

## Evaluación de la integración del farmacéutico en equipos de atención de unidades de hospitalización

N. IZCO GARCÍA, C. CODINA JANÉ, M. TUSET CREUS, L. MANASANCH DALMAU<sup>1</sup>,  
R. GOTSSENS VILA<sup>2</sup>, J. RIBAS SALA

*Servicio de Farmacia. <sup>1</sup>Gerencia Hospital General. <sup>2</sup>Unidad de Recursos y Servicios Centrales. Hospital Clínic. Corporació Sanitaria Clínic. Barcelona*

### Resumen

**Objetivo:** Describir la integración de un farmacéutico en tres unidades de hospitalización y valorar el impacto clínico y económico de las intervenciones realizadas.

**Pacientes y método:** Participación en la visita diaria a los pacientes ingresados en Medicina Interna y Otorrinolaringología durante 10 meses. Registro diario de las intervenciones y evaluación del impacto de las mismas (clínico y económico).

**Resultados:** Se han registrado 491 intervenciones con un 96,74% de aceptación. En el 17,68% de las intervenciones se ha estimado que la eficacia del tratamiento ha mejorado y en el 45,43% que la toxicidad ha disminuido. La estimación del ahorro generado ha sido de 15.227.668 ptas. (91,520 €).

**Conclusiones:** La presencia del farmacéutico en la unidad de hospitalización facilita la relación con el equipo médico y de enfermería, así como la detección y resolución de problemas relacionados con los medicamentos, con el consiguiente ahorro económico. Todo ello justifica la presencia del farmacéutico en las unidades de hospitalización.

**Palabras clave:** Intervención farmacéutica. Atención farmacéutica. Farmacia clínica.

### Summary

**Objective:** To describe pharmacist integration within three hospital units, and to assess the clinical and financial impact of procedures performed

**Patients and methods:** Taking part in daily visits to inpatients at both the Internal Medicine and Otorrhynolaryngology wards for 10 months. Daily record of procedures and assessment of (both clinical and financial) impact thereof.

**Results:** 491 procedures were recorded, acceptance being 96.74%. For 17.68% of procedures treatment efficacy was estimated to improve, and for 45.43% toxicity was estimated to

decrease. Estimated savings was 15,277,668 pts. (91,520 €).

**Conclusions:** The presence of a pharmacist within the hospital unit facilitates relationship among medical and nursing teams, as well as the detection and solution of drug-related problems resulting in financial savings. This justifies the presence of a pharmacist within hospital units.

**Key words:** Pharmaceutical interventions. Pharmaceutical care. Clinical pharmacy.

## INTRODUCCIÓN

Durante estos últimos años se está asistiendo a un cambio en la actuación de los farmacéuticos de hospital, encaminado a incrementar su participación en el proceso farmacoterapéutico de los pacientes. Esta tendencia se ha puesto de manifiesto con la publicación de varios estudios de atención farmacéutica realizados en España (1-9), siguiendo el modelo de los EE.UU., donde los farmacéuticos tienen un papel relevante en las actividades clínicas. Las experiencias llevadas a cabo en EE.UU., con la participación de farmacéuticos en los equipos asistenciales, han demostrado claros beneficios de esta mecánica de trabajo tanto en el proceso de utilización de medicamentos como en lo referente a la prevención de acontecimientos adversos por medicamentos, además de demostrar los beneficios económicos que conlleva esta actividad (10-18).

En lo referente al proceso de utilización de medicamentos, el acercamiento a las unidades de hospitalización favorece la participación del farmacéutico en la selección del fármaco más adecuado para la situación clínica del paciente, seguir su evolución y participar en la prevención, detección y notificación de reacciones adversas de una forma más directa. La presencia física en la unidad de

Recibido: 25-02-2001

Aceptado: 10-11-2001

Correspondencia: Nora Izco García. Hospital Clínic - Servicio de Farmacia. Villarroel 170. 08036 Barcelona. e-mail: nizco@clinic.ub.es

hospitalización permite actuar antes de la prescripción, que por una parte favorece que la sugerencia sea aceptada, y por otra parte se prescinde del tiempo necesario para localizar al médico prescriptor cuando se detecta una incidencia. Además, facilita la detección de problemas que pueden fomentar el trabajo en equipo para la elaboración de protocolos o guías de utilización de medicamentos.

Teniendo en cuenta que hoy en día los errores de medicación están adquiriendo una importancia creciente por su repercusión en la morbi/mortalidad de los pacientes, la posición del farmacéutico en el circuito de prescripción-transcripción-dispensación-administración debe aprovecharse al máximo con el fin de contribuir en la prevención, detección y registro de los mismos (19-23). Para ello es indispensable conseguir un mayor acercamiento del farmacéutico al equipo asistencial y al paciente.

Sin embargo, este nuevo enfoque exige un gran esfuerzo por parte de los farmacéuticos de hospital, ya que además de la necesidad de adaptarse a una nueva forma de trabajo, requiere una sólida formación y una constante actualización de conocimientos en farmacoterapia. Para poder llevar a cabo estas actividades es imprescindible adaptar los servicios de farmacia a esta nueva organización y dotar al equipo de farmacéuticos de recursos necesarios que faciliten este tipo de trabajo, así como de las medidas de soporte necesarias para evitar que la jornada de trabajo esté destinada únicamente a actividades de carácter mecánico (24-26).

A pesar de la optimización de recursos, a la hora de poner en práctica estas actividades existe un gran obstáculo: la escasa dotación de personal. En la mayoría de los casos, la solicitud de una ampliación del personal de plantilla no se acepta si no va acompañada de una evaluación económica que demuestre su rentabilidad. Por este motivo, es imprescindible documentar la actividad farmacéutica en este ámbito y evaluar su impacto clínico y económico.

Este trabajo trata de describir cómo se ha desarrollado la paulatina integración de un farmacéutico en tres unidades de hospitalización. Asimismo, se describe el método de registro y evaluación, tanto clínica como económica, de las intervenciones que se han realizado durante el periodo en el que se ha llevado a cabo el estudio. La puesta en marcha de este modelo de actuación tiene como objetivo demostrar, a través de las intervenciones que realiza el farmacéutico, la necesidad de su presencia en las unidades de hospitalización, convirtiéndose en referente del Servicio de Farmacia en las mismas. En la medida que se demuestre el beneficio de la utilización de los conocimientos del farmacéutico, se facilitará su integración en los equipos asistenciales y se ganará así la confianza del resto de profesionales de la salud.

## PACIENTES Y MÉTODO

El estudio se ha llevado a cabo en tres unidades de hospitalización del Hospital Clínic de Barcelona (HCB), dos

son de Medicina Interna (50 camas) y una de Otorrinolaringología (25 camas).

Durante los 10 meses que ha durado el estudio (del 1 de octubre de 1999 al 31 de julio de 2000), un farmacéutico especialista ha participado en la visita diaria a los pacientes en las tres unidades seleccionadas, acudiendo 3 días a la semana a la Unidad de Otorrinolaringología y a una Unidad de Medicina Interna y los otros 2 días a la otra Unidad de Medicina Interna. El tiempo medio de dedicación en la unidad y en la farmacia ha sido de 5 horas diarias. Al existir varios equipos médicos en cada unidad pasando visita simultáneamente, no ha sido posible visitar diariamente a todos los pacientes ingresados.

Durante la visita a los pacientes, el farmacéutico puede conocer datos relevantes acerca de los mismos y de su evolución clínica, lo que le permite comentar aspectos del tratamiento con el equipo médico y de enfermería e incluso sugerir modificaciones del mismo. Otras actividades que se llevan a cabo durante la estancia en la unidad son: resolución de consultas sobre medicamentos, inicio y seguimiento de nutriciones parenterales, seguimiento de fármacos que requieren monitorización farmacocinética, etc.

Posteriormente, y ya en el Servicio de Farmacia, el farmacéutico transcribe y valida las órdenes médicas al programa informático del sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias (SDMDU), SMS versión 22.9. En el caso de incidencias detectadas en pacientes a los que no se ha visitado ese día, el SDMDU ofrece la posibilidad de acceso a datos del paciente que pueden condicionar la eficacia/toxicidad del tratamiento. Así mismo, el sistema informático también permite acceder a datos analíticos (bioquímicos, hematológicos o microbiológicos) que ayudan a tomar la decisión de intervenir, bien sea localizando al médico prescriptor o mediante una nota en la hoja de administración de medicamentos para enfermería y en la de prescripción, ambas informatizadas.

Tanto el equipo médico como el de enfermería desconocían el desarrollo del estudio.

## Registro de las intervenciones

Las intervenciones realizadas se registran en el programa del SDMDU a través de una función diseñada a tal fin, creándose automáticamente una ficha de intervenciones asociada al paciente. En la misma se toman en consideración los siguientes datos:

—*Fármaco que ha originado la intervención*: principio activo, forma farmacéutica, dosis, frecuencia y vía de administración. La información histórica queda registrada en el SDMDU, y puede accederse a ella cuando sea necesario.

—*Clasificación de la intervención*: las intervenciones se han clasificado en función de la incidencia que motivó la actuación del farmacéutico. Se ha empleado la clasifi-

cación de problemas relacionados con la medicación de Hepler y Strand (20), pero se ha desglosado y modificado en base a criterios descritos en la bibliografía y de acuerdo a la propia experiencia del centro (10,12,13,27-29). No se consideran intervenciones las resoluciones de consultas sobre medicamentos ni las aclaraciones de órdenes médicas ilegibles y/o incompletas (Anexo I).

—*Comunicación del problema al equipo médico o de enfermería*: los problemas se plantearon durante la visita a los pacientes, por teléfono o bien mediante notas en la

hoja de administración de medicamentos informatizada que emplea enfermería y en la orden médica informatizada que emplea el médico el día siguiente. Los criterios para recurrir a un tipo u otro de comunicación dependen del momento en que se detecta el problema, de la urgencia del mismo y de la posibilidad de contactar con el médico prescriptor en un momento determinado.

—*Aceptación de la intervención*: las intervenciones se clasifican en aceptadas o rechazadas. En algunos casos el fármaco problema se suspende o el paciente se va de alta, lo que imposibilita dicha valoración.

Anexo I:	Tipos de intervenciones
— <i>Relacionadas con la posología</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ajuste de dosis y/o pauta a recomendadas</i>: cuando la dosis y/o pauta del fármaco no se ajustan a las habitualmente recomendadas.</li> <li>• <i>Ajuste de dosis y/o pauta en situaciones especiales</i>: (insuficiencia renal, hepática, edad o peso).</li> <li>• <i>Recomendación para monitorizar niveles plasmáticos de fármacos</i>: cuando el paciente está recibiendo fármacos susceptibles de monitorización y cumple criterios para ello (edad, duración del tratamiento, alteración de la función renal, administración de otros fármacos nefrotóxicos, etc.)</li> </ul>
— <i>Relacionadas con la indicación</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Fármaco no indicado</i>: cuando se prescribe un fármaco que el paciente no requiere.</li> <li>• <i>Duplicidad</i>: cuando el paciente ya recibe otro fármaco con la misma indicación y la asociación no está justificada.</li> <li>• <i>Duración excesiva</i>: cuando el fármaco se está administrando durante un periodo de tiempo superior al recomendado.</li> </ul>
— <i>Motivadas por la selección inadecuada del fármaco</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Alergias</i>: cuando el paciente va a recibir un fármaco al que es alérgico.</li> <li>• <i>Contraindicación</i>: cuando la enfermedad del paciente contraindica la administración de un fármaco.</li> </ul>
— <i>Omisión de tratamiento</i> :	cuando el paciente requiere algún fármaco (por su enfermedad, como adyuvante o profiláctico) y no lo recibe.
— <i>Modificación vía administración/forma farmacéutica</i> :	modificación de la vía de administración, forma de administración, forma farmacéutica o principio activo por ser más adecuado para la situación del paciente.
— <i>Reacciones adversas</i> :	cuando el fármaco pautado puede provocar una reacción adversa o cuando ésta se detecta.
— <i>Interacciones/incompatibilidades</i> :	cuando el fármaco administrado puede interaccionar con otro fármaco, alimento o técnica de laboratorio.
— <i>Fármacos no incluidos en guía</i> :	cuando el fármaco pautado no está incluido en la guía farmacoterapéutica del hospital.
— <i>Error de prescripción</i> :	se han incluido en este apartado las prescripciones de fármacos inapropiadas por confusión con otro o cuando se ha producido un problema en la identificación del paciente (prescripción de los fármacos de un paciente a otro).

Tras el registro de las intervenciones, se realiza un seguimiento de las mismas y una vez que el paciente recibe el alta hospitalaria, deja de ser tratado con el fármaco problema, o se suprime el tratamiento alternativo propuesto por el farmacéutico; la intervención se cierra. Las intervenciones cerradas se introducen en una base de datos (Access® 97) creada a tal fin, con el propósito de facilitar el análisis de los datos. El siguiente paso es la valoración clínica y económica de las mismas.

## Evaluación

El impacto de la intervención farmacéutica se ha evaluado desde la perspectiva clínica y la económica.

### —*Valoración clínica*

- *Influencia de la intervención en la eficacia del tratamiento farmacológico*: se evalúa si la intervención incrementa la eficacia del tratamiento o si de lo contrario, no tiene influencia sobre la misma. Se consideró que la eficacia se incrementaba en el caso de que la intervención estuviera motivada por: infradosificaciones, omisiones de tratamiento, modificaciones de la vía de administración que influyeran negativamente en la efectividad de un fármaco, o presencia de interacciones que comprometieran la eficacia del mismo. No se ha considerado como incremento de la eficacia la mejora del circuito de prescripción-dispensación-administración (por ejemplo la sustitución de fármacos no incluidos en la guía farmacológica).

- *Influencia de la intervención del farmacéutico sobre la tolerancia al tratamiento*: se valora si la intervención disminuye el riesgo de que se produzca toxicidad. Se consideró que tal riesgo existía si la intervención estuvo motivada por: sobredosificación o falta de monitorización del tratamiento, empleo de fármacos no indicados, selección inadecuada de fármacos, modificación de la vía de administración, detección de reacciones adversas, interacciones y errores de prescripción.

Estos parámetros no son estáticos, ya que una misma intervención puede tener distinta repercusión en dos pacientes distintos, por lo que se tiene en cuenta el fármaco problema y las características del paciente. La evaluación se ha realizado entre el farmacéutico que ha realiza-

do la intervención y otro ajeno al estudio para disminuir la subjetividad.

—*Valoración económica*

• *Fármacos y soporte nutricional*

La valoración económica se ha realizado en el caso de las intervenciones aceptadas. El cálculo de la diferencia de coste en el tratamiento tras la actuación del farmacéutico se ha realizado teniendo en cuenta el coste/día del tratamiento antes (C1) y después (C2) de la intervención. Este valor se ha multiplicado por el número de días que se ha considerado que el paciente hubiera continuado con el tratamiento sin la intervención del farmacéutico, tal y como se especifica en la fórmula siguiente (10,11,13):

$$\text{Diferencia en el coste del tratamiento} = (C1 - C2) \times D$$

*C1*: coste del tratamiento anterior por día (coste de adquisición del fármaco por el número de unidades diarias).

*C2*: coste del tratamiento alternativo propuesto por día (coste de adquisición del fármaco por el número de unidades diarias).

*D*: número de días que el paciente lleva el tratamiento alternativo o se considera que hubiera continuado con el antiguo tratamiento en caso de no haber intervenido el farmacéutico (10):

-Suspensión del tratamiento o paso de vía IV a VO: se considera  $D=2$ .

-Sustitución del tratamiento o la modificación de la posología: se considera que *D* es igual a los días que el paciente recibe el fármaco o la posología propuesta por el farmacéutico.

-Si el paciente se va de alta el mismo día de la intervención se considera  $D=1$ .

Para el cálculo de la diferencia de costes, se ha considerado el precio de compra del fármaco y el material necesario para la administración parenteral cuando procede. Se han considerado tanto las intervenciones que incrementaban el coste como las que lo disminuyen. No se ha considerado el posible ahorro en analíticas por la suspensión de tratamientos que requieren monitorización especial, ni el tiempo de administración de enfermería.

En los casos en los que el farmacéutico ha sustituido una nutrición parenteral total no indicada por una nutrición parenteral periférica, la diferencia se ha estimado teniendo en cuenta la duración media de cada tipo de nutrición en el hospital (15 días para la nutrición parenteral total y 6 días para la nutrición parenteral periférica). Además, también se han añadido los costes adicionales generados por la colocación de la vía central frente a la periférica (quirófano, catéter y radiografía de comprobación). Al igual que en el caso de los fármacos no se ha considerado el coste atribuible a las determinaciones analíticas evitadas.

Para aplicar el análisis de sensibilidad se ha modificado la variable *D*. Como valor inferior se ha considerado  $D=2$ , tal y como describen Bozek y cols. (Caso A) (17) en su estudio, y como valor superior  $D=5$  para los antibióticos y  $D=10$  para el resto de fármacos, valores considerados por Montazeri y cols. en su estudio (Caso B) (13).

• *Acontecimientos adversos por medicamentos (AAM):*

La valoración económica se ha realizado en aquellas situaciones en las que, por las condiciones del paciente y/o por las características del fármaco problema, se ha considerado que la intervención ha prevenido un AAM (si cumple los criterios de AAM prevenible definidos por Schumock y Thorton (30) y modificados por Otero y cols. (19). La valoración económica de los AAM prevenidos se ha realizado de distinta forma en función de si la intervención ha reducido el riesgo de toxicidad del tratamiento o ha aumentado la eficacia del mismo.

*AAM prevenidos por intervenciones que disminuyen la toxicidad del tratamiento.*

Para calcular el coste adicional que podía haber supuesto AAM de haberse producido, se ha empleado el mismo método descrito por Galindo, y cols. (7): se ha multiplicado la probabilidad de la reacción adversa más frecuente con dicho fármaco empleando distintas referencias (7, 30-35), por el coste de los días de estancia adicionales que podía haber supuesto dicho AAM, de acuerdo con los resultados del estudio realizado por Classen y cols. (36) (Tabla I). En el caso de los AAM detectados precozmente por el farmacéutico y que se han solucionado tras la retirada del fármaco, se ha considerado el coste del incremento de días de estancia correspondiente al AAM detectado.

$$\text{Coste adicional atribuible al AAM evitado} = \text{Incidencia RAM} \times \text{días de estancia adicionales por dicho AAM} \times \text{coste por estancia}$$

*AAM prevenidos por intervenciones que incrementan la eficacia del tratamiento.*

**Tabla I.** Días de estancia adicionales por acontecimientos adversos a medicamentos prevenibles\*

<i>Acontecimiento adverso</i>	<i>Días de estancia atribuibles</i>
Arritmia	3,93
Diarrea	4,40
Fiebre	5,49
Náuseas/vómitos	1,37
Insuficiencia renal	4,54
Confusión	2,50
Erupción	1,37
Hipotensión	2,94
Hemorragia	4,89

\* Adaptado de Classen et al (36)

La valoración económica se ha realizado en las intervenciones por infradosificación (inferior al 50% de la indicada para el paciente considerado) u omisión de fármacos, asumiendo que los días adicionales de estancia serían los del AAM derivado, y que describe Classen (36) (por ejemplo: fiebre por infradosificación u omisión de antibiótico 5,49 días).

Para aplicar el análisis de sensibilidad en ambos tipos de intervenciones, se ha modificado la variable días adicionales de estancia. Como valores extremos se han considerado 2,5 días adicionales de estancia (Caso A), tal y como describen Pearson y cols. (37) para AAM prevenibles, y 4,6 días (Caso B) según Bates y cols. (38).

Al total de costes estimados (tanto en fármacos como los derivados de la repercusión de prevenir o detectar precozmente los AAM) se le ha restado el coste que representa para el hospital la contratación de un farmacéutico especialista a jornada completa durante el mismo periodo de tiempo del estudio y se ha extrapolado a lo que hubiera supuesto durante un año.

## RESULTADOS

Durante los 10 meses del estudio, el farmacéutico ha estado participando en pases de visita un total de 199 días. La dedicación diaria a los pacientes ingresados en la unidad ha sido de aproximadamente 5 horas, la mitad en las unidades de hospitalización y la otra mitad en el Servicio de Farmacia. Durante el periodo del estudio se han registrado 2.825 ingresos en las unidades de estudio, que han generado un total de 20.348 estancias. El coste en fármacos ha sido de 16.467 ptas. (99,0 €) por ingreso, y de 2.194 ptas. (13,2 €) por estancia.

### Intervenciones

—*Número de intervenciones*: el número de intervenciones registradas por el farmacéutico durante el periodo del estudio ha sido de 491 (2,47 por día, 0,0323 intervenciones/día y cama, 2,41 intervenciones/100 estancias o 0,17 intervenciones/ingreso).

—*Aceptación*: de las 491 intervenciones realizadas, 471 (96,74%) han sido aceptadas, 14 (2,85%) rechazadas y 2 (0,41%) no se han podido evaluar.

—*Clasificación de las intervenciones*: en función del tipo de intervención, las más frecuentes han sido las relacionadas con fármacos no indicados, en total 138 (28,11%) y con la posología 136 (27,70%), seguidas después por las modificaciones de la vía de administración/forma farmacéutica y las de fármacos no incluidos en guía (Tabla II).

—*Método de comunicación*: 325 intervenciones (66,16%) se han realizado contactando personalmente con el equipo médico o de enfermería, 100 (20,37%) mediante notas en la orden médica y 66 (13,44%) por teléfono. De

**Tabla II.** Clasificación de las intervenciones realizadas (Anexo I)

Motivo de la intervención	Nº de intervenciones	Porcentaje
<b>Fármacos no indicados</b>		
<i>No indicado</i>	72	52,17
<i>Duplicado</i>	49	35,51
<i>Duración excesiva</i>	17	12,32
Subtotal	138	28,11
<b>Posología</b>		
<i>Ajuste a posología habitual</i>	96	70,59
<i>Ajuste por edad, peso, IR o IH</i>	23	16,91
<i>Monitorización niveles</i>	17	12,5
Subtotal	136	27,70
Vía administración/forma farmacéutica	78	15,89
Fármacos no incluidos en guía	48	9,78
Omisión	37	7,54
Reacciones adversas	17	3,46
Selección inadecuada	15	3,05
Error de prescripción	12	2,44
Interacción	10	2,04
<b>TOTAL</b>	<b>491</b>	<b>100,00</b>

IR: insuficiencia renal; IH: insuficiencia hepática

las 14 intervenciones rechazadas 9 se habían comunicado mediante notas, 4 por contacto directo y 1 por teléfono.

—*Fármacos más frecuentemente implicados en las intervenciones*: la mayoría de las intervenciones han sido las pertenecientes al grupo de antiinfecciosos por vía sistémica y al grupo de aparato digestivo y metabolismo (Fig. 1).

### Evaluación

#### Clínica

En 214 intervenciones (45,44% de las aceptadas) se ha considerado que la intervención ha disminuido el riesgo de toxicidad y en 84 (17,83% de las aceptadas) que la intervención aumenta la eficacia del tratamiento. En el resto, 173 (36,73% de las aceptadas), si bien no se descarta una mejora de la calidad asistencial, no se ha considerado que hubiera ocurrido toxicidad o disminución de la eficacia, bien sea por las condiciones del paciente o por el margen terapéutico del fármaco implicado.

#### Económica

*Diferencia de costes estimados por las modificaciones del tratamiento farmacológico o nutricional*: la disminución total de costes en el tratamiento tras la intervención del farmacéutico para las 475 intervenciones aceptadas ha sido de 2.497.353 ptas. (15.009,4 €). Trescientas treinta y nueve (71,37%) intervenciones aceptadas han reduci-

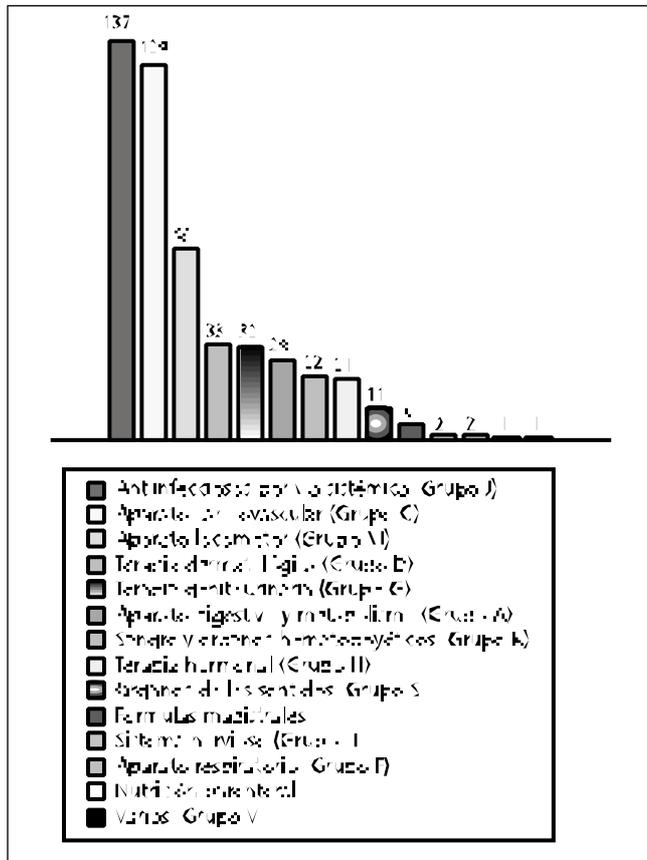


Fig. 1.- Intervenciones por grupo terapéutico.

do el coste en fármacos, 73 (15,37%) lo han incrementado y 63 (13,26%) no han modificado el coste. Los datos obtenidos al modificar la variable D serían: 1.242.507

ptas. (7.467,6 €) en el caso A y 3.040.250 ptas (18.272,3 €) en el caso B (Tabla III).

*AAM prevenidos por disminución de toxicidad:* en 214 de las intervenciones aceptadas en las que se ha considerado que se ha prevenido un AAM por disminución de toxicidad tras la intervención del farmacéutico, la valoración económica se ha podido realizar en 186 intervenciones, ya que no se han podido encontrar datos bibliográficos de la incidencia de reacciones adversas para 28 de ellas (Tabla IV).

*AAM prevenidos por incremento de la eficacia:* de las 84 intervenciones aceptadas en las que se ha considerado que la eficacia del tratamiento estaba comprometida sin la intervención del farmacéutico, la valoración económica se ha realizado en 34. Cincuenta (50) de las 84 intervenciones que incrementan la eficacia del tratamiento no han podido ser sometidas a valoración económica por no tener datos sobre los días de estancia adicionales que se originarían (por ejemplo por errores en la frecuencia de administración de broncodilatadores) (Tabla IV).

Globalmente se ha generado, según las estimaciones empleadas, un ahorro de 15.227.668 ptas. (91.520,1 €) en el caso base, 8.746.171 ptas. (52.565,5 €) en el peor de los casos (considerando que el tratamiento hubiera continuado 2 días más sin la intervención del farmacéutico y que el AAM prevenible hubiera prolongado la estancia 2,5 días), y 16.846.993 ptas. (101.252,5 €) en el mejor de los casos (continuación del tratamiento 5 días para los antibióticos y 10 días para el resto de fármacos y 4,6 días adicionales por AAM prevenible). Si se extrapolan los datos a un año y se resta lo que le cuesta a la empresa la contratación de un farmacéutico especialista, en el caso base el ahorro neto se sitúa en 9.313.202 ptas. (55.973,5 €), en el peor de los casos en 1.535.405 ptas. (9.228 €) y en el mejor en 11.256.391 ptas. (67.652,3 €) (Tabla III).

Tabla III. Disminución estimada de costes

	Caso base	Caso A*	Caso B*
Disminución de coste en fármacos	2.497.353 Ptas. 15.009,4 €	1.242.507 Ptas. 7.467,6 €	3.040.250 Ptas. 18.272,3 €
Disminución de costes por AAM prevenidos	12.730.315 Ptas. 76.510,7 €	7.503.665 Ptas. 45097,9 €	13.806.743 Ptas. 82.980,2 €
Subtotal	15.227.668 Ptas. 91.520,1 €	8.746.171 Ptas. 52.565,5 €	16.846.993 Ptas. 101.252,5 €
Coste farmacéutico especialista 10 meses	7.466.667 Ptas. 44.875,6 €	7.466.667 Ptas. 44.875,6 €	7.466.667 Ptas. 44.875,6 €
Disminución global de costes	7.761.001 Ptas. 46.644,6 €	1.279.504 Ptas. 7.690,0 €	9.380.326 Ptas. 56.376,9 €
Disminución global de costes extrapolando a 12 meses	9.313.202 Ptas. 55.973,5 €	1.535.405 Ptas. 9.228,0 €	11.256.391 Ptas. 67.652,3 €

\* Caso A: D= 2 días y 2,4 días adicionales por AAM prevenible; Caso B: D=5 para antibióticos y D=10 para el resto de fármacos, 4,6 días adicionales por AAM prevenible.

**Tabla IV.** Disminución del coste estimado para acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) prevenidos

AAM	Caso base	Caso A*	Caso B*
Prevenidos por disminución toxicidad	5.617.623 Ptas. 33.762,6 €	4.113.440 Ptas. 24.722,3 €	7.568.729 Ptas. 45.489,0 €
Prevenidos por incremento de eficacia	7.112.692 Ptas. 42.748,1 €	3.390.225 Ptas. 20.375,7 €	6.238.014 Ptas. 37.491,2 €
<i>Total</i>	<i>12.730.315 Ptas.</i> <i>76.510,7 €</i>	<i>7.503.665 Ptas.</i> <i>45.097,9 €</i>	<i>13.806.743 Ptas.</i> <i>82.980,2 €</i>

\* Caso A: 2,4 días adicionales por AAM prevenible; Caso B: 4,6 días adicionales por AAM prevenible.

## DISCUSIÓN

La integración del farmacéutico en las unidades de hospitalización ha sido progresiva, ya que el inicio y mantenimiento de la relación con el resto de profesionales sanitarios requiere superar una serie de etapas, que discurre desde una fase de lógica expectación inicial hasta la integración definitiva.

En general desde el comienzo de la implementación del programa, la actitud fue favorable, aunque en algunos casos la presencia del farmacéutico se interpretó como una medida de control del gasto, como una medida "correctora" o bien se detectó una cierta indiferencia.

En esta situación, el primer paso del farmacéutico fue integrarse paulatinamente en el funcionamiento diario del equipo médico y de enfermería, con el fin de conocer la mecánica de funcionamiento del mismo y ganar así su confianza. Esta confianza fue en aumento a medida que el farmacéutico propuso modificaciones sustentadas en criterios farmacológicos, y no solamente en aspectos económicos. Aunque la labor fundamental del farmacéutico estriba en conseguir la utilización racional del medicamento, que sin duda alguna puede traducirse en una reducción del coste, las intervenciones deben realizarse independientemente de éste, informando también de tratamientos alternativos que aunque directamente puedan ser más costosos indirectamente causan un mayor beneficio en el paciente. A medida que se consiguió este objetivo, el número de sugerencias por parte del farmacéutico se fue incrementando, al tiempo que aumentaba el grado de aceptación de las mismas. Las modificaciones del tratamiento deben plantearse siempre como una alternativa, dado que la responsabilidad última sobre el paciente recae en el médico.

Desde el punto de vista del farmacéutico, otra de las dificultades es el hecho de trabajar fuera del entorno habitual, dado que muchas de las consultas que se le van a efectuar las tendrá que resolver sin disponer de los medios a su alcance. En estos casos es preciso tomar el compromiso de resolverlas tan pronto se disponga de la información necesaria. La figura del farmacéutico en las unidades debe constituir un elemento de

ayuda y consulta, con el fin de convertirse en la persona de referencia.

La mayor presencia en la unidad de hospitalización y el establecimiento de la relación con el resto de profesionales sanitarios implicados en la atención al paciente ha sido una experiencia muy positiva para el farmacéutico. La participación conjunta en la visita a los pacientes, al tener un acceso más directo a la historia clínica de los mismos, permite concretar aún mejor las indicaciones del fármaco y aumentar la capacidad de alerta ante ciertas contraindicaciones, sobre o infradosificaciones, etc. Otro aspecto importante es la rapidez de intervención que permite la presencia en la unidad, beneficioso tanto para agilizar el trabajo como para la puesta en práctica de medidas para evitar errores.

Si bien el avance de la informática nos permite obtener datos acerca de los pacientes, la información obtenida no es completa, con lo que las intervenciones realizadas utilizando exclusivamente esta información no siempre son idóneas, y se corre el riesgo de llevar a cabo una actuación inapropiada.

Aunque el cambio de enfoque de la forma de trabajar del farmacéutico pueda resultar inicialmente difícil de aceptar, hay que ser conscientes de la necesidad de dar un valor añadido al trabajo del mismo, ya que de lo contrario, una vez que se instauren sistemas expertos de prescripción, su labor puede llegar a cuestionarse.

La comparación de nuestros resultados con los de otros hospitales resulta muy difícil, ya que en la revisión de los estudios publicados se observa una gran heterogeneidad, tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo. Respecto al número de intervenciones, es necesario recurrir a valores que reflejen el número de pacientes atendidos, así como el número de farmacéuticos implicados; de lo contrario, las cifras obtenidas en cada estudio resultan ser muy dispares. Otra fuente de variabilidad son las actividades consideradas como intervenciones en cada estudio. En algunos de los estudios realizados se incluyen como intervenciones las aclaraciones de órdenes médicas y las consultas de medicamentos, que pueden influir notablemente en el número de intervenciones realizadas. En nuestro caso, un factor que ha podido reducir el número de intervenciones en algunos

periodos han sido las rotaciones establecidas para los integrantes de los equipos médicos, que exige nuevamente iniciar una relación en la que la confianza se va incrementando progresivamente. Además, no se debe olvidar el efecto “aprendizaje”, que lleva a la reducción del número de intervenciones. Todos estos factores dificultan enormemente la comparación de los datos obtenidos en estudios previos al nuestro (1-6,9,10,13,15,16,18,27).

El porcentaje de intervenciones aceptadas (96,74%) se sitúa por encima de los descritos en estudios similares realizados en nuestro entorno (entre 49 y 88,8%) (1-4, 6,7). Esto puede deberse en parte a que hemos obtenido un porcentaje muy inferior de intervenciones no evaluables a las descritas en estos estudios. Otro de los posibles factores es que la participación conjunta en la visita de los pacientes permite, por una parte, una mayor confianza del equipo médico y de enfermería al disponer de la información específica que el farmacéutico les puede ofrecer, y por otra parte, se dispone de más datos de las condiciones del paciente, que puede incidir en una mayor adecuación de las intervenciones. Nuestro porcentaje de intervenciones aceptadas es similar al obtenido en otros estudios (95 a 99%) (13,15,18) en los que el farmacéutico ha participado directamente en la visita a los pacientes, junto al equipo médico y de enfermería. Otros factores que pueden influir en la tasa de aceptación de las intervenciones citados en la bibliografía son: la cualificación del farmacéutico, el tipo de unidad de hospitalización y el tiempo que el farmacéutico permanece en la misma (39). Las intervenciones rechazadas se produjeron principalmente al inicio del estudio y destaca que la mayor parte fueron comunicadas por escrito mediante notas en la orden médica, lo que ha llevado a reservar este método de comunicación únicamente para informar de cambios de fármacos no incluidos en guía o para confirmar aspectos del tratamiento que no tuvieran una relevancia clínica, aspecto que ha podido influir en el porcentaje de prescripciones aceptadas.

En lo referente a la clasificación de las intervenciones realizadas el mayor problema a la hora de comparar los resultados con otros estudios radica en las actividades que se consideran intervenciones, su clasificación, desde dónde se realizan y tipos de unidades de hospitalización. En nuestro caso, el principal motivo de intervención ha sido el empleo de fármacos no indicados, seguido por los relacionados con anomalías en la posología, lo cual coincide con estudios similares (6,8,13,17). El que se haya detectado un porcentaje tan elevado de fármacos que no están indicados puede estar favorecido por el hecho de que el farmacéutico dispone de más información del paciente que cuando no acude a la unidad. Sin embargo, nuestros datos difieren de los estudios en los que las intervenciones por fármacos no incluidos en guía ocupan el primer lugar (1,3,4,10). La posible explicación es la inclusión de unidades que utilizan generalmente una serie bastante limitada de fármacos y un mayor conocimiento de los fármacos incluidos en guía, o a la presencia del farmacéutico, que permite la intervención antes de la prescripción.

Al igual que en otros estudios publicados, el mayor porcentaje de intervenciones está relacionado con fármacos del grupo de antiinfecciosos por vía sistémica (50% relacionados con ajustes de la posología, 27% por no estar indicados) y aparato digestivo (31% por no estar indicados y 18,6% relacionadas con la posología) (5,6, 27). En algunos estudios, el principal grupo de fármacos que da lugar a la intervención del farmacéutico es el de terapia cardiovascular (1,4), quizás motivado por el elevado número de intervenciones debidas a fármacos no incluidos en la guía farmacoterapéutica que describen en los mismos.

De todas las intervenciones realizadas, se ha considerado que el 18% han mejorado la eficacia del tratamiento y que un 43% ha podido disminuir la toxicidad del tratamiento. Estos datos difieren respecto a los obtenidos en otros estudios (2,3), en los que el 56-64% de las intervenciones incrementan la eficacia y el 36-38% disminuyen la toxicidad. Dicha variabilidad puede deberse a la diferencia de criterios empleados. En el presente estudio el concepto de eficacia se ha asociado únicamente al efecto del fármaco en el paciente y no se ha incluido la mejora del circuito de prescripción-dispensación-administración, a diferencia de otros trabajos similares (3,40). Esta variabilidad en los criterios nos ha llevado también a evitar la clasificación de las intervenciones en función de su significación clínica (alta, moderada o mínima), debido a los distintos criterios empleados en la bibliografía (2,3,5,7,8,16).

En cuanto a la valoración económica de las intervenciones son varios los aspectos que se pueden considerar. La principal dificultad a la hora de calcular la diferencia del coste en fármacos radica en que no se sabe qué hubiera ocurrido realmente si el farmacéutico no hubiera intervenido. La decisión de escoger los días que emplean Catania y cols. (10) nos ha parecido la más realista, puesto que es la que más se aproxima a la realidad en el caso de las sustituciones o modificaciones del tratamiento. Lo más discutible es considerar que en el caso de los cambios de vía de administración, de intravenosa a oral, el tratamiento hubiera continuado 2 días más, ya que puede parecer excesivo. Sin embargo, en nuestro centro, generalmente los pacientes son dados de alta por la tarde, tras recibir la última dosis de antibiótico por vía intravenosa, de modo que si una intervención se produce el día anterior, ya alcanza ese margen de días adicionales. Otra posibilidad, hubiera sido estimar que el tratamiento con fármacos antiinfecciosos por vía parenteral hubiera seguido sólo un día más y estimar el ahorro equivalente a un día adicional de estancia, tal y como se ha hecho en otro estudio (15), pero en nuestra opinión la postura que hemos adoptado resulta más conservadora. La modificación de la variable D en el análisis de sensibilidad de acuerdo con los días empleados en otros estudios (13,17) ha modificado los resultados, pero incluso en el peor de los casos se ha conseguido una reducción del coste en fármacos.

Al igual que el resto de cálculos, la repercusión económica de los posibles AAM evitados se basa en un supuesto teórico, pero a nuestro entender es importante que se

vayan dando pasos para poder valorar económicamente la repercusión de las intervenciones que se llevan a cabo. Para el cálculo posibles AAM evitados, hemos empleado la incidencia de la reacción adversa más frecuente por el fármaco implicado. Estas incidencias proceden mayoritariamente de los datos extraídos de ensayos clínicos, que emplean el fármaco a dosis terapéuticas, evitan la administración de otros fármacos al mismo tiempo, no incluyen pacientes con insuficiencia renal o hepática, etc. Teniendo en cuenta que la mayor parte de las intervenciones se han realizado en pacientes ancianos, con diversos procesos al mismo tiempo y con múltiples tratamientos, y en los cuales la incidencia de AAM se incrementa (41, 42), no nos parece una aproximación muy arriesgada. Otra modalidad de cálculo es la empleada por Mutnick y cols. (16), asignando un valor del 10, 40 ó 60% de probabilidad de que el problema interceptado prolongue la estancia (según la probabilidad sea baja, media o alta). Esta probabilidad se multiplica después por el coste de los días adicionales de estancia que hubiera originado dicho AAM (que son los correspondientes al grupo relacionado con el diagnóstico (GRD) asociados a dicho AAM). El empleo de este método con un comité que evalúe la significación clínica puede disminuir la subjetividad, pero también exige invertir más recursos humanos.

La utilización de datos de Classen y cols. (36) para calcular los días de estancia adicionales nos ha parecido la aproximación más adecuada, porque en función del tipo de AAM los días de estancia adicionales se modifican. Además, el empleo de los días correspondientes al GRD nos parecía excesivo, ya que no es lo mismo ingresar por un AAM que padecerlo una vez que se está ingresado. No obstante, la modificación de estos días adicionales en el análisis de sensibilidad, considerando los datos de Pearson y cols. (37) y Bates y cols. (38), sigue proporcionando un balance económico muy favorable. Quizás a la hora de aplicar los días de estancia adicionales por omisión o infradosificación (disminución de eficacia), la aproximación de Pearson puede parecer más apropiada, ya que el farmacéutico no es la única persona que puede detectar el problema.

Una de las modificaciones realizadas respecto a los estudios americanos (10,12-14,16) ha sido considerar el coste del farmacéutico a jornada completa, y no únicamente el dedicado a realizar intervenciones, ya que el resto del tiempo aunque no se invierta directamente en el paciente, se emplea en tareas que indirectamente repercutirán en la atención farmacéutica.

Idealmente, un estudio de estas características debería incluir un grupo control; sin embargo, en el momento actual, la escasa dotación de personal farmacéutico imposibilita aplicar este diseño. Además, dado que ello comportaría la necesidad de explicar el desarrollo del estudio al equipo médico y de enfermería, podría dar lugar a una tendenciosidad en los resultados. En las circunstancias de desarrollo del presente trabajo, la aplicación del estudio con un grupo control hubiera tenido que realizarse con un número mucho menor de pacientes, y por lo tanto no refle-

jaría la realidad del trabajo diario del farmacéutico. El método empleado permite un conocimiento adecuado de los pacientes con estancias más prolongadas, que es uno de los factores asociados a una mayor incidencia de AAM.

## CONCLUSIONES

El registro de las intervenciones se valora como beneficioso para la detección de problemas prioritarios y áreas de actuación. Además, la valoración de las mismas constituye una herramienta útil para poder demostrar el coste-efectividad del farmacéutico, e idealmente incrementar la dotación de personal de los servicios de farmacia, lo que permitirá a su vez una mayor implicación de los farmacéuticos en los equipos asistenciales. Un inconveniente lo constituye el tiempo que debe invertirse en el registro y evaluación de las intervenciones, que debería emplearse en la formación del farmacéutico. Este hecho supone una dificultad para registrar el 100% de las intervenciones, por lo que pensamos que quizás sería mejor llevar a cabo evaluaciones periódicas.

Entre las necesidades futuras, destacan: a) la necesidad de buscar un modelo que permita agilizar la detección de problemas; y b) conseguir métodos estandarizados para el registro y evaluación de las intervenciones. Un modelo a aplicar en la detección de problemas lo constituye, por ejemplo, la aplicación de los algoritmos de Robertson (25). Dichos algoritmos, recogen muchos de los aspectos que habitualmente se toman en consideración al validar las órdenes médicas, y que cada uno debería adaptar a los medios de que dispone. El empleo de paquetes informáticos que directamente evalúen la repercusión clínica y económica de las intervenciones sería la forma de evitar las diferencias de criterio en cuanto a clasificación y evaluación de las intervenciones, evitando en la medida de lo posible valoraciones subjetivas. Además, dentro de cada Servicio de Farmacia, sería muy deseable establecer reuniones donde se discutan las intervenciones realizadas en las distintas unidades, con el fin de homogeneizar criterios y proporcionar la misma calidad asistencial en todas ellas.

En el esquema de actuación que se ha presentado, queda pendiente la interacción con el paciente. Dicha interacción se debería iniciar desde el momento en el que el paciente ingresa, evaluando y adaptando el tratamiento ambulatorio a las nuevas necesidades del episodio por el cual es atendido en el hospital. Por otra parte, y para cerrar el círculo, es necesaria también la intervención del farmacéutico en el momento del alta hospitalaria, adecuando la farmacoterapia al paciente y a su entorno extrahospitalario.

Creemos que los resultados obtenidos son muy alentadores, tanto desde el punto de vista de la relación establecida con los equipos asistenciales como por el de los resultados obtenidos, que justifican la presencia del farmacéutico en las unidades de estudio.

## AGRADECIMIENTOS

A Ana Ortega Eslava (Farmacéutica Especialista de la Clínica Universitaria de Navarra), M<sup>a</sup> José Martínez Bengoechea (Farmacéutica Especialista del Hospital de Galdakao), M<sup>a</sup> Jesús Santos Montero

(Jefa de Gestión de Enfermería del Hospital General-Hospital Clínic) y a los equipos médicos y de enfermería de las unidades implicadas por su inestimable colaboración en el desarrollo del proyecto. Asimismo, agradecemos a la Fundació Clínic la financiación del proyecto.

## Bibliografía

1. Company D, Grau S, Monterde J, Salas E, Carmona A, Marin A, et al. Análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas a través del sistema informatizado de dispensación en dosis unitaria. *Farm Hosp* 1998; 22: 11-5.
2. Castillo I, Martínez A, Martínez H, Suárez ML, Requena T. Atención farmacéutica a pacientes ingresados desde la unidad clínica. *Farm Hosp* 2000; 24: 27-31.
3. Farré R, Clopés A, Sala ML, Castro I, Gámez M, López S, et al. Intervenciones farmacéuticas (parte I): Metodología y evaluación. *Farm Hosp* 2000; 24 (3): 136-44.
4. Cuenca ML, Aguilar T, Desongles T, Hathiramani M, Rábano AI. Cambios en la terapéutica tras la intervención del farmacéutico. *Farm Clín* 1998; 15 (2): 76-82.
5. Miralles J, Mestres C. Detección de errores de medicación mediante un programa de intervención farmacéutica informatizado. *Aten Farm* 1999; 1 (1): 9-14.
6. Pardo C, Sagales M, Oms M, Mas MP. Evaluación de la atención farmacéutica en la prescripción de medicamentos. *Farm Hosp* 1995; 19: 133-5.
7. Galindo C, Olivé M. L'atenció farmacèutica. Avaluació clínica i econòmica en un hospital de pacients aguts. *Circ Farm* 2000; 58: 140-53.
8. Jiménez NV, Climente M. La atención farmacéutica: premisa para la calidad asistencial. *Rev Calidad Asistencial* 1998; 13: 83-90.
9. Climente M. Resultados farmacoeconómicos del modelo de atención farmacéutica. Libro de ponencias del XLVI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Valencia 2001: 279-95.
10. Catania HF, Yee WP, Catania PN. Four years' experience with a clinical intervention program: cost avoidance and impact of a clinical coordinator. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 2701-5.
11. Taylor JT, Kathman MS. Documentation of cost saving from decentralized clinical pharmacy services at a community hospital. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 1467-70.
12. Bjorson DC, Hiner WH, Potyk RP, Nelson BA, Lombardo FA, Morton TA, et al. Effect of pharmacists on health care outcomes in hospitalized patients. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 1875-84.
13. Montazeri M, Cook DJ. Impact of a clinical pharmacist in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22: 1044-8.
14. Baldinger SL, Chow MSS, Ganon RH, Kelly III ET. Cost Savings from having a clinical pharmacist work part-time in a medical intensive care unit. *Am J Health-System Pharm* 1997; 54: 2811-4.
15. Yee DK, Veal JH, Trinh B, Bauer S, Freeman CH. Involvement of HMO-based pharmacists in clinical rounds at contract hospitals. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 670-3.
16. Mutnick AH, Sterva KJ, Peroutka JA, Sloan NE, Beltz EA, Sorenson MK. Cost savings and avoidance from clinical interventions. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 392-6.
17. Bozek PS, Perdue BE, Bar-Din M, Weidle PJ. Effect of pharmacist interventions on medication use and cost in hospitalized patients with or without HIV infection. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55: 1151-5.
18. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999; 282: 267-70.
19. Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp* 2000; 24 (4): 258-66.
20. Hepler CD, Strand MD. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533-43.
21. Montojo C. Riesgo sanitario y errores de medicación. *Farm Hosp* 2000; 24 (5): 348-55.
22. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. *JAMA* 1995; 274: 35-43.
23. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 29-34.
24. Hawkins PR, McMillan SL, Kornfuhrer HJ. Moving toward pharmaceutical care. *Am J H Health-Syst Pharm* 1996; 53: 2747-50.
25. Robertson KE. Process for preventing or identifying and resolving problems in drug therapy. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 639-50.
26. Janning SW, Stevenson JG, Smolarek RT. Implementing comprehensive pharmaceutical services at an academic tertiary care hospital. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 542-7.
27. Huntress JD, Possidente CJ, Harry DJ. Documenting pharmacists' interventions on a hospital's mainframe computer system. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 2711-5.
28. Preliminary report of the ASHP Quality Assurance Indicators Development Group. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 1941-7.
29. Kanmaz TJ, Haupt BA, Peterson AM. Comparison of manual and barcode systems for documenting pharmacists' interventions. *Am J Health-System Pharm* 1997; 54: 1623-6.
30. Schumock GT, Thorton JP. Focusing on preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27: 538.
31. Hutchison TA, Shahan DR & Anderson ML (Eds): *Drugdex® System*. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado (Vol. 107 expira 3/2001).
32. *PDR Physicians' desk reference*. 51<sup>a</sup> ed. Montvale (New Jersey): Medical Economics Company Inc; 1997.
33. Meyler Dukes MNG, Aronson JK. *Meyler's side effects of drugs*. 14<sup>a</sup> ed. Amsterdam: Elsevier Science BV; 2000.
34. Sepherd GM. Allergy to b-lactam antibiotics. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1991; 11: 611-33.
35. Miura T, Kojima R, Sugiura Y, Mizutani M, Takatsu F, Suzuki Y. Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 427-32.
36. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 301-6.
37. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes T, Vigliotti, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 2268-72.
38. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 307-11.
39. Barber ND, Batty R, Ridout DA. Predicting the rate of physician-accepted interventions by hospital pharmacists in the United Kingdom. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 397-405.
40. Clopés E, Castro I, Sala ML, Farré R, Gámez M, Ramos J. Intervenciones farmacéuticas (parte II): validación de la metodología utilizada para medir el impacto. *Farm Hosp* 2000; 24 (4): 215-20.
41. Hoigné R, Lawson DH, Weber E. Risk factors for adverse drug reactions-epidemiological approaches. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 321-5.
42. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324: 377-84.