

Estado actual de la investigación en atención farmacéutica

J. F. Rangel Mayoral, J. Luis Fernández, F. J. Liso Rubio

*Servicio de Atención Farmacéutica Especializada. Hospital Infanta Cristina.
Complejo Hospitalario Universitario. Badajoz*

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de los estudios sobre investigación en atención farmacéutica entre junio de 1999 y junio de 2004.

Método: Se utilizaron como fuentes de datos *Medline*, *Current Contents*, *Cochrane Library*, IDIS y Teseo. Se categorizaron los trabajos según los niveles de evidencia y grados de recomendación de las guías de práctica clínica. Para cuantificar la calidad de los estudios se empleó el método Jadad.

Resultados: Se encontraron 129 referencias. El 19,4% (n = 25) fueron estudios randomizados; el 2,3% (n = 3) tuvieron evaluadores ciegos; en el 7,8% (n = 10) se documentaron las pérdidas de seguimiento. El 4,7% (n = 6) tuvo una puntuación de Jadad ≥ 3 . El 8,5% (n = 11), el 14,7% (n = 19), el 5,4% (n = 7) y el 20,9% (n = 27) tuvieron niveles de evidencia Ia, Ib, IIa y IIb, respectivamente. El 44,2% (n = 57) y el 6,2% (n = 8) fueron III y IV, respectivamente. El 23,3% (n = 30) tuvieron grado de recomendación A; el 26,4% (n = 34) B; el 44% (n = 55) C y el 6,2% (n = 8) D. Los tipos de estudio más frecuentes fueron: descriptivo (39,5%), ensayos con pacientes (32,6%) y las revisiones (17,8%). El 59,5% de los ensayos clínicos revisados fueron controlados y aleatorizados (ECCA). El estudio fue doble ciego en el 7,1% de los casos. Se registraron los abandonos y exclusiones en el 23,8%. La aleatorización fue adecuada en el 11,9%. El 14,3% de los ensayos clínicos tuvo 3 puntos y el 85,7% de los estudios fueron de baja calidad.

Conclusiones: La metodología de los trabajos debería ser más rigurosa. Es necesario utilizar métodos universalmente aceptados para aumentar la calidad de los estudios (sistema Jadad, lista Consort). Sería conveniente realizar trabajos observacionales, prospectivos multicéntricos, que permitan medir la efectividad y la eficiencia

de la atención farmacéutica. Los trabajos deberían medir la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes (cuestionario SF-36) y el grado de satisfacción de los mismos.

Palabras clave: Atención farmacéutica. Investigación de resultados de salud. Evaluación de resultados. Calidad de vida relacionada con la salud.

Summary

Objective: A systematic review of studies on pharmaceutical care research from June 1999 to June 2004 was carried out.

Method: Medline, Current Contents, Cochrane Library, IDIS, and Teseo were used as data sources. Works were categorized according to evidence levels and recommendation grades in clinical practice guidelines. The JADAD method was used for quality quantification.

Results: In all, 129 references were found; 19.4% (n = 25) were randomized studies; 2.3% (n = 3) had blinded assessors; losses to follow-up were documented in 7.8% (n = 10); 4.7% (n = 6) had a Jadad score ≥ 3 ; 8.5% (n = 11), 14.7% (n = 19), 5.4% (n = 7), and 20.9% (n = 27) had evidence levels Ia, Ib, IIa, and IIb, respectively; 44.2% (n = 57) and 6.2% (n = 8) had levels III and IV, respectively; 23.3% (n = 30) had a recommendation grade A; 26.4% (n = 34) had a grade B; 44% (n = 55) had C and 6.2% (n = 8) had D. Most common study types included: descriptive (39.5%), trials including patients (32.6%), and reviews (17.8%); 59.5% of reviewed clinical trials were controlled, randomized clinical trials (CRCTs). Studies were double-blind in 7.1% of cases. Discontinuations and exclusions were recorded in 23.8% of cases. Randomization was appropriate in 11.9% of cases; 14.3% of clinical trials had 3 points, and 85.7% of studies were of poor quality.

Conclusions: Work methodology should be more rigorous. The use of universally accepted methods is needed to enhance the quality of studies (Jadad system, Consort list). The performance of observational, prospective, multicenter investigations allowing the effectiveness and efficiency of pharmaceutical care to be measured would be most beneficial. Works should measure health-related quality of life (SF-36 questionnaire) and patient satisfaction.

Key words: Pharmaceutical care. Health outcomes research. Result assessment. Health-related quality of life.

Rangel Mayoral JF, Luis Fernández J, Liso Rubio FJ. Estado actual de la investigación en atención farmacéutica. *Farm Hosp* 2005; 29: 335-342.

Recibido: 13-01-2005
Aceptado: 31-05-2005

Correspondencia: Juan Francisco Rangel Mayoral. Servicio de Atención Farmacéutica Especializada. Hospital Infanta Cristina. Ctra. de Portugal, s/n. 06080 Badajoz. Fax: 924 218 113. e-mail: juanfrancisco.rangel@hifc.ses.jun-taex.es

INTRODUCCIÓN

La atención farmacéutica (AF) es un tema de actualidad desde que Hepler y Strand lo introdujeran en 1990. Continuamente, se publican estudios que intentan analizar el valor añadido de esta disciplina y si realmente suponen un avance sobre la farmacia tradicional. En este contexto, se justifica el trabajo que se presenta, debido a la variabilidad en la metodología de abordaje y a la ausencia de una revisión de características similares. Se estableció como objetivo, realizar una revisión sistemática de los estudios existentes sobre investigación en atención farmacéutica prestando especial atención a los últimos 5 años.

MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática sobre la investigación en atención farmacéutica en revistas biomédicas en el periodo de junio de 1999 a junio de 2004 (5 años). Las bases de datos consultadas fueron: *Medline (United States National Medical Library) (NLM)* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>); *Current Contents*; *Cochrane Library*; *Iowa Drug Information System (IDIS)*. Se identificaron también trabajos incluidos en estudios de tercer ciclo desde 1994 (10 años). Se consultaron: el Registro Nacional de Tesis Doctorales (base de datos de tesis doctorales –TESEO– del Ministerio de Cultura –<http://www.mcu.es/TESEO/teseo.html>–), la *Networked Digital Library of Theses and Dissertations (NDLTD)* (<http://www.theses.org>) que incluye tesis doctorales de Estados Unidos, Suecia y Alemania y la Biblioteca Nacional de Canadá (<http://www.collectionscanada.ca/thesescanada/s4-230-e.html#locate>).

Se utilizaron las siguientes palabras clave: a) para bases de datos de artículos de revistas, *Pharmaceutical care*, *Outcomes research*, *Outcome assessment (Health Care)*, *Treatment outcome*, *Research*; y b) para tesis doctorales, seguimiento farmacoterapéutico, seguimiento clínico, atención farmacéutica. Posteriormente, para su categorización, las búsquedas se repitieron utilizando los siguientes filtros: *Clinical trial* y *Randomized controlled trial*.

Para el registro de datos se utilizó un programa diseñado con Access® 2000 de Microsoft®. Las variables que se tuvieron en cuenta fueron: autor, título, publicación, ámbito de realización (farmacia hospitalaria, farmacia comunitaria, universidad, farmacia militar), país, objetivos/contenido, tipo de estudio, palabras clave, enfermedades, fármacos, origen de búsqueda (*Medline*, *Currents Contents*, *Cochrane Library*, *IDIS*), clasificación, año.

Para analizar la calidad de los trabajos recuperados se consideraron los niveles de evidencia y grados de recomendación que se utilizan para elaborar las guías de buena práctica clínica^{1,2}. Dado que los niveles de evidencia más elevados se corresponden con ensayos clínicos (IA-IIb), se midió la calidad de estos mediante la metodolo-

gía Jadad³. El proceso de análisis de los artículos fue realizado por un solo revisor.

Para la presentación de los resultados, se realizó la separación de los estudios en 2 grandes grupos: investigación experimental y la investigación meramente descriptiva y de revisión.

RESULTADOS

Se localizaron 129 referencias. La distribución por tipo de publicación se muestra en la figura 1. El tipo de estudio más frecuente fue el descriptivo (39,5%, n = 51), seguido de los trabajos identificados en las bases de datos como “*clinical trial*” (32,6%, n = 42) y las revisiones (17,8%, n = 23). También se encontraron discusiones, editoriales y otro tipo de estudios (3,9%, n = 5; 2,3%, n = 3; 3,9%, n = 5, respectivamente). De los 42 trabajos clínicos^{4,5} sólo 25 fueron randomizados (filtrados como “*randomized clinical trial*”)^{4,28}, es decir un 59,5% de los mismos (19,4% si se refiere al total de los trabajos) (n = 129).

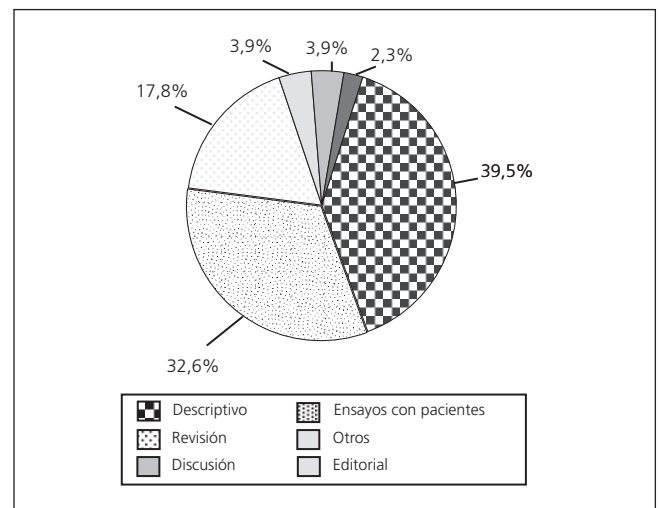


Fig. 1.- Distribución por tipo de publicación del total de los estudios.

Los evaluadores de los estudios fueron ciegos al grupo de intervención en 3 de los 129 estudios (2,3%). Las pérdidas de seguimiento (abandonos y exclusiones) estuvieron documentadas en 10 trabajos (7,8%). El cálculo del tamaño muestral mínimo para que se pudiera realizar inferencia estadística no se hizo en la mayor parte de los trabajos, presentando muchos de los ensayos un tamaño muestral demasiado pequeño para detectar diferencias importantes. Solamente en el 4,7% (n = 6) de los trabajos se alcanzaron los criterios de calidad exigidos en cuanto a randomización, enmascaramiento, abandonos y exclusiones^{4,7,9,10,13,22}, aunque en algunos de ellos no quedó claro el método utilizado.

Con respecto a la gradación de los estudios según el nivel de evidencia (Tabla I), 11 trabajos (8,5%) tuvieron nivel IA y 19 (14,7%) IB. El 5,4% (n = 7) y el 20,9% (n = 27) fueron

Tabla I. Distribución porcentual de los estudios según el grado de evidencia

Grado de evidencia	Características	N	%
IA	Ensayos clínicos aleatorizados, metanálisis o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, sin ninguna limitación metodológica (en cuanto a sesgos, precisión y heterogeneidad de los resultados)	11	8,5%
IB	Ensayos clínicos aleatorizados, metanálisis o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, con alguna limitación metodológica (en cuanto a sesgos, precisión y heterogeneidad de los resultados)	19	14,7%
IIA	Estudio casi experimentales, de cohortes y de casos y controles, sin ninguna limitación metodológica (en cuanto a sesgos y factores de confusión)	7	5,4%
IIB	Estudios casi experimentales, de cohortes, y de casos y controles, con alguna limitación metodológica (en cuanto a sesgos y factores de confusión)	27	20,9%
III	Estudios descriptivos (longitudinales o de seguimiento, transversales, o de correlación ecológica y otros). Series temporales. Registros y base de datos	57	44,2%
IV	Informes de comités de expertos. Opiniones basadas en la experiencia. Informes de casos	8	6,2%

Tabla II. Distribución porcentual de los estudios según el grado de recomendación

Grado de evidencia	Características	N	%
A	Recomendación soportada por una buena evidencia	30	23,3%
B	Recomendación soportada por una evidencia moderada	34	26,4%
C	Recomendación soportada por una evidencia limitada	57	44,2%
D	Recomendación soportada únicamente por opinión	8	6,2%
Total		129	100,0%

IIA y IIB, respectivamente. El 44,2 (n = 57) y el 6,2% (n = 8) presentaron la clasificación III y IV, respectivamente. En función de lo anterior, el 23,3% (n = 30) de los estudios tuvo un grado de recomendación A, el 26,4% (n = 34) B, el 44,2% (n = 55) C y el 6,2% (n = 8) D (Tabla II).

El tema de la atención farmacéutica tiene una presencia baja en las revistas biomédicas. Sólo el 16,3% de los trabajos fueron publicados en revistas de este tipo. Se trata, por tanto, de un aspecto que no es bien conocido fuera del ámbito farmacéutico.

En la figura 2 aparecen los países con más estudios publicados en relación con la investigación sobre atención

farmacéutica. Los Estados Unidos fue el que tuvo mayor número de referencias (n = 79; 61%), seguido de Holanda (n = 10; 8%), Canadá (n = 8; 6%), España y Gran Bretaña (n = 5; 4%, respectivamente). Otros países fueron: Dinamarca y Suecia (n = 4; 3%, respectivamente); Japón y Nueva Zelanda (n = 2, 2%, respectivamente); Alemania, Australia, Bélgica, Bulgaria, Francia, Irlanda, Malta, Portugal, Suiza y Uganda (n = 1, 1%, respectivamente).

Investigación experimental

Analizando los 42 trabajos clínicos, el 14,3% (n = 6) tuvo una puntuación igual a 3 según la escala Jadad. El 11,9% (n = 5), el 31,0% (n = 13) y el 42,9% (n = 18) tuvieron 2, 1 y 0 puntos respectivamente (Tabla III). En la tabla IV aparece detallada la puntuación media obteni-

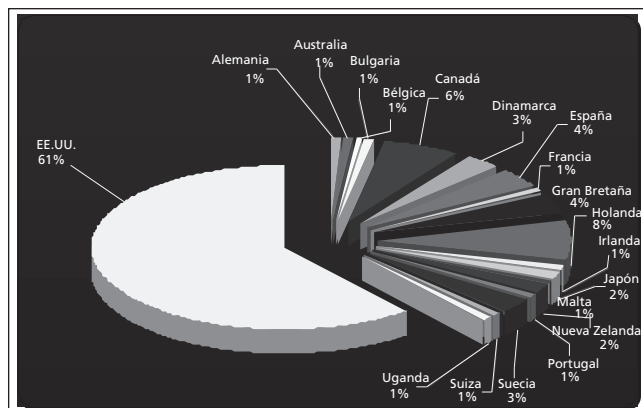


Fig. 2.- Distribución del total de las publicaciones por el país de origen.

Tabla III. Porcentaje de ensayos clínicos en función de la puntuación obtenida en la escala Jadad

Puntuación	N	%
3	6	14,3%
2	5	11,9%
1	13	31,0%
0	18	42,9%
Total de EECC	42	100,0%

Tabla IV. Puntuación obtenida al aplicar la metodología Jadad (promedio y desviación estándar)

	Pregunta 1 (¿Aleatorizado?)*	Pregunta 2 (¿Doble ciego?)*	Pregunta 3 (¿Abandonos y exclusiones descritas?)*	Pregunta 4 (¿Método de randomización adecuado?)**	Pregunta 5 (¿Método de doble ciego adecuado?)**
Todos EECC	0,6 ± 0,5	0,07 ± 0,3	0,24 ± 0,4	0,07 ± 0,4	0,0
ECCA	1,0 ± 0,0	0,12 ± 0,3	0,40 ± 0,5	0,12 ± 0,5	0,0

*Sí = 1; No = 0. **Sí = 1; No = 1 (si el método no se describe sería = 0).

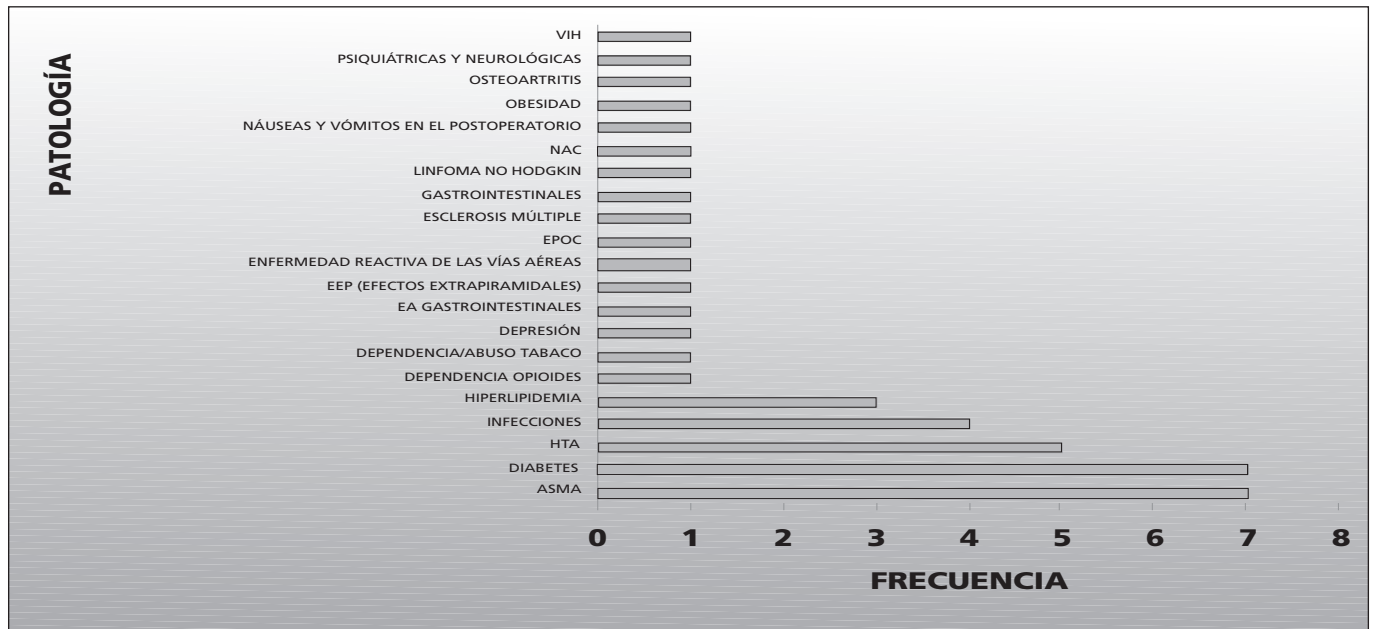


Fig. 3.- Distribución por patología de los ensayos con pacientes (filtro de búsqueda "clinical trial").

da con su desviación estándar para cada una de las preguntas del método indicado.

Las patologías más frecuentes fueron (Fig. 3): asma y diabetes (n = 7; 5,4%), hipertensión arterial (n = 5; 3,9%), infecciones (n = 4; 3,1%) e hiperlipemia (n = 3; 2,3%). Otras patologías fueron: dependencia a opioides, dependencia/abuso del tabaco, depresión, efectos adversos gastrointestinales, efectos extrapiramidales, EPOC, esclerosis múltiple, desórdenes gastrointestinales, linfoma no Hodgkin (LNH), neumonía adquirida en la comunidad, náuseas y vómitos en el postoperatorio, obesidad, osteoartritis, enfermedades psicológicas y psiquiátricas e infección por el VIH.

Existen 2 grandes estudios experimentales que cabría destacar por su relación con la atención farmacéutica: IMPROVE⁴⁵ y TOMCOR⁵. El estudio IMPROVE (*Impact of Managed Pharmaceutical Care on Resource Utilization and Outcomes in Veterans Affairs Medical Centres*) es uno de los mayores trabajos sobre AF que se han realizado^{4,45}. Consiste en un estudio del impacto de los cuidados ambulatorios de los farmacéu-

uticos clínicos comunitarios en pacientes seleccionados de los centros médicos de veteranos (VAMCs). En un estudio publicado en 2001⁴ se interpretan los resultados del estudio IMPROVE. Se desarrollaron varios métodos prácticos y de investigación, incluyendo un método para identificar pacientes con alto riesgo por problemas relacionados con los medicamentos (PRM) utilizando bases de datos farmacéuticas, un método para identificar las enfermedades crónicas empleando bases de datos de farmacias, otro para evaluar la estructura y el proceso para dispensar AF en los centros médicos de veteranos (VAMCs) y guías para proporcionar cuidados a los pacientes del estudio.

En un trabajo publicado en 2001⁵ relacionado con el estudio TOMCOR, se intentó evaluar los efectos en los pacientes coronarios de una "nueva práctica" en farmacias comunitarias, la atención farmacéutica, comparado con el patrón tradicional de la práctica farmacéutica.

Otros dos ensayos clínicos randomizados merecen ser mencionados^{46,47}. El primero midió la intervención del

farmacéutico clínico sobre el paciente anciano con polifarmacia (n = 208). Se evaluaron la CVRS, los efectos adversos, la adherencia al tratamiento, el grado de satisfacción de los pacientes y la receptividad de los médicos a las intervenciones farmacéuticas.

Investigación de resultados en salud (IRS)

Se detectaron 87 estudios (67,4%) relacionados con la investigación en AF, que no incluían trabajos clínicos.

Los temas más frecuentes fueron: asma, diabetes y formación en atención farmacéutica (n = 7; 6%), problemas relacionados con los medicamentos (n = 6; 5%), hipertensión arterial (n = 5; 4%), calidad de vida relacionada con la salud y adherencia al tratamiento [n = 3 (2%) y n = 4 (3%), respectivamente]. Otros temas han sido: evaluación económica, farmacia clínica y satisfacción del paciente, entre otros.

El tipo de pacientes más investigado fue el anciano. La mayor parte de los estudios se refirieron al ámbito de farmacia comunitaria. La farmacoeconomía ha sido otro de los temas desarrollados por la investigación de resultados en salud. La calidad de vida de los pacientes es un tema en el que se incide en varias ocasiones, evaluándose, entre otros métodos, a través de cuestionarios específicos. Tan sólo se ha localizado una guía de buena práctica clínica⁴⁸ relacionada con la atención farmacéutica en el tratamiento a largo plazo, por parte de la Sociedad Europea de Farmacia Clínica.

Existe un estudio de efectividad⁴⁷ que cabe destacarlo por su aplicabilidad y su impacto fuera del ámbito farmacéutico (no bibliográfico), ya que fue publicado en la revista médica especializada *Aids* en 2002. Se estableció como objetivo evaluar la efectividad de un cuestionario de adherencia a la medicación simplificado (SMAQ) para identificar pacientes incumplidores. Como conclusión, el SMAQ parece ser un instrumento adecuado para evaluar la adherencia en los pacientes VIH y podría ser aplicado en la mayoría de las situaciones clínicas.

Con respecto a las revisiones, destacan 3 por su calidad metodológica, ya que están realizadas por grupos de expertos (revisiones Cochrane), quedando definidos todos los puntos que se han tenido en cuenta a la hora de analizar los resultados. Una de ellas⁴⁹ se hizo para medir las intervenciones realizadas para mejorar la adherencia al tratamiento de pacientes ambulatorios con hipertensión arterial (HTA). Se estableció como objetivo determinar la efectividad de las intervenciones para aumentar la adherencia a los fármacos antihipertensivos en adultos con HTA. Los autores concluyen que la reducción del número de dosis parece ser efectiva para aumentar la adherencia a los fármacos antihipertensivos y se debería utilizar como estrategia de primera línea, aunque hay poca evidencia de su efecto sobre la reducción de la presión arterial.

En otra revisión del manejo de diabetes mellitus en atención primaria y pacientes externos⁵⁰, se evaluaron los efectos de las intervenciones realizadas por diferentes pro-

fesionales de la salud (médicos, farmacéuticos, enfermería). Los autores indican que la efectividad del modelo de atención farmacéutica en el cual el farmacéutico solamente provee de todo los cuidados relacionados con la diabetes mellitus necesita estudiarse con más profundidad ya que los dos estudios que evaluaron esto fueron pobres metodológicamente.

La última revisión⁵¹ tenía como objetivo examinar el efecto del papel del farmacéutico en la AF a pacientes externos respecto a la utilización de los servicios sanitarios, costes y resultados de pacientes. Se encontraron 25 estudios con más de 40 farmacéuticos y 16.000 pacientes. El único estudio que midió los resultados en los pacientes no fue capaz de mostrar diferencias en la calidad de vida. Los autores concluyen que sólo 2 estudios compararon los servicios del farmacéutico con los de otros profesionales de la salud. Ambos tuvieron sesgos y no permitieron extraer conclusiones sobre las comparaciones 1 y 3. Los otros estudios apoyaron el papel del farmacéutico en el consejo al paciente y la educación del médico. Existen dudas sobre la generalización de los estudios. La investigación debería ser más rigurosa, según indican los autores.

Estudios de tercer ciclo

Se han encontrado un total de 31 tesis doctorales que tienen que ver directamente con la atención farmacéutica. La mayor parte de los trabajos se han realizado en los últimos 10 años. Los principales temas sobre los que tratan las tesis realizadas en España son (por orden decreciente según el número de tesis): nutrición (parenteral⁵², del lactante⁵³ y del paciente con insuficiencia renal crónica⁵⁴); grupos de fármacos (laxantes⁵⁵, antibióticos^{56,57}, analgésicos⁵⁸, fármacos cerebroactivos⁵⁹); patologías (infección por el VIH⁶⁰, cáncer de pulmón no microcítico⁶¹, hipertensión arterial⁶², asma bronquial⁶³; esclerosis múltiple); información al paciente anciano⁶⁴; consultas farmacéuticas⁶⁵; reacciones adversas⁶⁶; interacciones farmacológicas⁶⁷; encuestas de opinión sobre AF⁶⁸; farmacoterapia eficiente⁶⁹.

A nivel internacional, se localizaron 3 tesis doctorales⁷⁰⁻⁷² que tenían que ver directamente con la atención farmacéutica. Todas ellas son canadienses. La mayoría se desarrollan en la farmacia comunitaria. Uno de los trabajos se realizó para medir el impacto de la atención farmacéutica en 30 pacientes en farmacia comunitaria⁷⁰. Como resultados más destacables se encuentran la disminución del número de visitas médicas, el menor número de medicamentos utilizados y la mejora de la puntuación MAI (*Medication Appropriateness Index*). En otra tesis doctoral se analizó cuál era la situación de la AF en el momento del estudio⁷¹. En la última de las tesis encontradas se evaluó el impacto de un curso de aprendizaje basado en problemas (ABP) en la educación continua de farmacia⁷². En la *Networked Digital Library of Theses and Dissertations* (EE.UU., Suecia y Alemania) no se localizaron tesis doctorales directamente relacionadas con la AF.

DISCUSIÓN

Es necesario diseñar estudios que cumplan las mínimas condiciones para que sus conclusiones sean sólidas, ya que los resultados muestran que la calidad metodológica de los trabajos es baja. Existe abundancia de resultados en investigación en atención farmacéutica (IAF), encontrándonos en los últimos 5 años una gran parte de la producción científica. Los temas que se investigan son recurrentes, siendo los más frecuentes la atención farmacéutica en pacientes con HTA, diabetes mellitus, EPOC, asma e hipercolesterolemia. El tipo de paciente más estudiado es el añoso polimedcado, lo que parece lógico ya que son estos los que presentan más posibilidad de intervención. Solamente se ha encontrado una guía de buena práctica clínica a la que sólo se pudo acceder en forma de *abstract*. Sería necesario emplear más este tipo de herramientas para normalizar las actuaciones en atención farmacéutica.

Existe mucha producción de trabajos en el ámbito comunitario, en las bases de datos estudiadas. Esto contrasta con el hecho de que el paciente hospitalizado está más monitorizado y, por tanto, se le podría dispensar cuidados farmacéuticos con más facilidad, ya que en teoría, podría ser más sencillo realizar su seguimiento farmacoterapéutico.

Numerosos países realizan investigaciones sobre atención farmacéutica, aunque en un pequeño número se concentra la mayor producción. A nivel internacional, España ocupa un lugar destacado con respecto a otros países de nuestro entorno, situándose por debajo de los EE.UU., al mismo nivel que Gran Bretaña y por encima de países similares al nuestro, como Francia, Italia o Alemania, según los datos de los trabajos consultados.

En nuestro país, existe una gran producción en estudios de tercer ciclo en IAF. Muchos de ellos se realizan en el ámbito de la farmacia hospitalaria, dentro de líneas de investigación ligadas a la actividad asistencial. Sin embargo, hasta la fecha, salvo contadas excepciones, se han llevado a cabo pocos trabajos de gran magnitud (GEEMA, TOMCOR) que tengan calidad metodológica importante. Se necesitan, por tanto, ensayos clínicos y/o estudios observacionales bien ejecutados que permitan ver el alcance real de la atención farmacéutica y que sean aplicables a nuestro entorno de trabajo.

La publicación inadecuada conduce a que la interpretación de los resultados sea difícil si no imposible. Incluso, la publicación inadecuada roza con una práctica no ética cuando los resultados sesgados reciben una falsa credibilidad. En este sentido se propone seguidamente una serie de recomendaciones para la realización de nuevos trabajos de investigación en atención farmacéutica: ser aleatorizado, doble ciego, describir los abandonos y exclusiones del estudio, utilizar un método de randomización correcto, emplear un método para establecer el doble ciego correcto, el objetivo primario (*endpoint*) debe medir variables clínicas y no analíticas, (así, se deberían tener en cuenta variables del tipo: hospitalizaciones, complicaciones, muertes), analizar el grado de satisfacción de los pacientes, con el objeto de que, como mínimo, este se mantenga, estudiar la calidad de vida (una opción sería utilizar el cuestionario SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-Item Short Form status questionnaire*)⁷³⁻⁷⁵ e incluir un análisis de coste efectividad.

Es preciso señalar que los ensayos con pacientes relacionados con la atención farmacéutica podrían no ser éticos. Esto es así si consideramos que la intervención farmacéutica es una actuación eficaz, efectiva y/o eficiente.

Bibliografía

1. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing guidelines. *BMJ* 1999; 318: 593-6.
2. Moher D, Schulz KF, Altman DG. CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001; 134: 657-62. Disponible en: <http://www.consort-statement.org> (Acceso, noviembre de 2004).
3. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
4. Carter BL, Malone DC, Billups SJ, Valuck RJ, Barnette DJ, Sintek CD, et al. Impact of Managed Pharmaceutical care on resource utilization and Outcomes in Veterans affairs medical centers. Interpreting the findings of the IMPROVE study. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1330-7.
5. Álvarez F, Arcos P, Eyaralar T, Abal F, Dago A, Cabiedes L, et al. Pharmaceutical care in people who have had acute coronary episodes (TOMCOR study). *Rev Esp Salud Pública* 2001; 75: 375-87.
6. Cordina M, McElney JC, Hughes CM. Assessment of a community pharmacy-based program for patients with asthma. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1196-203.
7. Malone DC, Carter BL, Billups SJ, Valuck RJ, Barnette DJ, Sintek CD, et al. Can clinical pharmacists affect SF-36 scores in veterans at high risk for medication-related problems? *Med Care* 2001; 39: 113-22.
8. Sturgess IK, McElney JC, Hughes CM, Crealey G. Community pharmacy based provision of pharmaceutical care to older patients. *Pharm World Sci* 2003; 25: 218-26.
9. Weinberger M, Murray MD, Marrero DG, Brewer N, Lykens M, Harris LE, et al. Effectiveness of pharmacist care for patients with reactive airways disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 1594-602.
10. Brook OH, Van Hout HP, Nieuwenhuyse H, De Haan M. Effects of coaching by community pharmacists on psychological symptoms of antidepressant users; a randomised controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 347-54.
11. Garcao JA, Cabrita J. Evaluation of a pharmaceutical care program for hypertensive patients in rural Portugal. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002; 42: 858-64.
12. Stergachis A, Gardner JS, Anderson MT, Sullivan SD. Improving pediatric asthma outcomes in the community setting: does pharmaceutical care make a difference? *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002; 42: 743-52.

13. Varma S, McElnay JC, Hughes CM, Passmore AP, Varma M. Pharmaceutical care of patients with congestive heart failure: interventions and outcomes. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 860-9.
14. Bernsten C, Bjorkman I, Caramona M, Crealey G, Frokjaer B, Grundberger E, et al. Pharmaceutical care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Improving the well-being of elderly patients via community pharmacy-based provision of pharmaceutical care: a multicentre study in seven European countries. *Drugs Aging* 2001; 18: 63-77.
15. Volume CI, Farris KB, Kassam R, Cox CE, Cave A. Pharmaceutical care research and education project: patient outcomes. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001; 41: 411-20.
16. Al-Rashed SA, Wright DJ, Roebuck N, Sunter W, Chrystyn H. The value of inpatient pharmaceutical counselling to elderly patients prior to discharge. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 657-64.
17. Dayton CS, Ferguson JS, Hornick DB, Peterson MW. Evaluation of an Internet-based decision-support system for applying the ATS/CDC guidelines for tuberculosis preventive therapy. *Med Decis Making* 2000; 20: 1-6.
18. Vivian EM. Improving blood pressure control in a pharmacist-managed hypertension clinic. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1533-40.
19. Taylor CT, Byrd DC, Krueger K. Improving primary care in rural Alabama with a pharmacy initiative. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 1123-9.
20. Weinberger M, Murray MD, Marrero DG, Brewer N, Lykens M, Harris LE, et al. Issues in conducting randomized controlled trials of health services research interventions in nonacademic practice settings: the case of retail pharmacies. *Health Serv Res* 2002; 37: 1067-77.
21. Barnett CW, Nykamp D, Ellington AM. Patient-guided counseling in the community pharmacy setting. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000; 40: 765-72.
22. Krska J, Cromarty JA, Arris F, Jamieson D, Hansford D, Duffus PR, et al. Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care. *Age Ageing* 2001; 30: 205-11.
23. Jameson JP, VanNoord GR. Pharmacotherapy consultation on polypharmacy patients in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 835-40.
24. Simpson SH, Johnson JA, Biggs C, Biggs RS, Kuntz A, Semchuk W, et al. Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacist Investigators. Practice-based research: lessons from community pharmacist participants. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 731-9.
25. McLean W, Gillis J, Waller R. The BC community pharmacy asthma study: a study of clinical, economic and holistic outcomes influenced by an asthma care protocol provided by specially trained community pharmacists in British Columbia. *Can Respir J* 2003; 10: 195-202.
26. Malone DC, Carter BL, Billups SJ, Valuck RJ, Barnette DJ, Sintek CD, et al. An economic analysis of a randomized, controlled, multi-center study of clinical pharmacist interventions for high-risk veterans: the IMPROVE study. Impact of Managed Pharmaceutical Care Resource Utilization and Outcomes in Veterans Affairs Medical Centers. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1149-58.
27. Ellis SL, Carter BL, Malone DC, Billups SJ, Okano GJ, Valuck RJ, et al. Clinical and economic impact of ambulatory care clinical pharmacists in management of dyslipidemia in older adults: the IMPROVE study. Impact of Managed Pharmaceutical Care on Resource Utilization and Outcomes in Veterans Affairs Medical Centers. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1508-16.
28. Nola KM, Gourley DR, Portner TS, Gourley GK, Solomon DK, Elam M, et al. Clinical and humanistic outcomes of a lipid management program in the community pharmacy setting. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000; 40: 166-73.
29. Roberts MB, Keith MR. Implementing a performance evaluation system in a correctional managed care pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 1097-104.
30. Ohno K, Miyazawa S, Hashiguchi M, Unemoto T, Itoh A, Echizen H, et al. Establishing a comprehensive questionnaire for detecting drug-induced extrapyramidal symptoms. *Yakugaku Zasshi* 2003; 123: 881-6.
31. Okano GJ, Malone DC, Billups SJ, Carter BL, Sintek CD, Covey D, et al. Reduced quality of life in veterans at risk for drug-related problems. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1123-9.
32. Gourley GK, Gourley DR, La Monica Rigolosi E, Reed P, Solomon DK, Washington E. Development and validation of the pharmaceutical care satisfaction questionnaire. *Am J Manag Care* 2001; 7: 461-6.
33. Emmerton L, Shaw J, Kheir N. Asthma management by New Zealand pharmacists: a pharmaceutical care demonstration project. *J Clin Pharm Ther* 2003; 28: 395-402.
34. Fischer LR, Defor TA, Cooper S, Scott LM, Boonstra DM, Eelkema MA, et al. Pharmaceutical care and health care utilization in an HMO. *Eff Clin Pract* 2002; 5: 49-57.
35. Fischer LR, Scott LM, Boonstra DM, DeFor TA, Cooper S, Elkema MA, et al. Pharmaceutical care for patients with chronic conditions. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000; 40: 174-80.
36. Schulz M, Verheyen F, Muhlig S, Muller JM, Muhlbauer K, Knop-Schneickert E, et al. Pharmaceutical care services for asthma patients: a controlled intervention study. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 668-76.
37. Cranor CW, Christensen DB. The asheville project: factors associated with outcomes of a community pharmacy diabetes care program. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2003; 43: 160-72.
38. Cranor CW, Bunting BA, Christensen DB. The asheville project: long-term clinical and economic outcomes of a community pharmacy diabetes care program. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2003; 43: 173-84.
39. Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svardsudd K. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1004-9.
40. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB. Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1675-81.
41. Herborg H, Soendergaard B, Froekjaer B, Fønnesbaek L, Jorgensen T. Improving drug therapy for patients with asthma-part 1: patient outcomes. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001; 41: 539-50.
42. Chabot I, Moisan J, Gregoire JP, Milot A. Pharmacist intervention program for control of hypertension. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1186-93.
43. Buurma H, de Smet PA, van den Hoff OP, Sysling H, Storimans M, Egberts AC. Frequency, nature and determinants of pharmacy compounded medicines in dutch community pharmacies. *Pharm World Sci* 2003; 25: 280-7.
44. Bieszk N, Patel R, Heaberlin A, Wlasuk K, Zarowitz B. Detection of medication nonadherence through review of pharmacy claims data. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 360-6.
45. Carter BL, Malone DC, Valuck RJ, Barnette DJ, Sintek CD, Billups SJ. The IMPROVE study: background and study design. Impact of managed pharmaceutical care on resource utilization and outcomes in veterans affairs medical centers. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55: 62-7.
46. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa G, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *The American Journal of Medicine* 1996; 100: 428-37.
47. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. On behalf of the GEEMA Study Group. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16: 605-13.
48. Anonymous. Pharmaceutical care in long-term treatment. *European society of clinical pharmacy. Pharm World Sci* 1993; 15: J1-11.
49. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory setting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 3.
50. Renders CM, Valk GD, Griffin S, Wagner E, Eijk J van, Assendelft W. Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 3.
51. Beney J, Bero LA, Bond C. Cochrane effective practice and organisation of care group. Expanding the roles of outpatient pharmacists. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 3.
52. García Marco D. Seguimiento clínico de pacientes con nutrición parenteral [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense, 1995.
53. Ortiz Vergara M. Alimentación del lactante en la provincia de granada: intervención del pediatra y del farmacéutico [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada, 1998.

54. Larrubia Cara M. Evaluación del estado nutricional de enfermos con insuficiencia renal crónica ante una intervención dietética con dieta hipoproteica [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada, 2002.
55. Pérez Montero MP. Impacto de un protocolo sobre estreñimiento en la utilización de laxantes, en la Comunidad Foral de Navarra [tesis doctoral]. Pamplona: Universidad de Navarra, 2000.
56. Machuca González M. Influencia de la intervención farmacéutica en el cumplimiento de los tratamientos con antibióticos [tesis doctoral]. Sevilla: Universidad Hispalense, 1999.
57. Martínez Vázquez MJ. Impacto clínico y económico de una intervención farmacéutica para promover el uso de la terapia secuencial con cuatro antibióticos [tesis doctoral]. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2000.
58. González Vítaller R. Participación del farmacéutico clínico en la elaboración, intervención y valoración de los resultados de la aplicación de un protocolo multidisciplinario de analgésicos [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona, 1995.
59. Díaz Baguena M. Utilización hospitalaria de fármacos cerebroactivos en pacientes geriátricos. Análisis de la medicación general asociada [tesis doctoral]. Sevilla: Universidad Hispalense, 1991.
60. Rangel Mayoral JF. Seguimiento farmacoterapéutico y evaluación económica de pacientes VIH+ [tesis doctoral]. Sevilla: Universidad Hispalense, 2001.
61. Estepa Alonso MJ. Seguimiento clínico y evaluación económica de los tratamientos en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico estado avanzado [tesis doctoral]. Sevilla: Universidad Hispalense, 2001.
62. Pérez Alborn A. Atención farmacéutica en la hipertensión arterial [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada, 1998.
63. Andrés Jácome J. Impacto de un programa de atención farmacéutica comunitaria en pacientes con asma bronquial [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense, 2001.
64. Delgado Silveira E. Información de medicamentos al paciente anciano. Facultad de Farmacia [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense, 1999.
65. Barbero González JA. Consulta farmacéutica en farmacia comunitaria. Facultad de Farmacia [tesis doctoral]. Madrid: Universidad de Alcalá de Henares, 2000.
66. Planells Herrero CD. Contribución al estudio de las reacciones adversas a medicamentos que motivan el ingreso hospitalario [tesis doctoral]. Universidad de Valencia, 1990.
67. Arana Osinaga A. Valoración de la importancia clínica de las potenciales interacciones de fármacos que se detectan en el medio hospitalario [tesis doctoral]. Bilbao: Universidad del País Vasco, 1996.
68. Plaza Guerrero L. El nuevo reto de la atención farmacéutica: la búsqueda del acuerdo entre profesionales [tesis doctoral]. Sevilla: Universidad Hispalense, 2000.
69. Paradelo Carreiro A. Individualización de la farmacoterapia en un hospital desde el punto de vista de la eficiencia [tesis doctoral]. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 1999.
70. Gaudet W. Pharmaceutical care in a community-based setting: a pilot study of the economic, clinical and health-related quality of life outcomes [tesis doctoral]. Ottawa: Canada University, 1999. Available at: http://www.nlc-bnc.ca/obj/s4/f2/dsk2/tape17/PQDD_0004/MQ28937.pdf
71. Lai C. Situational adjustment in community pharmacy [tesis doctoral]. Ottawa: Canada University, 1996.
72. Ponting, A. Assessment of learning achievement and practice outcomes: impact of a problem-based learning course in continuing pharmacy education [tesis doctoral]. Ottawa: Canada University, 1995.
73. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36), I: conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
74. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-item short form health survey (SF-36), II: psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993; 31: 247-63.
75. Stewart AL, Hays RD, Ware JE. The MOS short form general health survey: reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988; 26: 724-35.