

Identificación sistemática de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia

Systematic identification of negative clinical outcomes from pharmacotherapy

Fernando FERNÁNDEZ-LLIMÓS, María José FAUS, Miguel Ángel GASTELURRUTIA, M Isabel BAENA, Laura TUNEU, Fernando MARTÍNEZ MARTÍNEZ.

Texto en español

Text in English

RESUMEN*

La identificación de todos los resultados clínicos negativos de la farmacoterapia se facilita si se realiza mediante un proceso de evaluación sistemático. Se han diseñado diversos algoritmos para realizar este proceso. En 1999, se diseñó el primer algoritmo adaptado al Consenso de Granada sobre Problemas relacionados con medicamentos. La realización de un Segundo Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos, el diseño de un modelo de estado de situación más sencillo, y la experiencia acumulada tras cinco años, aconsejan actualizar el texto de aquella primera sistemática de identificación.

Palabras clave: Seguimiento farmacoterapéutico. Evaluación de resultados.

ABSTRACT†

The identification of every negative clinical outcome from pharmacotherapy is made easier if it is made through a systematic evaluation process. There have been designed several algorithms to carry out/accomplish this process. In 1999, the first adapted algorithm to the Consensus of Granada about Drug Therapy Problems was designed. The accomplishment of the Second Granada Consensus on Drug Therapy Problems, the design of a more simple model of assessment form and the accumulated experience after five years, recommend to update the text of that first identification system.

Keywords: Pharmacotherapy follow-up. Outcome assessment.

(Español)

ANTECEDENTES

El concepto de problema relacionado con medicamentos ha evolucionado desde sus inicios¹ y se han utilizado diferentes definiciones y clasificaciones²⁻⁶. El Segundo Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos^{7,8}, define estas entidades clínicas como resultados clínicos negativos de la farmacoterapia, y las clasificó en seis tipos agrupadas en tres categorías.

* Fernando FERNANDEZ-LLIMOS. Doctor en Farmacia. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

María José FAUS. Doctora en Farmacia. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

Miguel Ángel GASTELURRUTIA. Master en Farmacia. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

María Isabel BAENA. Doctora en Farmacia. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

Laura TUNEU. Doctora en Farmacia. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

Fernando MARTÍNEZ MARTÍNEZ. Doctor en Farmacia. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

Dirección: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Campus de la Cartuja. 18071 Granada.

† Fernando FERNANDEZ-LLIMOS. PhD, PharmD. Research Group on Pharmaceutical Care, University of Granada (Spain).

María José FAUS. PhD, PharmD. Research Group on Pharmaceutical Care, University of Granada (Spain).

Miguel Ángel GASTELURRUTIA. MSc (Pharm). Research Group on Pharmaceutical Care, University of Granada (Spain).

María Isabel BAENA. PhD, PharmD. Research Group on Pharmaceutical Care, University of Granada (Spain).

Laura TUNEU. PhD, PharmD. Research Group on Pharmaceutical Care, University of Granada (Spain).

Fernando MARTÍNEZ MARTÍNEZ. PhD, PharmD. Research Group on Pharmaceutical Care, University of Granada (Spain).

Address: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Campus de la Cartuja. 18071 Granada.

ESTADO DE SITUACIÓN					
Problema de salud	Medicamentos	N	E	S	
P. Salud 1	Medicamento 1				
P. Salud 2	Medicamento 2				
	Medicamento 3				

Figura 1. Esquema básico de un estado de situación para realizar la evaluación de los resultados clínicos negativos de la farmacoterapia de un paciente.

La identificación de estas entidades clínicas se ha apoyado en diversos algoritmos^{9,10}. Muy pocos de estos estaban adaptados al concepto de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia^{11,12}. Las ligeras modificaciones introducidas en el Segundo Consenso de Granada⁷, el diseño de un formulario de estado de situación¹³ que simplifica sustancialmente el proceso de evaluación, y el aprendizaje después de cinco años de uso en el programa Dáder¹⁴ y en programas en otros países¹⁵, aconsejan revisar el algoritmo creado en 1999¹¹.

ESTADO DE SITUACIÓN

La aportación del modelo de estado de situación de Aguas y col.¹³ ha permitido simplificar enormemente el proceso de evaluación, sobre el inicialmente diseñado¹¹ en 1999. Para un correcto funcionamiento del proceso sistemático de identificación de resultados clínicos negativos, es imprescindible cumplimentar correctamente ese formulario.

En la figura 1 se presenta un ejemplo de estado de situación, conteniendo los campos mínimos necesarios para comprender el proceso. Es necesario aclarar que este modelo no es completo, y para una correcta evaluación es necesario utilizar el formulario completo.

El estado de situación tiene una configuración de emparejamiento horizontal entre problemas de salud y los medicamentos que el paciente está utilizando para ese problema de salud. Es decir, se deben incluir, no los medicamentos que fueron prescritos, sino los que verdaderamente está utilizando. Por otro lado, los problemas de salud se refieren tanto a los que tiene manifestados el paciente, como a las situaciones de riesgo de desarrollarlos. Por ejemplo, deberá figurar una gastrolesión, pero también un riesgo de gastrolesión, si a juicio del clínico se da esa situación. En la figura 1, para el problema de salud número 1, el paciente sólo está utilizando el medicamento 1, mientras que para el problema de salud 2, está utilizando los medicamentos 2 y 3.

Puede haber problemas de salud para los que el paciente no esté utilizando ningún medicamento, por lo que la celda del medicamento, emparejada a la de ese problema de salud, debe figurar vacía.

Asimismo puede existir un medicamento sin que exista un problema de salud asociado (real, o una situación de riesgo como en los tratamientos preventivos). En la posterior evaluación estas dos situaciones deberán aparecer como posibles resultados clínicos negativos.

En el caso de que un medicamento estuviese siendo usado para más de un problema de salud que presenta el paciente, el medicamento debería aparecer emparejado a todos los problemas de salud para los que se usa.

PROCESO DE EVALUACIÓN

El proceso de evaluación se esquematiza en la figura 2.

Una vez completado el estado de situación, se inicia un proceso sistemático de preguntas para todas las celdas que contengan medicación. Es importante tener en cuenta que en ocasiones se va a preguntar por el conjunto de la farmacoterapia de una celda, y en otras ocasiones se va a preguntar por separado por cada uno de los medicamentos de esa celda.

La primera de las preguntas indaga por el posible daño producido por una farmacoterapia innecesaria. Es una pregunta para el conjunto de la farmacoterapia que está siendo utilizada para ese problema de salud. Esta pregunta debe ser entendida tras comprender que lo que estamos tratando de identificar con esta sistemática son los resultados clínicos negativos, o el riesgo de aparición de estos. Utilizar un medicamento innecesario es un problema de proceso de uso de medicamentos. Mientras que el daño producido, o con riesgo de aparecer, por el uso de una farmacoterapia innecesaria, es un resultado negativo de la farmacoterapia. Ni que decir tiene, que el uso de una farmacoterapia innecesaria, produce resultados económicos negativos, pero en este análisis se evalúan sólo los resultados clínicos negativos. Ante una respuesta negativa, es decir, ausencia de daños (o riesgo de daños) por farmacoterapia innecesaria, se sigue con la evaluación. Pero ante una respuesta afirmativa, es decir presencia de daños, o riesgo de daños, por una farmacoterapia innecesaria, no debe seguir evaluándose la efectividad y seguridad de la misma. Debe quedar claro que ante esa respuesta afirmativa, que se califica como PRM tipo 2 según

el Segundo Consenso de Granada⁷, debería identificarse un problema de salud o un riesgo de problema de salud, relacionado a este uso innecesario de medicamentos; de lo contrario podría afirmarse que el estado de situación no está correctamente cumplimentado. Por último es conveniente recordar, que el Segundo Consenso de

Granada⁷ califica de necesaria una medicación que ha sido prescrita para un problema de salud que presenta el paciente (o que está en situación de riesgo de padecerlo); sin realizar juicios sobre la idoneidad de la prescripción por parte del médico.

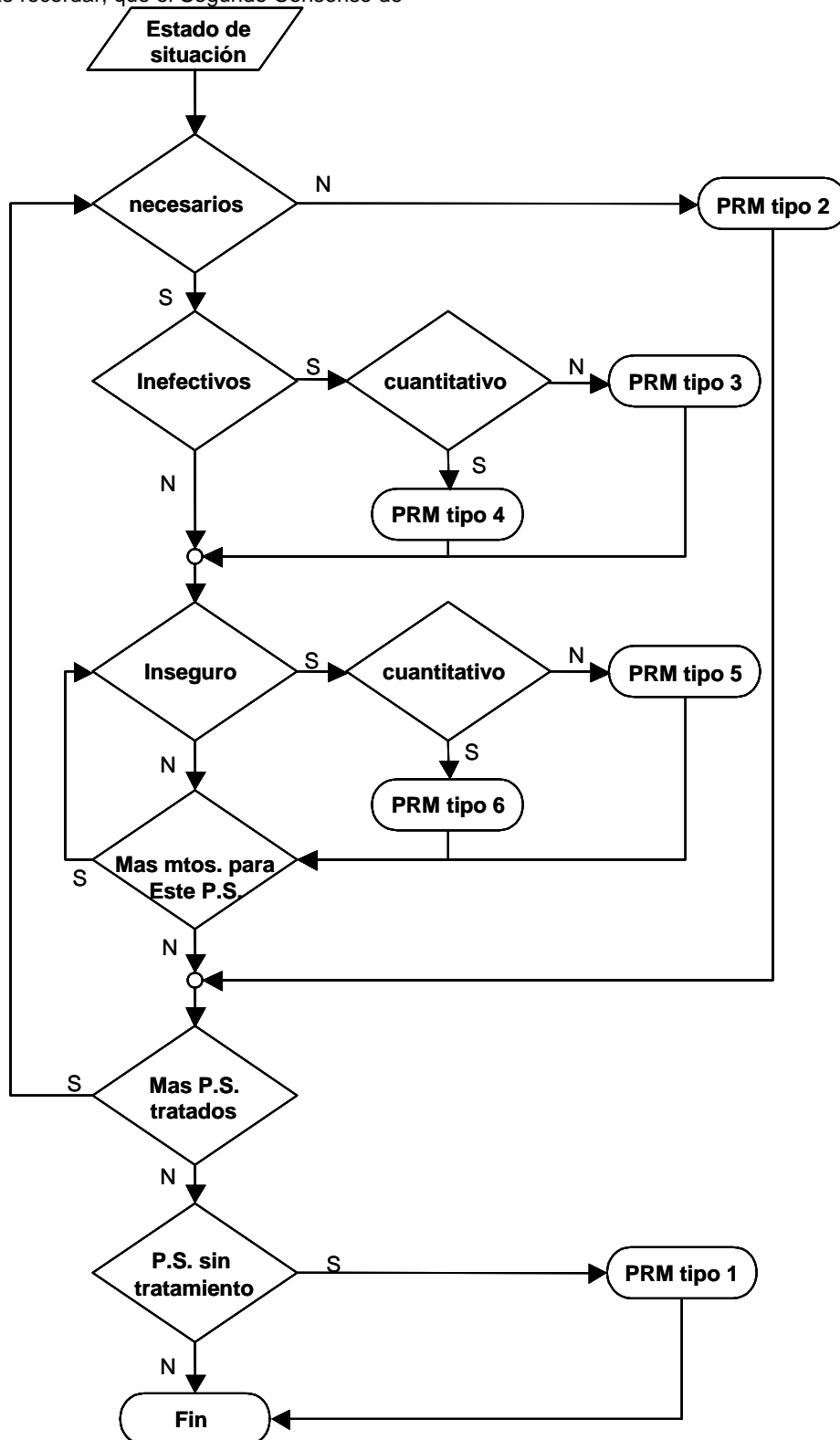


Figura 2. Algoritmo de evaluación para identificación de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia.

Una vez comprobada la no existencia de daños por un tratamiento innecesario, se indaga por la efectividad del conjunto de la farmacoterapia incluida en esa celda. Se entiende que todos los medicamentos incluidos en una celda tienen una acción conjunta para el tratamiento de ese problema de salud, y en caso de mejorarlo, lo hace el conjunto y no uno de ellos. Por otro lado, el Segundo Consenso de Granada⁷ califica de efectiva a una medicación cuando alcanza suficientemente los objetivos para los que fue prescrita. No necesariamente tiene que curar o controlar por completo el problema de salud, sino que, a juicio del clínico, debe alcanzar los objetivos que se habían establecido para ese momento. En caso afirmativo, se considera suficientemente efectivo, y se continúa con la evaluación. En caso de considerar que no existe suficiente efectividad, se indaga la relación con la cantidad de esa farmacoterapia que esta haciendo efecto en el paciente (véase después: Cuantitativo y no cuantitativo). Tal y como se ve en la figura 2, si se responde que no es cuantitativo, se le asigna un PRM tipo 3 según el Segundo Consenso de Granada⁷, y si fuese cuantitativo sería un PRM tipo 4.

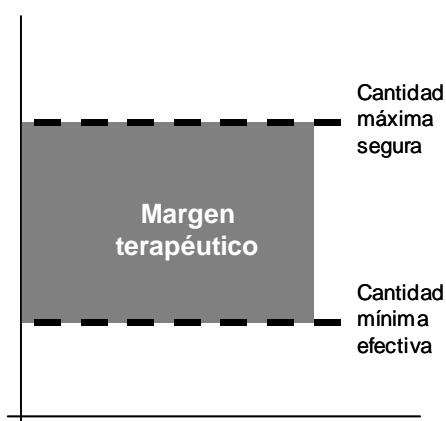


Figura 3. Margen terapéutico.

En este momento se evaluará la seguridad, pero no de la farmacoterapia completa incluida en esa celda, sino de cada uno de los medicamentos por separado. La razón de esta diferencia consiste en que mientras que todos los medicamentos de esa celda fueron prescritos para actuar conjuntamente sobre el problema de salud emparejado, cualquiera de ellos puede presentar un problema de seguridad que no presenten los otros. El Segundo Consenso de Granada⁶ entiende por medicamento inseguro, el que produce o empeora alguno de los problemas de salud que deben figurar en el estado de situación. Al igual que en la necesidad, si existe inseguridad de algún medicamento, debe existir en el estado de situación un problema de salud producido por ese medicamento, o un riesgo de que aparezca (que también debería figurar recogido en el estado de situación). Si no existe suficiente seguridad de alguno de los medicamentos, debe indagarse la relación de esta inseguridad con la cantidad de medicamento que está haciendo efecto (véase después: cuantitativo y no cuantitativo). Tal y como se ve en la figura 2, si se responde que no

es cuantitativo, se le asigna un PRM tipo 5 según el Segundo Consenso de Granada⁷, y si fuese cuantitativo sería un PRM tipo 6.

Hasta ahora se habrá evaluado una línea del estado de situación. El proceso se repetirá tantas veces como problemas de salud con medicación emparejada existan; es decir, tantas veces como celdas con medicación.

Al finalizar todas las líneas con tratamiento farmacológico, pueden quedar algunos problemas de salud sin medicación asignada. En estos hay que considerar, primero si fueron relacionados con alguno de los problemas de no-necesidad o de inseguridad identificados hasta ahora. Si así fuesen, no se considerarían como un nuevo resultado clínico negativo de la farmacoterapia. Sólo en caso de que esos problemas de salud sin tratamiento no se hayan relacionado con ningún resultado clínico negativo identificado, se considerará que son per se un resultado clínico negativo, es decir cada uno de ellos será un PRM tipo 1, según el Segundo Consenso de Granada⁷.

CUANTITATIVO Y NO CUANTITATIVO

El concepto de cuantitatividad en un resultado clínico negativo de la farmacoterapia se relaciona con el exceso o la escasez de cantidad de medicamento actuando. Obviamente, exceso en el caso de la inseguridad, y escasez en el caso de la ineffectividad. Quiere esto decir que el resultado negativo se esta obteniendo porque existe una mayor o menor acción de la necesaria para alcanzar los resultados esperados en intensidad.

Se habla de cantidad, y no de dosis, porque hay otros elementos diferentes de la propia dosis los que influyen. Está claro que una alteración en la dosis es uno de los aspectos que pueden producir resultados clínicos negativos por exceso de efecto o por falta de efecto. Estos resultados negativos pueden deberse a una frecuencia de administración aumentada o disminuida. Pueden ser producidos, también, por un incumplimiento del paciente, tanto por exceso como por defecto. Las interacciones farmacocinéticas también pueden alterar la cantidad de medicamento en el lugar de acción, aumentándola o disminuyéndola, y con ello el efecto obtenido. Las interacciones farmacodinámicas pueden aumentar o disminuir el efecto, sin necesidad de modificar las concentraciones. Todos estos fenómenos pueden llevar a la obtención de un efecto excesivo o escaso, y por ende a un resultado clínico negativo de inseguridad o de ineffectividad, respectivamente.

Las palabras exceso y escasez son términos relativos. Hacen referencia a lo que se alcanza en un paciente en relación a lo que debería alcanzarse. Por tanto, determinar la cuantitatividad o no cuantitatividad de un resultado clínico negativo consiste en localizar cuales son los límites de lo esperado: la mínima cantidad efectiva y la máxima cantidad segura. Es en función de estos límites

cuando se establece, en términos relativos, si existe un exceso, o una escasez de cantidad.

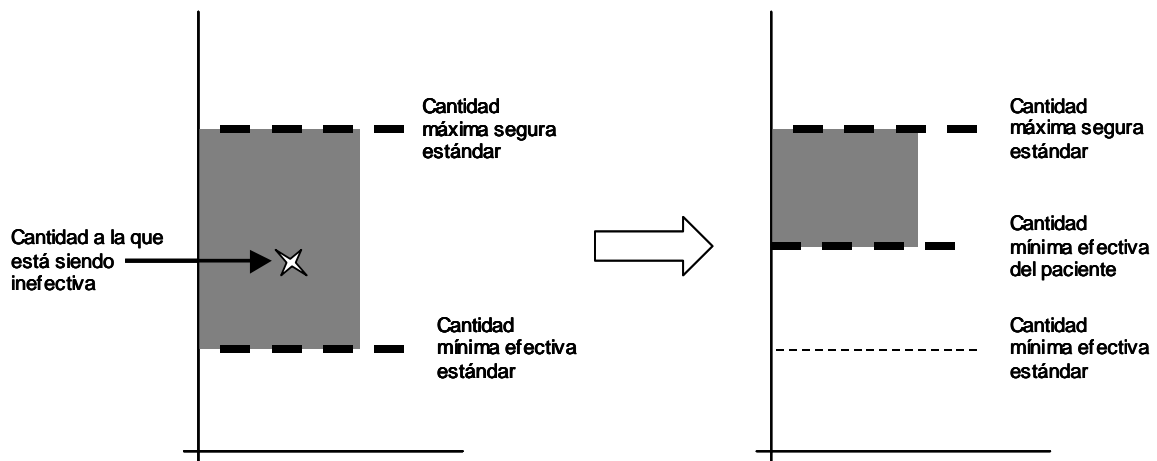


Figura 4. Individualización del margen terapéutico en un paciente que ha sufrido una inefectividad

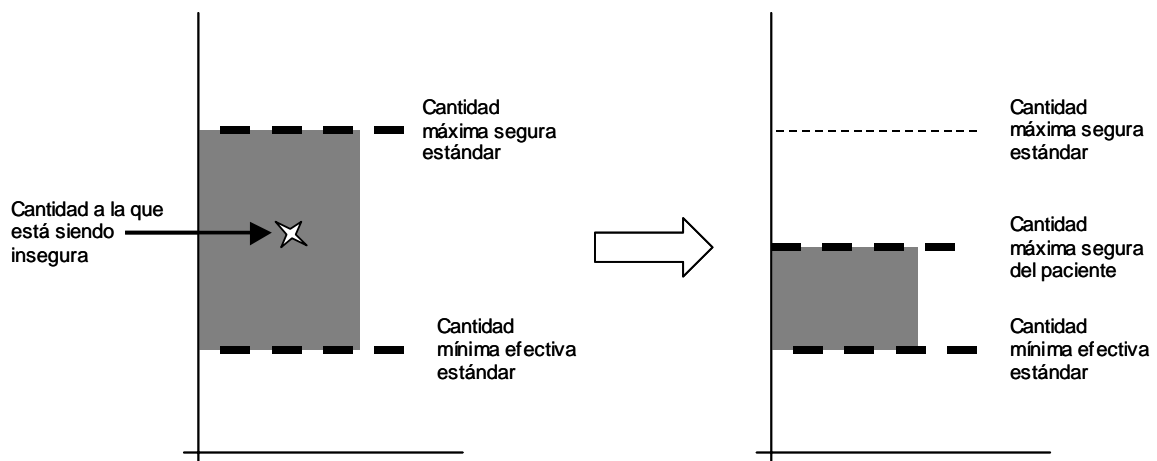


Figura 5. Individualización del margen terapéutico en un paciente que ha sufrido una inseguridad

Los primeros límites a considerar son las cantidades que marca la evidencia científica para ese medicamento. En la Unión Europea, estos límites deben aparecer en el Resumen de Características de Producto (RCP), antes conocidos como Fichas Técnicas. Un clínico en ejercicio nunca puede superarlos, salvo en situaciones especiales conocidas como uso compasivo¹⁶. Estos límites configuran el margen terapéutico (figura 3).

Si una medicación está siendo inefectiva y la cantidad que está haciendo efecto está próxima al límite superior de este margen terapéutico (figura 3), no podremos decir que esa inefectividad se debe a una escasa cantidad de medicamentos, y por tanto será no cuantitativa. No es escasa porque, en términos relativos, no podemos considerar que debería ser mucho mayor de lo que es en la actualidad. Si la cantidad que está haciendo efecto está alejada de ese límite superior, se puede entender que la cantidad es escasa (en relación a lo que podría ser), y por tanto se entiende que es una inefectividad cuantitativa.

Exactamente lo mismo ocurre en el extremo inferior de ese margen terapéutico, pero ahora con la inseguridad (figura 3). Si un medicamento está produciendo un resultado clínico negativo por inseguridad, y está muy próximo al límite inferior de ese margen terapéutico, esa inseguridad no estará relacionada con un exceso de cantidad (en términos relativos), y por tanto se considerará no cuantitativa.

De modo sencillo, se puede considerar que una inseguridad es por cantidad excesiva, si se podía haber utilizado menor cantidad, sin por ello haber perdido efectividad (sin haber bajado de la mínima cantidad efectiva). Simétricamente, se puede considerar que una inefectividad es por cantidad escasa, si se podía haber utilizado mayor cantidad, sin por ello haber perdido seguridad (sin haber superado la máxima cantidad segura).

No todos los pacientes responden igual ante la misma cantidad de medicamento. Por ello, el margen terapéutico estándar, que es el que recogen los RCP, deberá ser adaptado a cada paciente, a medida que tengamos más información.

Son dos las modificaciones que pueden ocurrir sobre estos límites estándares:

- Una ineffectividad lleva a situar el límite inferior (cantidad mínima efectiva) por encima de ese punto (figura 4).
- Una inseguridad lleva a situar el límite superior (cantidad máxima segura) por debajo de ese punto (figura 5).

A partir de ese momento, para evaluar la cuantitatividad (determinar la escasez o el exceso de cantidad) debe ser usado el nuevo margen terapéutico individualizado para ese paciente.

La cuantitatividad o no cuantitatividad de un resultado clínico negativo no implica la necesidad de una determinada forma de intervención para intentar resolverlo. El profesional debe elegir la intervención basándose en la naturaleza del resultado clínico negativo, pero también en función de su causa, y de las alternativas que tiene para resolverlo. En ocasiones, especialmente en las inseguridades, se podrá tratar de paliar ese resultado clínico negativo, e incluso se podrá llegar a ignorarlo debido al mucho mayor beneficio que se obtiene con el tratamiento. Esto no ocurre nunca en la ineffectividad: nunca hay justificación para mantener un tratamiento ineffectivo, por muy seguro que sea.

EPÍLOGO

Tras años de uso de la sistemática de identificación de resultados clínicos negativos diseñada en 1999, y tras las ligeras modificaciones que planteó el Segundo Consenso de Granada⁶, era necesaria una revisión de aquella sistemática.

Con este procedimiento sencillo se consigue identificar todos los resultados clínicos negativos de la farmacoterapia que está sufriendo, o está en riesgo de sufrir un paciente en seguimiento. Además permite, también de modo sencillo, clasificar esos resultados clínicos negativos según el Segundo Consenso de Granada. Las intervenciones que se realicen para tratar de resolverlos dependerán, no solo de la naturaleza de la entidad identificada, sino también de sus causas, y de las alternativas de intervención posibles.

(English)

BACKGROUND

The concept of drug therapy problem has evolved from its beginnings¹ and there have been utilized several definitions and classifications²⁻⁶. The Second Granada Consensus on Drug Therapy Problems⁷ defines these clinical entities as negative clinical outcomes from pharmacotherapy, and they were classified into six types included in three different categories.

The identification of these clinical entities has been supported in several algorithms^{9,10}. A very few of those were adapted to the concept of negative clinical outcomes from pharmacotherapy^{11,12}. The minor modifications included in the Second Consensus of Granada, the design of an assessment form¹³, and the experience after five years of use in The Dader Program¹⁴ and several other programs in different countries, recommend reviewing the algorithm created in 1999¹¹.

ASSESSMENT FORM

The contribution of the assessment form of Aguas et al¹³, has allowed simplifying the assessment process, comparatively to the initially designed in 1999. For the correct functioning of the systematic identification process to identify negative clinical outcomes is necessary to complete correctly that form.

On Figure 1 it is represented an example of an assessment form, containing the minimum necessary fields to understand the process. It is necessary to clarify that this model is incomplete, and for a correct assessment it would be necessary to use a complete form.

The assessment form has a horizontal matching configuration between the health problems and the drugs that the patient is taking for that health problem. That means, that not the prescribed drugs, but those that the patient is actually taking, should be included. On the other hand, the health problems make reference so much to those that have been manifested in the patient as the situations of risk to develop them. For example, there should be gastric discomfort, but also a risk of developing gastric discomfort if according to the judgement of the clinician is what is happening. On figure 1, for the health problem number 1, the patient is only taking the drug number 1; whereas for the health problem number 2, the patient is taking drugs number 2 and 3.

There could be health problems that the patient is not taking any drug for, so the cell of the drug matched with that health problem, should be empty. Likewise, there could be a drug without existing a related health problem (real, or a risk situation as in preventive treatments). In the following assessment, those two situations should be considered as possible negative clinical outcomes.

In the case that a drug would be used for the treatment of more than one health problem that the patient presents, the drug should be matched to every health problem that it is used for.

ASSESSMENT SHEET					
Health problems	Pharmacotherapy	N	E	S	
Health problem #1	Medicine #1				
Health problem #2	Medicine #2 Medicine #3				

Figure 1: Basic pattern of a situation sheet to carry out the pharmacotherapy negative clinical outcomes systematic assessment.

ASSESSMENT PROCESS

The assessment process is represented on figure 2.

Once the assessment form is completed, a systematic process of questions is started for every cell that contains drugs. It is important to have on mind that sometimes we will be asking about the set of pharmacotherapy in one cell, and some other times we will be asking separately for every drug in that cell.

The first question examines the possible harm produced by an unnecessary pharmacotherapy. It is a question for the set of pharmacotherapy that is being used for that health problem. This question must be understood after realizing, that what we are trying to identify with this systematic tool are the negative clinical outcomes, or their risk of appearance. To utilize an unnecessary drug is a problem in the process of use of drugs. Whereas the harm produced, or the risk of its appearance, after the use of an unnecessary pharmacotherapy is a negative clinical outcome. In addition to this, the use of an unnecessary pharmacotherapy produces negative economic outcomes, but in this analysis, only negative clinical outcomes are evaluated. When we are in front of a negative response, that means absence of harm (or risk of harm) from an unnecessary pharmacotherapy, we still going ahead with the assessment. But when we find an affirmative response, the presence of harm or the risk of harm from an unnecessary pharmacotherapy, we should not go ahead assessing its effectiveness and its safety. There should be clear that this affirmative response, that is classified as DTP-2 according to the Second Consensus of Granada⁷, there should be identified as a health problem or a risk of it related to this unnecessary use of drugs; not having that health problem matched would mean that the assessment form would be incorrectly filled. Finally, it would be convenient to remind, that the Second Consensus of Granada⁷ states that a medication is necessary if it has been prescribed for a health problem that the patient presents (or is at risk of suffer), without making judgments about the appropriateness of the prescription from the physician.

Once is checked the lack of harm from an unnecessary treatment, we study the effectiveness of the set of pharmacotherapy included in that cell. It is understood, that every drug included in that cell has a joint (synergistic) action for the treatment of that health problem, and an improvement of the condition will be as a result of them together and not from only one. On the other hand, the Second Consensus of Granada⁷ states that a drug therapy is effective when the outcomes that it was prescribed for, are sufficiently achieved. It doesn't have to completely cure or control the health problem, but it has to reach the outcomes that were intended at that moment, according to the practitioner's judgment. In such case, it will be considered effective enough and we will go on with the assessment. If that we consider that it is not being enough effective, its relation to the quantity of pharmacotherapy that is acting in the patient should be evaluated (see below: Quantitative and non-quantitative). As it is shown on figure 2, if we answer that it is not quantitative, it will be considered as a DTP-3 according to the Second Consensus of Granada⁷, and if it were quantitative it will be a DTP-4.

At this moment we will assess the safety, but not for the whole pharmacotherapy included in the cell. Safety of each drug separately should be evaluated separately. The reason of this difference way of acting consists in that every drug in this cell was prescribed to act joined against the matched health problem, but anyone could present safety problems that the others do not present. The Second Consensus of Granada⁷ defines an unsafe drug as that one that causes or worsens any of the health problems that must be on this assessment form. As with the necessity, if a non-safety drug exists, a health problem caused for such drug, or its risk of appearance, there must exist on the assessment form. If there is not enough safety from any of the drugs, it should be studied its relation to the quantity of drug that is acting (see below: quantitative and non-quantitative). As figure 2 shows, if it is answered that it is non-quantitative we will assign a DTP-5 according to the Second Consensus of Granada⁷, and if it were quantitative it would be a DTP-6.

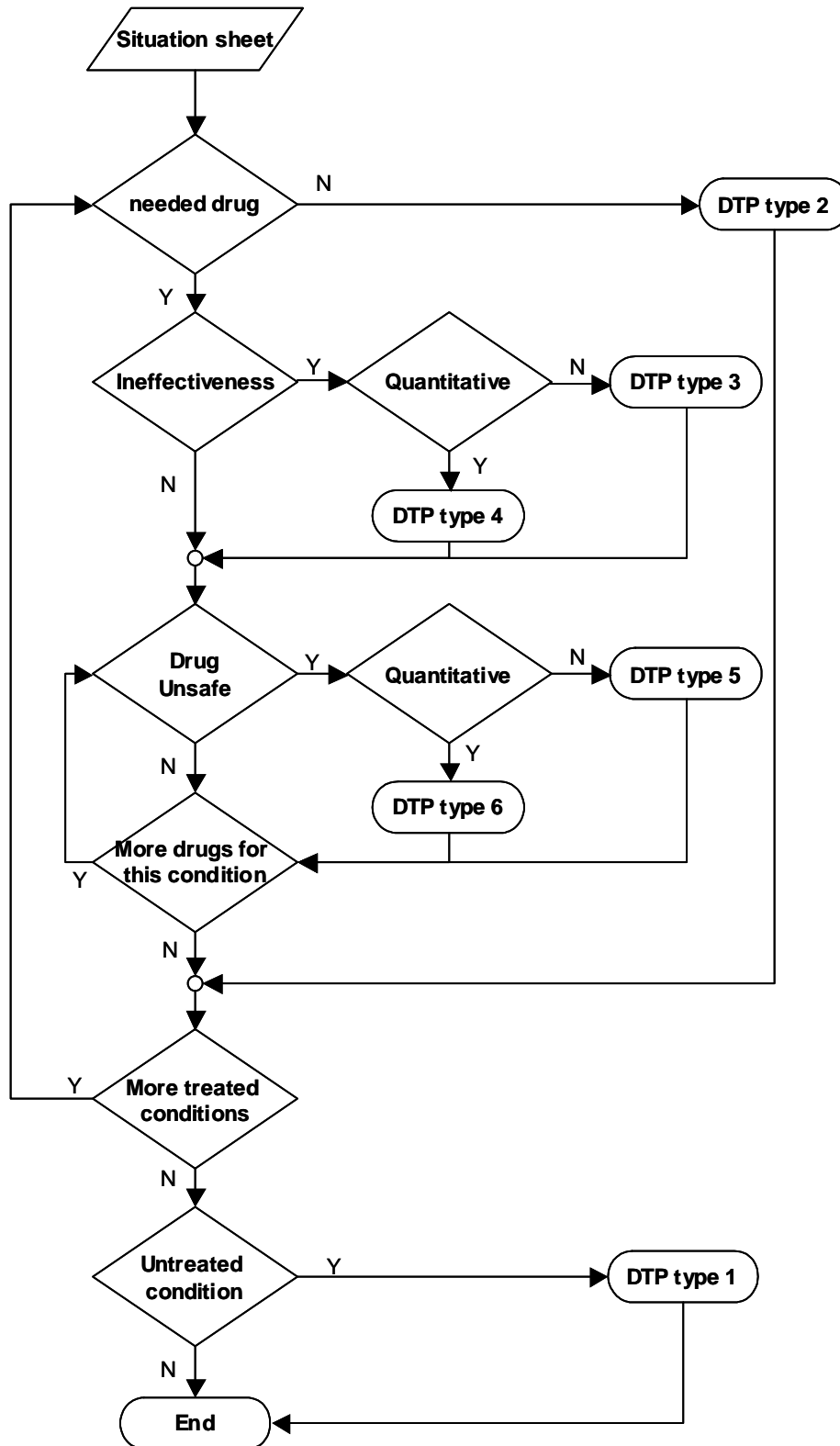


Figure 2. Assessment algorithm for identification of negative clinical outcomes from pharmacotherapy.

By now, only one line of the situation form had been assessed. The process will be repeated as many times as health problems with medication matched exist, what also means as many times as cells containing drugs exist.

When we end up with all the lines with pharmacological treatment, there may be some health problems with no medication matched. In such case, we must consider, first of all, if they were related to necessity or safety problems

previously identified. If it is so, they will not be considered as a new negative clinical outcome from pharmacotherapy. Only if these untreated health problems have not been related to any previously identified negative clinical outcome, they will be considered as a negative clinical outcome in themselves, what would be a DTP-1 according to the Second Consensus of Granada⁷.

QUANTITATIVE AND NON-QUANTITATIVE

The Concept of quantitativity in a negative clinical outcome from pharmacotherapy is related to the excess or insufficient quantity of drug acting. Obviously, the excess of quantity in non-safety and insufficiency in ineffectiveness. This means that the negative outcome is being obtained because a higher or lower action than necessary to reach the expected outcomes exists.

We talk about quantity, and not about dose, because there are more elements than the own dose that take place. Obviously, dose is one of the aspects that may cause negative clinical outcomes by insufficiency or by excess. These negative outcomes could also be due to the increased or decreased frequency of administration. They can also be produced by the patient non-compliance even from excess or from deficiency. The pharmacokinetic interactions can also vary the quantity of drug in the place of action, increasing or decreasing it and, consequently, the obtained effect. The pharmacodynamic interactions can increase or decrease the effect, without the need of modifying serum levels. These entire phenomena can lead to obtain an excessive or a insufficient effect ending up to a non-safety or ineffectiveness negative clinical outcome, respectively.

The words excess and insufficiency are relative terms. They refer to what is achieved in a patient in relation to what should be achieved. So, to determine the quantitativity or the non-quantitativity of a negative clinical outcome consists in finding where the expected limits are: the minimum effective quantity and the maximum safe quantity. Depending on these limits, the existence an excess or a insufficient quantity is established in relative terms.

The first limits to consider are the quantities that clinical evidence shows for that particular drug. In the European Union, they must appear in the Summary of Product Characteristics (SPC). A practitioner should never surpass them, except in especial known situations such as compassionate use¹⁶. These limits configure the therapeutic margin.

If one medication is being ineffective and the quantity that is making effect is close to the upper limit of this therapeutic margin (figure 3), we cannot say that that ineffectiveness is due to a scarce quantity of drug, so it will be non-quantitative. It is not scarce, because in relative terms we cannot consider that the quantity should be much bigger than the current one. If the quantity that is making effect is far from the upper limit, we could understand that the quantity is scarce (related to what could be), so it should be considered as a quantitative ineffectiveness.

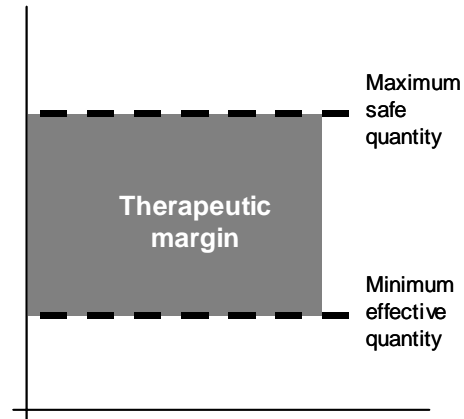


Figure 3. Therapeutic margin.

Exactly the same happens with the lower limit of that therapeutic margin, but now referring to non-safety (figure 3). If a drug is causing a non-safety negative clinical outcome, and it is too close to the lower limit of the therapeutic margin, this non-safety will not be related to an excess of quantity (in relative terms), so it is considered non-quantitative.

To say it in an easy way, it could be considered that a non-safety is because of an excessive quantity, if less quantity could have been used without losing effectiveness (without being under the minimum effective quantity). Symmetrically, it could be considered that ineffectiveness is because of a scarce quantity, if more quantity could have been used without losing the safety (not surpassing the maximum safe quantity).

Not every patient response equally to the same amount of drug. So standard therapeutic margin, that is included in the SPCs, should be adapted to every patient, as we have more information. There are two modifications that could take place on these standard limits:

- Ineffectiveness leads to set up the lower limit (minimum effective quantity) just above that point (figure 4).
- Non-safety leads to set up the upper limit (maximum safe quantity) just below that point (figure 5).

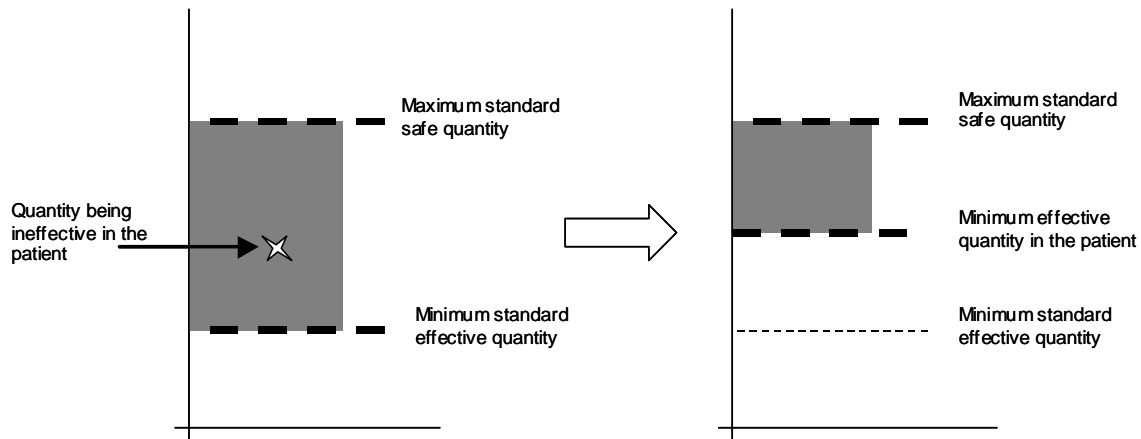


Figure 4. Therapeutic margin individualization in a patient suffering from ineffectiveness.

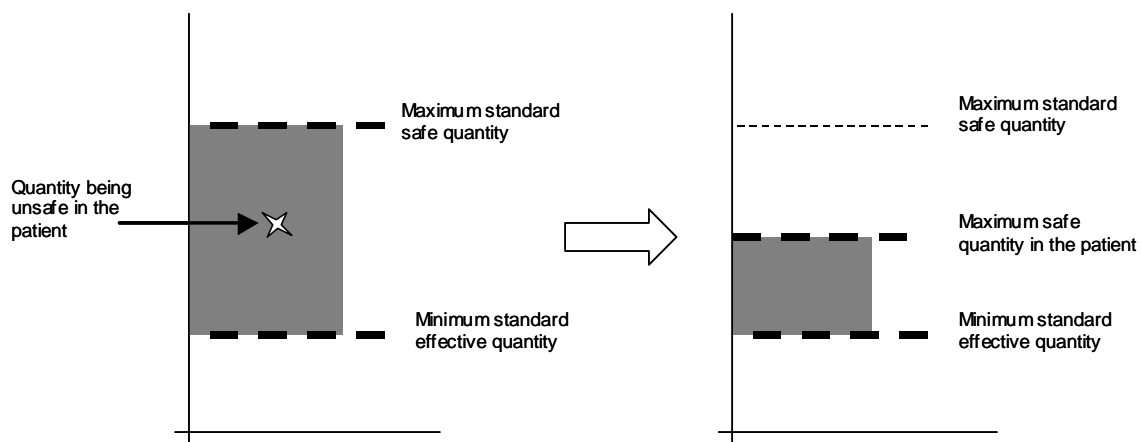


Figure 5. Therapeutic margin individualization in a patient suffering from unsafe.

From this moment, to evaluate the quantitiveness (to determine the insufficiency or excess of quantity), the new individualized therapeutic margin for that patient must be used.

The quantitiveness or non-quantitiveness of a negative clinical outcome does not indicate the need of a specific intervention to try to solve it. The practitioner must choose the intervention according to the nature of the negative clinical outcome, but also depending on the cause and the alternatives that exist to solve it. Sometimes, especially in non-safety, there may be possible to palliate that negative clinical outcome, and even ignore it due to the greater benefit that may be obtained with the treatment. This never happens with ineffectiveness: there is no reason to maintain an ineffective treatment, even being safe.

EPILOGUE

After years using this systematic tool for identification of negative clinical outcomes designed in 1999, and after those minor modifications included the Second Granada Consensus, it was necessary to review that systematic tool.

With this simple procedure we can identify every negative clinical outcome from pharmacotherapy that the patient is suffering, or that is on risk to suffer. In addition, it also allows in an easy way to classify those negative clinical outcomes according to the second Granada Consensus. Interventions made to try to solve them will depend not only on the nature of the identified entity, but also on the causes and on the possible intervention alternatives.

Bibliografía / References

- 1- McCormick WC, Neff LE: A method of documenting drug-related problems to improve pharmacy service. *Hosp Pharm* 1976; 11(3):114-6, 118-9.
- 2- Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD: Drug-related problems: their structure and function. *Drug Intell Clin Pharm* 1990;24(11):1093-7.

- 3- Tomechko MA, Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ: Q and A from the Pharmaceutical Care Project in Minnesota. *Am Pharm* 1995; NS35(4):30-9.
- 4- Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice*. New York; McGraw-Hill; 1998.
- 5- PCNE International Working Conference on Outcomes measurement in pharmaceutical care. Hilleroed (DK): PCNE; 1999. p.77
- 6- 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 / Drug related problems: Definition and proposal for its inclusion in the International Classification of Primary care (ICPC) from WONCA. *Pharm Care Esp* 2002; 4: 122-7.
- 7- Consensus Committee. Second consensus of Granada on drug therapy problems. *Ars Pharm* 2002; 43:179-87.
- 8- Santos H, Iglesias P, Fernández-Llimós F, Faus MJ, Rodrigues LM. Segundo Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. Tradução intercultural de Espanhol para Português (europeu). *Acta Med Port* 2004; 17: 59-66.
- 9- Robertson KE: Process for preventing or identifying and resolving problems in drug therapy. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53(6):639-50.
- 10- Kassam R, Farris KB, Cox CE, Volume CI, Cave A, Schopflocher DP, Tessier G: Tools used to help community pharmacists implement comprehensive pharmaceutical care. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1999;39(6):843-56.
- 11- Fernández-Llimós F, Martínez F, Faus MJ. Drug-related problems. Concepts and classification system. *Pharm Care Esp* 1999; 1: 279-288.
- 12- Costa S, Madeira A, Santos MR, Santos C, Guereiro M, Matias L. Tools developed to assist Portuguese community pharmacists in providing pharmaceutical care. (Abstract PC-075). 4th Spring Conference on Clinical Pharmacy: Clinical Pharmacy and the ageing patient. European Society of Clinical Pharmacy. 14 – 17 May 2003, Lisbon (Portugal).
- 13- Aguas Y, de Miguel E, Suarez de Venegas C. Modelo para la presentación de casos adaptado a la metodología Dáder. *Pharm Care Esp* 2002; 4: 60-63.
- 14- Machuca M, Fernández-Llimós F, Faus MJ. Método Dáder. Guía de seguimiento farmacoterapéutico. Granada: GAIF-UGR; 2003.
- 15- Costa S, Madeira A, Santos C, Santos MR, Santos R. Medication risk management and patient safety improvement in community pharmacies (Abstract PC-310). 33rd European Symposium on Clinical Pharmacy. European Society of Clinical Pharmacy. 20 – 23 October 2004, Prague (Czech Republic).
- 16- Real Decreto 561/1993 de 16 de abril, BOE de 13 de mayo, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

Aval para la formación Dáder

La actividad formativa titulada: _____

Organizada por _____

En fecha dd/mm/aaaa y celebrada en _____

Reúne los requisitos exigidos por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada (España), en cuanto a calidad y adecuación con el Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico.

Lo que certificamos a los efectos oportunos.

En Granada, a dd de mm de aaaa



María José Faus
Directora del GIAF-UGR

Aval para la formación Dáder

El Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada desea garantizar la calidad y adecuación de las actividades formativas que utilicen el Método Dáder, a los estándares del Programa Dáder® para la implantación del seguimiento farmacoterapéutico

Para ello ha creado el “Aval para la Formación Dáder”, cuya concesión garantiza que dicha actividad reúne las condiciones suficientes de calidad y adecuación al Método Dáder.

El Aval para la Formación Dáder tiene carácter gratuito. Las condiciones de solicitud figuran en la página web del GIAF-UGR.

www.giaf-ugr.org

Solicite este aval a los organizadores del curso acompañando el diploma de asistencia.

Las actividades formativas a las que se ha concedido el Aval para la Formación Dáder figuran en la web:

www.giaf-ugr.org/dader/aval.htm