

Curso de Postgrado

Introducción Práctica a la Atención Farmacéutica

3 PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS

Dr. Fernando
Fernández-Llímós

3 PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS

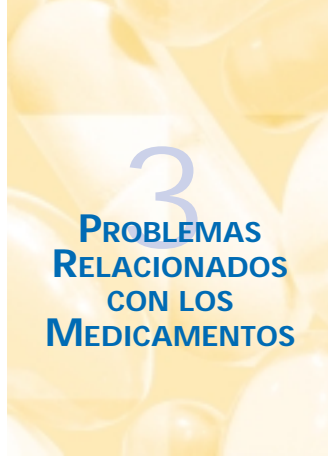
D. Fernando Fernández-Llamos





D. Fernando Fernández-Llimós

Farmacéutico Comunitario
Director Revista Pharmaceutical Care España



3 PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN AL CONCEPTO DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS 5	EPÍLOGO 19
DEFINICIONES 7	EJERCICIOS 20
CLASIFICACIÓN 9	BIBLIOGRAFÍA 22
LA APORTACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA: LA SISTEMÁTICA 16	

3 PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS

INTRODUCCIÓN AL CONCEPTO DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS

Ya en 1990, en el, tan citado "opportunities", Hepler y Strand definían el Pharmaceutical Care como la identificación, resolución y prevención de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM).

Está claro, que desde sus inicios, este nuevo concepto de Pharmaceutical Care ha dado una importancia capital a esto de los PRM.

Pero Problemas Relacionados con los Medicamentos es una denominación viciada. Se entiende por denominaciones viciadas a esos términos que aunque muy utilizados por todos, rara vez se es capaz de dar una definición; y cuando se hace, posiblemente no se acerque a las definiciones que los estudiosos de ese tema han dado. Son ejemplos caros de denominaciones viciadas términos como: "calidad", "valor añadido", "cliente". En nuestra área, "Atención Farmacéutica" podría ser un ejemplo patente de una denominación viciada, que ha sido interpretada, según conveniencia de el que la utilizaba, desde para seguimiento del tratamiento farmacológico, tal y como fue traducida en un principio, hasta cualquier actividad relacionada con el quehacer farmacéutico. Tanto es así, que ha hecho falta un consenso amparado por el Ministerio de Sanidad y Consumo para aclarar el significado de este término, en que se ha llegado a la conclusión de que es necesario abandonarlo desde el punto de vista del seguimiento y utilizar el término "Seguimiento del Tratamiento Farmacológico" para definir esta actividad³.

Problemas Relacionados con los Medicamentos es otra de estas denominaciones viciadas. Cuando a un grupo de farmacéuticos se les pide que identifiquen los

Problemas Relacionados con el Medicamento por excelencia, el ácido acetil salicílico, la respuesta es siempre la misma. Una relación de problemas que suele incluir:

- Problemas gástricos
- Trastornos de coagulación
- Síndrome de Reye en niños
- Asma
- Alergia a salicilatos
- Interacciones con cumarinas, metotrexato o acetazolamida

Incluso aparecen otros menos comunes como salicilismo, o tinitus

Pero sistemáticamente se olvida para qué tomaba ese paciente ese comprimido de 500 miligramos de ácido acetil salicílico. Se supone que para aliviar un dolor de cabeza. La pregunta es, y si no se le ha aliviado ese dolor de cabeza, ¿tiene un problema relacionado con el acetil salicílico?.

Una vez que aparece la pregunta así de clara, todos los farmacéuticos responden inmediatamente que sí, que sí existe un Problema Relacionado con el Medicamento acetil salicílico por su ineffectividad. Pero en el primer repaso a los problemas de este medicamento tan conocido y utilizado se había olvidado.

Alguien podría pensar que es lógico. La mente humana es racional e integradora y ataca los problemas de mayor a menor, y no por orden secuencial. Eso quiere decir, que cualquier paciente preferiría que el acetil salicílico no le aliviase el dolor de cabeza que presenta, a condición de que no le produjese ningún otro de esos efectos

no deseados de la relación. En eso se basa el principio básico de la terapéutica de *primum non nocere*.

Pero este principio ¿es aplicable siempre de la misma manera ante un tratamiento farmacológico?. Por ejemplo, pensaría también un paciente tratado con un antineoplásico que prefiere que este agente no le produzca una caída del cabello aunque su efectividad se vea comprometida?. Claramente respondería que su cabello no tiene la misma importancia que su supervivencia, al menos en la mayoría de los pacientes.

Por tanto, no es generalizable que los problemas de seguridad sean más importantes o que requieran más la atención que los problemas de efectividad. Recientemente se conocían dos datos que demuestran la importancia de los problemas de efectividad en España, que seguro son extrapolables al resto del mundo desarrollado.

- Sólo el 12% de los pacientes hipertensos tratados, alcanzan valores de presión arterial considerados como aceptables. Nos preocupa, y estamos atentos ante la aparición de la tos improductiva en un paciente tratado con captoprilo. Según los datos de ficha técnica⁴, esta tos se produce en un 0,5 a 2% de los tratados con esta sustancia. ¿Cuántos pacientes hipertensos están siendo tratado con captoprilo?. ¿Cuanto es su 0,5 a 2%?. En cambio, el 88% del total de pacientes hipertensos, los tratados con captoprilo y con cualquier otro agente antihipertensivo, presentan valores de presión arterial elevados por encima de lo aceptable, con el consiguiente riesgo cardiovascular. ¿Será más importante la tos improductiva de ese pequeño porcentaje, o el riesgo de accidente cerebrovascular en el 88%?.
- En un país civilizado y desarrollado como España, donde no hay problemas de accesibilidad a los medicamentos, la primera causa de ceguera es la retinopatía diabética. Todos sabemos que esta se produce tras un tiempo prolongado de mal control de la glucemia en pacientes diabéticos. Con el arsenal terapéutico actual, y el fácil acceso que hay a él en nuestro país, este tipo de microangiopatía solo puede deberse a una negligencia actuacional de todos los que están involucrados en el cuidado de ese paciente, incluyendo probablemente al propio paciente.

Este olvido de los problemas de efectividad no es un mal propio de los no iniciados en la materia. Repasando la literatura sobre los problemas que provocan los medicamentos se encuentra un sesgo abrumador hacia los problemas de seguridad. Los trabajos de Manasse de 1989 son una buena muestra de ello. Bajo la denominación de drug *misadventuring*^{5,6}, que podría traducirse como desgracias medicamentosas, Manasse hace una revisión sobre los problemas de los medicamentos, centrándose en los problemas de seguridad.

La mayor parte de las fuentes bibliográficas, fichas técnicas, *monografías*, cuestionarios, compendios, están enfocadas a ayudar al médico a conocer las indicaciones y al farmacéutico comunitario en ejercicio a localizar los problemas de seguridad de cada medicamento.

Por tanto se podría concluir, como suele decir la profesora Faus⁸, que la medicación puede fallar por dos motivos independientes. Por un lado puede alcanzar resultados no deseados, es decir, efectos no deseados o efectos adversos; lo que se conoce como problemas de seguridad. Y por el otro puede no alcanzar los resultados deseados, para los que fue prescrita y administrada; lo que se llama problemas de efectividad.

No se debería olvidar que el concepto de Problema Relacionado con Medicamentos desde el doble punto de vista, seguridad y efectividad, ya había sido usado en 1981 por dos farmacólogos suecos, Bergmam y Wiholm⁹, aunque no habían hecho un desarrollo conceptual en profundidad de este concepto. Estos autores reconocen que en 19 de los 36 pacientes que estudian, la causa de ingreso era "el fracaso en conseguir el efecto terapéutico deseado", es decir la inefectividad de la medicación.

Aunque puede parecer obvio, llegados a este punto tal vez sea aconsejable recordar la diferencia de significado de tres términos que en ocasiones se confunden: eficacia, efectividad y eficiencia. Sin entrar en las definiciones estrictas, y siguiendo un ejemplo,

- Los ensayos clínicos han demostrado que el ácido acetilsalicílico en dosis de menos de 100 mg/día es "eficaz" para la prevención de la recaída del infarto agudo de miocardio. La eficacia es el parámetro resultante de la realización de un ensayo clínico.
- Si se administra esos 100 mg/día de acetilsalicílico a un paciente y no sufre re-infartos, se puede decir que está siendo "efectivo" en ese paciente. Pero si re-infartase, se debería decir que no ha sido efectivo, no que no ha sido eficaz. La efectividad es la eficacia de un medicamento en un paciente determinado con sus condicionantes propios.
- Por último, parece que ese acetilsalicílico es más "eficiente" que la alteplasa o la estreptoquinasa para evitar el re-infarto. Eso quiere decir, que por el mismo coste, se obtienen mejores resultados.

Esta diferencia es importante, porque el Seguimiento del Tratamiento Farmacológico se basa en analizar paciente a paciente las diferencias entre la eficacia revelada en los ensayos clínicos y la efectividad demostrada en ese paciente. Así como determinar la diferencia entre la seguridad determinada en los ensayos de cohorte y los efectos adversos producidos en ese paciente individual.



DEFINICIONES

El primer desarrollo conceptual del término Relacionados con Medicamentos lo realizó en 1990 el grupo de la Universidad de Minnesota¹⁰, y lo publicó bajo el explícito título de "Problemas Relacionados con el Medicamento: su estructura y función". El texto íntegro de este trabajo fue traducido al español y publicado¹¹ en 1999.

En este trabajo aparecía la primera definición del término PRM entendida como en la actualidad, y bajo el

doble prisma que incluye los problemas de efectividad y los de seguridad. Strand y col, definían PRM como. "una experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados del paciente".

Tal vez, la lectura rápida de esta definición y la omisión del siguiente párrafo de este trabajo ha llevado a muchos autores a quebraderos de cabeza por lo que se desarrollan más adelante. Seguían escribiendo Strand y col, que el uso de la palabra "problema" en este término se hacía para denotar un "asunto relacionado con la medicación, susceptible de detección, tratamiento, o más correctamente, prevención", y que no debía interpretarse como en el lenguaje coloquial con la acepción de "algo que está mal (enigma, paradoja, perplejidad)". Por tanto, y como siguen diciendo estos autores, para que algo sea calificado de PRM debe haber dos condiciones inexcusables:

- Que el paciente debe estar experimentando o debe ser posible que experimente una enfermedad o sintomatología.
- Que esa patología tenga relación confirmada o sospechada con la farmacoterapia.

Años más tarde, concretamente en 1998, el mismo grupo de investigación edita en un libro¹², sin haber pasado antes por artículo científico como es habitual en ciencias de la salud, los resultados del que se vino a llamar Proyecto Minnesota. Este libro, que también fue traducido al español¹³, antes de presentar los resultados de ese proyecto, realiza un desarrollo conceptual completo del Pharmaceutical Care o Seguimiento del Tratamiento Farmacológico, y, como no, de los Problemas Relacionados con Medicamentos. Vuelve a definir PRM, y en esta ocasión dicen: "cualquier evento indeseable que presenta el paciente, y en el que está involucrado o se sospecha que lo está el tratamiento farmacológico y que interfiere de manera real o puede interferir en una evolución deseada del paciente". En la versión original, en inglés, la interferencia se realiza no con la evolución, sino con los "resultados" esperados. Y los autores vuelven a

explicar que el término problema se refiere a algo que puede ser detectado, tratado, o prevenido. Y de nuevo establecen las dos condiciones que habían descrito en 1990 para que algo pueda ser considerado como un Problema Relacionado con Medicamento.

Parece que en esta publicación de 1998, el grupo del Instituto Peters de la Universidad de Minnesota, repite la definición y el desarrollo conceptual que ellos mismos habían establecido ocho años antes. La única excepción a esta continuidad está en la denominación. Lo que en 1990 se había llamado *Drug-related problem*, pasa a llamarse en 1998 *Drug Therapy Problem*. Este cambio se debe a la ambigüedad del término drug en lengua inglesa. Drug se utiliza tanto para los medicamentos, como para las sustancias no terapéuticas de abuso. De modo que el término *Drug-Related Problem* en las fuentes secundarias (Medline, IPA, EMBASE) se confundía con los problemas relativos a las toxicomanías. Esta nueva denominación inglesa para los problemas relacionados con medicamentos ya había sido usado por los miembros de este grupo de investigación en 1995, en un artículo-entrevista¹⁴ que podría considerarse como el olvidado de esta secuencia de conocimientos, pero que aporta una novedad importante de la que se hablará más adelante. Además, hay que reconocer que esa entrevista aclara muchos conceptos que hasta entonces habían estado confusos, y no ignorarla habría evitado algunas de las discusiones que ha habido desde entonces.

Esta nueva denominación de *Drug Therapy Problems*, aunque no universalmente aceptada, empezó a ser utilizada por otros autores desde bastante pronto. McDonough¹⁵ la utiliza ya en 1996. Y Rovers y col, la utilizan en su Guía Práctica del Pharmaceutical Care¹⁶ en 1998.

En diciembre de 1998, se celebra en Granada bajo los auspicios del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, un taller de profesionales que debía resultar en un consenso sobre determinados aspectos que estaban siendo objeto de discusión entre diferentes grupos de trabajo. El resultado de esta reunión se conoce como

Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos¹⁷. Entre otros resultados que se citaran más adelante, se llegó a una definición, que si pareciera a las anteriores aportaba algo novedoso. Se definió PRM como "un problema de salud, vinculado con la farmacoterapia y que interfiere o puede interferir con los resultados esperados de salud de ese paciente".

Se parte de un concepto que estaba definido previamente por el grupo CESCA¹⁸, el de Problema de Salud, y esta es la principal aportación del Consenso de Granada a la definición. Parece que aclara un poco esa expresión de "experiencia indeseable" o de suceso o "evento indeseable" que refería el grupo de Minnesota. De todos modos, la experiencia ha demostrado, que incluso este concepto puede ser difícil de interpretar y puede entenderse que Problema de Salud es todo lo que ocurre alrededor del paciente.

Para entender que es un Problema de Salud, puede utilizarse una sistemática de tres condiciones que debe contener cualquier Problema de Salud:

- Debe ser percibido por cualquier miembro del equipo de salud, entre los que está el propio paciente.
- Debe alejarse de lo normal, o mejor dicho, de lo deseable.
- Debe afectar a la salud del paciente.

Un Problema de Salud debe satisfacer estos tres criterios.

Por ejemplo, el asma es un Problema de Salud porque:

- Es percibido por el paciente o por el médico que lo diagnostica.
- Lo esperable y deseable es no ser asmático.
- Afecta a la salud del paciente.

En realidad toda enfermedad es por concepto un Problema de Salud.

Este punto puede complicarse un poco al considerar algunos sucesos que no son enfermedades. Por ejemplo, la alteración del gusto que se produce con algunos tratamientos farmacológicos como efecto secundario, ¿es un problema de salud?. Responde a las tres premisas:

- Lo percibe el paciente.
- No es lo deseable.
- Afecta a la salud.

Por tanto es un Problema de Salud. No se debe olvidar que salud, tal y como insiste la Organización Mundial de la Salud, no es la mera ausencia de enfermedad, sino un estado de bienestar social del paciente.

Problemas más complejos llegan a interpretarse correctamente siguiendo esta simple secuencia de condiciones. La coloración amarilla que provoca la isoniazida en las lentes de contacto, **¿es un problema de salud?**

- Lo percibe el paciente.
- No es deseable.
- Afecta a su bienestar social, léase salud.

Por tanto, sí es un Problema de Salud.

Por el contrario, algunos problemas que algunos autores han considerado Problemas de Salud, y que según esta definición no lo son. La dificultad de abrir el bote de cápsulas, sin que conlleve una mala posología, o el mal sabor de un jarabe que no provoca incumplimiento, **¿son problemas de salud?**

- Los percibe el paciente
- No son deseables
- Pero en si mismos, no afectan a la salud. Afectaría en cualquiera de los dos casos la mala pauta de administración consecuencia de esos inconvenientes.

Por tanto, no deben ser considerados Problemas de

Salud. Esto viene a estar de acuerdo con aquella salvedad que hacía el Grupo de Minnesota desde el principio, en cuanto a la acepción vulgar del término problema. De ahí que ya en su primer trabajo¹⁰ indicase aquello de que el paciente debería experimentar una enfermedad o síntoma.



CLASIFICACIÓN

Durante algún tiempo, a los miembros del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada se les ha achacado el ser excesivamente exigentes en cuanto a la clasificación de los PRM. Incluso se ha dicho, que lo importante es detectarlos, aunque no se clasifiquen. La experiencia demuestra, aunque está pendiente de publicación, que la metodología de clasificación sistemática ayuda a encontrar más PRM que sin sistemática y ayuda a identificar cuáles son y como se pueden resolver mejor que sin ella. Este es el principal motivo de la clasificación, y no otro.

Aunque se ha de reconocer que existen otras razones que invitan a tener una clasificación consistente. La mejor de todas sería que los PRM pueden ser utilizados como variable de control de proceso, permitiendo la comparación inter-individuos y la creación de estándares de trabajo. Para ello es necesario estar hablando de lo mismo, no solo en el concepto general, sino en cada una de sus sub-divisiones.

En el pionero de los trabajos sobre PRM, el de Bergman y Wiholm de 1981, no aparece ninguna clasificación de PRM, sino una subdivisión en dos categorías. Las dos categorías de problemas que se habían definido como fallos de la farmacoterapia: los de efectividad y los de seguridad. Ellos los definen como:

- "Síntomas resultado de efectos excesivos o reacciones adversa"
- "Fallo al conseguir el propósito que se intentaba con el tratamiento"

Quizás, uno de los éxitos más relevantes del trabajo de Strand y col¹⁰, de 1990 fue el de llamar la atención sobre la posibilidad de clasificar los PRM en categorías. Como dicen en su artículo, "los facultativos perciben con frecuencia que hay un número infinito de PRM. Sin embargo hemos concluido que tal percepción es el resultado de observaciones no estructuradas...". Tras esta afirmación, el grupo de Minnesota presenta una clasificación de ocho categorías de problemas relacionados con medicamentos, que fueron traducidos al español como:

1. El paciente tiene un estado de salud que requiere una terapia medicamentosa (indicación farmacológica), pero no está recibiendo un medicamento para esa indicación.
2. El paciente tiene un estado de salud para el cual está tomando un medicamento erróneo.
3. El paciente tiene un estado de salud para el cual está tomando demasiado poco del medicamento correcto.
4. El paciente tiene un estado de salud para el cual está tomando demasiado del medicamento correcto.
5. El paciente tiene un estado de salud resultante de una reacción adversa medicamentosa (RAM).
6. El paciente tiene un estado de salud que resulta de una interacción fármaco-fármaco, fármaco-alimento, fármaco-test de laboratorio.
7. El paciente tiene un estado de salud que resulta de no recibir el medicamento prescrito.
8. El paciente tiene un estado de salud como resultado de tomar un fármaco para el que no hay indicación válida.

En la versión original, el problema se describe como "*the patient has a medical condition...*", por lo que parece acertada la traducción de Problema de Salud. Además, en ese trabajo aparecen ejemplos y descripciones de los problemas enunciados de esa manera. Algo importante de reseñar ante este artículo, es que las cate-

gorías de PRM no tienen un orden concreto, podrían ordenarse de otra manera y no se alteraría la esencia de la clasificación; y no tienen ningún criterio de agrupación.

Al poco de empezar a utilizar esta clasificación empezaron los problemas. Por ejemplo, un paciente tratado con digoxina a dosis correctas y efectos alcanzados perfectos, puede manifestar molestias gástricas, para lo que se le puede indicar un antiácido a base de sales de aluminio y magnesio. Al tomar ese antiácido, se inhibe la absorción de la digoxina, y el paciente puede manifestar signos de descontrol de su insuficiencia por baja dosis. ¿Qué problema sería?. Si clasificamos por el problema, es decir, como se esfuerzan en decir en el Grupo de Minnesota, por la enfermedad o síntoma que manifiesta, lo que aprecia el farmacéutico que está siguiendo al paciente es una baja dosis de digoxina. Incluso si hubiese resultados de digoxinemia, apreciaríamos una bajada de niveles plasmáticos. A la vista de esto, el farmacéutico podría clasificarlo como un PRM tipo 3. Porque cuando se refiere a "está tomando" está claro que se hace referencia a la cantidad que realmente está pasando a su lugar de acción. Si el paciente tomase la digoxina y vomitase inmediatamente, no se debería considerar que ha tomado la dosis. Pero otro farmacéutico, aficionado a clasificar por la causa en lugar de por el problema en sí, podría ver que es un estado de salud resultante de una interacción medicamento-medicamento, en este caso interacción farmacocinética, y podría calificarlo de PRM tipo 6. ¿Cuál habría acertado?. Lo que está claro es que una clasificación que permite clasificar en dos puntos distintos no es una buena clasificación.

Otro ejemplo, en esta clasificación el incumplimiento absoluto de un tratamiento, puede entenderse como un PRM tipo 1, ya que el paciente no está recibiendo la medicación para su indicación; pero también puede ser considerado PRM tipo 7 porque no está recibiendo la medicación prescrita. Vuelve a suceder lo mismo que en el ejemplo anterior.

El resultado de esta disparidad de posibilidades de asignación de una categoría a un problema real es lo que dio como resultado que los distintos trabajos que se presentaban comunicaban valores muy distintos de cada categoría de PRM.

%	Barbero y Alfonso ¹⁹	Durán y col ²⁰	Curie y col ²¹	Briceland y col ²²	Ho ²³
PRM 1	6,5	6,2	11,8	12,2	6,6
PRM 2	45,9	22,9	23,7	6,6	5,3
PRM 3	4,9	10,4	3,9	7,0	5,3
PRM 4	8,1	4,2	5,3	7,0	17,1
PRM 5	1,6	4,2	14,5	23,4	12,5
PRM 6	11,6	18,7	21,1	24,5	0,6
PRM 7	1,6	31,2	6,6	2,4	24,3
PRM 8	19,8	2,1	13,2	16,5	27,6

Parece que esta disparidad de valores en categorías homogéneas no puede deberse a una variabilidad entre los individuos de las distintas farmacias, sino más bien a distintos criterios clasificatorios entre los distintos farmacéuticos.

Mucho antes de que se terminasen alguno de estos trabajos, en 1995, se publica el artículo-entrevista que recoge por primera vez la modificación de la clasificación que muchos autores creen que apareció en 1998,

la reducción a siete PRM. Esta fue la novedad importante que se anuncia antes de aparecer, a partir del trabajo de Tomechko¹⁴ y sus colaboradores del Instituto Peters de la Universidad e Minnesota. Los mismos autores que habían creado la clasificación de ocho categorías, y sin apenas explicaciones, reducen esta lista a siete categorías. Esta vez si están agrupadas en cinco grandes dominios y en ellos, el orden de aparición es relevante, el único problema es que no numeran las categorías. La clasificación resultante era la siguiente:

Valoración	PRM	Causas
Indicación	Tratamiento innecesario	<ul style="list-style-type: none"> • Sin indicación médica • Uso de medicamentos de abuso • Tratamiento no farmacológico más apropiado • Duplicidad • Tratamiento de una reacción adversa evitable
Efectividad	Medicamento equivocado	<ul style="list-style-type: none"> • Forma inapropiada • Contraindicación existente • Enfermedad refractaria al medicamento • Medicamento no indicado • Medicación más efectiva existente • Interacción
	Dosis muy baja	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis equivocada • Frecuencia inapropiada • Duración inapropiada • Almacenamiento inadecuado • Administración incorrecta • Interacción

Valoración	PRM	Causas
Seguridad	Reacción adversa	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamento inseguro para el paciente • Reacción alérgica • Administración incorrecta • Interacción • Posología que crece o decrece muy rápido • Efecto indeseable
	Dosis muy alta	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis equivocada • Frecuencia inapropiada • Duración inapropiada • Interacción
Cumplimiento		<ul style="list-style-type: none"> • Medicamento no disponible • No puede pagar el medicamento • No puede tragar o administrarse el medicamento • No entiende las instrucciones • Prefiere no tomar el medicamento
Condición no tratada		<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad no tratada • Tratamiento sinérgico • Tratamiento preventivo

Lo que hay que reconocer a esta clasificación es que es la primera que aporta la diferenciación entre causa y problema. Estos autores se dan cuenta que en su primera clasificación no habían hecho esa diferenciación y habían mezclado causas y problemas. El ejemplo de esa modificación es la desaparición del PRM tipo 6 en la primera clasificación, la interacción. En su lugar, la interacción aparece como causa de cuatro de los PRM de ineffectividad (baja dosis y medicamento equivocado), y de seguridad (reacción adversa y dosis elevada). Así se ha resuelto el ejemplo de la digoxina con las sales de aluminio-magnesio. La hipodigoxinemia resultante y los efectos de esta se clasificarían como ineffectividad por dosis muy baja, sin lugar a error.

Aún así, esta segunda clasificación presenta algunas debilidades. Aparece como problema de ineffectividad la mala selección por contraindicación. Esta debería de ser un problema de seguridad. Y llega a diferenciar causas que provocan un mismo problema

en diferentes categorías. Por ejemplo, la ausencia de un tratamiento puede deberse a duración inapropiadamente corta (efectividad por baja dosis), no está disponible el medicamento, prefiere no tomarlo, no puede pagarlo, etc (inapropiado cumplimiento), y enfermedad no tratada (necesidad de tratamiento). Cuando el problema es común en todas ellas, es que le paciente no toma un medicamento que debería estar tomando.

Entre tanto, e incluso con posterioridad, y a pesar de los trabajos realizados por este grupo que había avanzado el concepto de PRM hasta este punto, otros grupos e instituciones crearon sus listas de PRM, que difícilmente pueden recibir el nombre de clasificaciones.

En 1993, Mason y Colley²⁴ presentan un trabajo en que evalúan la utilidad de un farmacéutico clínico por la detección de PRM potenciales. Para ello utilizan una relación no estructurada que mezcla problemas con intervenciones para resolver esos problemas:

- Régimen complicado.
- Ajuste de dosis.
- Interacción medicamentosa.
- Alto coste.
- Indicación inapropiada.
- Incumplimiento.
- Duplicidad terapéutica.

Kaplan y colaboradores²⁵, en 1994 publican un trabajo de detección de PRM en pacientes en hemodiálisis con una relación de PRM bastante compleja:

- Selección de medicamento
- Régimen de administración
- Reacción adversa
- Interacción
- Cumplimiento
- Auto-cuidados
- Varios (barreras físicas o sensoriales, impacto financiero, otros)

Esta clasificación se complementa subdividiendo estas categorías en sub-classes.

En 1996, la Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud, que se había conocido antes como Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital, en una declaración sobre el método estandarizado para el Pharmaceutical Care presentan una lista de 13 categorías de lo que esta vez llaman "*medication-therapy problems*":

- Medicaciones sin indicación.
- Enfermedades para las que no hay medicación prescrita.

- Medicaciones prescritas inapropiadamente para una enfermedad particular.
- Dosis, forma, frecuencia, vía o método de administración inapropiado.
- Duplicidad terapéutica.
- Prescripción de medicamentos para los que el paciente es alérgico.
- Efectos adversos reales o potenciales.
- Interacciones reales o potenciales clínicamente significativas, medicamento-medicamento, medicamento-enfermedad, medicamento-nutriente, medicamento-test de laboratorio.
- Interferencia con tratamiento por uso de sustancias sociales o recreativas.
- Fracaso en recibir el beneficio completo de la medicación.
- Problemas emanantes del impacto financiero de la medicación en el paciente.
- Falta de información de la medicación en el paciente.
- Fracaso del paciente en adherirse al tratamiento.

Ante esta lista cabría preguntarse si el daño en el ahorro de la familia puede considerarse un PRM, o cual es el problema de una falta de información si el paciente cumpliera adecuadamente la pauta, etc. Está claro que los autores de esta clasificación no han hecho distinciones entre causas y problemas.

Mucho más recientemente, y en Europa, Westerlund y colaboradores²⁷ presentan un trabajo sobre factores que afectan la detección de PRM en farmacia comunitaria en Suecia. Para este trabajo crean una clasificación de 14 categorías de PRM:

- Desconocimiento o falta de información sobre la función del medicamento.

- Sub-uso de medicación.
- Sobre-uso de medicación.
- Duplicidad terapéutica.
- Interacción medicamentosa.
- Fracaso terapéutico.
- Efecto secundario.
- Dificultad de tragar la cápsula.
- Dificultad de abrir el frasco.
- Otros problemas prácticos.
- Deficiencias en el lenguaje y la comprensión.
- Error de prescripción.
- Otros problemas relacionados con medicamentos.

A esta clasificación habría que objetarle en primer lugar la existencia de una categoría de "otros", que no debe estar permitido en ninguna clasificación sistemática. Además mezcla causas con problemas y con acontecimiento que no son ninguno de los dos. La duplicidad, la interacción o el error de prescripción son causas de problemas; mientras que la dificultad en tragar la cápsula o de abrir el frasco, pueden ser causa de problemas o no ser ni siquiera eso.

Pero entre los trabajos que merecen una lectura, no por su aplicabilidad a la práctica, sino por lo excesivamente complejo del diseño realizado, está el de Robertson que se titula "Proceso para prevenir o identificar y resolver problemas en el tratamiento farmacológico". En este artículo, y bajo el epígrafe de "aplicación a la profesión", este profesor de farmacia práctica de la Universidad de Butler en Indianápolis, escribe: "Un proceso uniforme de identificación resolución de problemas relacionados con los medicamentos puede minimizar los errores y promocionar el seguimiento". Para ello nos presenta un algoritmo, con su diagrama de flujo, en 10 páginas con 76 cláusulas disyuntivas y 44 enlaces inter-página que puede complicar al farmacéutico más experimentado en seguimiento del tratamiento farmacológico.

Probablemente podríamos encontrar tantas clasificaciones de PRM como autores han trabajado en este tema. Pero hemos de reconocer que hay dos que son mucho más evolucionadas que el resto: la de Cipolle y colaboradores y la del Consenso de Granada.

Tras la primera modificación de 1995, el grupo del Instituto Peters de la Universidad de Minnesota realiza una segunda modificación que presenta cuando publica los resultados del Proyecto Minnesota en su libro¹². Esta clasificación, al igual que la de 1995 presenta sólo 7 categorías, en realidad, las mismas siete categorías, pero agrupadas en sólo cuatro dominios, a diferencia de los cinco en que se agrupaba la anterior. En su traducción española¹³ aparece como:

Expresión del paciente	Necesidades relacionadas con la medicación	PRM
Conocimiento	Indicación	1. El paciente presenta un problema de salud que requiere la instauración de un tratamiento farmacológico o el empleo de un tratamiento adicional
		2. El paciente está tomando una medicación que es innecesaria, dada su situación actual

Expectativas	Efectividad	3. El paciente presenta un problema de salud para el que está tomando un medicamento inadecuado
		4. El paciente presenta un problema de salud para el que toma una cantidad demasiado baja del medicamento correcto
Preocupaciones	Seguridad	5. El paciente tiene un problema de salud debido a una reacción adversa a un medicamento
		6. El paciente presenta un problema de salud para el que toma una cantidad demasiado alta del medicamento correcto
Comportamiento	Cumplimiento	7. El paciente presenta un problema de salud debido a que no toma el medicamento de manera apropiada

Aunque en esta tabla aparecen agrupados en esas categorías, estos autores no utilizan esos dominios para realizar sistemática alguna de clasificación, ni mucho menos de identificación. Probablemente si lo hubiesen hecho, no aparecería la categoría séptima, ya que en ella engloban los problemas relacionados con el incumplimiento o no adherencia a la pauta prescrita. Ese es el principal defecto de esta clasificación. Cuando unas páginas más adelante describen las causas de estos PRM, las relativas al PRM tipo 7 son:

- El paciente no ha recibido la medicación apropiada a causa de un error de medicación.
- El paciente no ha seguido las instrucciones recomendadas para el empleo de la medicación.
- El paciente no ha tomado según se le ha indicado, debido al alto coste del producto.
- El paciente no ha tomado el medicamento o medicamentos según las instrucciones debido a que no las ha comprendido.
- El paciente no ha tomado el medicamento o medicamentos según las instrucciones debido a que ello no era compatible con las creencias de salud del propio paciente.

En realidad el resultado de estas causas, sólo puede ser de tres formas:

- Toma menos medicamento del necesario
- Toma más medicamento del necesario
- No toma ningún medicamento necesario

Y estas tres ya están presentes en otras categorías: PRM 4, 6 o 1 respectivamente.

En realidad comete algún otro error, sobre todo en lo referente al PRM tipo 3, que denomina medicamento inadecuado. Bajo este tipo incluye causas entre las que están algunas que son problemas de seguridad, y no de efectividad como corresponderían a este medicamento. Así, el que el paciente sea alérgico al medicamento, o que este esté contraindicado por los factores de riesgo que presenta el paciente son problemas que afectan a la seguridad comprometiendo el uso del medicamento, y no a la efectividad.

LA APORTACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA: LA SISTEMÁTICA

Como resultado del Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos, además de

la inclusión del término "problema de salud" en la definición de PRM, aparecen dos novedades: la reducción a seis en el número de categorías de PRM y la aparición de una sistemática de clasificación.

El resultado original de aquel Consenso fue la siguiente clasificación:

Necesidad	<ol style="list-style-type: none"> 1. El paciente no usa los medicamentos que necesita 2. El paciente usa medicamentos que no necesita
Efectividad	3. El paciente usa un medicamento que, estando indicado para su situación, está mal seleccionado
	4. El paciente usa una dosis, pauta y/o duración inferior a la que necesita de un medicamento correctamente seleccionado
Seguridad	5. El paciente usa una dosis, pauta y/o duración superior a la que necesita de un medicamento correctamente seleccionado
	6. El paciente usa un medicamento que le provoca una reacción adversa

Esta clasificación presentaba dos puntos que requirieron modificaciones posteriores. El primero era un error que no fue detectado en el Taller que dio origen al Consenso, que consistía en que los PRM tipos 4 y 5 no debían incluir la duración en sus enunciados. En realidad si un medicamento se toma por un período más largo del prescrito, se incurre, a partir de la fecha en que es incorrecto, en un PRM tipo 2, ya que por entonces se está tomando un medicamento innecesario. Por el contrario, si la duración se hace más corta de lo que debería, se incurre en un PRM tipo 1, ya que llegado esa fecha, el paciente no usa el medicamento que necesita.

La segunda modificación fue necesaria como aclaración a un concepto que estaba siendo mal interpretado por los primeros usuarios de esta. El enunciado del PRM tipo 3 se prefirió cambiarlo por "El paciente usa un medicamento al que no responde", que está mucho más relacionado con la ineffectividad, que el de mala selección. Además, la selección puede ser perfecta, es decir, realizada según los protocolos al uso y aún así no ser efectivo en ese paciente.

Con estas dos modificaciones, el Consenso de Granada quedaba como sigue:

Necesidad	<ol style="list-style-type: none"> 1. El paciente no usa los medicamentos que necesita 2. El paciente usa medicamentos que no necesita
Efectividad	3. El paciente usa un medicamento al que no responde
	4. El paciente usa una dosis o pauta inferior a la que necesita de un medicamento correctamente seleccionado

Seguridad	5. El paciente usa una dosis o pauta superior a la que necesita de un medicamento correctamente seleccionado
	6. El paciente usa un medicamento que le provoca una reacción adversa

La otra aportación de la Universidad de Granada y de su Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica fue la sistemática de clasificación, que debería denominarse **sistemática de identificación**, porque está demostrando que es el mecanismo idóneo para identificar más Problemas Relacionados con los Medicamentos en un paciente a partir de su Estado de Situación.

y clasificación de PRM hay que partir de un Estado de Situación. Se entiende por estado de situación el documento que resume la Historia Farmacoterapéutica del paciente en solo dos hojas: en una aparecen los medicamentos que está utilizando en la actualidad, con su dosis y frecuencia; y en la otra aparecen los Problemas de Salud que padece el paciente, con alguna información sobre su situación actual.

Para comprender la sistemática de identificación

MEDICAMENTOS QUE TOMABA EN ESA FECHA:

Principio activo	Dosis día	Conocimiento	Cumplimiento
1-			
2-			
3-			
4-			

PROBLEMAS DE SALUD QUE TENÍA EN ESA FECHA:

Problema de salud	Le preocupa
A	
B	
C	
D	

A partir de este Estado de Situación, la sistemática de identificación y clasificación de PRM se basa en una serie de tres preguntas que se realizan para cada medicamento (o conjunto de medicamentos en estrategias sinérgicas), y una pregunta adicional que se realiza al final de la serie de los medicamentos. La serie de preguntas es:

¿Necesita el medicamento X?

Si: no hay PRM
No: PRM 2.

¿El medicamento X esta haciendo efecto?

Si: no hay PRM

No: ¿Esa ineffectividad está relacionada con dosis o pauta escasas?

Si: PRM 4
No: PRM 3

¿El medicamento X, está siendo seguro?

Si: no hay PRM

No: ¿Esa inseguridad está relacionada con dosis o pauta excesiva?

Si: PRM 5
No: PRM 6

(Al final de todos los medicamentos)

¿Falta algún tratamiento para los problemas de salud que presenta el paciente?

No: No hay PRM

Sí: PRM 1

Se desarrollará a continuación con detalle esta sistemática. ¿Que se entiende por necesitar un medicamento?. Este punto puede ser mal entendido. Un farmacéutico en ejercicio del Seguimiento del Tratamiento Farmacológico, o en cualquier otro, no está cualificado para prescribir medicamentos. La prescripción es, o debería ser, el acto final y no obligado, de un proceso que necesariamente incluye un diagnóstico y un pronóstico. El farmacéutico no realiza ninguno de estos dos, y por tanto no prescribe. Si no prescribe, ¿puede criticar la prescripción que hacen otros?. No, claramente no. Sólo los críticos de arte están facultados a criticar algo que no saben hacer. Cuando en esta sistemática propia de la fase de evaluación de la farmacoterapia del paciente nos preguntamos si necesita el medicamento, lo único que estamos haciendo es indagando si el médico ha prescrito ese medicamento de forma consciente a ese paciente para un problema de salud que tiene. Con ello se intenta descubrir dos cosas: la prescripción por repetición que, aunque no guste reconocerlo, existe, y que hace que algunos pacientes estén tomando medicamentos que deberían haber dejado de tomar hace algún tiempo; y los posibles errores de asignación de medicación por confusión de destinatario de la prescripción, o por confusión de nombre de medicamento, o cualquier otro.

Por ejemplo, hace no mucho tiempo existían en España dos especialidades farmacéuticas que se llamaban: Acofol® y Actol®. Si se presentaba una paciente embarazada con una receta de Actol® y no refería dolores de ningún tipo, y su razón de consulta había sido una revisión ginecológica propia de su situación, cabe preguntarse si no se habría equivocado el médico y lo que pretendía darle era ácido fólico, en lugar de ácido niflumico. Lo que no debe hacer nunca el farmacéutico al realizar esta pregunta es tratar de evaluar la situación de esa paciente y hacer conjeturas sobre la utilidad o la indicación del ácido fólico en su situación, y la conveniencia de que se le prescriba. ¿El médico ha querido prescribirle ácido fólico? sí, y ¿el ácido fólico es para algún Problema

de Salud que presenta, o puede presentar la paciente?, sí. Entonces, lo necesita.

¿Qué se entiende por hacer efecto?. Como habían dicho Hepler y Strand¹ en 1990, obtener los resultados esperados. Y seguían escribiendo: "Estos resultados son: 1) curación de la enfermedad, 2) eliminación o reducción de la sintomatología del paciente, 3) interrupción o ralentización del proceso patológico, o 4) prevención de una enfermedad o de una sintomatología". Todo ello es hacer efecto. Para resumir, se podría decir que es mejorar la situación inicial que provocó el tratamiento farmacológico. Un hipertenso con valores de 190/110 mmHg, que toma una medicación antihipertensiva y pasa a valores de 150/95 mmHg no esta curado, ya que la hipertensión no se cura; no está controlado, ya que debería estar en menos de 140/90 mmHg; pero si ha mejorado considerablemente desde su situación inicial. Por tanto debería considerarse que ese medicamento ha sido efectivo.

El problema de la dependencia o no de la dosis o pauta ha causado algunos quebraderos de cabeza entre los que se inician en el seguimiento del tratamiento farmacológico. Primero cabría pensar que el margen terapéutico establece los límites. Si el margen terapéutico del producto permite elevar la dosis o aumentar la frecuencia, puede considerarse que el problema de ineffectividad es debido a esa dosis o pauta escasas. Este razonamiento tiene algunos límites. El margen terapéutico de un producto es un resultado de unos ensayos clínicos y de la aplicación de unas pruebas estadísticas. Eso no quiere decir que todo los pacientes son idénticos y que todos deban usar las mismas dosis, ni efectivas, ni tolerables. Sería bueno tener en mente el artículo de Cipolle "Los medicamentos no tienen dosis ... la gente tiene dosis". Esto hay que entenderlo en el doble sentido, de efectividad y de seguridad. Por poner un ejemplo absurdo, si a un niño se le prescribe una amoxicilina 250 mg cada 8 horas, y no le hace efecto, alguien podría pensar en subir la dosis a una propia de adulto. Esa dosis de adulto no sería segura en ese niño, y por tanto no esta en su margen terapéutico particular. Esto se comprende muy fácil, pero cuando nos planteamos la ineffectividad de una isoniazida a baja dosis en un adulto acetilador bajo, algunos se plantean que se podría subir la dosis a tenor de lo que

dice el margen terapéutico. Si lo hiciésemos, entraríamos en riesgo de toxicidad, y por tanto no es lógico pensar que esa ineffectividad sea dosis dependiente.

Como método sencillo para determinar si una ineffectividad está o no relacionada con la dosis o pauta escasas cabe preguntarse si tendría lógica aumentar la dosis o pauta en ese paciente. No en la generalidad de los pacientes, sino en ese concreto en el que se ha encontrado la ineffectividad.

Y, ¿qué entendemos por ser seguro un medicamento?. No solo que no ha producido daños irreparables en el paciente. No se trata de evaluar con el algoritmo de gravedad de los centros de Farmacovigilancia que concluyen que la muy mayor parte de los efectos detectados son leves. Se trata de determinar, si alguno de los problemas de salud que tiene el paciente se deben a alguno de los medicamentos que está tomando. Hay que recordar que problema de salud no son sólo las enfermedades. Los ejemplos que usamos antes de mal sabor de boca por un medicamento o de coloración de lentillas por isoniazida son claros ejemplos de inseguridad provocada por medicamentos.

Y de nuevo vuelve a aparecer la pregunta de la relación o no con la dosis o pauta. Para resolverla se debe aplicar el mismo razonamiento que antes, pero en sentido inverso. No tiene sentido pensar que siempre se puede disminuir la dosis hasta que desaparezca el problema de inseguridad. Si con ello, el paciente se sale de su margen terapéutico personal y llegamos a una ineffectividad, no debe plantearse esa inseguridad como dependiente de la dosis. Si se reduce al ridículo la dosis de clavulanato, seguro que desaparecen los efectos a nivel gastrointestinal, pero seguro, también, que desaparece su efecto inhibidor de la beta-lactamasa; por tanto no sería lógico pensar que ese efecto es dependiente de dosis.

Por último, cuando se pregunta si falta algún tratamiento para los Problemas de Salud que presenta el paciente, se refiere a que no sea consecuencia de los ya detectados. Por ejemplo, si un dolor de cabeza se debe a la ineffectividad de un paracetamol no relacionado con dosis o pauta, sería un PRM 3, que se resuelve cambian-

do el analgésico o añadiendo codeína como coadyuvante. Esa adición de codeína no es como consecuencia de un PRM 1, sino la forma de resolver el PRM 3 identificado. Lo mismo ocurre con los problemas de efectos adversos. Si un AINE produce daño gástrico no dosis dependiente, es un PRM 6. Para resolverlo se adiciona un protector gástrico, misoprostol, pero eso no se puede entender como un PRM 1, sino como la forma de resolver el PRM 6.

Sólo existe un PRM 1 cuando en el estado de situación queda algún problema de salud que no está relacionado con los tratamientos que toma y que requiere la instauración de un nuevo tratamiento.



El Seguimiento del Tratamiento Farmacológico o Seguimiento Farmacoterapéutico consiste en la acción sistemática de la búsqueda y resolución de Problemas Relacionados con Medicamentos en un paciente determinado.

Problema Relacionado con Medicamentos es un Problema de Salud que tiene que ver con la medicación que usa (o debería usar) el paciente.

Problema de Salud es algo percibido por un miembro del equipo de salud (incluido el paciente), que se aleja de la normalidad y que afecta a la salud del paciente.

Existen seis tipos de Problemas Relacionados con Medicamentos, agrupados en tres grandes dominios: *Necesidad, Efectividad y Seguridad*.

Existe una sistemática de identificación de Problemas Relacionados con Medicamentos que ayuda a localizar y tipificar más PRM a partir de un estado de situación de un paciente.



EJERCICIOS

Para reafirmar los conceptos desarrollados durante la conferencia y en este material de estudio, se sugiere que realice Ud. los siguientes ejercicios:

EJERCICIO Nº 1-

Vuelva Ud. a leer las páginas 16 y 17 y escriba a continuación el enunciado de cada uno de los Problemas Relacionados con Medicamentos definidos según el Consenso de Granada y sus modificaciones actuales.

Necesidad:

PRM 1:

PRM 2:

Efectividad:

PRM 3:

PRM 4:

Seguridad:

PRM 5:

PRM 6:

EJERCICIO N° 2-

Un paciente mujer de 72 años toma Zocor 20 mg por prescripción médica desde hace cuatro años. Según la información obtenida por el farmacéutico el día de la Entrevista Inicial, la paciente toma 1 comprimido día por la noche y su valor de colesterol total es 240mg/100ml. Podría identificar Ud. algún PRM en este paciente?.



BIBLIOGRAFÍA

- Hepler CD, Strand LM. **Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care**. Am J Hosp Pharm 1990; 47: 533-543.
- Fernández-Llimós F. **El valor añadido: Otra vía hacia la Atención Farmacéutica**. Farmacia Profesional 1997; 11(10): 12-16.
- Gastelurrutia Garralda MA, Soto Orte E. **Pharmaceutical Care: ¿Atención Farmacéutica o seguimiento de los tratamientos farmacológicos?** Pharm Care Esp 1999; 1: 323-328.
- Capoten (Captoprilo). En: **Vademécum Internacional, 2000**. Madrid: Medicom; 2000. p. 341-344.
- Manasse HR. **Medication use in an imperfect world. Drug misadventuring as an issue of public policy. Part 1**. Am J Hosp Pharm 1989; 46: 929-944.
- Manasse HR. **Medication use in an imperfect world. Drug misadventuring as an issue of public policy. Part 2**. Am J Hosp Pharm 1989; 46: 1141-1152.
- Fernández-Llimós F, Loza Mi. **Product Monographs for community pharmacists in Spain**. Ann Pharmacother 2000; 34(3): 407.
- Faus MJ. **Atención Farmacéutica como respuesta a una necesidad social**. Ars Pharmaceutica 2000; 41: 137-143.
- Bergman U, Wiholm BE. **Drug-related problems causing admission to a medical clinic**. Eur J Clin Pharmacol 1981; 20: 193-200.
- Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. **Drug-related problems: their structure and function**. Ann Pharmacother 1990; 24: 1093-1097.
- Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. **Problemas relacionados con medicamentos: su estructura y función**. Pharm Care Esp 1999; 1: 127-132.
- Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. **Pharmaceutical Care Practice**. New Yor: McGraw.Hill; 1998.
- Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. **El ejercicio de la Atención Farmacéutica**. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
- Tomechko MA, Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ. **Q and A from the pharmaceutical Care Project in Minnesota**. Am Pharm 1995; NS35(4): 30-39.
- McDonough RP. **Intervention to improve Patient Pharmaceutical Care Outcomes**. J Am Pharm Assoc (Wash) 1996; NS36: 453-465.
- Rovers JP, Currie JD, Hagel HP, McDonough RP, Sobotka JL. **A Practical guide to Pharmaceutical Care**. Washington DC: APhA; 1998.

- Panel de Consenso. **Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos.** Pharm Care Esp 1999; 1: 107-112.
- Equipo CESCA. **Los sistemas de registro en Atención Primaria.** Madrid: Diaz de Santos: 1987.
- Barbero González JA, Alfonso Galán T. **Detección y resolución de problemas relacionados con medicamentos en una farmacia comunitaria: una aproximación.** Pharm Care Esp 1999; 1: 113-122.
- Durán I, Martínez Romero F, Faus Dáder MJ. **Problemas relacionados con medicamentos resueltos en una farmacia comunitaria.** Pharm Care Esp 1999; 1: 11-19.
- Curie JD, Chrischilles EA, Kuehl AK, Buser RA. **Effect of a training program on community pharmacists' detection of and intervention in drug-related problems.** J Am Pharm Assoc 1997; 37(2): 182-191.
- Briceland LL, Hamilton RA, Kane MP. **Pharmacy students' experience with identifying and solving drug-related problems during clinical clerkship.** Am J Hosp Pharm 1993; 50: 294-296.
- Ho K. **The transition to pharmaceutical care on a geriatric unit in a community hospital.** Can J Hosp Pharm 1994; 47: 283-287.
- Mason JD, Colley CA. **Effectiveness of an ambulatory care clinical pharmacist: A controlled trial.** Ann Pharmacother 1993; 27: 555-559.
- Kaplan B, Mason NA, Shimp LA, Ascione FJ. **Chronic hemodialysis patients. Part I: Characterization and drug-related problems.** Ann Pharmacother 1994; 28: 316-319.
- American Society of Health-System Pharmacists. **ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care.** Am J Health-Syst Pharm 1996; 53: 1713-1716.
- Westerlund T, Almarsdóttir AB, Melander A. **Factors influencing the detection of drug-related problems in community pharmacy.** Pharm World Sci 1999-, 21: 245-250.
- Robertson KE. **Process for preventing or identifying and resolving problems in drug therapy.** Am J Health-Syst Pharm 1996; 53: 639-650.
- Martínez-Romero F, Fernández-Llimós F, Faus MJ. **Régimen posológico inadecuado: Problema relacionado con medicamentos (PRM) sí clasificado.** Pharm Care Esp 1999; 1: 458.
- Díez Rodríguez MV. **Clasificación de problemas relacionados con la medicación según el Consenso de Granada.** Sugerencia de definición para el PRM 3. Pharm Care Esp 2000; 2: 139-140.
- Cipolle RJ. **Drugs don't have doses... People have doses.** DICP 1986; 20: 881-882.