

Problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos: evolución histórica de sus definiciones

Problems of process and problems of outcome regarding drugs:
historical evolution of their definitions

Andrea Salazar-Ospina¹; Dora M. Benjumea G²; Pedro Amariles M³.

¹ Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, profesora de Cátedra Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, integrante del Grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Correo electrónico: asalazar@farmacia.udea.edu.co

² Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, PhD. en Ciencias Biomédicas, departamento de Farmacología, Universidad de La Laguna, profesora de Farmacia Clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

³ Químico Farmacéutico, Universidad de Antioquia, PhD en Farmacia (Farmacología - Universidad de Antioquia), Msc. Farmacia Clínica, y Atención Farmacéutica, profesor de Farmacología y Farmacia Clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia

Recibido: 16 de junio de 2011. Aprobado: 16 de agosto de 2011.

Salazar-Ospina A, Benjumea DM, Amariles P. Problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos: evolución histórica de sus definiciones. Rev. Fac. Nac. Salud Pública 2011; 29(3): 329-340

Resumen

Objetivo: analizar la evolución histórica de los conceptos de problemas relacionados con medicamentos (PRM), problemas relacionados con la utilización de medicamentos (PRUM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM), con el fin de unificar la terminología en los ámbitos nacional e internacional, donde se ha observado una confusión en las definiciones de problemas de proceso (causas) y problemas de resultado (efectos) que pueden interferir e impactar negativamente con el logro de los objetivos terapéuticos. **Metodología:** revisión bibliográfica narrativa en las bases de datos Medline y Scielo, de información que incluyera conceptos y términos sobre PRM, PRUM y RNM, sin restricciones por fecha de publicación y en español e inglés. **Resultados:** no se documentó ningún consenso sobre los términos

usados con los problemas relacionados con los medicamentos. En el Decreto 2200/2005 (Colombia), los PRM incluyen problemas de utilización de medicamentos y resultados negativos de la medicación. Los RNM corresponden a resultados clínicos negativos a la medicación (efectos) y los PRUM, a problemas del proceso de utilización (causas prevenibles de PRM, asociados a errores de medicación). **Conclusiones:** a pesar de la existencia de numerosos términos destinados a la definición de problemas relacionados con los medicamentos, no se dispone de un consenso nacional ni internacional sobre ellos.

----- **Palabras clave:** errores de la medicación, farmacoterapia, utilización de medicamentos, resultado del tratamiento, efectos adversos, pacientes

Abstract

Objective: to analyze the historical evolution of the concepts of Drug-Related Problems (DRP), Drug-related utilization problems (DRUP) and negative clinical outcomes (NCO) in order to unify the terminology at the national and international level, since confusion has been observed regarding the definitions of problems of process (causes) and problems of outcome (effects). Such issue may interfere with and

have a negative impact on therapeutic goals. **Methodology:** a narrative literature review using the Medline and SciELO electronic databases in order to obtain information including the following concepts and terms: drp, drup, nco. No restrictions by date of publication were set, and the search was carried out in Spanish and English. **Results:** no consensus regarding the terms used with drug-related problems was found

in the documents. In Decree 2200/2005 (Colombia), DRP are problems of drug use and negative outcomes of medication. Likewise, NCO are the negative clinical outcomes of medication (effects), and the DRUP are the problems in drug usage (DRP preventable causes associated with medication errors). **Conclusions:**

although there are a number of terms for defining drug-related problems, there is no national or international consensus on them.

----- *Key words:* Medication errors, Drug Therapy, Drug utilization, Treatment Outcome, Adverse effects, Patients.

Introducción

Los daños o lesiones innecesarias asociadas al proceso de atención en salud se consideran como un problema de salud pública. En este sentido, en los países desarrollados se estima que uno de cada diez pacientes sufre algún tipo de daño durante su estancia hospitalaria, algunos de ellos asociados a errores o a efectos adversos de la medicación [1]. Por ello, la seguridad del paciente, asumida como la ausencia de lesiones innecesarias en el proceso de atención en salud, debe ser un objetivo prioritario de las instituciones de salud. Entonces, es necesario incentivar, promover y gestionar la implementación de prácticas seguras de la atención en salud, con el fin de obtener procesos institucionales y asistenciales seguros que incluyan la participación de los pacientes y familiares, al tiempo que incentiven la adopción de prácticas que mejoren la actuación de los profesionales [2]. En el caso de la farmacoterapia, se requiere disponer de un “conjunto de elementos estructurales, procesos, instrumentos y metodologías basadas en evidencias científicamente probadas que propenden por minimizar el riesgo de sufrir un evento adverso en el proceso de atención de salud o de mitigar sus consecuencias” [3].

Aunque los medicamentos se utilizan para prevenir, diagnosticar y curar enfermedades, su utilización puede causar problemas de salud (morbi-mortalidad asociada a los medicamentos), situación que consideran algunos autores como uno de los mayores problemas de salud, debido principalmente a que aparecen efectos no deseados para el paciente o no se logran los objetivos terapéuticos propuestos, todo lo cual contribuye a un incremento de los costos de la atención en salud [4-7]. En este contexto, deben resaltarse sucesos históricos, como los casos de focomelia por talidomida reportados en los años sesenta [8], los de espina bífida y labio leporino por ácido valproico [9, 10] y la coloración amarilla en los dientes a causa del uso de las tetraciclinas, todos ellos durante el embarazo [11].

La morbilidad asociada a los medicamentos, de acuerdo con Hepler y Strand, se entiende como la manifestación clínica o biosocial de los problemas no resueltos relacionados con los medicamentos que pueden ser identificados o reconocidos por el paciente, el cuidador o el clínico. Lo anterior se encuentra asociado a una pres-

cripción y distribución inapropiadas (régimen inapropiado, régimen innecesario), una distribución inapropiada que incluye barreras de tipo económico, biofarmacéutico y de dispensación; además de la idiosincrasia del paciente (respuesta idiosincrásica al medicamento, error o accidente), el comportamiento inapropiado del paciente (incumplimiento) y, por último, una monitorización inapropiada justificado en el fallo de la monitorización de los efectos del tratamiento y en resolver o detectar una terapia inadecuada. Es necesario detectar y resolver la morbilidad asociada a los medicamentos que pueden conducir a la mortalidad relacionada con ellos (lo que constituye un fracaso terapéutico definitivo), es decir, un problema relacionado con medicamentos (PRM) [12].

Las medidas y mecanismos reguladores para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos deben ser considerados como prioritarios en términos de salud pública por los dirigentes a todos los niveles. Todas las propuestas deben buscar una protección integral, con el objetivo de prevenir, controlar y reducir los efectos nocivos de los medicamentos, además de mejorar las condiciones actuales y futuras derivadas de su uso, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de vigilancia posterior a la comercialización. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el uso racional de medicamentos como la situación en que “los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y la comunidad” [13], y manifiesta la necesidad de implementar estrategias educativas y sistemas legales que aseguren el acceso y la calidad de los medicamentos, como también la reducción del uso irracional de estos. Es así como la farmacovigilancia, término genérico que designa los procesos necesarios para controlar y evaluar las reacciones adversas a los medicamentos, constituye un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resulten eficaces [5].

La participación activa del químico farmacéutico en el equipo de salud ha podido contribuir a una mejor utilización de los medicamentos, optimizando aspectos como el acceso y la calidad y el uso apropiado y racio-

nal de los medicamentos por parte del paciente y de los profesionales de la salud, orientado al éxito de la farmacoterapia [14]. Por ello, la gestión de la calidad debe incluir aspectos como la oferta, los costos, la demanda, los errores de medicación (que incluye la forma como se prescriben, dispensan, administran y usan), los resultados buscados con la farmacoterapia y los efectos no deseados de los medicamentos en el paciente.

A través de la dispensación, la indicación farmacéutica, el seguimiento farmacoterapéutico, la farmacovigilancia y la promoción de la salud (componentes de la atención farmacéutica), el químico farmacéutico busca contribuir a la consecución de los mejores resultados en la farmacoterapia del paciente (mejor resultados posibles de los medicamentos). En el caso del seguimiento farmacoterapéutico (SFT), esta labor se realiza mediante la identificación, prevención y resolución de los problemas relacionados con los medicamentos, y se respalda en la intención de mejorar los resultados en salud alcanzados en el paciente con la utilización de los medicamentos [15]. Sin embargo, en diversos ámbitos se ha observado que no se emplea el mismo lenguaje y terminología a la hora de definir y clasificar los problemas relacionados con los medicamentos y que, además, persisten las diferencias conceptuales y terminológicas, como la unión de problemas de proceso y resultado, que no permiten una adecuada aplicación de la actividad farmacéutica y que dificultan la validez de esta práctica; de ahí la necesidad de homogenizar la terminología.

Son múltiples los trabajos que han manifestado una inquietud por definir el concepto de PRM y problemas derivados de la farmacoterapia, así como su relación con términos como *errores de medicación*, *eventos y reacciones adversas a medicamentos* [16], pero no se encuentra un consenso sobre los términos usados con los problemas relacionados con los medicamentos en los ámbitos nacional e internacional. En Colombia, aún no es clara la diferencia entre problemas de proceso y problemas de resultado, lo que podría favorecer la ausencia o falencia de programas orientados a mejorar el proceso de uso y los resultados con los medicamentos, lo que conduce a la presencia de errores de medicación, continuas fallas en la farmacoterapia, hospitalizaciones e, incluso, una mayor morbi-mortalidad asociada al uso de los medicamentos. El objetivo de este artículo es analizar la evolución de los conceptos de PRM, problemas relacionados con la utilización de medicamentos (PRUM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM), con el fin de unificar y aclarar la terminología (definiciones y clasificaciones) en los ámbitos nacional e internacional donde se ha observado la mezcla de problemas de proceso (causas) y problemas de resultado (efectos), derivados del uso

indiferenciado de estos conceptos y que pueden interferir con los objetivos terapéuticos buscados e impactar negativamente los resultados de salud de los pacientes.

Metodología

Revisión bibliográfica narrativa en bases de datos electrónicas como Medline y Scielo, durante los meses de abril y mayo del 2011. La búsqueda arrojó 43 bibliografías entre libros, tesis, artículos, consensos de expertos y documentos legales en español e inglés, que incluyeron conceptos y términos tanto nacionales como internacionales sobre PRM, PRUM y RNM. Igualmente, se realizó una búsqueda en google académico con los mismos términos y, además, se incluyeron las referencias de artículos consideradas relevantes para la revisión. Los autores efectuaron una lectura crítica de los documentos seleccionados, identificando los aspectos relevantes y aplicando una aproximación teórica al tema.

Resultados

Concepto de PRM y RNM

El término PRM ha experimentado una evolución en cuanto a su definición conceptual a lo largo del tiempo. Se han utilizado indistintamente una variedad de términos definiendo esta palabra: drug-related problems (DRP), drug therapy problems (DTP), medicine-related problems (MRP) y medication-related problems (MRP) pharmacotherapy failures, drug treatment failure, pharmacotherapy problem o treatment-related problems [16].

El término PRM fue definido por Strand y colaboradores en 1990 como “una experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados en el paciente” [17]. Además, se aclaraba que para considerar el evento como PRM (resultados no deseados de salud), era necesario que el paciente presentara una enfermedad o sintomatología y que dicha patología debía tener relación identificable o sospechada con la terapia farmacológica. A su vez, este concepto se refiere a algo susceptible de ser modificado mediante la intervención del profesional de la salud. Además, describían que los PRM pueden ser reales (experimentados por el paciente) o potenciales (a prever), e insisten que en la clasificación de PRM se precisa de la inclusión del suceso *indeseable* en el paciente y la relación del suceso real o potencial con la terapia farmacológica [18]. En la tabla 1 se muestra la clasificación de los PRM hecha por Strand y colaboradores.

Tabla 1. Clasificación de PRM por Strand y colaboradores

| PRM | Problema |
|-------|---|
| PRM 1 | El paciente tiene un estado de salud que requiere farmacoterapia (indicación de farmacoterapia), pero no está recibiendo un fármaco para esa indicación |
| PRM 2 | El paciente tiene un estado de salud para el que utiliza un medicamento erróneo |
| PRM 3 | El paciente tiene un estado de salud para el que toma muy poco de un medicamento correcto |
| PRM 4 | El paciente tiene un estado de salud para el que toma demasiado de un medicamento correcto |
| PRM 5 | El paciente tiene un estado de salud resultante de una reacción adversa medicamentosa |
| PRM 6 | El paciente tiene un estado de salud resultante de una interacción medicamento-medicamento, medicamento-alimento o medicamento-prueba de laboratorio |
| PRM 7 | El paciente tiene un estado de salud resultante de no recibir el medicamento prescrito |
| PRM 8 | El paciente tiene un estado de salud resultante de tomar un medicamento no indicado |

El concepto de PRM se definió en 1998 como “cualquier suceso indeseable del paciente que involucra o se sospecha que involucra el tratamiento farmacológico y que interfiere real o potencialmente con el resultado deseado en el paciente” [19] y fue excluido de la definición las interacciones como PRM, considerándolas como causa de PRM. Es así como el concepto de PRM se encuentra asociado a resultados en salud en el paciente y no con el proceso de uso de los medicamentos. Por su parte, entre las características que debe cumplir un sistema de clasificación de PRM, con el fin de asegurar el éxito de la farmacoterapia y contribuir a la mejora de la salud del paciente por parte del farmacéutico y ayudarlo a este a elegir la mejor intervención se encuentran los siguientes:

- *universal*: debe dar respuesta a la totalidad de los distintos problemas que un paciente puede tener con su medicación;
- *unívoca*: no se puede clasificar un mismo problema detectado en diferentes categorías de PRM;
- los PRM se refieren a los resultados en salud del paciente;

– debe ayudar al farmacéutico a elegir la intervención para resolver el PRM [18].

En el 2005 Fernandez-Llimos y colaboradores realizan un análisis crítico de las fortalezas y debilidades de las principales clasificaciones de PRM existentes hasta ese momento, en el cual se destaca la presencia de errores en cuanto a que la clasificación de PRM no es unívoca, debido a la existencia de diferentes categorías en las cuales se permite clasificar un mismo problema. Además, se cataloga en muchas ocasiones por la solución del problema, confundiendo diagnóstico del problema con intervención y, por último, mezcla el proceso de uso (proceso) con los resultados en salud, contradiciendo la definición de PRM, que se refiere a resultados [18].

En 1998 Cipolle y otros, proponen una nueva clasificación de PRM, como se ilustra en la tabla 2, donde se agrupan en cuatro necesidades relacionadas con la farmacoterapia de los pacientes (indicación, efectividad, seguridad y conveniencia). Además, se excluye la interacción como categoría de PRM al considerarla incluida en una de las siete categorías propuestas [19].

Tabla 2. Clasificación de problemas relacionados con medicamentos por Cipolle y otros

| PRM | Problema |
|-------|---|
| PRM 1 | El paciente tiene un estado de salud que requiere nueva medicación. |
| PRM 2 | El paciente tiene un estado de salud para el que es innecesario un medicamento. |
| PRM 3 | El paciente tiene un estado de salud para el que está tomando un medicamento erróneo. |
| PRM 4 | El paciente tiene un estado de salud para el que está tomando muy poco de un medicamento correcto. |
| PRM 5 | El paciente tiene un estado de salud resultante de sufrir una reacción adversa medicamentosa. |
| PRM 6 | El paciente tiene un estado de salud para el que está tomando demasiado de un medicamento correcto. |
| PRM 7 | El paciente tiene un estado de salud resultante de no tomar un medicamento indicado |

Durante el Primer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos, realizado en España en 1998, se publicó la unificación de términos, definición y clasificación de PRM, basados en la indicación, efectividad y seguridad de la farmacoterapia [20, 21], y en que se define este término como “un problema de salud vinculado con la farmacoterapia y

que interfiere o puede interferir con los resultados de salud esperados en el paciente”; se define, además, el problema de salud como “todo aquello que requiere, o puede requerir, una acción por parte del agente de salud (incluido el paciente)”. Asimismo, en este consenso se postula el incumplimiento terapéutico como una causa de PRM más que como un PRM en sí mismo, tal como se observa en la tabla 3.

Tabla 3. Clasificación de problemas relacionados con medicamentos (Primer Consenso de Granada)

| | | |
|--------------------|--------------|--|
| Necesidad | PRM 1 | El paciente no usa los medicamentos que necesita. |
| | PRM 2 | El paciente usa medicamentos que no necesita. |
| Efectividad | PRM 3 | El paciente usa un medicamento que está mal seleccionado. |
| | PRM 4 | El paciente usa una dosis, pauta y/o duración inferior a la que necesita. |
| Seguridad | PRM 5 | El paciente usa una dosis, pauta y/o duración superior a la que necesita. |
| | PRM 6 | El paciente usa un medicamento que le provoca una reacción adversa a medicamentos. |

La American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) estableció en 1993 una clasificación basada en la de Hepler y Strand y, en 1996, junto con una guía para la estandarización de la metodología en atención farmacéutica, publicó una clasificación más detallada, que se actualizó posteriormente en 1998 [22-24].

Tipos de problemas relacionados con la medicación

1. Medicamentos sin indicación médica;
2. condición médica para la cual no hay una medicación prescrita;
3. medicación inapropiada (dosis, vía de administración, dosis-forma o método de administración);
4. duplicidad terapéutica;
5. prescripción de medicación a la cual el paciente es alérgico;
6. reacción adversa a los medicamentos;
7. interacción medicamentosa clínicamente significativa (fármaco-fármaco, fármaco-test de laboratorio, fármaco-nutriente y fármaco-enfermedad);
8. interferencia de la terapia médica con drogas de uso social o de recreo;
9. ineffectividad terapéutica;
10. problemas con la financiación del tratamiento farmacológico por el paciente;
11. problemas de entendimiento del tratamiento farmacológico por el paciente;
12. problemas de adherencia al tratamiento farmacológico.

Como respuesta a la incongruencia entre las categorías de PRM y la definición de PRM existentes, se dio paso al Segundo Consenso de Granada en el 2002, sobre problemas relacionados con medicamentos, que modificó aquellas incoherencias, puesto que estas cate-

gorías se referían solamente al proceso de uso y el PRM se refería a un problema de salud vinculado al resultado no esperado de la farmacoterapia en uso. A su vez, dicho consenso definió PRM como “problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados”, y los agrupó con base en tres necesidades básicas de la farmacoterapia: necesidad, efectividad y seguridad. En el Segundo Consenso de Granada se propone que las causas de los PRM pueden ser dependientes del medicamento, del paciente, del prescriptor, del farmacéutico y del sistema, pero no hay una profundización detallada de estas [25].

En el año 2002, Schaefer definió los criterios que debía cumplir un sistema válido de clasificación (sistema pi-doc® problem-intervention-documentation) de PRM, y adaptó la clasificación propuesta por Strand [26], con lo cual se definen seis grupos distintos de PRM, como se indica a continuación [27].

Clasificación PRM según pi-doc®

1. Medicación inapropiada;
2. uso inapropiado de una medicación, incluido el incumplimiento terapéutico;
3. dosis inapropiada;
4. interacción medicamentosa;
5. reacción adversa a un medicamento;
6. otros PRM:
 - relacionados con el paciente;
 - relacionados con el médico;
 - relacionados con un problema de comunicación.

Con posterioridad a este consenso, la World Family Doctor's Caring for People (*wonca*) introduce los conceptos de *resultado* propuesto por Donabedian como un “cambio en el estado de salud del paciente, consecuencia del servicio sanitario” y “resultado clínico”, como “un estado de salud, en un momento determinado, consecuencia de una intervención/situación clínica previa (enfermedad, tratamiento, experimento, etc.” [28, 29]. En el contexto de PRM, el término ‘negativo’ se refiere al estado de salud no deseado del paciente, describiendo una desviación de la normalidad. Asimismo, propone que la atención de calidad y la atención sanitaria son de carácter multidimensional, donde la estructura (recursos físicos, personal, bibliografía, entre otros) y el proceso (forma como se utiliza la estructura disponible, las acciones desarrolladas) son factores importantes en la provisión de servicios que mejoren la calidad de vida, y los resultados validan el grado de beneficio o daño para el paciente, por parte de las intervenciones del profesional de la salud [30]. Es decir, que existe una relación directa entre los elementos de proceso y los resultados conseguidos; no basta con entregar el medicamento correcto al paciente correcto en

la dosis y momento correcto; es necesario hacerse responsable de los resultados del medicamento. Entonces, los PRM se entienden como “resultados [...] derivados de la farmacoterapia” que son la consecuencia de usar —o no— los medicamentos [31].

Se propone que los resultados de la farmacoterapia se deben basar en términos económicos (costos), humanísticos (calidad de vida) y clínicos, según el modelo *echo-economic, clinical and humanistic outcomes* [32], por lo tanto, los PRM son resultados negativos del grupo de los clínicos.

Los resultados pueden ser medibles, lo que genera dos categorías diferentes: los resultados intermedios y los de punto final. Dicho consenso deja claro que PRM son resultados clínicos negativos y que no deben confundirse con los fallos del proceso de uso de medicamentos (causas).

Con la introducción del concepto de cadena de acontecimientos relativa a los problemas relacionados con medicamentos, se estructuraron tres niveles en los cuales están las causas de PRM (nivel 1), los fallos en la farmacoterapia (nivel 2) y las consecuencias de salud (nivel 3), como se ilustra en la figura 1 [25, 33].

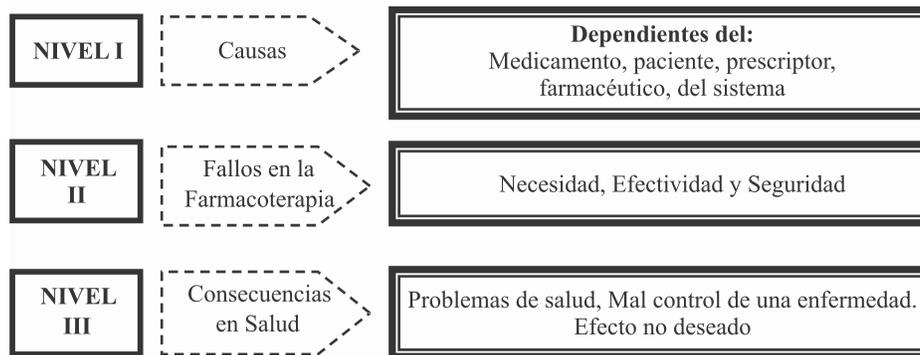


Figura 1. Cadena de acontecimientos relativa a los fallos de la farmacoterapia [33]

A pesar de definir claramente el significado de PRM, las discusiones continuaron y persistió el uso indistinto del término PRM para referirse a problemas de proceso y de resultado. La falta de unificación de criterios en torno a la definición de PRM en la literatura favoreció la controversia, debido a que este término no siempre representa el mismo concepto; además, la gran variedad de palabras (especialmente en la literatura inglesa) para dar el significado al término PRM trajo como resultado una gran dificultad para confrontar y validar los resultados de diferentes investigaciones alrededor de este tema.

Espejo y otros, establecieron en el 2002 que los PRM tienen causas (relacionadas con el paciente, el medicamento, el prescriptor, el dispensador y el siste-

ma) y que van a generar problemas relacionados con los medicamentos (necesidad, efectividad y seguridad). Como desenlace final, podrá surgir un nuevo problema de salud, presentarse un mal control de la enfermedad o la aparición de efectos no deseados [33, 34].

Esta falta de unificación de términos convocó en el 2004 a diferentes instituciones (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, Ministerio de Sanidad, Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (*SEFAP*), de Farmacia Comunitaria (*SEFAC*) y de Farmacia Hospitalaria (*SEFH*), la Fundación Pharmaceutical Care de España, el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada y la Real Academia Nacional de Farmacia) a un foro sobre atención farmacéutica con

el fin de establecer algunos términos biomédicos que brinden mayor especificidad y eviten otras interpretaciones [35].

El foro separó de forma clara los problemas relacionados con los medicamentos, los cuales surgen antes de producirse el resultado terapéutico, y los otros, como consecuencia del uso de la farmacoterapia; es decir, los separó entre problemas de proceso de uso de medicamentos y problemas ocasionados en la salud de los pacientes, cuando el uso ha conducido a un resultado no esperado o no deseado.

Como resultado de esta reunión, el foro publicó un documento sobre PRM y RNM: conceptos y definiciones, donde se define PRM como “aquellas situaciones que en

el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un RNM”. Así, los elementos de proceso son los PRM (entendiendo como tal todo lo que acontece antes del resultado) que suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir RNM. Define RNM como “los resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso de medicamentos”, y como sospecha de RNM, “la situación en la cual el paciente está en riesgo de sufrir un problema de salud asociado al uso de medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM, a los que pueden considerarse como factores de riesgo de este RNM”. En la tabla 4 se muestra un listado, no exhaustivo y excluyente, de PRM.

Tabla 4. Clasificación de problemas relacionados con medicamentos (Segundo Consenso de Granada)

| | | |
|--------------------|--|---|
| Necesidad | <p>PRM 1: el paciente sufre un problema de salud, consecuencia de no recibir una medicación que necesita.</p> <p>PRM 2: el paciente sufre un problema de salud, consecuencia de recibir una medicación que no necesita.</p> | <p>Sustentado en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un medicamento es necesario cuando ha sido prescrito o indicado para un problema de salud concreto que presenta el paciente. - Un medicamento es inefectivo cuando no alcanza suficientemente los objetivos terapéuticos esperados. - Un medicamento es inseguro cuando produce o empeora algún problema de salud. - Un PRM se considera cuantitativo cuando depende de la magnitud de un efecto. |
| Efectividad | <p>PRM 3: el paciente sufre un problema de salud, consecuencia de una inefectividad no cuantitativa de la medicación.</p> <p>PRM 4: El paciente sufre un problema de salud, consecuencia de una inefectividad cuantitativa de la medicación.</p> | |
| Seguridad | <p>PRM 5: el paciente sufre un problema de salud, consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.</p> <p>PRM 6: el paciente sufre un problema de salud, consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento.</p> | |

En el 2007 se publica el Tercer Consenso de Granada sobre PRM y RNM, y se propone una clasificación de los resultados negativos asociados a la medicación

como causas de los problemas de salud derivados de la farmacoterapia, como se ve observa en la tabla 5 [36].

Tabla 5. Clasificación de resultados negativos asociados a la medicación (Tercer Consenso de Granada)

| | |
|--------------------|---|
| Necesidad | <p>Problema de salud no tratado El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.</p> <p>Efecto de medicamento innecesario El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.</p> |
| Efectividad | <p>Inefectividad no cuantitativa El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.</p> <p>Inefectividad cuantitativa El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.</p> |
| Seguridad | <p>Inseguridad no cuantitativa El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.</p> <p>Inseguridad cuantitativa El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.</p> |

La definición de RNM contemplada en el Tercer Consenso de Granada hace referencia a los “Resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos”.

A su vez se definen el siguiente listado de PRM:

- Administración errónea del medicamento;
- características personales;
- conservación inadecuada;
- contraindicación;

- dosis, pauta y/o duración no adecuada;
- duplicidad;
- errores en la dispensación;
- errores en la prescripción;
- incumplimiento;
- interacciones;
- otros problemas de salud que afectan al tratamiento;
- probabilidad de efectos adversos;
- problema de salud insuficientemente tratado;
- otros

Antecedentes en Colombia

Con el fin de abordar el concepto de PRM en Colombia, es necesario hacer apreciaciones y reflexiones de los antecedentes de este término en el contexto Nacional. En el 2003, con la introducción de la Política Farmacéutica Nacional 2003-2007 [37], se promulgan como objetivos principales la optimización en la utilización, acceso y calidad de los medicamentos. A partir de esto, y apoyados en trabajos previos realizados en Colombia, se demostró que con la implementación de estrategias farmacéuticas se logra detectar, prevenir y resolver los problemas relacionados con medicamentos (PRM) [38-40]. A su vez, el quehacer del químico farmacéutico en la “atención farmacéutica (seguimiento farmacoterapéutico)” comienza a cobrar mayor relevancia, por la responsabilidad de este profesional en la optimización de la farmacoterapia para la obtención de los mejores resultados en la salud.

En ese mismo año, Amariles y colaboradores, en su trabajo “Impacto de la intervención del químico farmacéutico en el proceso de atención ambulatoria en una institución de salud en Medellín” definen el término PRUM como “aquellos problemas que ocurren durante el proceso de utilización de los medicamentos”, y propone que para su identificación, prevención y resolución se necesita que el seguimiento farmacoterapéutico (SFT) esté acompañado de programas de información, educación y dispensación activa [38]. A su vez, clasifica los PRUM en cinco categorías, así:

- PRUM de disponibilidad;
- PRUM de prescripción;
- PRUM de dispensación;
- PRUM de administración y uso;
- PRUM de calidad

En el 2005, el Decreto 2200 reglamenta el servicio farmacéutico y define a su vez la atención farmacéutica (seguimiento farmacoterapéutico), que incluye los conceptos de PRM y PRUM, de la siguiente manera [41]:

- PRM: “Es cualquier suceso indeseable experimentado por el paciente que se asocia, o se sospecha asociado, a una terapia realizada con medicamentos y que interfiere o potencialmente puede interferir con el resultado deseado para el paciente”.
- PRUM: “Corresponden a causas prevenibles de problemas relacionados con medicamentos, asociados a errores de medicación (prescripción, dispensación, administración o uso por parte del paciente o cuidador), incluyendo los fallos en el sistema de suministro de medicamentos, relacionados principalmente a la ausencia en los servicios de procesos administrativos y técnicos que garanticen la existencia de medicamentos que realmente se necesiten, acompañados de las características de efectividad, seguridad, calidad de la información y educación necesaria para su utilización correcta”.

En Colombia, el concepto de PRM incluye los problemas de utilización y los resultados negativos de los medicamentos. PRUM es análogo al concepto de PRM del Tercer Consenso de Granada del 2007, para diferenciar las causas de los resultados clínicos negativos.

Un año después de la expedición del Decreto 2200, y debido a la constante interpretación equívoca de los resultados de la medicación tanto en el proceso como el uso, Amariles, en una carta a la revista *American Journal of Health System Pharmacy*, manifiesta su apreciación en cuanto a la terminología relacionado con el uso de medicamentos [42]. Él asiente la propuesta (carta) de Fernández-Llimos y María José Faus Dader del 2005, de sustituir PRM por resultados negativos asociados a la medicación (RNM), pero sugiere que la solución no radica en la sustitución de palabras, sino en distinguir entre la causas de los resultados negativos de los resultados en sí mismos [43]. Propone el término PRUM y describe las causas prevenibles de los problemas relacionados con los medicamentos, al tiempo que los clasifica de acuerdo con el aspecto del uso del medicamento donde ocurre el problema (acceso, calidad, prescripción, dispensación, administración en hospitales, uso para los pacientes) [42].

La última vez que se trató en Colombia el tema de los problemas relacionados con los medicamentos fue en el 2007, con la publicación del texto “Gestión y aseguramiento de la calidad de la farmacoterapia: aproximación para el contexto del Sistema de Salud de Colombia”, en el que se dejó establecido todo lo relacionado con los problemas relacionados con los medicamentos [14]. Se propone reemplazar el término PRM por resultados clínicos negativos (RNM) o por problemas relacionados con la terapia, e incluir el concepto de PRUM como forma de di-

ferenciar las causas de los resultados clínicos negativos. En la figura 2 se ilustra la relación entre problemas en el proceso de uso y problemas en los resultados buscados, además de ejemplificar situaciones de PRUM, como se observa en la tabla 6. En Colombia se podría establecer

que los PRM (PRUM) hacen referencia a los problemas del proceso de utilización de medicamentos y que los RNM corresponden a los resultados clínicos negativos de la farmacoterapia.

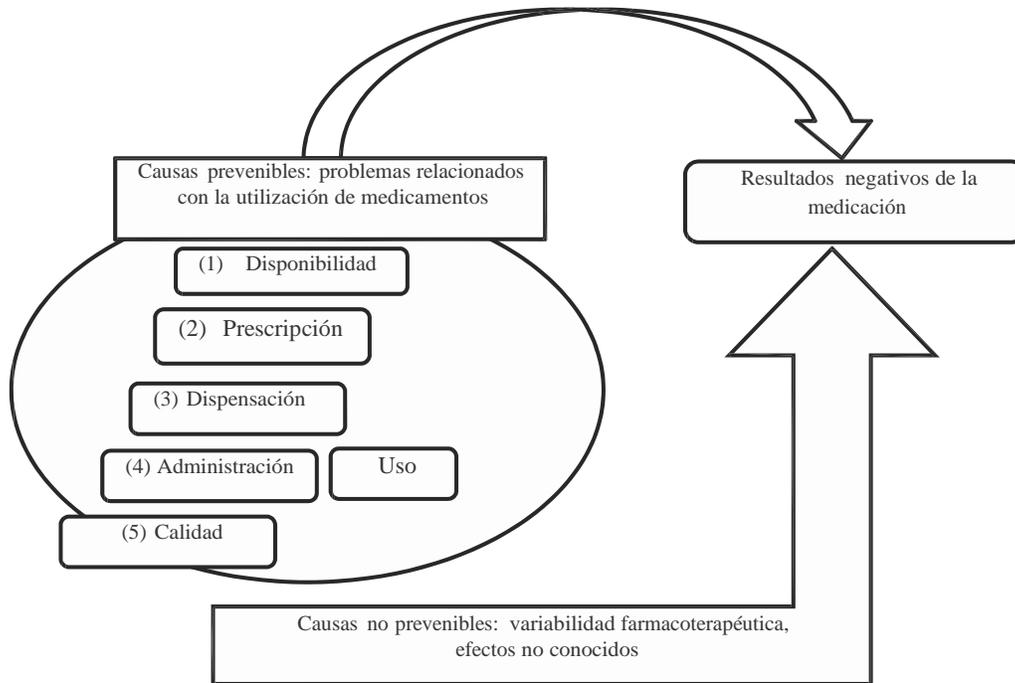


Figura 2. Causas prevenibles y no prevenibles de los RNM y secuencia sugerida para la clasificación de los PRUM [14]

Tabla 6. Clasificación propuesta para los PRUM [14]

| Disponibilidad | Prescripción | Dispensación |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Disponibilidad de medicamentos menos efectivos, seguros o asequibles en el servicio farmacéutico y que conduce a que el médico deba prescribirlos, debido a la ausencia del medicamento más adecuado Ausencia del medicamento (faltantes) en el servicio farmacéutico, lo que conduce a una dispensación incompleta o no entrega de los medicamentos en la cantidad, concentración y forma farmacéutica indicada por el médico Prescripción de un medicamento no incluido en el listado de medicamentos del plan obligatorio de salud, lo que genera procesos administrativos adicionales que retardan la entrega del medicamento, sin tener en cuenta que existen alternativas efectivas, seguras y autorizadas para el tratamiento del problema de salud específico del paciente | <ul style="list-style-type: none"> Elección o indicación incorrecta del medicamento (principio activo, forma farmacéutica o concentración) Elección o indicación incorrecta de la dosis o del tiempo de tratamiento Prescripción de dos medicamentos con la misma indicación. Omisión de instrucciones al paciente Suministro de instrucciones incorrectas al paciente Presencia de interacciones medicamentosas de relevancia clínica Fallo en el reconocimiento de una reacción adversa Ilegibilidad en las prescripciones-órdenes médicas Ausencia de prescripción de un medicamento necesario para el paciente Monitorización incorrecta | <ul style="list-style-type: none"> Medicamento incorrecto (principio activo, forma farmacéutica, concentración) Cantidad incorrecta Omisión de medicamentos Hora o día incorrecto Medicamento deteriorado Monitorización incorrecta Omisión de información para la administración (enfermería: manipulación) o para el uso del medicamento (paciente o cuidador) Información incorrecta para la administración (enfermería) o para el uso (paciente o cuidador) |
| Administración (enfermería) | Uso (paciente o cuidador) | Calidad |
| <ul style="list-style-type: none"> Medicamento incorrecto Medicamento no autorizado Dosis adicional o extra Dosis incorrecta Dosis omitida Vía incorrecta | <ul style="list-style-type: none"> Automedicación (medicamento no autorizado). No adherencia terapéutica (incumplimiento). Incumplimiento parcial (dosis omitidas) Incumplimiento total | <ul style="list-style-type: none"> Entrega de un producto con problemas de calidad, en especial en la concentración, desintegración o disolución de principio activo, al igual que por |

Continuación Tabla 6

| Administración (enfermería) | Uso (paciente o cuidador) | Calidad |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hora incorrecta • Forma farmacéutica incorrecta • Técnica incorrecta (preparación equivocada) • Tiempo incorrecto (velocidad de administración) • Incompatibilidades fisicoquímicas • Monitorización incorrecta (parámetros previos a la administración de un medicamento: presión arterial, frecuencia respiratoria, etc.) • Transcripción incorrecta (cárdex) • Interpretación incorrecta de la prescripción o de las instrucciones suministradas por el personal médico o farmacéutico | <ul style="list-style-type: none"> • Sobredosificación (dosis adicional o extra) • Dosis incorrecta • Vía incorrecta • Forma incorrecta • Técnica incorrecta • Tiempo incorrecto (no se respeta el intervalo o el momento de la administración) • Monitorización incorrecta • Interpretación incorrecta | <p>la presencia de sustancias extrañas que pueden generar problemas de seguridad con la utilización del medicamento</p> |

Discusión

El personal de salud implicado en el logro del objetivo terapéutico en el paciente se enfrenta cotidianamente con fallos asociados a la farmacoterapia, la cual puede entenderse como “[...] sistema complejo, integrado por un conjunto de procesos interdependientes y ejecutados con la participación de diferentes actores, con el propósito de conseguir, a través de la utilización de uno o más medicamentos (estrategia farmacoterapéutica), el mejor resultado posible en la salud de un paciente específico” [15]. En este contexto, en la farmacoterapia es necesario integrar otros procesos, como la cadena terapéutica, y resulta clave que el equipo de salud evalúe los resultados de salud que se alcancen en el paciente.

La farmacoterapia falla cuando no se consigue el objetivo terapéutico buscado (problemas de efectividad) o cuando provoca efectos no deseados en salud (problemas de seguridad) [15], los cuales pueden entenderse como un RNM. Estos resultados negativos pueden causar la muerte y algunos pueden ser prevenibles, como es el caso de los que se generan por los problemas relacionados con el uso de medicamentos.

Para garantizar una farmacoterapia correcta que alcance los objetivos terapéuticos buscados en el paciente, los servicios de salud deben garantizar el acceso, el uso y la calidad de los medicamentos. En este sentido, se requiere de productos bien investigados y desarrollados, elaborados con buenas prácticas de manufactura (BPM) y transportados, conservados y almacenados acorde con las buenas prácticas de la cadena de abastecimiento (BPA), lo que garantice su calidad durante todo el proceso. Además, se requiere de una prescripción correcta (médico), una adecuada dispensación (profesional farmacéutico), administración (personal de enfermería),

uso (paciente ambulatorio) y acciones de promoción de la salud y prevención de la enfermedad [14].

A través del seguimiento farmacoterapéutico, el químico farmacéutico identifica, previene y resuelve en un proceso continuo los problemas de proceso y resultados [15]. Este profesional, además de identificar y resolver problemas de resultado (efectividad y seguridad de la farmacoterapia), debe centrar su labor en los problemas de proceso (PRUM, en Colombia), lo cual, debido a su carácter prevenible, debe tener un efecto epidemiológico significativo. En consecuencia, para garantizar el uso adecuado de los medicamentos, los procesos que la preceden deben encaminarse a la optimización de la terapia y a las necesidades del paciente y la comunidad, de modo que prevengan problemas de prescripción, dispensación, administración o uso, los cuales son causas prevenibles de RNM de necesidad, efectividad y seguridad [14].

Una de las acciones de mayor relevancia realizada por el químico farmacéutico es la farmacovigilancia, actividad de carácter público que identifica, cuantifica, evalúa y previene los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados. Además, notifica por obligación las sospechas de reacciones adversas severas, síndromes de rebote, cualquier problema generado por la supresión del medicamento y las interacciones medicamentosas que se observen en su laboral social que pongan en riesgo la vida de los pacientes [15].

En Colombia, es necesario adelantar una renovación de la legislación farmacéutica, dando así una validez al ejercicio farmacéutico cuando se vaya a comparar con investigaciones internacionales, pues aunque el Decreto 2200 del 2005 [38] diferencie procesos de resultados, aún continúa con la clasificación y definición de PRM del Segundo Consenso de Granada y no define claramente que los PRUM son equivalentes a los PRM del Tercer Consenso de Granada [33], y que los RNM

son equivalentes a los PRM del Decreto 2200 de 2005.

En síntesis, la terminología concerniente a los problemas relacionados con los medicamentos no ha logrado una homologación en cuanto a términos y connotaciones empleadas; sin embargo, el personal de salud comprometido en la farmacoterapia y el químico farmacéutico como profesional experto en los medicamentos, a través de la atención farmacéutica (dispensación, indicación farmacéutica, SFT, farmacovigilancia, promoción de la salud y prevención de la enfermedad) debe encaminar sus esfuerzos con mayor ahínco en la identificación de los PRUM para evitar RNM y mejorar la calidad de vida de los pacientes; así evita caer en la polémica de términos y fusiona problemas de proceso con problemas de resultado. Con la participación colectiva de los diferentes profesionales de la salud (actores de la cadena terapéutica) se encaminan los esfuerzos en la identificación, prevención y resolución de los problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos para la consecución de los mejores resultados en la farmacoterapia (bienestar e integridad del paciente) y el logro del objetivo de salud deseado.

Conclusiones

A pesar de la existencia de numerosos términos destinados a la definición de los problemas relacionados con los medicamentos, no existe ningún consenso ni mundial ni nacional para la homologación de su uso. Las propuestas en salud deben enfocar sus esfuerzos en estrategias que aseguren la ausencia de lesiones que pongan en riesgo la vida del paciente con los medicamentos que este vaya a utilizar o que ya está utilizando (máxima efectividad y seguridad), y asimismo, vincular a los diferentes actores del sector salud en esta labor.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a la Facultad de Química Farmacéutica de la Universidad de Antioquia

Referencias

- 1 Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre seguridad del paciente. Ginebra: OMS; 2011.
- 2 Ministerio de la Protección Social. Guía técnica buenas prácticas para la seguridad del paciente en la atención en salud [internet] 2010 [acceso 8 de junio de 2011]. Disponible en: <http://mps.minproteccionsocial.gov.co/newsogc/comite/User/Library/Folders/Comite8/NT%20Nov%202009.pdf>.
- 3 Ministerio de la Protección Social. Lineamientos para la implementación de la Política de Seguridad del Paciente [internet] Bogotá: El Ministerio; 2008 [acceso 8 de junio de 2011]. Disponible en: http://201.234.78.38/ocs/public/seg_paciente/Default.aspx.
- 4 Organización Mundial de la Salud. Uso racional de medicamentos: progresos realizados en la aplicación de la estrategia farmacéutica de la OMS. Ginebra: OMS; 2006.
- 5 Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra: OMS; 2004.
- 6 Farcas A, Sinpetrean A, Mogosan C, Palage M, Vostinaru O, Bujita M et al. Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. *Eur J Intern Med* 2010; 2(5):453-457.
- 7 Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med* 2010; 103(6):239-250.
- 8 Smithells RW. Defects and disabilities of thalidomide children. *Br Med J* 1973; 1(5848):269-272.
- 9 Staunton H. Valproate, spina bifida, and birth defect registries. *Lancet* 1989; 1(8634):381.
- 10 Alsdorf R, Wyszynski DF. Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(2):345-353.
- 11 Sánchez AR, Rogers RS, Sheridan PJ. Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *Int J Dermatol* 2004; 43(10):709-715.
- 12 Hepler C, Strand L. Oportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47:533-543.
- 13 Organización Mundial de la Salud. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Ginebra: OMS; 2002.
- 14 Amariles P, Giraldo N, Gómez A. Gestión y aseguramiento de la calidad de la farmacoterapia: aproximación para el contexto del Sistema de Salud de Colombia. Medellín: Grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica. 2007.
- 15 Amariles P, Martínez F, Faus MJ. Atención Farmacéutica: conceptos, procesos y casos prácticos. Madrid: Ergon; 2007. 210 p.
- 16 Abu Ruz SM, Bulatova NR, Yousef AM. Validation of comprehensive classification tool for treatment-related problems. *Pharm World Sci* 2006; 28: 222-232.
- 17 Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *Drug Intell Clin Pharm* 1990; 24: 1093-1097.
- 18 Fernandez-Llimos F, Faus MJ, Gastellurrutia MA, Baena MI, Martínez Martínez F. Evolución del concepto de problemas relacionados con medicamentos: resultados como el centro del nuevo paradigma. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005; 3(4): 167-188.
- 19 Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical care practice*. Nueva York: McGraw-Hill; 1998.
- 20 Panel de Consenso ad hoc. Consenso sobre problemas relacionados con medicamentos. Granada. *Pharm Care Esp* 1999; 1: 107-112.
- 21 García P. Conocimiento del paciente sobre sus medicamentos. [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada, Facultad de Farmacia; 2008.
- 22 American Society of Hospital Pharmacists. ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53(14): 1713-1716.
- 23 American Society of Hospital Pharmacists. ASHP guideline on outsourcing pharmaceutical services. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55(15):1611-1617.

- 24 Pérez C. Problemas de salud relacionados con los medicamentos (PRM) con motivo de ingreso hospitalario [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010.
- 25 Panel de Consenso ad hoc. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharmaceutica* 2002; 43: 175-184.
- 26 Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP*. 1990 Nov;24(11):1093-7.
- 27 Schaefer M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-doc. *Pharm World Sci* 2002; 24(4): 120-127.
- 28 WONCA Classification Committee. An international glossary for general/family practice. *Fam Pract* 1995; 12: 341-369.
- 29 Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem Fund Q*, 1966; 44(3): 166-206.
- 30 Farris KB, Kirking DM. Assessing the quality of pharmaceutical care. II. Application of concepts of quality assessment from medical care. *Ann Pharmacother* 1993; 27(2): 215-223.
- 31 Gouvela WA, Bungay KM, Massaro FJ, Ware JE, Jr. Paradigm for the management of outcomes. *Am J Hosp Pharm* 1999; 48: 1912-1916.
- 32 Kozma CM, Reeder CE, Schulz RM. Economic, clinical and humanistic outcomes: a planning model for pharmaco-economic research. *Clin Ther* 1993; 15(6): 1121-1132.
- 33 Espejo J, Fernández-Llimós F, Machuca M, Faus MJ. Problemas relacionados con medicamentos: definición y propuesta de inclusión en la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP) de la WONCA. *Pharm Care Esp* 2002; 4(2): 122-127.
- 34 García-Jiménez E. Incumplimiento como causa de problema relacionado con medicamentos en el seguimiento farmacoterapéutico. [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada, Facultad de Farmacia; 2003.
- 35 Foro de Atención Farmacéutica. Documento sobre PRM y RNM: conceptos y definiciones. *Farmacéuticos* 2006; 315: 2-29.
- 36 Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars. Pharm* 2007; 48: 5-17.
- 37 Ministerio de Protección Social y Organización Panamericana de la Salud. Política Farmacéutica Nacional. Bogotá: el Ministerio; 2003.
- 38 Amariles P. Seguimiento farmacéutico de pacientes en el contexto del sistema de salud de Colombia. *Revista Nuevos Tiempos* 2002; 10 (2): 93-113.
- 39 Agudelo N, Cifuentes J, Amariles P. Impacto de la intervención del químico farmacéutico en el proceso de atención ambulatoria en una institución de salud en Medellín, Colombia. *Pharm Care Esp* 2003; 5: 1-12.
- 40 Amariles P, Giraldo N. Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes y problemas relacionados con la utilización de medicamentos en el contexto de Colombia. *Pharmacy Practice*. 2003; 1(3): 99-104.
- 41 Colombia. Decreto Número 2200 del 2005, por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2005.
- 42 Amariles P. Terminology for problems related to drug use. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63(7): 616-617.
- 43 Fernández-Llimos F, Faus MJ. From "Drug-related problems" to "negative clinical outcomes". *Am J Health- Syst Pharm* 2005; 62: 2348-2350.