

Incumplimiento terapéutico e inercia clínica en la diabetes: revisión actualizada

Cèlia Cols Sagarra¹, Flora López Simarro²

¹ Médico de familia. ABS Martorell Rural (Barcelona). ² Médico de familia. ABS Martorell (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

En España, la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), según el estudio Di@bet, se sitúa en el 13,8 %. Su grado de control aún queda lejos de los objetivos deseables fijados en las guías de práctica clínica (GPC)¹.

La gestión eficaz de la DM2 implica de manera conjunta al paciente y al profesional sanitario, que tienen que realizar entre ambos un esfuerzo multifactorial, que implica la modificación de los estilos de vida, así como en la mayoría de los casos la utilización de diferentes opciones terapéuticas. El tratamiento de la persona con DM2 no es tan solo el tratamiento de la hiperglucemia, sino con frecuencia también el de otros factores de riesgo cardiovascular coexistentes (hipertensión y dislipemia), el de las complicaciones propias de la DM2 y de otras comorbilidades que pueden estar asociadas.

La prescripción de medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas por parte de los profesionales sanitarios es el principal recurso terapéutico de que disponemos para el cuidado de salud de nuestros pacientes. Sin embargo, dichos beneficios pueden verse alterados tanto por la falta de cumplimiento por parte del paciente, como por la inercia terapéutica por parte del profesional.

DEFINICIÓN DE CONCEPTOS

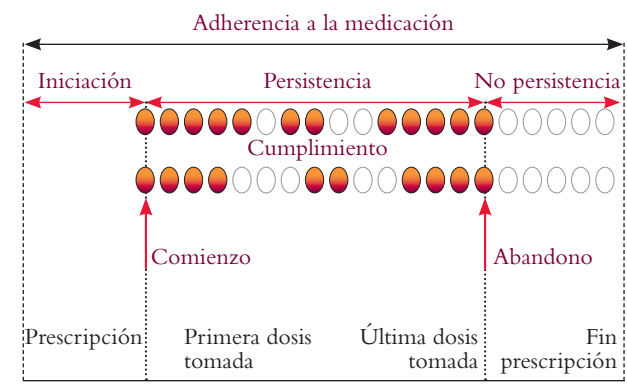
Se define **inercia clínica** como el fallo de los profesionales para indicar, recomendar, estudiar o seguir a un paciente, con consecuencias negativas para su salud. **Inercia terapéutica**, cuando esta inercia está focalizada en la esfera del tratamiento, sería la ausencia de inicio o intensificación del tratamiento farmacológico, cuando este está indicado².

En cuanto al **cumplimiento**, existen dos términos sinónimos (**cumplimiento y adherencia**), pero, por la connotación negativa de la palabra «incumplimiento» y el papel pasivo que puede llegar a implicar por parte del paciente, este térmi-

no probablemente caerá en desuso, tendiendo a utilizarse con mayor frecuencia en la bibliografía el de adherencia. La Organización Mundial de la Salud define la adherencia terapéutica como: «El grado en que el comportamiento de una persona en tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria».

En la actualidad también hay que añadir el concepto de **persistencia**, que sería el tiempo que va desde el inicio del tratamiento y la última dosis que precede a la interrupción definitiva de este (figura 1)³.

Figura 1. Ilustración del proceso de adherencia a la medicación. Adaptado de Vrijens³



IMPORTANCIA DE LA FALTA DE ADHERENCIA Y DE LA INERCIA TERAPÉUTICA EN PERSONAS CON DIABETES

La falta de adherencia es una de las causas más importantes de mal control en las personas con diabetes. Se ha observado que una peor adherencia está asociada a peor control glucémico, con aumento de las complicaciones micro y macrovasculares y de las hospitalizaciones, así como a mayores costes sanitarios⁴.

En los últimos años se han publicado varios trabajos en población española que valoran el grado de inercia en pacientes diabéticos. En el estudio de Conthe et al.⁵, realizado en 1202 pacientes con DM2 de consultas de Atención Primaria de España, se observó que el valor medio de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) cuando se pasa de monoterapia a biterapia era del 8,1 % y que los pacientes están una media de 2,9 años con niveles superiores al 7 % antes del cambio terapéutico.

En otro trabajo realizado por Mata et al.⁶, se analizaron 997 pacientes de consultas de Atención Primaria de Cataluña que tenían HbA_{1c} > 7 %. Se intensificó el tratamiento en el 66,8 %, siendo la HbA_{1c} media de estos pacientes de 8,4 %. La inercia se detectó en el 33,2 % de los pacientes y esta disminuía con la complejidad del tratamiento: tratados con modificación de estilos de vida (38,8 %), monoterapia oral (40,3 %), combinación de antidiabéticos orales (34,5 %), monoterapia con insulina (26,1 %) y combinación de insulina y antidiabéticos orales (21,4 %).

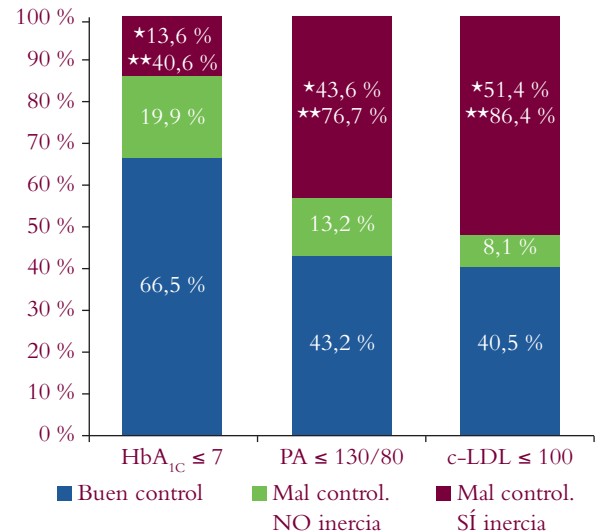
Finalmente, en el estudio de López-Simarro et al.⁷, se aborda no solo la inercia, sino también el cumplimiento de los pacientes en los tres factores de riesgo cardiovascular. En este estudio, realizado en 320 pacientes de un centro de Atención Primaria, se observó una inercia en cuanto al colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) del 86,4 % (objetivo < 100 mg/dl), de la presión arterial (PA) del 76,7 % (objetivo PA < 130/80 mmHg) y de la HbA_{1c} del 40,6 % (objetivo HbA_{1c} < 7 %) (figura 2), observándose que la inercia aumentaba en pacientes de mayor edad. En cuanto al cumplimiento, se detectó un incumplimiento del 36,1 % en los antidiabéticos, del 37,5 % en los antihipertensivos y del 32,0 % en los hipolipemiantes. La edad influyó en el cumplimiento, pues se observó que los pacientes de mayor edad eran más adherentes. En este estudio no se encontró relación entre inercia terapéutica e incumplimiento a los fármacos estudiados.

MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA Y DE LA INERCIA TERAPÉUTICA

La falta de adherencia debe ser constantemente sospechada, correctamente diagnosticada y adecuadamente tratada⁸. La guía NICE de adherencia a los tratamientos recomienda que la evaluación de la adherencia se haga de forma rutinaria, sin usar un método enjuiciador, pero incrustándola en la práctica clínica diaria de aquellos profesionales que prescriban, dispensen o revisen la medicación de cualquier paciente.

La sospecha por parte del profesional de la falta de adherencia debe confirmarse, debido a que con frecuencia la opi-

Figura 2. Grado de control e inercia terapéutica para la hemoglobina glucosilada, la presión arterial y el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad⁷



c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; PA: presión arterial.

* Porcentaje de inercia terapéutica entre el total de pacientes con el factor de riesgo cardiovascular.

** Porcentaje de inercia terapéutica entre el total de pacientes con mal control para el factor de riesgo cardiovascular.

nión del médico no coincide con los datos objetivos de adherencia del paciente. En un estudio realizado por Meddings et al.⁹ se observó que los profesionales solo identificaron al 37 % de los pacientes realmente incumplidores.

Existen varios métodos para medir la adherencia terapéutica, clasificados en directos e indirectos. Todos presentan ventajas e inconvenientes, por lo que lo más adecuado es la combinación de varios de ellos para paliar sus deficiencias (tabla 1).

En cuanto a la inercia terapéutica, se puede cuantificar como el número de pacientes a los que no se les modifica el tratamiento farmacológico / número de pacientes que no han conseguido el objetivo de control * 100. Deberían ser excluidos de la valoración de la inercia los pacientes de edad avanzada, con comorbilidades importantes y aquellos con riesgo de sufrir hipoglucemias.

Mata, en un artículo reciente, recomienda que, a la hora de evaluar la inercia, si no se pueden tener en cuenta todas las limitaciones (riesgo de hipoglucemias, complicaciones presentes, tiempo de evolución de la enfermedad, esperanza de vida, etc.), un dintel de HbA_{1c} del 8 % podría ser el más adecuado. Aun así, el equilibrio entre la inercia y el sobretratamiento (intensificar el tratamiento cuando no va a aportar beneficios sustanciales al paciente) nos debe llevar a individualizar los objetivos¹⁰.

Tabla 1. Características generales de los métodos directos e indirectos

Métodos	Ventajas	Inconvenientes	Observaciones
Directos:			
Determinación de fármaco, metabolitos o marcadores biológicos en muestras biológicas	Método objetivo	Variabilidad individual Método caro No aplicable en práctica diaria	Usado en ensayos clínicos Uso en fármacos con rango terapéutico muy estrecho (digoxina)
Indirectos:			
Entrevista clínica	Método sencillo, fácil de aplicar y barato	Diferentes resultados según cuestionario Alterable por el paciente	Test Batalla Test de Morinsky-Green Test de Haynes-Sackett o cumplimiento autocomunicado
Recuento de comprimidos	Método objetivo	Requiere tiempo No detecta si el paciente toma la pauta correctamente Alterable por el paciente	Usado en ensayos clínicos
Control de la dispensación	Método sencillo y fácil de aplicar	No detecta si el paciente toma la pauta correctamente	Complementa otros métodos
Monitorización electrónica	Objetivo, preciso, cuantificable	Necesita un aparato electrónico. Se asume: apertura del envase = toma medicación Método caro No aplicable a la práctica diaria	Usado en ensayos clínicos
Evaluación del resultado terapéutico	Sencillo y fácil de aplicar	Requiere tiempo Interferencia con otras causas de mal resultado terapéutico Sobreestima incumplimiento	
Otros:			
Juicio clínico	Se basa en el conocimiento que el profesional tiene sobre los pacientes atendidos	Subestiman incumplimiento	
Cumplimiento de citas	Se basa en que el paciente que acude a controles es buen cumplidor	Subestiman incumplimiento	

FACTORES DETERMINANTES QUE INFLUYEN EN LA FALTA DE ADHERENCIA

La falta de adherencia es un fenómeno multidisciplinar determinado por la interacción de múltiples causas. Al valorar las causas de la falta de adherencia, se puede hablar de la intencionalidad o no de estas. Cuando se realiza la prescripción de un fármaco y el paciente no llega a retirarlo de la farmacia, recoge solo el primer envase o decide en un momento determinado dejar de tomarlo, estaríamos ante una falta de adherencia intencional. Entre las causas de esta intencionalidad estarían las creencias del paciente sobre su enfermedad, la motivación, las expectativas y los efectos secundarios de los fármacos. Si el paciente quiere tomar los fármacos prescritos, según las indicaciones que se le han hecho en dosis y pautas, pero no lo consigue por olvidos, falta de comprensión de las instrucciones, incapacidad para pagar el tratamiento, etc., estaríamos ante una falta de adherencia no intencionada.

En una revisión realizada por Kardas et al.¹¹, se agrupan los determinantes en:

- a) **Factores socioeconómicos**, en los que destaca con impacto positivo para favorecer la adherencia el tener apoyo social y familiar, estar casado o vivir con alguien, mientras que tener conflictos familiares reducía las probabilidades de ser cumplidores.
- b) **Factores relacionados con la enfermedad**, en los que los pacientes considerados con peor estado de salud eran más adherentes.
- c) **Factores relacionados con el tratamiento**, en los que se comprobó que los pacientes con una dosis al día y a los que se les daba la posibilidad de dosis flexibles eran mejores cumplidores.
- d) **Factores relacionados con el paciente**: la edad avanzada, el sexo femenino y tener mayores ingresos y más educación poseen efectos pequeños pero posi-

tivos sobre la adherencia. Tener la creencia de que la enfermedad es grave mejora la adherencia; en cambio, tener asociada depresión se relacionó de manera significativa con la falta de cumplimiento.

El desempleo, la pobreza y no poseer cobertura asistencial médica se ha asociado con falta de adherencia. El precio de los fármacos y su financiación también contribuye en la no adhesión¹².

En un trabajo realizado por Guénette et al. en Canadá, que incluía a 151 173 personas que habían iniciado el año anterior tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, se encontró que el 21 % había interrumpido su tratamiento y el 22 % de los que seguían siendo tratados eran no cumplidores. Persistencia y cumplimiento se asociaron con mayor edad, vivir en medio rural, nivel socioeconómico medio o bajo, haber recibido la prescripción por un médico general y un historial de uso de cinco medicamentos diferentes o más. Las personas tenían menos probabilidades de ser persistentes y adherentes si el antidiabético indicado era un secretagogo¹³.

En un metaanálisis reciente donde se evaluó el impacto de la frecuencia de la dosis en la adherencia al tratamiento oral, en pacientes con DM2 se observó que la dosificación de una vez al día se asociaba a un aumento importante del cumplimiento, comparada con las dosis de más de una vez al día (*odds ratio* 2,24, intervalo de confianza al 95 % 1,38-3,66)¹⁴.

El número de comprimidos por toma parece ejercer menos influencia en la adherencia que la frecuencia de la dosificación¹⁵. Probablemente, cuando se pautan fármacos tres veces al día, la dosis del mediodía es la más difícil de cumplir.

El temor del paciente a los efectos adversos, tales como aumento de peso o las hipoglucemias, son factores muy influyentes. En un estudio de Pollack et al.¹⁶, donde se incluyeron 2074 pacientes con al menos un fármaco oral y sin tratamiento con insulina, casi el 72 % había experimentado un problema de tolerabilidad al tratamiento las dos semanas antes de la encuesta, y la mitad más de dos problemas de tolerabilidad. El 57 % presentó síntomas relacionados con la hipoglucemia. Se observó una correlación entre el número de problemas de tolerabilidad y la probabilidad de falta de adherencia al tratamiento y, por cada problema de tolerabilidad adicional experimentado, el riesgo de no adherencia aumentaba un 28 % ($p < 0,01$).

Una mala comunicación médico-paciente es una importante causa de discordancia y mala adherencia, con consecuencias en el manejo de la medicación. La adhesión mejora cuando las consultas tienen suficiente calidad y duración y cuando se deja participar al paciente en la toma de decisiones y se le explican los efectos secundarios de los fármacos.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA INERCIA CLÍNICA

Se sabe que la inercia clínica depende de los tres factores que intervienen a lo largo del proceso asistencial y se ha estimado que la contribución sería del profesional sanitario en un 50 %, del paciente en un 30 % y el sistema sanitario en un 20 %¹⁷.

- a) **Causas relacionadas con el profesional.** Una causa fundamental para el mantenimiento de la inercia clínica es la falta de formación y entrenamiento de los médicos para orientar los tratamientos hasta conseguir los objetivos terapéuticos. Existe mayor inercia cuando las cifras de HbA_{1c}, PA y c-LDL están más próximas al objetivo de control¹⁸. Probablemente esta inercia está relacionada con la incertidumbre propia de la práctica médica y la gran variabilidad existente en las GPC para fijar los objetivos de control de las diferentes patologías.
- b) **Causas relacionadas con el paciente.** En general, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o lesión de órgano diana tienen más probabilidades de recibir atención adecuada con intensificación de los tratamientos. No hay unanimidad en qué características del paciente están más relacionadas con la inercia. Los pacientes de mayor edad se han asociado con menor intensificación de los diferentes tratamientos, probablemente por la prevención de los efectos secundarios de los fármacos y por el riesgo de hipoglucemias. Respecto al sexo, parece existir menor probabilidad de intensificar tratamientos en mujeres que en varones⁷. La mayor frecuentación de los pacientes en consultas también ha sido relacionada con presentar mayor inercia¹⁹.
- c) **Causas relacionadas con la organización asistencial.** La intensificación de los tratamientos tiene más posibilidades de ser realizada en visitas de mayor duración y en aquellas con menos motivos de consulta. En un estudio realizado por Kardas et al.²⁰ en pacientes con HbA_{1c} > 7 %, cada preocupación adicional del paciente reducía en un 49 % la probabilidad de cambio en la medicación.

MEDIDAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA Y PARA DISMINUIR LA INERCIA CLÍNICA

En un metaanálisis²¹ realizado recientemente para evaluar la identificación de intervenciones que mejoran la adherencia, se clasificaron estas en ocho categorías: 1) basadas en la simplificación de los tratamientos (cambios en las pautas de dosificación); 2) cognitivas y educativas (información verbal, por escrito o audiovisual); 3) conductuales de asesoramiento (refuerzo del comportamiento); 4) socio-psico-afectivas (reuniones en grupo, consejo familiar, manejo del estrés, etc.);

5) intervenciones basadas en dar *feedback* sobre la adhesión valorada electrónicamente; 6) basadas en sistemas técnicos de recordatorios (mensajes de texto [SMS], teléfono móvil); 7) intervenciones con equipos técnicos para el control de la enfermedad y la gestión; 8) recompensas. Se encontró que la mejoría en el cumplimiento fue casi el doble entre los pacientes que recibieron *feedback*, respecto a los estudios que no lo incluían, y también existía una mejora de la adherencia en los estudios que utilizaron herramientas cognitivo-educativas respecto a los que no incluían este tipo de intervención.

En la actualidad, la posibilidad de recurrir a dispositivos electrónicos con mensajes recordatorios puede mejorar el cumplimiento terapéutico. Vervloet et al.²² investigaron la eficacia a corto y largo plazo de monitorizar los tratamientos con recordatorios SMS en pacientes con DM2 con mala adherencia al tratamiento previo. Durante los primeros seis meses, los participantes en el grupo intervención recibían un SMS cada vez que olvidaban una dosis de tratamiento. Después de un año, la adherencia en el grupo intervención con SMS fue superior a la del grupo control (79,5 % frente a 64,5 %, $p < 0,001$). Además, observaron que a los dos años la adherencia de los participantes del grupo con avisos SMS se mantuvo en el 80,4 %, mientras que en el grupo control fue del 68,4 %.

A la hora de valorar las intervenciones para mejorar la adherencia, es útil intentar estimar si estamos ante una falta de adherencia intencional, en la que será muy útil recurrir en la consulta a técnicas de entrevista motivacional para que el paciente acepte la necesidad de la toma de sus fármacos según las indicaciones, o si se trata de una falta de adherencia no intencional, en la que deberemos proporcionar herramientas para mejorar el cumplimiento: pastilleros o dispensadores de medicación, reducir el número de fármacos y la frecuencia de las tomas simplificando los tratamientos al máximo, e intentar ajustar la toma de estos con actividades de la vida diaria para no sufrir olvidos y facilitar el cumplimiento.

La combinación de intervenciones parece ser la mejor estrategia, ya que los efectos de estas tienden a disminuir con el tiempo. Por lo tanto, deben ser individualizadas y adaptadas a cada paciente.

En cuanto a la inercia, existen también medidas para intentar superarla. La historia clínica informatizada permite realizar auditorías sobre la actividad realizada y el retorno de la información. Asimismo, se utilizan recordatorios informáticos (sistemas de alerta de exploraciones pendientes, objetivos no conseguidos, algoritmos de tratamiento, etc.). En un estudio realizado en Holanda con 87 886 pacientes que comparó la utilización de alertas electrónicas, el apoyo en la toma de decisiones o ninguna intervención para mejorar el tratamiento

de la dislipemia, se encontró que los pacientes que precisaron tratamiento fueron tratados el 66 %, el 40 % y el 36 %, respectivamente, en los tres grupos²³. Los incentivos, sobre todo si son económicos, mejoran el grado de control de los pacientes, como se ha demostrado en nuestro entorno¹, pero entre sus inconvenientes hay que destacar que los resultados tienden a su nivel de origen cuando los incentivos dejan de aplicarse.

Sería recomendable la elaboración de un plan de atención específica para cada paciente, con especial interés en aquellos más frecuentadores, adaptando las recomendaciones de tratamiento de las GPC basadas en mejor evidencia, así como incorporar el uso de equipos de tratamiento multidisciplinar.

CONCLUSIONES

En la actualidad, un porcentaje elevado de pacientes con DM2 no consiguen los objetivos terapéuticos marcados por las GPC. Las principales causas de esto serían: la falta de adherencia terapéutica por parte del paciente y la inercia clínica del profesional sanitario.

Una mejor identificación de los pacientes con pobre adherencia es esencial para poder introducir estrategias individualizadas y adaptadas a cada uno. A pesar de que la adherencia al tratamiento de la DM2 está influenciada por muchas variables, una buena relación médico-paciente que permita la toma conjunta de decisiones y un mejor conocimiento tanto de la enfermedad como del tratamiento prescrito son esenciales para mejorarla.

Las nuevas tecnologías son una herramienta que ha de explorarse e implementarse para ayudar a mejorar tanto la adherencia del paciente como la inercia por parte del profesional.

IDEAS CLAVE

- La falta de adherencia por parte del paciente y la inercia terapéutica por parte del profesional son una de las causas más importantes del mal control glucémico en las personas con diabetes.
- La falta de adherencia debe ser constantemente sospechada, correctamente diagnosticada y adecuadamente tratada. Los profesionales sanitarios en contacto con el paciente deberíamos incluir su valoración en nuestra práctica clínica diaria.
- La falta de adherencia es un fenómeno multidisciplinar determinado por la interacción de múltiples causas. La inercia clínica depende básicamente de tres factores (profesional sanitario, paciente y sistema

sanitario). La combinación de intervenciones parece ser la mejor estrategia para mejorarlas, por lo que las

intervenciones deben ser individualizadas y adaptadas a cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35(4):774-9.
- Philips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001;135:825-34.
- Vrijens B, Geest S, Hughes DU, Kardas P, Demonceau J. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:691-705.
- Egede LE, Gebregziabher M, Dismuke CE, Lynch CP, Axon RN, Zhao Y, et al. Medication nonadherence in diabetes: longitudinal effects on costs and potential cost savings from improvement. *Diabetes Care* 2012;35:2533-9.
- Conthe P, Mata M, Orozco D, Pajuelo F, Barreto CS, Anaya SF, et al. Degree of control and delayed intensification of antihyperglycaemic treatment in type 2 diabetes mellitus patients in primary care in Spain. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;91(1):108-14.
- Mata-Cases M, Benito-Badorrey B, Roura-Olmeda P, Franch Nadal-J, Pepió-Vilaubí JM, Saez M, et al. Clinical inertia in the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care. *Curr Med Res Opin* 2013;29(11):1495-502.
- López-Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, et al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *Med Clin (Barc)* 2012;138(9):377-84.
- Marcum ZA, Sevick MA, Handler SM. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. *JAMA* 2013;309:2105-6.
- Meddings J, Kerr EA, Heisler M, Hofer TP. Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: still no better than a coin toss. *BMC Health Serv Res* 2012;12:270.
- Mata Cases M. Inercia terapéutica en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2: inconvenientes y ventajas. *Hipertens Riesgo Vasc* 2012;29(Suppl 1):34-40.
- Kardas P, Lewek P, Matyjaszyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol* 2013;4:91.
- Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Schneeweiss S, Solomon DH, Berman C, et al. At Pitney Bowes, value-based insurance design cut copayments and increased drug adherence. *Health Aff (Millwood)* 2010;29(11):1995-2001.
- Guénette L, Moisan J, Breton MC, Sirois C, Grégoire JP. Difficulty adhering to antidiabetic treatment: factors associated with persistence and compliance. *Diabetes Metab* 2013;39(3):250-7.
- Srivastava K, Arora A, Kataria A, Cappelleri JC, Sadosky A, Peterson AM. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:419-34.
- Dezii CM, Kawabata H, Tran M. Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes. *South Med J* 2002;95(1):68-71.
- Pollack MF, Purayidathil FW, Bolge SC, Williams SA. Patient-reported tolerability issues with oral antidiabetic agents: associations with adherence: treatment satisfaction and health-related quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(2):204-10.
- O'Connor PJ, Sperl-Hillen JAM, Johnson PE, Rush WA, Biltz G. Clinical Inertia and Outpatient Medical Errors. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, editors. *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology)*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005. p 293-308.
- Voorham J, Haaijer-Ruskamp FM, Stolk RP, Wolffenbuttel BH, Denig P; Groningen Initiative to Analyze Type 2 Diabetes Treatment Group. Influence of elevated cardiometabolic risk factor levels on treatment changes in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:501-3.
- Bolen SD, Bricker E, Samuels TA, Yeh HC, Marinopoulos SS, McGuire M, et al. Factors associated with intensification of oral diabetes medications in primary care provider-patient dyads: a cohort study. *Diabetes Care* 2009;32:25-31.
- Parchman ML, Pugh JA, Romero RL, Bowers KW. Competing demands or clinical inertia: The case of elevated glycosylated haemoglobin. *Ann Fam Med* 2007;5:196-201.
- Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, et al.; ABC project team. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs* 2013;73:545-62.
- Vervloet M, van Dijk L, de Bakker DH, Souverein PC, Santen-Reestman J, van Vlijmen B, et al. Short- and long-term effects of real-time medication monitoring with short message service (SMS) reminders for missed doses on the refill adherence of people with type 2 diabetes: evidence from a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2014;31(7):821-8.
- Van Wyk JT, van Wijk MA, Sturkenboom MC, Mosseveld M, Moorman PW, van der Lei J. Electronic alerts versus on-demand decision support to improve dyslipidemia treatment: a cluster randomized controlled trial. *Circulation* 2008;117:371-8.