

Cumplimiento, conocimiento y automedicación como factores asociados a los resultados clínicos negativos de la farmacoterapia

Therapy compliance, patient knowledge of medicines and self-medication as associated factors in negative clinical outcomes in pharmacotherapy

BAENA MI, FAJARDO P, MARTÍNEZ-OLMOS J, MARTÍNEZ-MARTÍNEZ F, MORENO P, CALLEJA MA, LUQUE FM, SIERRA F, PARRAS M, ROMERO JM, VARGAS J, LÓPEZ E, FERNÁNDEZ-LLIMÓS F, FAUS MJ.

Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. CTS-131.
Facultad de Farmacia. Campus de Cartuja s/n, 18071 Granada, España
e-mail: i.baena@vodafone.es

RESUMEN

El paciente juega un papel primordial en la consecución de los resultados terapéuticos. El incumplimiento, la automedicación, o la falta de conocimiento de la farmacoterapia pueden ser causas de esos resultados clínicos negativos, denominados en ocasiones problemas relacionados con medicamentos (PRM). El método Dáder se utilizó para la evaluación, identificación y clasificación de PRM. La asociación de variables se estableció mediante el estadístico chi cuadrado. El conocimiento de la medicación, el cumplimiento y la automedicación fueron estudiados como causa de estos resultados negativos de la medicación. Fueron entrevistados 2556 pacientes durante el año de estudio, resultando 2261 casos válidos. El 33 % presentaron un PRM como causa de visita a urgencias. El conocimiento de la medicación, el cumplimiento y la automedicación fueron estudiados solo en la población que presentó un PRM y se demuestra que son aspectos asociados a las distintas dimensiones de PRM. No es posible establecer asociación entre la existencia o no de resultados clínicos negativos en los pacientes con el conocimiento de la medicación, el cumplimiento y la automedicación, debido a que estas variables no son atributos del paciente sino que están asociadas a cada medicamento.

PALABRAS CLAVE: Resultados negativos de la farmacoterapia. Cumplimiento. Automedicación.

ABSTRACT

The patient plays a fundamental role in the attainment of good results in pharmacotherapy. Non-compliance, self-medication, or insufficient knowledge of the therapy being employed may provide a source for the causes of these negative clinical outcomes, otherwise known as medicine related problems (MRP). The Dader method was used in the evaluation, identification and classification of MRP. The association of variables was established through the statistical Chi square test. Patient knowledge of the medicine, degree of compliance to therapy and self-medication were studied as causes of the negative outcomes encountered. 2556 patients were interviewed throughout the year that the study took place, giving a total of 2261 of valid cases. 33% presented an MRP as the cause of his/her visit to the hospital emergency ward. Knowledge of the medicine, compliance and self-medication were only studied in the population that presented an MRP and in this work it is demonstrated that these are aspects that are associated with different dimensions of MRP. It is not possible to establish an association between the existence or not of negative clinical outcomes in patients with the factors of knowledge of medication, compliance and self-medication. This is due to the fact that these variables are not attributable to the patient himself, but rather are associated with the characteristics of each medicine.

KEY WORDS: Negative outcomes in pharmacotherapy. Therapy compliance. Self-medication.

INTRODUCCIÓN

El uso de medicamentos generalmente lleva a la obtención de los resultados clínicos deseados. En ocasiones, se alcanzan resultados clínicos negativos, que han venido denominándose problemas relacionados con medicamentos (PRM), y que conforman la morbilidad relacionada con medicamentos¹. Cuando se produce un fallo en la efectividad del medicamento prescrito el problema de salud del paciente no se resuelve, cuando el fallo es de la seguridad del fármaco, aparece un nuevo problema de salud consecuencia de una reacción adversa². En ambos casos se afecta negativamente la calidad de vida del paciente y la práctica clínica del médico.

En los últimos años el estudio de los PRM ha sido creciente y son numerosos los estudios que reportan la existencia de estos resultados clínicos negativos de la farmacoterapia³⁻²¹ ofreciendo prevalencias que llegan en algunos casos hasta el 33%.

Son muchas las causas que pueden provocar un resultado clínico negativo en la medicación, ya que pueden producirse en algún momento desde que el medicamento es seleccionado por un facultativo hasta que el medicamento es eliminado del organismo del paciente, pero las causas se podrían agrupar según su origen en tres grandes grupos, las que se deben a la prescripción, las que se deben al paciente y las que se deben al propio medicamento.

Parece que la mayoría de los resultados negativos identificados podrían haberse evitado, presentando proporciones de evitabilidad de hasta el 74%^{4,6,12,13,14,17,20,21}. El estudio de resultados negativos y la intervención que se pueda implementar para solucionar sus consecuencias negativas sobre la salud de los pacientes ofrecerá elementos para la elaboración de estrategias para su resolución y prevención. De todos los actores que intervienen en el proceso de uso de medicamentos, el paciente juega un papel central en la consecución de la efectividad y seguridad de los medicamentos, ya sea de forma activa, con su conducta, ya sea por las características específicas del mismo. Esto hace que la mayoría de los PRM evitables tengan su origen en conductas modificables del paciente como el

INTRODUCTION

The use of medicines generally leads to the attainment of desired clinical outcomes. However, on some occasions it is negative rather than positive outcomes that are achieved. It is these problems that are being termed as medicine related problems (MRP), and are responsible for medicine related morbidity¹. When a failure in effectiveness of the medicine occurs the patient's health problem is not resolved. When there is a failure in the safety of the drug, a new health problem appears as a consequence of an adverse reaction². Both situations affect patient quality of life and doctor clinical practice negatively.

Over recent years the number of MRP studies has been on the increase, with numerous studies reporting on the existence of the negative clinical outcomes in pharmacotherapy³⁻²¹. The prevalence of such problems has been reported as being as high as 33% in some cases.

In medication there are many causes for negative clinical outcomes, given that these may occur at any time, from the moment the medicine is chosen by the physician, to its final elimination from the patient's organism. However, these causes may be classified according to their origin into three large groups; those that are attributable to the prescription, those attributable to the patient and those to the medicine itself.

It seems that the majority of the negative outcomes identified could have been avoided, with preventability values of up to 74%^{4,6,12,13,14,17,20,21}. The study of negative outcomes and the intervention that may be implemented to resolve the negative consequences on patient health will provide elements for the creation of strategies in the solution and prevention of their occurrence. Of all those that are involved in the process of medicine use, it is the patient that plays a central role in the attainment of medicine effectiveness and safety, whether this is either actively through conduct, or due to his/her particular characteristics. This means that the majority of preventable MRPs are attributable to modifiable patient conducts, such as non-compliance, self-medication, and the patients level of knowledge about the medicines he is taking.

incumplimiento, la automedicación y el conocimiento que tiene de los medicamentos que usa.

El incumplimiento de las pautas del tratamiento, puede ser un factor de riesgo decisivo en la aparición de problemas de salud en el paciente²². Muchos son los autores^{4,7,22-25} que, junto a otros problemas relacionados con los medicamentos, estudiaron el incumplimiento como causa asociada a éstos, resultando que suele ser una de las causas más frecuentemente asociada a la aparición de PRM. A esto hay que añadir la alta incidencia de incumplimiento, encontrando cifras que pueden llegar hasta el 80% de los pacientes que incumplen las indicaciones médicas^{26,27}.

Otro aspecto a tener en cuenta, respecto a la conducta de los pacientes ante los medicamentos, es la automedicación²⁸, también podrá aparecer un problema relacionado con los medicamentos si se están tomando medicamentos no indicados o no prescritos por ningún facultativo y que pueden ser potencialmente perjudiciales. Algunos autores^{4,7} también ofrecen resultados en este sentido, significando que la automedicación supone también un factor de riesgo adicional para la aparición de posibles problemas de salud relacionados con los medicamentos, ya que puede conllevar no solo problemas por sí mismo, como la aparición de efectos adversos, sino provocar interacciones no controladas con otros medicamentos prescritos. Tratándose de una práctica bastante habitual en la población debería ser considerada a la hora de establecer una terapia farmacológica. En concreto en España, las cifras de prevalencia de automedicación se sitúan entre un 40 y un 75%, en los cuales casi el 40% de los medicamentos son de prescripción²⁸.

El grado de conocimiento de la medicación que los pacientes tienen parece que favorece el cumplimiento y la automedicación responsable, por tanto es de esperar que una buena información de su farmacoterapia minimice la aparición de PRM.

Esta variabilidad en los factores que habría que tener en cuenta y controlar ante la administración de un tratamiento farmacológico, puede explicar también que los diferentes estudios publicados sobre problemas de salud relacionados con la medicación presenten ci-

Failure to comply with treatment schedules, may be a decisive risk factor in the appearance of patient health problems²². Many authors^{4,7,22-25} have, among other medicine related problems, studied non-compliance as an associated cause, and have found that this is usually one of the most frequent causes for the appearance of MRPs. Additionally, some studies have found that the prevalence of non-compliance is high, with up to 80% of patients not complying with the instructions given by the physician^{26,27}.

Another aspect to be taken into account with regard to patient conduct, is self-medication²⁸, which can also be the source of a medicine related problem, if the patient is taking the wrong medicine, or one that has not been prescribed by a physician, which could be potentially harmful. Some authors^{4,7} have also provided data on this subject, pointing out that self-medication is a another additional risk factor in the appearance of possible medicine related health problems, which not only represents a potential problem in itself, but could also cause uncontrolled interactions with other prescribed medicines. As this is considered as a frequent practice among the general population, it is an aspect that should be taken into account when establishing the pharmacological therapy to be carried out. In Spain, the prevalence of self-medication has been estimated at between 40 and 75%, of which close to 40% of the medicines involved are those requiring a prescription²⁸.

It seems that the patient's knowledge about the medication he/she is taking seems to aid compliance and responsible self-medication. It is therefore reasonable to expect that the transfer of information on pharmacotherapy will minimise the appearance of MRP.

This variable is a factor that should be taken into account and controlled when providing pharmacological treatment, and the failure to do so could explain why the results in published studies on medicine related health problems vary so greatly. Patient conducts with regard to medicines, such as non-compliance, self-medication or patient knowledge of medicines, are modifiable factors and therefore, further study, as a means to gaining a more profound understanding of this aspect, is justifiable.

fras difícilmente comparables. Las conductas relacionadas con el medicamento como el incumplimiento, la automedicación o el conocimiento del paciente sobre ellos, son aspectos modificables que justifican la profundización de su conocimiento.

El presente estudio pretende conocer la proporción de los resultados clínicos negativos detectados en los usuarios del servicio de urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada que están relacionados con el incumplimiento del tratamiento, la automedicación o el grado de conocimiento que los pacientes tienen sobre su terapia farmacológica.

MÉTODOS

El estudio observacional descriptivo transversal, fue realizado en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Población de estudio

Fueron entrevistados 2556 pacientes entre el 1 de noviembre de 2000 y el 30 de octubre de 2001. Se usaron como criterios de exclusión, las intoxicaciones medicamentosas agudas voluntarias, pacientes que no esperaron la consulta médica y los que acudieron dos o más veces al servicio de urgencias; éstos solo se incluyeron una vez.

Se realizó un muestreo probabilístico bietápico estratificado, siendo las unidades primarias los días del año y las unidades secundarias los episodios. La variable de estratificación fue la estación del año con afijación constante (4 días por estación). La selección de la muestra se realizó, para los días, por muestreo aleatorio simple y para los individuos, por muestreo sistemático.

Para una proporción $P=0,3302$ de una población de tamaño $N=179.965$, un nivel de confianza del 95%, una muestra $n=2304$ urgencias y un efecto de diseño de 1,22; el error máximo admisible fue de $E=0,0211$.

Along these lines, the aim of the present study was to discover what influence these three patient conducts exerted on the negative clinical outcomes detected in patients visiting the Emergency ward, at the University Hospital of Virgen de las Nieves in Granada, Spain.

METHODS

The observational descriptive cross sectional study was carried out at the emergency department, at the University Hospital, Virgen de las Nieves in Granada.

Population subjected to study:

2556 patients were interviewed from the 1st November 2000 to the 30th October 2001. The following exclusion criteria were applied; acute voluntary intoxication from medicines and patients that did not wait for medical consultation. Patients that had attended the emergency department two or more times were included in the study only once.

Stratified two stage probabilistic sampling was carried out, the days of the year representing the first units and the consultancy itself the second. The stratification variable was the season of the year with a fixed constant (4 days per season). The selection of samples for days was carried out through simple random sampling and for individuals through systematic sampling.

For a proportion $P=0.3302$ of a population of size $N=179.965$, a degree of reliability of 95%, a sample $n=2304$ emergency cases, and a design effect of 1.22, the maximum admissible error was $E=0,0211$.

Information sources

A completed previously validated questionnaire²⁹ was used as a source of information for medicines being taken, clinical backgrounds and the health problem concerned.

The questionnaire was completed by trained medical staff with the information provided by the patient himself, or the patient's caregiver. In some cases, where data concer-

Fuentes de información

Como fuentes de información se usaron, un cuestionario validado²⁹ para obtener la información de los medicamentos que tomaban los pacientes y la historia clínica del paciente, de la que se obtuvieron sus problemas de salud.

El cuestionario fue cumplimentado por farmacéuticos entrenados, con la información ofrecida por el paciente o el cuidador; en algunos casos se procedió al contacto telefónico para completar datos del tratamiento farmacológico que no fueron obtenidos durante la entrevista.

Variables de estudio

Como variable del estudio se utilizan los problemas relacionados con los medicamentos, definidos y clasificados según el Segundo Consenso de Granada sobre Problemas relacionados con medicamentos como: «Los PRM son problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no-consecución del objetivo terapéutico, o a la aparición de efectos no deseados» (tabla 1).

ning the patients pharmacological treatment could not be obtained during the interview, telephone contact was made, in order to complete the form.

Variable factors of the study

Medicine related problems were used as a variable factor in the study, defined and classified according to the Second Consensus of Granada on Medicine Related Problems as: «health problems that are considered as negative clinical outcomes, resulting from pharmacotherapy, that for different reasons, either do not achieve therapeutic objectives, or produce undesirable effects» (Table 1).

TABLA 1. Clasificación de problemas relacionados con medicamentos, según el Segundo Consenso de Granada.²**TABLE 1.** Classification of medicine related problems, according to the Second Consensus of Granada².

NECESIDAD <i>NECESSITY</i>	
PRM 1 <i>DTP 1</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita <i>The patient suffers from a health problem associated to not receiving the medicine that he needs.</i>
PRM 2 <i>DTP 2</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita <i>The patient suffers from a health problem associated to receiving a medicine that he does not need.</i>
EFECTIVIDAD <i>EFFECTIVENESS</i>	
PRM 3 <i>DTP 3</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una ineffectividad no cuantitativa de la medicación <i>The patient suffers from a health problem associated to a non-quantitative ineffectiveness of the medication.</i>
PRM 4 <i>DTP 4</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una ineffectividad cuantitativa de la medicación <i>The patient suffers from a health problem associated to a quantitative ineffectiveness of the medication.</i>
SEGURIDAD <i>SAFETY</i>	
PRM 5 <i>DTP 5</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de la medicación <i>The patient suffers from a health problem associated to a non-quantitative unsafety of the medication.</i>
PRM 6 <i>DTP 6</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de la medicación <i>The patient suffers from a health problem associated to a quantitative unsafety of the medication.</i>

Evaluación de PRM

Se realizó en dos etapas: primero, el equipo investigador se dividió en 4 grupos de dos farmacéuticos, que analizaron las historias y los cuestionarios proponiendo las sospechas de PRM; posteriormente, los casos fueron reevaluados junto a un grupo de referencia formado por otro farmacéutico y un médico, común para los cuatro grupos evaluadores. Cuando existió discrepancia prevaleció el criterio médico.

MRP evaluation

MRP evaluation was carried out in two stages: At the first stage, the research teams were divided into 4 groups of two pharmacists who analysed the clinical records and questionnaires and proposed suspected cases of MRP. Subsequently, such cases were re-evaluated by each group in conjunction with another group made up of another pharmacist and a doctor common to all four evaluating groups. Where discrepancies were found to exist, the physician's criteria prevailed.

Para determinar la existencia de un resultado negativo de la medicación se siguió la sistemática de Fernández-Llimós y col³⁰, recientemente actualizada³¹. Para el establecimiento de la existencia de PRM tipo 1 cuando el paciente no tomaba medicación, se consideró el hecho de que el problema de salud causa de consulta a urgencias tuviese una evolución igual o mayor a 1 semana.

Como variables independientes se tuvieron en cuenta el grado de conocimiento de la medicación, el grado de cumplimiento de la pauta, ambas fueron categorizadas en 4 grados y la automedicación en cada medicamento. Las tres variables relacionadas con determinadas actitudes de los pacientes fueron estudiadas solo en los pacientes que presentaron PRM.

Análisis estadístico

Una vez identificados los resultados clínicos negativos se procedió a calcular las proporciones de prevalencia de PRM de punto y su intervalo de confianza al 95%. Igualmente se calculó para cada tipo de PRM. Para el análisis de la asociación entre los tipos y dimensiones de PRM y las variables independientes se utilizó el estadístico chi-cuadrado de Pearson. El nivel de significación utilizado en todo el análisis fue de 0.05.

Para procesar las codificaciones de las variables del estudio, se diseñó una base de datos mediante el gestor de datos Access 2000. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SUDAAN 7.5.2³²

RESULTADOS

La población de estudio fueron 2261 pacientes presentando una prevalencia de PRM de 33,17% con un Intervalo de confianza al 95% de (31,09 – 35,25). Para este análisis se excluyeron aquellos pacientes que presentaron un PRM de necesidad donde no había medicamento relacionado, solo se incluyen los PRM tipo 1 por incumplimiento total. La prevalencia de resultados clínicos negativos sin tener en cuenta estos pacientes fue de 25,3% (ES=1,08)

In order to determine the existence of a negative clinical outcome, the recently up dated system proposed by Fernández-Llimós & col was followed.^{30, 31}. In order to establish the existence of MRP type 1, where the patient was not taking any medication for any particular medical condition, the health problem causing the visit to the emergency department was considered as an MRP 1 only when the problem had lasted for a period of one week or more.

Patient knowledge of the medication being taken and the degree of compliance to dose schedules were considered as independent variables and were categorized into 4 categories, and self-medication in accordance with each medicine. The three variables related to determined patient attitudes were only studied in patients that presented some kind of MRP.

Statistical analysis:

Once the negative clinical outcomes had been identified, the degree of point MRP prevalence and its interval of reliability at 95% were calculated. The same calculations were carried out for each type of MRP. In the analysis of the association between types and dimensions of MRP and independent variables, the Pearson chi-square test was used. The level of signification used throughout the whole analysis was 0.05.

In order to process the codification of variables, a data base, using an Access 2000 data manager, was designed. The SUDAAN 7.5.2 statistical package was used for statistical analysis ³²

RESULTS

The population studied was 2261 patients presenting a MRP prevalence of 33.17% with a reliability interval of 95% (31.9 - 35.25). Throughout this analysis, patients presenting the MRP of necessity, where no related medicine was present were excluded. From this category, only those presenting MRP type 1 (total non-compliance) were included. The prevalence of negative clinical outcomes after disregarding these patients was 25.3% (SS=1.08)

Entre los pacientes que presentaron PRM se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las dimensiones de PRM según existiera automedicación o no. (chi cuadrado= 16,94; gl= 2; p= 0,005). La automedicación esta asociada a los resultados negativos por necesidad. El 31,65% de los PRM de necesidad estuvieron asociados a un medicamento que fue tomado por automedicación. Por tipo de PRM también se observan diferencias estadísticamente significativas por automedicación. (chi cuadrado=45; gl=5; p=0,0009). El PRM tipo 2 presenta un porcentaje muy elevado de automedicación (el 74,85%), seguido por los PRM 4 y 3. (tabla 2)

Among the patients presenting MRP, statistically significant differences were observed between the dimensions of MRP in accordance with whether self-medication was present or not. (chi squared=16.94; gl=2; p=0.005). Self-medication is associated with the negative outcomes of necessity. 31.65% of necessity MRPs were associated with a medicine that was taken through self-medication. Statistically significant differences were also observed according to the type of MRP detected. (chi squared=45; gl=5; p=0.0009). MRP type 2 presented a very high percentage of cases of self-medication (74.85%), followed MRPs 4 & 3. (Table 2).

TABLA 2. Porcentaje de pacientes con resultados clínicos negativos en función de la existencia o no de automedicación.

TABLE 2. Percentage of patients presenting negative clinical outcomes, on the basis of whether or not self-medication had taken place.

	No	SI YES
% Necesidad % Necessity	68,35 (S.E. 7,69)	31,65 (S.E. 7,69)
Problema de salud no tratado <i>Untreated health problem</i>	97,33 S.E. 2,46	2,67 S.E. 2,46
Efecto de un medicamento innecesario <i>Effects of an unnecessary drug</i>	25,15 S.E. 9,99	74,85 S.E. 9,99
% Efectividad % Effectiveness	80,77 (S.E. 2,37)	19,23 (S.E. 2,37)
Inefectividad no cuantitativa <i>Nonquantitative ineffectiveness</i>	82,12 S.E. 3,27	17,88 S.E. 3,27
Inefectividad cuantitativa <i>Quantitative ineffectiveness</i>	79,62 S.E. 3,1	20,38 S.E. 3,1
% Seguridad % Safety	93,92 (S.E. 2,96)	6,08 (S.E. 2,96)
Inseguridad no cuantitativa <i>Nonquantitative unsafe</i>	94,55 S.E. 2,51	5,45 S.E. 2,51
Inseguridad cuantitativa <i>Quantitative unsafe</i>	90,49 S.E. 8,59	9,51 S.E. 8,59
S.E.= error estándar S.E =standard error		

En aquellos pacientes que presentaron un resultado clínico negativo causante de la visita al servicio de urgencias, se analizó la existencia de cumplimiento del medicamento relacionado con el problema de salud (tabla 3). Los PRM 1 de incumplimiento total aparecen en el análisis. Por dimensiones se observan diferencias significativas por cumplimiento (chi cuadrado=88,13; gl=6; p=0,0001). El incumplimiento total esta asociado a los PRM de necesidad, por el contrario los PRM de efectividad y seguridad presentan altos porcentajes de cumplimiento total.

In patients presenting a negative clinical outcome as cause for his/her visit to the emergency ward, the degree of compliance in relation to the health problem (table 3) was analysed. MRP type 1 (total non-compliance) appears in the analysis. On the basis of dimension, significant differences in compliance are observed (chi squared=88.13; gl=6; p=0.0001). Total non-compliance is associated with MRPs of necessity, while MRPs of effectiveness and safety present high percentages for total compliance.

TABLA 3. Porcentaje de pacientes con resultados clínicos negativos en función de la existencia o no de cumplimiento terapéutico.

TABLE 3. Percentage of patients presenting negative clinical outcomes, on the basis of whether or not compliance to therapy had taken place.

	No Cumple S.E. <i>Does not comply S.E.</i>	Cumple poco S.E. <i>Little compliance S.E.</i>	C. Bastante S.E. <i>Quite good compliance S.E.</i>	C. Totalmente S.E. <i>Total compliance S.E.</i>
% Nec % Ncty	55,91 (6,16)	9,94 (3,88)	5,1 (1,71)	29,05 (5,51)
% Efect % Effect	0,89 (0,46)	5,92 (1,22)	8,08 (1,56)	85,1 (2,14)
% Seg % Saf	3,1 (2,02)	6,09 (3,82)	6,41 (3,55)	84,39 (5,64)

Al recodificar la variable en tres categorías (tabla 4), se observan igualmente diferencias por dimensiones de PRM, en la misma línea reseñada anteriormente. (chi cuadrado=76,47; gl=4; p<0,0001). Por tipo de PRM se observa como el incumplimiento está más asociado a la aparición de PRM de tipo 1.

On recodification of the variables into three categories (table 4), differences for MRP dimension can be observed, in the same way as before. (chi squared=76.47; gl=4; p<0.0001). On the basis of MRP type, it can be seen that non-compliance is associated to a greater extent with the appearance MRP type 1.

TABLA 4. Porcentaje de pacientes con resultados clínicos negativos en función de la existencia o no de cumplimiento terapéutico (re-codificado en tres niveles).**TABLE 4.** Percentage of patients presenting negative clinical outcomes, on the basis of whether or not compliance to therapy had taken place. (re-codified into three levels).

	Cumple <i>Complies</i>		
	No (SE) <i>No (SE)</i>	Regular (SE) <i>Not very much (SE)</i>	Totalmente (SE) <i>Totally (SE)</i>
% Necesidad <i>% Necessity</i>	55,91 (6,16)	15,04 (4,62)	29,05 (5,51)
% PRM 1 <i>% MRP 1</i>	94,5 (5,01)	5,5 (5,01)	0
% PRM 2 <i>% MRP 2</i>	0	28,86 (7,71)	71,14 (7,71)
% Efectividad <i>% Effectiveness</i>	0,89 (0,46)	14,01(2,15)	85,1 (2,14)
% PRM 3 <i>% MRP 3</i>	0	7,48 (1,97)	92,52 (1,97)
% PRM 4 <i>% MRP 4</i>	1,65 (0,8)	19,55 (3,09)	78,8 (3,08)
% Seguridad <i>% Safety</i>	3,1 (2,02)	12,51 (4,96)	84,39 (5,64)
% PRM 5 <i>% MRP 5</i>	3,62 (2,54)	12,78 (5,39)	83,6 (6,53)
% PRM 6 <i>% MRP 6</i>	0	10,89 (10,79)	89,11 (10,79)
S.E.=error estándar <i>S.E. = standard error</i>			

Respecto al conocimiento que sobre la medicación asociada a su problema de salud tenía el paciente, no se observan diferencias significativas entre las dimensiones de PRM por conocimiento de la medicación que el paciente tiene ($\chi^2=4,4$; $gl=4$; $p=0,4$). La mayoría presentan un conocimiento bastante bueno y con porcentajes similares en las tres dimensiones de PRM. La Tabla recoge los resultados con la variable recodificada en 3 niveles de conocimiento. El mayor desconocimiento se da en los PRM de necesidad. Por tipo de PRM el mayor desconocimiento se da en los PRM 2 (tabla 5)

With regard to knowledge of the medicine associated with the health problem, significant differences among the dimensions of MRPs and patients knowledge of the medication did not exist ($\chi^2=4,4$; $gl=4$; $p=0,4$). Most patients presented a quite good level of knowledge with similar percentages in the three MRP dimensions. Table 5 shows the results of the recodification of the variable into 3 levels of knowledge. The highest degree of ignorance was found in the MRP of necessity. The highest degree of ignorance according to MRP type can be observed in MRP 2 (table 5)

TABLA 5. Porcentaje de pacientes con resultados clínicos negativos en función de la existencia o no de conocimiento de la medicación.

TABLE 5. Percentage of patients presenting negative clinical outcomes, on the basis of whether or not the patient had knowledge of the medicine being taken.

	Conoce <i>Knowledge</i>		
	Nada o poco (SE) <i>Little or none (SE)</i>	Bastante (SE) <i>Quite a lot (SE)</i>	Totalmente (SE) <i>Excellent (SE)</i>
% Necesidad <i>% Necessity</i>	17,29 (7,13)	71,26 (7)	11,45 (4,27)
% PRM 1 <i>% MRP 1</i>	6,41 (4,61)	74,43 (7,47)	19,25 (5,91)
% PRM 2 <i>% MRP 2</i>	33,25 (11,33)	66,75 (11,33)	0
% Efectividad <i>% Effectiveness</i>	4,5 (0,93)	75,7 (1,98)	19,8 (2,43)
% PRM 3 <i>% MRP 3</i>	5,83 (1,12)	73,08 (1,84)	21,09 (2,21)
% PRM 4 <i>% MRP 4</i>	3,36 (1,14)	77,94 (2,82)	18,7 (3,15)
% Seguridad <i>% Safety</i>	4,9 (3,89)	80,18 (7,17)	14,92 (6,26)
% PRM 5 <i>% MRP 5</i>	5,76 (4,42)	78,66 (8,23)	15,58 (7,21)
% PRM 6 <i>% MRP 6</i>	0	88,91 (7,14)	11,09 (7,14)
S.E.=error estándar <i>S.E. = standard error</i>			

DISCUSIÓN

La automedicación, el cumplimiento de la medicación y su conocimiento se consideraron solo para la subpoblación que presentó algún resultado clínico negativo de la farmacoterapia. Además, se han estudiado de forma descriptiva sobre aquellos medicamentos que provocaron el PRM, y solo sobre los PRM que tenían medicamento relacionado, de forma que los que fueron debidos a falta de tratamiento farmacológico (algunos de los PRM 1) no se incluyeron en este análisis. En estos últimos no se pudo investigar sobre si era automedicación, si cumplían el tratamiento o cual era su grado de conocimiento, ya que no existía medicación alguna.

DISCUSSION

Self-medication, compliance with medication and knowledge of the medicine were only considered in a sub-population of patients who presented some kind of negative clinical outcome arising from pharmacotherapy. Furthermore, the descriptive study was only carried out on MRPs arising from the use of medicines, rather than MRPs associated with the absence of pharmacological treatment (some MRP type 1 cases), which were not included in this analysis. The reason for this is that no research on self-medication, compliance or level of knowledge could be carried out, given that no medicine was present within this category, and such factors are attributes of the medicine

La automedicación, el cumplimiento y el conocimiento de la medicación son atributos de cada uno de los medicamentos que usa un paciente. Un paciente puede incumplir un medicamento y no el resto de la farmacoterapia, puede no conocer algo de un medicamento y sí del resto y puede tomar por automedicación un medicamento y no el resto, para asociar el riesgo al paciente debería tenerse en cuenta como una característica del paciente y no del medicamento. Los trabajos revisados asocian el riesgo de aparecer un PRM en el paciente al hecho de existir alguna de estas características en el medicamento que provocó el PRM, sin tener en cuenta estas mismas características en el resto de la medicación que toma el paciente. Esto puede llevar a sobreestimar el riesgo de automedicarse, incumplir o desconocer la medicación.

No se pudo buscar asociación entre estas tres variables y la aparición o no de un resultado clínico negativo de la farmacoterapia, debido a que están muy asociadas al medicamento concreto, de forma que un paciente que tome varios medicamentos puede ocurrir que se automedique en uno de ellos pero éste no producir ningún problema, sin embargo el que está bien indicado y prescrito por un facultativo sea el que le provoque el PRM, de hecho existe la automedicación responsable que no tiene por qué ser origen de un problema de salud relacionado con el medicamento.

La dificultad de medir automedicación como perfil de paciente, sin que llevara a error, ha hecho que no se incluya como variable predictora y solo se describan aquellos resultados negativos cuyo medicamento relacionado fue por automedicación. Sería interesante medir esta capacidad de predecir la aparición de resultados clínicos negativos, pero el presente estudio no pretendía medir perfil de automedicación. Este mismo argumento es lo que hace que tampoco se utilice el cumplimiento del tratamiento farmacológico y el conocimiento que el paciente tiene de la medicación, como variables predictoras de que aparezca un resultado clínico negativo, pese a que la bibliografía y el conocimiento farmacológico señalen en esa dirección. Una vez identificado el resultado negativo se observaba si el medicamento responsable era por automedicación, se cumplía la pauta de tratamiento o el paciente

used by the patient. On the other hand, a patient may non-comply with one medicine type but comply with the rest of his pharmacotherapy. He may lack knowledge on one medicine, but have adequate knowledge about the rest. He may carry out self-medication for one medicine but not for others. In risk assessment therefore, these factors should be considered as characteristics of the patient rather than the medicine itself. The revision of previous studies associates MRP risk with characteristics of the medicine responsible for its cause, without taking into account these same characteristics in other medicines taken by the patient. This can lead to an overestimation of the risks associated with self-medication, non-compliance and lack of knowledge of the medicine.

No association among these three variables and the appearance or not of a negative clinical outcome from pharmacotherapy could be searched for, due to the fact that these are very much associated with a specific medicine. A situation may occur where a patient who is taking several medicines is carrying out self-medication for one of the medicines, for which no problem arises. The cause of the health problem on the other hand, could be a medicine that has been properly prescribed by a physician. Furthermore, a certain amount of responsible self-medication exists which does not cause an MRP.

The fact that it is difficult to measure self-medication as a patient profile, without leading to error, has led to the exclusion of this factor as a predictor variable. Therefore, it is only the negative outcomes associated with a medicine taken through self-medication that are described. It would be interesting to measure the capacity to predict the appearance of negative clinical outcomes, but no attempt to measure self-medication profiles has been made in the present study. It is on the basis of this same hypothesis, that compliance and knowledge of the medicine are also disregarded as predictor variables of negative clinical outcomes, in spite of the fact that bibliographic references and pharmacological knowledge indicates the contrary. Once a negative outcome had been identified, its cause in terms of self-medication, compliance or lack of knowledge was identified. There are patients that in spite of not complying with the-

conocía la medicación que tomaba. Existen pacientes que no cumplen la pauta terapéutica y no presentan resultado negativo de ese medicamento y pueden presentarlo de otro medicamento cuya pauta cumpla correctamente. Existe dificultad para decidir si este paciente tiene un perfil de incumplidor, dependerá de qué se esté midiendo, pero asociar directamente incumplimiento en general y aparecer o no un resultado negativo puede ser engañoso. El mismo razonamiento se puede aplicar para la automedicación y el conocimiento de los medicamentos, hay pacientes que saben mucho de unos tratamientos y nada sobre otros.

Habría que diseñar un instrumento de medida adecuado que no llevara a asociaciones engañosas, la aparición de un resultado negativo por incumplimiento es una hipótesis plausible, pero debe existir relación temporal y causal en esta asociación, ¿ser incumplidor supone estar a riesgo de tener un PRM?, lo primero sería preguntarse ¿qué es ser incumplidor como perfil?, ¿incumplir todos los medicamentos que toma el paciente?, ¿siempre o alguna vez?. Un diseño de casos y controles podría ayudar a conocer con mayor rigor el valor predictor en la aparición de resultados negativos de las variables: automedicación, cumplimiento y conocimiento sobre la medicación, como atributos del paciente, sobre todo porque permitiría intervenir en la dirección de ser evitados, ya que son hábitos del paciente que son modificables. De momento este estudio describe en que medida estuvieron implicadas éstas en los resultados clínicos negativos que aparecieron.

De esta forma se observó que la automedicación, no fue causa de muchos de los resultados negativos encontrados, pero la mayoría de la automedicación encontrada se asoció de forma significativa a los PRM de necesidad, en concreto a los de tipo 2, con menor frecuencia a los de efectividad, pero cuando aparecieron éstos fueron sobre todo PRM 4: tratamientos prescritos en algún momento por facultativos para el problema de salud del paciente que estaban siendo utilizados a pautas inferiores a las indicadas, por decisión del paciente, originando un resultado negativo. Pocos casos de automedicación se dieron como responsables de los PRM de seguridad, si bien en ésta se dio fundamentalmente en los de

rapy do not present negative outcomes for that particular medicine, but on the other hand can present negative outcomes for another medicine to which he has complied correctly. It is therefore difficult to decide whether this patient has a non-compliance profile or not. Such an assessment would depend on the factor that is being measured. However, in this case it would be misleading to make a direct association between general non-compliance and the appearance or not of a negative therapy outcome. This same reasoning can be applied to self-medication and knowledge of medicines. There are patients that know a great deal about some treatments, but nothing about others.

It is necessary to design an evaluating instrument that does not lead to misleading associations. The appearance of a negative outcome due to non-compliance, is a plausible hypothesis, but this should be understood as a temporary and causal relationship between the two factors. In answer to the question does non-compliance lead to the risk of suffering from a MRP?, the first consideration to take into account is; what is a non-complying patient's profile? - does he non-comply with all the medicines he takes?, does he non-comply all of the time or only sometimes? A case control study could help to discover in greater detail the value of variables as a predictor of negative outcomes: self-medication, compliance and knowledge of the medicine, should be considered as patient attributes, above all because these variables represent factors that can be avoided, given that these are modifiable patient habits. At the moment, this study describes the degree to which these variables are involved in the negative clinical outcomes that appeared.

Accordingly, self-medication was not found to be the cause of many of the negative outcomes encountered, but the majority of those that were, were associated to a significant degree with MRP of necessity, in particular type 2. To a lesser extent, self-medication was found to be associated with effectiveness, but when such cases occurred, they were mostly associated with MRP 4: medicines prescribed by physicians for patient health problems that were being taken at lower dosage levels than prescribed, upon the decision of the patient himself, and producing a negative outcome. Few

tipo 6, el paciente por su cuenta decide tomar un medicamento a mayor dosis de la pauta prescrita. Algunos autores^{4,6} estudiaron la automedicación, encontrando relación con la aparición de resultados negativos y lo que es más importante: con la evitabilidad de los mismos, no obstante al ser estudios transversales no aclaran como se midió y qué se consideró automedicación en el paciente. Medina et al³³, en su estudio de casos y controles presenta una OR por automedicación de 2,48 en cuanto a riesgo de sufrir una RAM. Estando asociada la automedicación a actitudes modificables del paciente es obvia la importancia de profundizar en este tema.

También se observan diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento de los pacientes respecto a la cumplimentación de los tratamientos farmacológicos y la dimensión de PRM. En general llama la atención el alto porcentaje de cumplimiento entre los resultados clínicos negativos encontrados, las cifras más bajas se dan en los PRM de necesidad, lo cual tiene que ver con la propia definición de PRM 1 donde el incumplimiento total es una causa para llegar a éste. Los cumplimientos más altos se dan en los PRM de efectividad y seguridad con similares porcentajes. Tuncu et al.⁷ y Martín et al.³⁴ encuentran relación entre tener PRM y el incumplimiento, si bien en el primer trabajo ya se reseña como limitación el instrumento de medida del cumplimiento. Utilizan tres preguntas como en el cuestionario utilizado en el presente trabajo, pero es sobre «la medicación en general» no sobre el medicamento que provoca el PRM, y sus resultados también muestran un alto porcentaje de cumplimiento. El segundo trabajo no especifica como mide la variable. Estas altas cifras de cumplimientos contrastan con las cifras de incumplimiento descritas en la población, es posible que se produzca el sesgo de deseabilidad social en los pacientes que responden al cuestionario, no hay que olvidar que se realizan en un ámbito sanitario donde reconocer que no se toma la medicación no sería lo deseable. En otros estudios^{3,17,23,35,36} consultados no se ha realizado análisis estadístico con el cumplimiento pero si reseñan, a modo descriptivo, que la causa más frecuente relacionada con los PRM es la falta de adherencia a los tratamientos.

self-medication cases resulted in MRPs of safety. Those that did appear were found to be mainly associated with MRP type 6: the patient, upon his own decision, decides to take higher dosages of the medicine than that indicated on the prescription. Some authors^{4,6} studying self-medication, have found associations with this variable and negative outcomes, and what is more important: the fact that these cases were avoidable. However, because these were cross sectional studies, the way these were evaluated and what was considered to be self-medication was not specified. In a case control study, evaluating the risk of suffering from an adverse drug event (ADR), Medina et al.³³, present an OR value for self-medication of 2.48. Given that self-medication is a factor associated with modifiable patient attitudes, it is obvious that it is important to carry out more profound studies on this subject.

Statistically significant differences in patient behaviour with regard to compliance with pharmacological treatment and MRP dimension are also very apparent. In general, it is clear that there is a high percentage of compliance among the negative clinical outcomes found. The lowest figures for such are associated with MRPs of necessity. This is clearly attributable to the very definition of MRP 1, in which total non-compliance is the cause of such. The highest compliance values are found within the MRP of effectiveness and safety categories, presenting similar percentages. Tuncu et al.⁷ y Martín et al.³⁴ found a relationship between the appearance of MRP and non-compliance, even though in the former of these works, it was pointed out the instrument used to assess compliance was a limiting factor in itself. As in the case of our study, a questionnaire (three questions) method is used to gather information, such information refers to «medication in general» and not specifically medicines that cause MRPs. The results also reveal a high percentage of compliance. The latter of the two works does not specify how the variable was measured. The high figures for compliance contrast with figures for non-compliance described in the general population. The bias towards the social desirability of responding positively to such questions could provide a reason for this. It

En cuanto al conocimiento de la medicación se observaron diferencias estadísticamente significativas. Existe menor conocimiento de la medicación en los casos con resultados negativos de necesidad. Hay que recordar que se trata básicamente de los PRM tipo 1 de abandonos de tratamientos, lo cual explicaría ese abandono. Tuneu et al.⁷, estudia esta variable pero no encuentra relación, en un 60% de los pacientes encuentra un alto conocimiento, tal como ocurre en el presente trabajo. La forma de medición es muy parecida y las diferencias encontradas pueden deberse a que no sea un método que discrimine bien el grado de conocimiento, casi todos los pacientes conocen bastante bien lo que se les pregunta, sobre todo «para que toma» el medicamento. Otros trabajos³⁷ relacionan «desconocimiento del paciente» o la «falta de información del paciente» con la aparición de resultados clínicos negativos y con su evitabilidad, si bien tampoco se reseña el método para su medición.

Debería profundizarse en el estudio de estas tres variables como predictoras de la aparición de un resultado negativo de la medicación en un paciente, con diseños más apropiados.

AGRADECIMIENTOS

Financiado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Subvención para la financiación de proyectos de investigación en Ciencias de la Salud. Convocatoria 2001. Se agradece la participación activa en la evaluación de los casos clínicos a Rosario Marín, así como a Andrés Cabrera en el análisis estadístico. Así mismo se agradece la colaboración del equipo directivo del Hospital y el personal del servicio de urgencias sin la que no hubiese sido posible la realización de esta investigación.

should not be forgotten that the interviews were carried out within the environment of the care centre itself, where admitting to not taking the medicine could make the patient feel uncomfortable. In other consulted studies^{3,17,23,35,36} no statistical analyses of compliance were carried out, but it was pointed out, in a descriptive way, that the most frequent cause of MRP is the lack of adherence to treatment schedules.

With respect to knowledge of the medicine, significant statistical differences were observed. A lower degree of knowledge of the medicine exists in cases of negative outcomes associated with necessity. It should be remembered that this is basically associated with MRP 1 and the abandonment of treatments, which would therefore explain the reason for such. Tuneu et al.⁷, studied this variable but did not find any relationship. 60% of patients were found to have a high level of knowledge, as was the case found in our work. The method of assessment is very similar and the differences found can be attributed to the fact that the method does not assess the degree of such knowledge sufficiently well enough. Almost all patients know very well how to respond to the question «why are you taking this medicine». Other works³⁷ associate «patient ignorance» or «lack of information held by the patient» with the appearance of negative clinical outcomes and their consequent preventability, but do not provide any particular method for its evaluation.

ACKNOWLEDGEMENTS

Financed by the health authority of the Andalusia regional government (Consejería de Salud de la Junta de Andalucía). Subsidy for the funding of research projects in the field of the health sciences. Year 2001. We thank Rosario Marín for her active participation in the assessment of clinical cases, as well as Andrés Cabrera for his participation in the statistical analysis.

We would also like to thank the Hospital management team and personnel at the emergency ward whose help was indispensable for the carrying out of this research.

BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Fernández-Llimós F, Faus MJ. Importance of medicine-related problems as risk factors. *Lancet* 2003; 362:1239
2. Consensus committee. Second consensus of Granada on drug therapy problems. *Ars Pharm* 2002; 43: 175-184.
3. Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F, Belisari A, Rossignoli A, Longhini P, La Guidara C. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 959-963.
4. Tafreshi MJ, Melby MJ, Kaback KR, Nord TC. Medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1252-57.
5. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA* 1997; 277:312-317
6. Otero MJ, Bajo A, Maderuelo JA Domínguez-Gil A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un servicio de urgencias. *Rev Clín Esp* 1999; 199: 796-805.
7. Tuneu L, García-Peláez M, López S, Serra G, Alba G, de Irala C, et al. Problemas relacionados con los medicamentos en pacientes que visitan un servicio de urgencias. *Pharm Care Esp* 2000; 2(3): 177-192.
8. Guemes M, Sanz E, García M. Adverse reactions and other drug-related problems in a emergency service department. *Rev Esp Salud Pública* 1999; 73 (4): 512-18.
9. Barbero JA et al. Detección y resolución de problemas relacionados con los medicamentos en la farmacia comunitaria: una aproximación. *Pharm Care Esp* 1999;1:113-122
10. Martínez-Romero F, Fernández-Llimós F, Gastelurrutia MA, Parras M, Faus MJ. Programa Dáder de Seguimiento del Tratamiento Farmacológico. Resultados de la fase piloto. *Ars Pharm* 2001; 42(1): 53-65.
11. Triller DM, Clause SL, Briceland LL, Hamilton RA: Resolution of drug-related problems in home care patients through a pharmacy referral service. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(9):905-10.
12. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen L, et al. Incidence of adverse drug events and potencial adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274 (1): 29-34.
13. Seeger JD, Xiaodong Kong S, Schumock GT. Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospital patients. *Pharmacotherapy* 1998; 18(6): 1284-9.
14. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003; 348:1556-64
15. Wiffen PJ, et al. Adverse drug reactions in hospital patients; a systematic review of the prospective studies. *Bandolier Extra*, June 2002. [www/jrz.ox.ac.uk/bandolier/extra.html](http://www.jrz.ox.ac.uk/bandolier/extra.html).
16. Hafner JW, Belknap SM, Squillante MD, Bucheit KA. Adverse drug events in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2002, 39: 258-67
17. Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem?. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 915-23
18. Barris D, Faus MJ. Iniciación a la metodología Dáder de seguimiento farmacoterapéutico en una farmacia comunitaria. *Ars Pharm* 2003; 44(3):225-37.
19. Baena MI, Fajardo P, Luque FM, Marín R, Arcos A, Zarzuelo A, Jiménez J, Faus MJ. Problemas relacionados con los medicamentos en usuarios de un servicio de urgencias hospitalario: resultados de la validación de un cuestionario. *Pharm Care Esp* 2001; 3: 345-57.
20. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289(9): 1107-16
21. Baena MI. Problemas relacionados con los medicamentos como causa de consulta en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Madrid: Ergon; 2004.
22. Prince BS, Goetz CM, Rihn TL, Olsky M. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 1696-700.
23. Dennehy CE, Kishi DT, Louie C. Drug-related illness in emergency department patients. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1422-6.
24. Nelson KM, Talbert RL. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy* 1996; 16(4): 701-7
25. Major S, Bard S, Bahlawan L, et al. Drug-related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: incidence, associations and relation to self-medicating behavior. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64(4): 450-61.
26. Gonzalez J, Orero A, Prieto J. Evaluación del cumplimiento terapéutico y estrategias para mejorarlo. *JANO* 1997; 53:709-14.
27. Bastera M. Cumplimiento Terapéutico. *Pharm Care Esp* 1999; 1:97-106.
28. Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME). Automedicación: riesgos y beneficios. *Boletín Terapéutico Andaluz* 1996; 12 (5): 1-5.
29. Baena MI, Calleja MA, Romero JM, Vargas J, Jimenez J, Faus MJ. The validation of a questionnaire for the identification of problems arising from the use of medicines by patients at a hospital emergency ward. *Ars Pharm* 2001; 42:147-71
30. Fernández-Llimós F, Martínez-Romero F, Faus MJ. Problemas relacionados con la medicación. Conceptos y sistemática de clasificación. *Pharm Care Esp* 1999; 1: 278-88.
31. Fernández-Llimós F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Tuneu L, Martínez Martínez F. Identificación sistemática de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. *Seguim Farmacoter* 2004; 2(3): 195-205.
32. Shah, BV., Barnwell, BG., and Bieler, GS (1997). *SUDAAN User's Manual*, Release 7.5, Research Triangle Park, NC: Research Triangle Institute.

33. Medina MA, Puche E, Luna J de D. Factores asociados con la presentación de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acuden al servicio de urgencia de un hospital general: estudio de casos y controles. *Aten Primaria* 2000; 26(1): 42-4.
34. Martín MT, Codina C, Tuset M, et al. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin* 2002; 118(6):205-10
35. Malthotra S, Jain S, Pandhi P,. Drug related visits to the medical emergency department: a prospective study from India.. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39(1):12-8
36. Smith KM, McAdams JW, Frenia HL, Todd MW. Drug-related problems in emergency department patients. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54(3): 295-8
37. Simmons C, Georgeson EM, Hill RC. Adverse Drug Reactions: Can we reduce the risk? *Hospital Pharmacy* 1998; 33: 1568-76.