1 (0.1 %), R: 30 (4.5 %), S: 11 (1.7 %), V: 6 (0.8 %). The mean number of prescriptions per NOM identified was of 5.5 (SD:3.2, range between 0 and 21). In 561 (83.5%) identified NOMs the patients used 3 or more medicines.

The method of communication used by the pharmacist to resolve the NOMs was: verbal pharmacist - patient, 524 (79.4%), written pharmacist - patient, 33 (5.0%), verbal pharmacist - patient - physician, 68 (10.3%) and written pharmacist - patient - physician, 35 (5.3%). After the 660 pharmacists' interventions, 513 identified NOMs (77.8 %) were resolved. The probability of resolving the NOMs was associated with the acceptance of the pharmacist's intervention, OR 68.7 (CI = 30.4-161.1), p <0.0001 (Table 2).



**TABLA 2.** Posible asociación entre la aceptación de la intervención y la resolución del problema de salud.  
**TABLE 2.** Possible association between the acceptance of the intervention and the resolution of the health problem.

		Resolución del problema de salud <i>Resolution of the health problem</i>		Total
		Sí (ausencia) <i>YES (absence)</i>	No (presencia) <i>NO (presence)</i>	
Aceptación de la intervención farmacéutica <i>Acceptance of the pharmacist's intervention</i>	Sí <i>Yes</i>	n = 506 (76,6%)	n = 70 (10,6%)	n = 576 (87,2%)
	No	n = 8 (1,2%)	n = 76 (11,6%)	
Total		514 (77,8%)	146 (22,2)	660 (100,0%)

## DISCUSIÓN

En este estudio, de las 4.485 intervenciones realizadas por farmacéuticos que realizan seguimiento farmacoterapéutico en España, 702 (15,6%), se relacionaron con la falta de adherencia al tratamiento. Lo que muestra que el incumplimiento sólo explica un 16% de las causas de RNM y, por tanto, existe la necesidad de estructurar y desarrollar métodos que permita identificar y prevenir en forma integral todas las posibles causas prevenibles de RNM, pues lograr que el paciente siga las recomendaciones farmacológicas acordadas con el médico contribuiría sólo a un 16 % de los RNM.

En el marco del Consenso de Granada sobre PRM y RNM<sup>15</sup>, el incumplimiento en los términos en los que se aborda habitualmente (incumplimiento por defecto, bien sea total o parcial) explica el 91,4% (603 de 660) de los RNM relacionados o causados por este problema de uso. En este sentido, la falta de adherencia total al tratamiento (incumplimiento total) es responsable de 196 problemas de salud asociados a no recibir la medicación que el paciente necesita; mientras que el incumplimiento parcial es responsable de 407 problemas de salud asociados a la ineffectividad cuantitativa de la medicación. Sin embargo, para explicar los otros 57 (8,6%) problemas de salud atribuidos a la falta de adherencia, es necesario explorar otras variantes de presentación del incumplimiento, como podría ser el exceso de adherencia (hipercumplimiento). De

## DISCUSSION

In this study, in a total of 4485 pharmacists' interventions of Spain realized on the same number of NOMs, 702 (15.6%) were related to non-adherence. Furthermore non-adherence only explains the 16% of the causes of NOMs and, therefore, it needs to assemble and develop methods that allow to identify and to prevent in an integral way all the possible avoidable existing causes. This is to achieve patient's adherence to the pharmacological recommendations, accorded with the physician, what would contribute only in a 16% to the solution of the problem.

In the frame of the Consensus of Granada on DRP and NOM<sup>15</sup>, the non-adherence in the terms in who are approached habitually (non-adherence for fault, whether is total or partial) explains the 91.4% (603 of 660) of the NOMs related to non-adherence. So, the lack of total adherence to the treatment (total non-adherence) is responsible of 196 health problems associated to not receiving the medication that patient needs, whereas the partial non-adherence is responsible of 407 health problems associated to quantitative ineffectiveness of the medication. Nevertheless, in order to explain the others 57 (8.6%) health problems attributed to non-adherence is necessary to explore other variants of presentation of the non-adherence as could be excess of adherence. Thus, the fact that the patient uses more quantity (dose) of the medicine indicated by the physician could be associated to 33 quantitative NOM of

este modo, el hecho de que el paciente utilice más cantidad (dosis) del medicamento indicado por el médico puede causar 33 asociados a inseguridad cuantitativa. Si el paciente usa un medicamento que no necesita (por la continuación del uso de un medicamento suspendido o por más tiempo del indicado) puede causar 24 RNM asociados a recibir un medicamento que el paciente no necesita.

Desde el enfoque de procesos y resultados<sup>23</sup>, complementado con la práctica del SFT de pacientes, los problemas de adherencia por sí solo no pueden ser considerados como RNM. Esto no significa que el incumplimiento no sea un problema importante, debido a que se convierte en una causa evitable de un 16% de los diferentes tipos de RNM definidos en el Tercer Consenso de Granada, generando consecuencias negativas para la salud de los pacientes<sup>4,5,6,7</sup>, costes adicionales para el sistema sanitario<sup>8,9</sup>.

Según el tipo de problema de salud, los resultados de algunos estudios muestran que la falta de adherencia es más frecuente en pacientes con enfermedades crónicas y sin síntomas que en pacientes con afecciones agudas. En el mismo sentido, en este estudio observa que 394 (59,7%) de los RNM se presentan en problemas de salud crónicos. Además, los RNM asociados a no recibir la medicación que necesita o los asociados a ineffectividad cuantitativa (problemas de salud por falta de adherencia por defecto) fueron más frecuentes en los problemas de salud crónicos, OR 13,03 (IC95%: 4,8-38,5)  $p < 0,0001$  (tabla 2). Esta consideración podría ser complementada con el hecho de que entre los 660 RNM atribuidos a la falta de adherencia, 548 (83,0%) se deban a medicamentos de los grupos terapéuticos de la clasificación ATC utilizada principalmente, en las enfermedades crónicas, tales como C (sistema cardiovascular), A (aparato digestivo y el metabolismo), N (sistema nervioso) y la M (sistema músculo - esquelético)<sup>27</sup>.

De la misma manera, los RNM asociados a recibir un medicamento que no necesita o los asociados a inseguridad cuantitativa de un medicamento (problema de salud causado por incumplimiento por exceso) son más frecuentes en los problemas agudos (situaciones en las que el paciente trata de aliviar rápidamente los síntomas). Esta información coincide con otras investigaciones previas<sup>28</sup> y permiten sugerir que los pacientes presentan una mayor adherencia

safety. If the patient uses a medicine that she/he does not need (because of the continuation of the use of a suspended medicine or longer than the indicated time), this could associated to 24 receiving a medicine that she/he does not need.

From the approach of processes and outcomes<sup>23</sup>, complemented with the practical contributions from the pharmacotherapy follow-up of patients, the non-adherence by itself does not allow to be considered negative clinical outcomes. This does not mean that it is not an important problem, due to the fact that they turn into the preventable cause of the 16% of different types of NOMs contemplated in the classification of the Granada consensus third<sup>15</sup> and that causes negative consequences for the health of the patients<sup>4-7</sup> and in the costs in health.<sup>8,9</sup>

Related to the type of health problems, the results of some studies show that non-adherence is most frequent in patients with chronic and asymptomatic diseases versus patients with acute affections. In the same way, this study observed that 394 (59.7%) of the identified NOMs appear in chronic health problems. Additionally, NOMs associated to not receiving the medication that he needs and associated to quantitative safety problem of a medicine (health problems for non-adherence because of default) were more frequent in the chronic health problems. This consideration might be complemented by the fact that among 660 NOMs attributed to non-adherence, 548 (83.0 %) belong to medicines of the therapeutic groups of the ATC classification used principally, in chronic diseases, such as C (cardiovascular system), A (digestive system and metabolism), N (nervous system) and the M (muscle - skeletal system)<sup>27</sup>.

In the same way, the NOMs associated to receiving a medicine that he does not need and associated to quantitative safety problem of a medicine (health problem for non-adherence for excess) are more frequent in acute problems (situations in which the patient tries to relieve rapidly the symptoms). This information agrees with previous findings<sup>28</sup> and they allow us to suggest that the patients present a greater adherence to the pharmacological treatment when they present acute health problems, which can also lead to an increased use in dose or time of the medicines.

In this study the use of 3 or more prescriptions by the patient was related to 561 (83.5%) cases

al tratamiento farmacológico cuando presentan problemas de salud agudos, que incluso puede llevar a un mayor uso en dosis o tiempo de los medicamentos.

En este estudio, la utilización de 3 o más medicamentos por el paciente se relacionó con 561 (83,5%) casos de incumplimiento. Del mismo modo, algunos estudios han demostrado que el número de medicamentos que los pacientes toman influye directamente en el grado de adherencia al tratamiento farmacológico<sup>29,30</sup>, encontrándose un mayor grado de adherencia cuando se utilizan esquemas terapéuticos con un número menor de medicamentos, o de menos administraciones al día<sup>31,32</sup>. Por ello, se debe buscar utilizar esquemas de pocos medicamentos, cuya frecuencia de administración sea lo más espaciada posible, idealmente cada 24 horas, lo que se puede ver reflejado en mejores resultados clínicos para el paciente y en una mejor relación coste / efectividad de la utilización de los medicamentos<sup>33</sup>.

En 557 (84,4%) de los RNM asociados al incumplimiento, la comunicación directa con el paciente es la forma utilizada por el farmacéutico para resolverlos, debido a una situación común que puede ser manejado por la farmacia comunitaria<sup>14</sup>. La comunicación con el médico sólo es necesaria en el 15,6% de los casos. Además, al analizar la efectividad de la intervención del farmacéutico para solucionar el RNM, se encuentra que existe un aumento de la probabilidad de solución del mismo si se acepta la intervención farmacéutica, OR 68,7 (IC = 30,4-161,1),  $p < 0,0001$  (Tabla 2).

Los problemas de adherencia son un problema importante de causas de RNM, los cuales, en su mayoría pueden ser identificados, prevenidos y resueltos por el farmacéutico directamente con el paciente en la farmacia comunitaria, siendo por tanto una oportunidad y responsabilidad del farmacéutico para cubrir esta necesidad social de contribuir a la obtención de los mejores resultados en salud con la utilización de los medicamentos y, con ello, a un uso más eficiente de los recursos en salud.

#### *Limitaciones del estudio*

Las diferentes limitaciones que ha presentado este estudio, hace que los resultados deban interpretarse con cautela. En primer lugar, el

of non- adherence. Similarly, some studies have demonstrated that the number of medicines that patients take influences directly the degree of adherence to the pharmacological treatment<sup>29,30</sup>, being a high degree of adherence when therapeutic schemes used with less number of medicines or administrations per day<sup>31,32</sup>. For this reason, it is necessary to seek to use schemes of few medicines, where frequency of administration is widely spaced, ideally every 24 hours, which can be seen reflected in better clinical outcomes for the patient and in a better relation cost /efficiency of the use of medicines.<sup>33</sup>

In 557 (84.4%) of NOMs associated to non-adherence the direct communication patient-pharmacist was the way used by the pharmacist to resolved the NOM, due to a common situation that can be handled in the community pharmacy<sup>14</sup>. The communication with the physician only is necessary in 15.6 % of the cases. Additionally, the probability of solving the NOMs is associated to accepting of intervention of the pharmacist is accepted, OR 68.7 (CI = 30.4-161.1),  $p < 0.0001$  (Table 2). The problems of adherence are an important problem of causes of NOM, which, mainly can be detected, prevented and solved by the community pharmacist by directly intervention to patient. Consequently, this is the opportunity and responsibility of the pharmacist to cover this social need and to contribute to the obtaining of the best results in health with the use of the medicines, associated to a more efficient use of the health resources.

#### *Study Limitations*

Because this study had several limitations, the results must be interpreted with caution.

First, because the non-adherence was established asking to patient and comparing the prescribed schedule with the patient used schedule, but not was assessed using others methods, e.g., comparing the dispensing date and the theoretical end of the prior dispensing, or using validate test as Morinsky-Green and Levinsky. Second, some recall bias may exist due to the results of the interventions were interpreted by the pharmacist who realized the pharmacotherapy follow-up (the interventions were recorded exactly as the pharmacists send them to the Dader Program). Finally, because this was a cross

incumplimiento fue establecido según la información aportada por los pacientes y comparada con la pauta prescrita, pero no se evaluó con otros métodos, como por ejemplo, comparando la dispensación y la fecha teórica final antes de la dispensación, o con métodos validados como el de Morinsky-Green y Levinsky. En segundo lugar, pueden existir algunos sesgos debido a que los resultados de las intervenciones fueron interpretadas por el farmacéutico según la farmacoterapia de seguimiento (las intervenciones se registraron exactamente como habían sido enviadas por los farmacéuticos al Programa Dáder). Por último, al tratarse de un estudio observacional no se puede establecer causalidad.

### CONCLUSIONES

La agrupación de las actividades de atención en salud en 3 actividades centrales: estructura, proceso y resultados, complementada con la práctica del SFT permite una mayor claridad en la identificación y diferenciación entre los RNM (problemas de resultados) y PRM (causas, fallos en el proceso de uso de los medicamentos), como es el caso de los problemas de adherencia, los cuales por si solos no se presentan como un problema de salud, sino que se convierten en una causa de diferentes resultados clínicos negativos.

El incumplimiento es más frecuente en los pacientes que tienen problemas de salud crónicos o quienes utilizan 3 o más medicamentos. La falta de adherencia es más frecuente en el caso de problemas de salud crónicos, mientras que en los agudos, es más frecuente el "exceso de adherencia".

### AGRADECIMIENTOS

El Programa Dáder de la Universidad de Granada ha contado con el apoyo financiero desde el año 2000 de Merck Sharp & Dohme SA (Madrid - España).

sectional analysis, causal association could not be established.

### CONCLUSIONS

If the 3 central activities in health assistance (structure, process and clinical outcomes), are complemented with the practice of the pharmacotherapy follow-up this allows the identification and differentiation among the NOMs (Negative Outcomes Associated with Medication) and the causes (problems during the process of drug use). Furthermore, non-adherence does not appear as a health problem but it is associated to different NOMs.

Non-adherence is more frequent in patients with current chronic health problems or those who are using 3 or more medicines. The lack of adherence is more frequent in the case of chronic health problems; whereas in the acute ones the "excess of adherence" is more frequent.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The Dader Program at the University of Granada has been supported since 2000 by a grant from Merck Sharp & Dohme SA (Madrid - Spain).

## BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Düsing R, Lottermoser K, Mengden T. Compliance with drug therapy- new answers to old question. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1317-1321.
2. Balkrishnan R. The Importance of Medication Adherence in Improving Chronic-Disease Related Outcomes. What We Know and What We Need to Further Know. *Med Care* 2005;2005:517-520.
3. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26:331-342.
4. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, et al. Lack of aspirin effect: Aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 2004;147:293-300.
5. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K, DeFranco A. Compliance as a Critical Consideration in Patients Who Appear to Be Resistant to Aspirin After Healing of Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2005; 95:973-975.
6. Morris AD, Boyle DIR, McMahon Alex, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350:1505-1510.
7. Mikhail SW, Kennedy HG. Homicide, novel antipsychotics, and non-compliance (letter). *Lancet* 2000; 355:1189.
8. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, Huston SA, Murray FT, Anderson RT. Predictors of Medication Adherence and Associated Health Care Costs in an Older Population with Type 2 Diabetes Mellitus: A Longitudinal Cohort Study. *Clin Ther* 2003; 25:2958-2971.
9. Cleemput I, Kesteloot K. Economic implications of non-compliance in health care. *Lancet* 2002; 359:2129-2130.
10. Organización Mundial de la Salud. El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud. Informe de la Reunión de la Organización Mundial de la Salud. Tokio (Japón) Septiembre 1993. *Pharm Care Esp* 1999; 1:207-211.
11. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50:1720-1723.
12. Tabor PA, Lopez D. Comply With Us: Improving Medication Adherence. *Journal of Pharmacy Practice* 2004; 17:167-181.
13. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO publications. 2003.
14. Murray MD, Morrow DG, Weiner M, et al. A Conceptual Framework to Study Medication Adherence in Older Adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2:36-43.
15. Comité de Consenso. Third Consensus of Granada on Drug Related Problems (DRP) and Negative Outcomes associated with Medication (NOM). *Ars Pharm* 2007; 48: 5-17.
16. Research Group on Pharmaceutical Care. Dáder Method to provide pharmacotherapy follow up. *Ars Pharm* 2005; 46:309-335.
17. Sabater Hernández D, Silva Castro MM, Faus MJ. Método Dáder: Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Tercera Edición 2007. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Granada. 2007. Disponible en: [www.atencion-farmaceutica-ugr.es](http://www.atencion-farmaceutica-ugr.es)
18. Martínez-Romero F, Fernández-Llimós F, Gastelurrutia MA, Parras M, Faus MJ. Pilot phase results of the Dáder programme for drug therapy follow up. *Ars Pharm* 2001; 42:53-65.
19. García Caudevilla M, García Jiménez E, Tena M, Urbón A. Drug-Therapy follow up in pharmacies, by the Aragón Official Pharmacists Association (I). The implementation of the Dáder Method. *Pharm Care Esp* 2002; 4:231-241.
20. Fernández-Llimós F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Martínez-Martínez F. Systematic identification of negative clinical outcomes from Pharmacotherapy. *Seguim Farmacoter* 2004; 2:195-205.
21. Martín-Calero MJ, Machuca M, Murillo MD, Cansino J, Gastelurrutia MA, Faus MJ. Structural Process and Implementation Programs of Pharmaceutical Care in Different Countries. *Current Pharmaceutical Design* 2004; 10:3969-3985.
22. Fernández-Llimós. Resultados del Programa Dáder: 5 años. Mesa redonda: Proyección internacional que está teniendo el seguimiento farmacoterapéutico. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005; 3(supl 1):11-14.
23. Donabedian A. The quality of care: how can it be assessed. *JAMA* 1988; 260:1743-748.
24. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *Ann Pharmacother* 1990; 24:1093-1097.
25. van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 859-67.
26. FORO de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso. Madrid. 2008. Disponible en: [www.atencionfarmaceutica-ugr.es](http://www.atencionfarmaceutica-ugr.es)
27. Anonymous (2004) ATC Index with DDD's Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology.
28. Blackwell B. Drug therapy compliance. *N Eng J Med* 1973; 289:249-252.
29. Snider De, Castro KG. The global threat of drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1998; 338:1689-1690.
30. Eisen SA, Miller DK, Woodwar RS et al. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990; 150:1881-1884.
31. Vanderpoel DR, Hussein MA, Watson-Heidari T, Perry A. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone plus metformin hydrochloride in subjects with type 2 diabetes Mellitus: A retrospective database analysis. *Clin Ther* 2004; 26:2066-2075.
32. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of Adherence With Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165:1147-1152.
33. Richter A, Anton SE, Koch P, Dennett SL. The Impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther* 2003; 5:2307-2335.