



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Raquel Varas Doval

Programa de doctorado en Farmacia
Facultad de Farmacia. Universidad de Granada
Tesis doctoral. Diciembre 2020



Raquel Varas Doval

Tesis doctoral - Diciembre 2020

Implantación del Seguimiento
Farmacoterapéutico como
Servicio Profesional
Farmacéutico Asistencial
en la Farmacia Comunitaria
española y su impacto sobre
los resultados en salud.

Raquel Varas Doval

Programa de doctorado en Farmacia

Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Tesis doctoral. Diciembre 2020

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Raquel Varas Doval
ISBN: 978-84-1306-984-5
URI: <http://hdl.handle.net/10481/70161>





UNIVERSIDAD DE GRANADA

*Memoria presentada por la licenciada **Raquel Varas Doval** para aspirar al título de **Doctor en Farmacia**.*

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección del Dr. D. Miguel Ángel Gastelurrutia Garralda y la Dra. Dña. Loreto Sáez-Benito Suescun.



«Si no lo puedes explicar de forma simple,
no lo entiendes suficientemente bien»

Albert Einstein

«El secreto para llegar es muy sencillo;
se reduce a dos palabras: trabajo y perseverancia»

Santiago Ramón y Cajal

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría iniciar este trabajo diciendo GRACIAS... a todo mi entorno personal, laboral y profesional por el gran apoyo que me han dado en estos últimos años para conseguir algo que parecía inalcanzable.

Hoy por fin estoy cumpliendo un sueño largamente acariciado y no exento de abandonos y reinicios. Hace muchos años que, sin quererlo, una profesora de la universidad complutense por entonces usuaria habitual de la farmacia en la que trabajaba como adjunta, me propuso hacer una tesis de la práctica en la farmacia, ya que consideraba que la atención que prestaba a los pacientes/clientes de la zona, no era la común. Para ello, tenía que trabajar en registros y asistir un sábado al mes a la facultad, un sueño ... aprender a dar valor al trabajo que instintivamente hacía, ¡todo un reto! Sin embargo, no conseguí el permiso en la farmacia y sin ello era imposible llevarlo a cabo.

No obstante, empecé a reunirme con otras adjuntas que, como yo, queríamos hacer más por una profesión que empezaba a decir que cambiaba, y en el Colegio de Farmacéuticos de Madrid de la mano de Asunción y Pura me inicié en el grupo de protocolos para problemas menores (lo que años más tarde se denominaría Servicio de Indicación Farmacéutica). Entonces, junto a otros compañeros empezamos, a medio día y por la noche, un curso de Atención Farmacéutica que impartieron M^a José Fáus y Paco Martínez. ¡Qué descubrimiento y qué felices organizando el primer grupo de farmacéuticos con la misma idea....aplicar los conocimientos que nos habían “chutado en vena” y crecer con Facor! Qué de horas, fuera del horario laboral de las farmacias, dedicábamos a pensar en iniciativas con otros agentes sanitarios y formando nuevos equipos; Lourdes, Horacio, Alejandro, Mario, Ángela, Pepa, Antonio, Fernando, Merche, Carmen, Pilar, Marichu, Ana Cosin, Ana Quintas, Ana Molinero, M^a José, Raquel, Leyre...Con las mismas ideas y gracias a la colaboración de muchos de ellos empecé a pensar que, tal vez, podía retomar la idea del doctorado, trabajando en el registro de la actividad que llevábamos a cabo en la farmacia ...en papel y excel... ¡Podría ser!



Sin embargo, poco después mi vida cambió, personal y profesionalmente, y volví a “aparcar” la idea. Empecé a trabajar en el Consejo General de Farmacéuticos y gracias a la oportunidad que la entonces directiva me dio para que participara en la creación de FORO de Atención Farmacéutica, conocí personalmente a todos los “gurús” ... M^a José Fáus, Flor Álvarez de Toledo, Joaquín Bonal, Miguel Ángel Gastelurrutia, Fernando Fernandez- Llimós, Marival Díez, Benet Fité, Pepe Martínez Olmos, M^a Isabel Baena, Fernando Martínez, Luis Salar, Encarnación Cruz, Ana Dago, Teresa Eyaralar, Borja García de Bikuña, Eduardo Mariño, Pilar Gascón y muchos otros a lo largo de 16 años... Y con el impulso y apoyo de Carmen Peña y Ana Aliaga retomé el análisis de los datos de las encuestas de actividad que había hecho un verano visitando farmacias en Madrid, los datos guardados para lo que, entonces, pensaba podía ser una tesina y que terminaría siendo el trabajo de fin de máster en la Universidad de Granada en 2006 y el germen de un futuro doctorado.

Y en 2009 mi vida laboral cambió al incluirme en el estudio de investigación conSIGUE con el Grupo de investigación en Atención Farmacéutica de Granada y gracias a la colaboración de laboratorios Cinfa... no sabía que iba a ser el reinicio y que conocería un ambiente laboral diferente..., la universidad de Granada de la mano de Fernando, M^a Jose, Charlie y el Grupo con Ana Moreno a la cabeza los entonces doctorandos, Loreto y Victoria, las australianas Elle y Joanna, Nar, Jose Pedro, Arancha, Cristian, Marta, Pilar, Amaia, Ana Isabel, María, Beatriz, Isabel, M^a José... ¡madre mía, qué tiempos de viajes constantes, enseñanzas, ideas de mejora y propuestas de trabajos para una tesis, entonces inalcanzable! Fernando, Ana, Charlie nunca os podré agradecer lo suficiente vuestra ayuda y especialmente en su duro final.

Pero no fue hasta 2012 que, de la mano de mis queridos amigos y decididamente directores Loreto y Miguel Ángel, empezamos a plantear tema y cronograma. ¡Cuántas veces he cambiado! Nunca podré agradecer suficiente la dedicación que me habéis prestado, siempre fuera de la jornada laboral y ajustándonos a mi terrible horario. Os ha dado igual que fueran noches, festivos, fines de semana, vacaciones... ¿Os acordáis del día que quedamos en Zaragoza porque era el camino intermedio ente Gipuzkoa y Madrid?. Fuimos a casa de Loreto, con Dieguito muy pequeño, a plantear la primera discusión del

entonces artículo, de la revisión sistemática y de la “pájara” con el checklist de PEDro. ¡Qué cantidad de horas hemos pasado tratando siempre de llegar al consenso!

GRACIAS porque sin vuestra GENEROSIDAD, constancia, fuerza, conocimiento e impulso, jamás lo hubiera logrado y eso que, con todo el cariño, las sonrisas y los llantos han estado muy presentes en el “juego de poli bueno / poli malo”. La seriedad y el perfil de “atornillador Charlie” que tan bien escenografiaba Miguel Ángel era paliado por la ternura de Loreto, aunque en los duros momentos siempre me habéis mostrado vuestra empatía y el lado más humano. ¡Qué ratos de impotencia por no llegar a tener leídos todos los artículos de las búsquedas en inglés, traducirlos, entenderlos, interpretarlos...y vuelta a empezar porque habían pasado dos años y no podía ser una publicación tan tardía! Madre mía, he de decir que en esos momentos ambos habéis sido pacientes, francos, enérgicos y muy sensibles, al mismo tiempo, conmigo...sin olvidarme de vuestras familias, Natalia, Rodrigo, Diego o la pequeña Julia que tantas horas de escucha y ausencia han sufrido por mi culpa. ¡Cuánto os quiero!

A mis compañeras en el ámbito laboral Tamara, Blanca, Laura, Nieves... cuantas horas de dedicación con una misma ilusión, dejando tantas cosas personales por el camino y sobre todo por compartir las ganas de buscar en todo lo posible la excelencia en cada actividad. A Lydia, Mercedes, Ana, Patricia,.. las FoCo que al saber que estaba preparando el doctorado, no comprendían como me seguían quedando ganas de continuar, después de tanta dedicación laboral, aunque alguna ya está compartiendo esta inquietud... mucha suerte y ánimo!... Y a Ana Isabel López-Casero y Raquel Martínez por seguir apoyando la investigación y apostando por impulsar la Farmacia Asistencial.

A mis amigos por las largas ausencias de estos últimos años, en los que dejé de ir los fines de semana a las casas rurales, a los cumpleaños, a las conexiones de zoom porque estaba con los tutores tratando algún artículo, el contenido de la tesis o en clase. Gracias por vuestras muestras de apoyo y emoción cada vez que os comentaba algún avance.



A mi familia; a mis padres por su amor y generosidad, por haberme educado en los valores de la constancia, la voluntad, el esfuerzo, el estudio y el trabajo tan necesarios para alcanzar los sueños. A mis hermanos y sus familias, a mis tíos y primos, a mis suegros y cuñados, que aún sin entender mucho lo que he estado haciendo tantos años, me han apoyado incondicionalmente para que lograra lo más difícil, compaginar el doctorado con el trabajo diario y la familia, disculpando y agradeciendo siempre el esfuerzo de dejarlo todo para ir con ellos, cuando me han necesitado. Somos una gran familia en la que se comparte todo, lo bueno y lo malo, los retos y las caídas... siempre juntos, aunque este último año y con la pandemia quien más me ha sufrido ha sido Ramón.

Ramón, mi amigo, mi compañero de vida, mi infatigable aventurero, mi querido chef, mi amor... Qué sólo has estado con mis ausencias físicas y/o mentales ... cuánto tiempo aguantando las reuniones, las noches de insomnio, los viajes de formación (el Plan Estratégico de AF, los Congresos, conSIGUE, Concilia, adherenciaMED, las clases en universidades, Nodofarma Asistencial), los cambios de humor, las modificaciones en nuestras prioridades determinadas por asuntos familiares o laborales, los madrugones en fin de semana,... esperando siempre a que terminara para contarme otras cosas de las que también tenía que ocuparme, no solo la familia, el trabajo y la tesis... No sabrás nunca cómo te quiero y agradezco que hayas estado siempre ahí, a la sombra junto a mí, apoyándome cuando he flaqueado a lo largo de los años, aguantando las largas jornadas y el "ahora no puedo" aun estando en la misma casa en la época del teletrabajo y del confinamiento, insistiendo en que me concentrara en terminar sin abandonar y haciéndome sonreír en los duros momentos para que finalizara y por fin podamos iniciar otros retos, aunque ¡los dos juntos!

Termino hoy escribiendo el último capítulo de esta tesis desde la terraza de mi casa, en la que he tenido mi despacho en los veranos, miro al cielo azul otoñal, casi invernal y os recuerdo a todos y cada una de las anécdotas que hemos compartido en este largo camino que ha sido hacer el doctorado. Nunca os olvidaré, me habéis enseñado mucho y aunque no estemos físicamente cerca, siempre os llevaré en mi corazón.

Os sigo dando las GRACIAS esperando que os cuidéis y que pronto podamos abrazarnos y besarnos, como siempre hacíamos cuando nos veíamos. Y un hasta siempre, nos volveremos a ver y celebrar que estamos en otros retos, juntos o por separado, aunque manteniendo siempre todo lo que hemos aprendido. No sabemos qué nos deparará el futuro porque cada día es una nueva sorpresa... Eso es la vida y hay que vivirla plenamente.

¡Os quiero tanto!

Besos y abrazos.



ÍNDICE

ABREVIATURAS	15
LISTA DE TABLAS	17
LISTA DE FIGURAS	19
1. RESUMEN	21
2. INTRODUCCIÓN	29
2.1. Envejecimiento y Medicamentos	29
2.2. Cambio de paradigma en la Farmacia Comunitaria, los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales	33
2.2.1. Servicios Profesionales Farmacéuticos: definición y clasificación a nivel internacional	44
2.2.2. Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales: definición y clasificación a nivel nacional	46
2.2.3. Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico: definición, objetivos y procedimiento	53
2.3. Pragmatismo	65
3. JUSTIFICACIÓN	75
4. OBJETIVOS	81
4.1. OBJETIVO DEL ARTÍCULO 1	81
4.1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ARTÍCULO 1	81



4.2. OBJETIVO DEL ARTÍCULO 2	82
4.2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ARTÍCULO 2	82
4.3. OBJETIVO DEL ARTÍCULO 3	82
4.3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ARTÍCULO 3	82
5. MATERIAL Y MÉTODO.....	83
5.1. ARTICULO 1	83
5.2. ARTICULO 2	87
5.3. ARTICULO 3.....	90
6. RESULTADOS	93
ARTÍCULO 1 - The clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial	94
ARTÍCULO 2 - Evaluating an implementation program for medication review with follow up in community pharmacy using a hybrid-effectiveness study design: translating evidence into practice	104
ARTÍCULO 3 - Systematic review of Pragmatic Randomised Control Trials assessing the effectiveness of Professional Pharmacy Services in Community Pharmacies	116
7. DISCUSIÓN.....	131
8. CONCLUSIONES.....	141
9. IMPLICACIONES PRÁCTICAS.....	143
10. BIBLIOGRAFÍA.....	145
11. APÉNDICE.....	161

ABREVIATURAS

ABREVIATURA	TÉRMINO
AF	ATENCIÓN FARMACÉUTICA
C- ECA	ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO POR CONGLOMERADOS
CCI	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN INTRACLASE
CFIR	MARCO CONSOLIDADO PARA LA INVESTIGACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN
CGCOF	CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS
COF	COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS
CVRS	CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (EN INGLÉS HRQoL)
ECA	ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO
ECHO model	MODELO DE EVALUACIÓN DE RESULTADOS EN SALUD (CLÍNICOS, ECONÓMICOS Y HUMANÍSTICOS)
EVA	ESCALA VISUAL ANALÓGICA
FC	FARMACIA COMUNITARIA
FIP	FEDERACIÓN INTERNACIONAL FARMACÉUTICA
FISpH	MODELO PARA LA IMPLANTACIÓN DE SERVICIOS EN LA FARMACIA (EN INGLÉS FRAMEWORK FOR THE IMPLEMENTATION OF SERVICES IN PHARMACY)
FoCo	FORMADOR COLEGIAL
FORO AF	FORO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA
FORO AF-FC	FORO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN FARMACIA COMUNITARIA
GC	GRUPO COMPARACIÓN



GI	GRUPO INTERVENCIÓN
ITT	ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR
OCDE	ORGANIZACIÓN PARA LA COOPERACIÓN Y EL DESARROLLO ECONÓMICOS
OMS	ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD
PPS	SERVICIOS PROFESIONALES FARMACÉUTICOS (EN INGLÉS PROFESSIONAL PHARMACY SERVICES)
P-ECA	ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO PRAGMÁTICO
PGEU	ASOCIACIÓN EUROPEA DE FARMACÉUTICOS (EN INGLÉS PHARMACEUTICAL GROUP OF THE EUROPEAN UNION)
PS	PROBLEMA DE SALUD
PRM	PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS
r-RNM	RIESGO DE RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN
RNM	RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN
SFT	SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO
SPFA	SERVICIOS PROFESIONALES FARMACÉUTICOS ASISTENCIALES
UGR	UNIVERSIDAD DE GRANADA

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 - Modelo jerárquico de SPFA	45
Tabla 2 - Listado de PRM	59
Tabla 3 - Categorías de RNM	60
Tabla 4 - Listado de posibles intervenciones farmacéuticas:.....	61
Tabla 5 - Diferencias entre tipos ECA Explicativos y Pragmáticos.....	66



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Proceso para la implantación sostenible de SPFA.....	36
Figura 2 - Modelo FISpH	39
Figura 3 - Modelo para la evaluación de la implantación del Servicio de SFT.....	40
Figura 4 - Clasificación de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria consensuados por FORO AF-FC.....	50
Figura 5 - Beneficios de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales..	51
Figura 6 - Diagrama del procedimiento del Servicio de SFT	55
Figura 7 - Esquema de la relación entre Ensayos Explicativos y Pragmáticos.....	69
Figura 8 - Rueda Resumen de los Indicadores del Continuo Pragmático-Explicativo (PRECIS-2)	71
Figura 9 - Fases de planificación e investigación de SPFA	77
Figura 10 - Etapas del programa conSIGUE	80



1. RESUMEN

El medicamento es la tecnología sanitaria más utilizada en la actualidad, lo que puede entenderse como un gran avance social ya que contribuye a la mejora de la salud. El envejecimiento de la población y el incremento de pacientes mayores crónicos polimedados aumenta el riesgo de aparición de problemas asociados al proceso de uso de los medicamentos y de no conseguir los resultados esperados de la farmacoterapia. En ocasiones, el uso de los medicamentos conlleva consecuencias negativas para la salud del paciente y un uso excesivo del sistema sanitario, con un mayor número de visitas al médico e ingresos hospitalarios, lo que genera un aumento innecesario del gasto económico.

La Organización Mundial de la Salud ha instado a todos los agentes sanitarios a implicarse en el control y uso racional del medicamento. Tanto a nivel internacional como a nivel nacional, se han definido y clasificado los denominados Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales (SPFA). Este término engloba una gran variedad de Servicios en los que el Farmacéutico utiliza su conocimiento del medicamento para colaborar con el paciente y/o el resto de profesionales sanitarios en la mejora del proceso de uso de la medicación y/o de su resultado en la salud de los pacientes. En España, el farmacéutico comunitario es un profesional sanitario que tiene un contacto directo, cercano y frecuente con los pacientes, lo que le posiciona en un escenario favorable para desempeñar un importante papel en la mejora de la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos. Desde 2009 existe un grupo de consenso denominado Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC), que ha publicado en sus Guías Prácticas la definición de esta actividad asistencial y los procedimientos de los princi-



pales SPFA que serían deseables implantar en las farmacias comunitarias españolas. Concretamente, el Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) se define en este documento de consenso como el SPFA que tiene por objetivo la detección de Problemas Relacionados con los Medicamentos, para la prevención y resolución de Resultados Negativos asociados a la Medicación. Implica un compromiso, y debe prestarse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

En la investigación de SPFA se distinguen 4 fases:

1. diseño y definición del Servicio
2. evaluación de su impacto en resultados en salud (clínico, económico y humanístico)
3. estudio de su implantación en la práctica clínica y
4. análisis de su sostenibilidad en el tiempo.

En la actualidad, existe suficiente evidencia científica que apoya el impacto del Servicio de SFT o similares sobre los indicadores de proceso del uso de la medicación. Sin embargo, existe todavía cierta controversia en lo que se refiere al efecto de este tipo de Servicios sobre los resultados clínicos que dichos tratamientos alcanzan en los pacientes. Algunos autores señalan que esta falta de evidencia científica es, en parte, debida a que los SPFA son intervenciones complejas y presentan dificultades a la hora de determinar qué componentes tienen efecto sobre qué resultados. Una revisión de revisiones sistemáticas concluyó en 2015 que eran necesarios estudios de alta validez interna que demostraran el impacto de los SPFA mediante variables subrogadas de resultado clínico, como el control de los problemas de salud del paciente.

Por otro lado, un hecho clave a día de hoy es que en la literatura científica hay muchos estudios que evalúan el impacto clínico de los SPFA, aunque hay pocos que aborden su implantación en la práctica clínica. En este sentido, se ha descrito la existencia de un vacío, de un “gap” desde la evidencia obtenida en la investigación del impacto de los SPFA

a su aplicación en los entornos asistenciales. Por ello, cada día cobra mayor importancia la transferibilidad de los resultados de eficacia (impacto) obtenidos en condiciones controladas (estudios explicativos con alta validez interna), hacia los conseguidos en el día a día (efectividad), obtenidos en las condiciones de la práctica clínica diaria (estudios pragmáticos con alta validez externa).

En España se ha llevado a cabo en los últimos años el Programa conSIGUE para la evaluación del impacto, implantación y sostenibilidad del Servicio de SFT a pacientes mayores crónicos polimedicados en la Farmacia Comunitaria (FC). La presente tesis doctoral utiliza resultados obtenidos en el programa conSIGUE, en sus fases de evaluación del impacto e implantación del Servicio y analiza, mediante una revisión sistemática de Ensayos Clínicos Aleatorizados Pragmáticos, la evidencia más actual sobre la efectividad clínica, económica y humanística de los Servicios Profesionales Farmacéuticos en condiciones de práctica real en la Farmacia Comunitaria a nivel internacional.

Los principales resultados de este trabajo se describen en los siguientes artículos:

Artículo 1- El impacto clínico del Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes mayores crónicos polimedicados: un estudio controlado aleatorizado por conglomerados. *The clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial.* Publicado en *Pharm Pract* 2020; 18 (4): 2133-2133. doi: 10.18549/PharmPract.2020.4.2133

Se realizó un estudio multicéntrico, longitudinal (de 6 puntos en el tiempo) controlado aleatorizado por conglomerados (c-ECA) en el que las Farmacias Comunitarias fueron asignadas a un grupo intervención (GI) y a un grupo comparación (GC). Los pacientes mayores de 64 años, crónicos polimedicados (con 5 o más medicamentos) asignados al GI recibieron el Servicio de SFT durante 6 meses y los pacientes asignados al GC recibieron la atención habitual. El objetivo principal



fue evaluar el impacto del Servicio de SFT sobre el número de problemas de salud (PS) no controlados. Como objetivos secundarios fueron la identificación de los Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y el análisis de las intervenciones realizadas para resolverlos. Los farmacéuticos del GI, recibieron apoyo in situ, en la FC, por parte de un facilitador, el Formador Colegial (FoCo), mediante visitas mensuales, contacto telefónico y por correo electrónico semanal.

Un total de 250 farmacéuticos de 178 FC reclutaron inicialmente 1.403 pacientes (688 GI - 715 GC). Los modelos de efectos aleatorios multinivel ajustados mostraron una reducción significativa en el número de PS no controlados durante los períodos temporales del estudio en el GI (-0,72, 95%CI: -0,80, -0,65) y ningún cambio en el GC (-0,03, 95%CI: -0,10, 0,04). Se identificaron 1.561 PRM considerados como causas potenciales de fallos del tratamiento, de los PS no controlados. Se propusieron intervenciones (80,14%) para resolverlos, dirigidas tanto al médico, como al paciente. El 58,1% de las intervenciones propuestas fueron aceptadas.

Este estudio proporciona una evidencia sólida sobre el papel del farmacéutico en los resultados clínicos de los pacientes de edad avanzada. Sugiere que la prestación del Servicio de SFT en colaboración con médicos y pacientes contribuiría a mejorar el estado de salud de los polimedicados crónicos de edad avanzada y a reducir sus Problemas Relacionados con el uso de los Medicamentos.

Artículo 2 - Evaluación de un programa de implantación del Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico en la Farmacia Comunitaria utilizando un diseño de estudio híbrido de efectividad-implantación: trasladando la evidencia a la práctica. *Evaluating an implementation program for medication review with follow up in community pharmacy using a hybrid-effectiveness study design: translating evidence into practice.* Publicado en *BMJ Open* 2020;0:e036669. doi:10.1136/bmjopen-2019-036669.

Se realizó un estudio multicéntrico con un diseño híbrido de efectividad-implantación sin grupo control. Se prestó el Servicio de SFT a pacientes mayores de 64 años crónicos polimedicados durante 15 meses, doce de ellos con el apoyo in situ del facilitador del cambio, del FoCo. La intervención consistió en la utilización de una estrategia de implantación basada en el modelo FISpH (*Framework for the Implementation of Services in Pharmacy*) adaptado por Moullin et al., del Marco Consolidado para la Investigación de la Implantación (CFIR) de Damschroder et al. como parte de un programa holístico multinivel. Además, se midió la evaluación del efecto del programa de implantación mediante un modelo de evaluación de SPFA propuesto también por Moullin. La variable principal referencia los distintos indicadores del programa de implantación, del progreso en las diferentes fases del proceso de implantación (Exploración, Preparación, Prueba e Implantación), el alcance, la fidelidad y la integración del Servicio de SFT, además de mantener los resultados en salud, a nivel clínico y humanístico, conseguidos en la fase anterior.

Participaron un total de 135 FC y 945 pacientes. El porcentaje de farmacias en la fase de Implantación aumentó constantemente con un máximo del 55,0% a los 12 meses mientras que el 35,6% restante se mantuvieron en la fase de Prueba. Durante los 12 meses se perdieron 13 FC (9,6%). Se logró un alcance del 89,3% (n = 844). La puntuación promedio de la fidelidad fue de 8,45 (mínimo: 6,2, máximo: 9,3) sobre 10. La media de la puntuación de integración del Servicio de SFT obtenida fue de 3,39 (SD: 0,72) sobre 5.

El enfoque holístico del estudio permitió el análisis de la efectividad del programa de implantación. La implantación de SPFA es un proceso complejo multifactorial condicionado por numerosos factores. Parece evidente que, en ausencia de remuneración, la implantación del Servicio de SFT sea un proceso lento, que necesita de un mínimo de 12 meses.



Artículo 3 – Revisión sistemática de Estudios Clínicos Aleatorizados Pragmáticos que evalúan la efectividad de los Servicios Profesionales Farmacéuticos en las Farmacias Comunitarias. *Systematic review of Pragmatic Randomised Control Trials assessing the effectiveness of Professional Pharmacy Services in Community Pharmacies.* Publicado en *BMC Health Serv Res.* 2021 Feb 17;21(1):156. doi: 10.1186/s12913-021-06150-8.

La implantación y retribución de los SPFA requiere que estos hayan demostrado previamente, no sólo su eficacia en un entorno controlado (estudios de evaluación del impacto sobre los resultados en salud), sino también su efectividad (estudios realizados en la práctica diaria) en resultados en salud. El término pragmático se usa para estudios que evalúan la efectividad de la intervención en entornos de práctica clínica habitual, maximizando la aplicabilidad y la generalización de sus resultados (alta validez externa). Sin embargo, distinguir entre un estudio explicativo y uno pragmático no es fácil, ya que suelen presentar características de ambos. Recientemente se diseñó y validó una herramienta, PRECIS-2, para analizar y caracterizar el pragmatismo de los estudios de investigación, como una forma más objetiva de describir su validez externa y la transferibilidad de sus resultados.

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica para identificar y analizar Estudios Clínicos Aleatorizados Pragmáticos que miden la efectividad de SPFA en la Farmacia Comunitaria. Se utilizó PRECIS-2, herramienta que consta de 9 dominios a valorar con una puntuación entre el 1 (muy explicativo) y el 5 (muy pragmático). Así, se analizó la validez externa de los artículos. Los SPFA se categorizaron de acuerdo a la clasificación jerárquica de Benrimoj et al. La validez interna se analizó siguiendo las orientaciones del *Centre for Reviews and Dissemination's guidance* para realizar revisiones de intervenciones sanitarias.

Se identificaron 1.587 artículos científicos y se seleccionaron 12. La evaluación mediante PRECIS-2 puso de manifiesto que los dominios con mayor puntuación fueron los de “ámbito o lugar de trabajo” donde se presta el SPFA y el “tipo de aná-

lisis" (media de 4,6/5 y 3,8/5 respectivamente), mientras que el menos valorado o el dominio menos pragmático fue la "organización" (3,0/5), es decir la necesidad de recursos y experiencia para prestar el SPFA. Los SPFA identificados se re-categorizaron en 5 de acuerdo al modelo de Benrimoj et al; Dispensación/Adherencia (2), Cesación tabáquica (1), Nuevos medicamentos (inicio de tratamientos) (1), Prescripción independiente (1) y SFT (7, en inglés *MTM*).

El resultado de la investigación proporciona la evidencia de estudios pragmáticos disponible en la literatura científica y demuestra la efectividad de la prestación de SPFA con resultados en salud en la práctica real, en el ámbito de la Farmacia Comunitaria.

El conocimiento científico – técnico generado mediante las investigaciones que se exponen en esta memoria, muestra el impacto clínico del Servicio de SFT a mayores crónicos polimedcados a través del control de los problemas de salud y la resolución de PRM, y su efectividad mediante un programa de implantación. Adicionalmente, la presente tesis doctoral proporciona recomendaciones para la puesta en marcha de futuros estudios con marcado carácter pragmático que permitirán evaluar los resultados en salud de los SPFA una vez estén integrados en la práctica clínica habitual de la Farmacia Comunitaria.



2. INTRODUCCIÓN

2.1. Envejecimiento y Medicamentos

Uno de los grandes retos a los que se enfrentan los sistemas sanitarios, a nivel internacional, es el progresivo aumento de la esperanza de vida acompañado en ocasiones de cronicidad, pluripatología y, por tanto, polimedicación. Las sociedades occidentales han convertido, en gran medida, al medicamento en un elemento de consumo minimizando, en ocasiones, los potenciales riesgos para la salud. Garantizar una adecuada efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos en esta población constituye uno de los principales objetivos de los sistemas de salud, nacionales e internacionales.

La política sanitaria del Gobierno y de las Comunidades Autónomas Españolas concede gran importancia al desarrollo de estrategias para los enfermos polimedificados crónicos dentro del Sistema Sanitario.^[1] De hecho, diversos documentos basados en la evidencia científica recomiendan realizar un seguimiento periódico del uso de los medicamentos en esta población, individualizando las metas terapéuticas en base a la situación global de sus problemas de salud.

La población mundial de personas mayores (65 años o más) aumentó un 5% en la última mitad del siglo XX.^{[2][3]} Entre 2000 y 2050, la proporción de los habitantes del planeta mayores de 60 años se duplicará, pasando del 11% al 22%.^[4] En números absolutos,



este grupo de edad pasará de 605 millones a 2.000 millones en el transcurso de medio siglo. En Europa se espera un crecimiento progresivo hasta el año 2050.^[5] Concretamente en España, se estima que en 2050 seis millones de personas superarán los 80 años, el 11,6% de la población, frente al 5,3% actual, y el 34% de la población será mayor de 60 años.^[6] La atención sanitaria a este grupo de población, especialmente la relativa al tratamiento farmacológico, supone un importante porcentaje del presupuesto anual del Estado.^[7]

Los pacientes mayores tienen una media de 3 a 8 problemas de salud y utilizan una media de 4 a 8 medicamentos.^{[8][9]} El uso de 5 o más medicamentos, así como de más de los clínicamente indicados en el paciente, se denomina polimedicación.^[10] Esta característica en los pacientes mayores aumenta la probabilidad de aparición de Problemas Relacionados con el proceso de uso de los Medicamentos (PRM) como son la alta probabilidad de efectos adversos del medicamento, la baja adherencia al tratamiento, contraindicaciones e interacciones farmacológicas.^{[11][12][13]} Es un hecho constatado que los pacientes mayores presentan en ocasiones una “prescripción en cascada,” que se produce cuando un efecto secundario de un medicamento es confundido con un nuevo problema de salud del paciente y tratado con un nuevo medicamento.^[14]

Además, el proceso de envejecimiento lleva implícitos cambios físicos, que también contribuyen a la aparición de problemas y resultados negativos asociados a la seguridad y efectividad de la farmacoterapia.^[15] En el paciente mayor se produce una variación en los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación, así como en la respuesta farmacodinámica del organismo.^[16] Debido a esto, los Ensayos Clínicos que se realizan en la autorización de nuevos medicamentos, para conseguir los resultados esperados de eficacia y seguridad, se llevan a cabo utilizando personas relativamente jóvenes con poca morbilidad y fundamentalmente con la patología a estudiar exclusivamente. Tales resultados, en muchas ocasiones, no son extrapolables a los mayores, generándose una gran variabilidad interindividual al efecto del medicamento.^[17]

El medicamento es la tecnología sanitaria más utilizada en la actualidad, lo que puede entenderse como un gran avance social ya que contribuye a la mejora de la salud. La finalidad que se pretende alcanzar con el uso de medicamentos es la de curar, prevenir o mejorar la enfermedad para optimizar la calidad de vida de los pacientes. La importancia de este objetivo justifica la existencia de un gran número de medicamentos, fabricados cada vez con mayor calidad, y con una eficacia y seguridad demostradas en Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados (ECA). Sin embargo, no siempre que se utiliza un medicamento, el resultado es el deseado. En muchas ocasiones la farmacoterapia falla^[18], bien sea porque no se alcanza el objetivo para el cual fueron indicados los medicamentos, o bien porque causan un daño adicional al paciente.^{[19][20][21][22]} Estos fallos de la farmacoterapia han sido descritos en diversos estudios e incluso se ha demostrado su relación con un aumento en la incidencia de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias y mortalidad, así como con un incremento del gasto sanitario en el conjunto de la población, no obstante, también se ha demostrado que los fallos de la farmacoterapia son evitables en un alto porcentaje.^{[23][24]}

Estos hechos justifican el desarrollo de una Farmacia de Servicios Profesionales Asistenciales, especialmente a los relacionados con los medicamentos, es decir, los asociados al concepto de Pharmaceutical Care o Atención Farmacéutica, que pretenden ser una respuesta efectiva para detectar, prevenir y resolver los fallos de la farmacoterapia, aportando soluciones a este auténtico problema de salud pública.^{[39][25][26]} Aunque es evidente que en la Farmacia Comunitaria (FC) se prestan otras actividades, como son la información/educación sanitaria, medida de parámetros clínicos, prevención de la enfermedad, promoción de la salud, etc. que se relacionan con aquellos otros Servicios denominados de Salud Comunitaria.^[39]

Las administraciones sanitarias están poniendo en marcha estrategias dirigidas a favorecer el envejecimiento activo y saludable – mediante la prevención y promoción de la salud - y estrategias dirigidas a los pacientes crónicos polimedcados que fomenten la adherencia a los tratamientos farmacológicos y minimicen la aparición de efectos no deseados. Organizaciones como PGEU, FIP o la OMS apoyan este cambio en la filosofía de la práctica orientada a la provisión de Servicios Profesionales Farmacéuticos. La FIP,



en su manifiesto “*Mejorar la salud global reforzando los puntos débiles del desarrollo, distribución y responsabilidad en el uso de los medicamentos*”, reconoce al farmacéutico como experto en materia de medicamentos que ha de asegurar la optimización de los resultados de la farmacoterapia a través de la atención centrada en el paciente.^[27] En el mismo documento añade que la salud de los pacientes se ve deteriorada cuando no se usa adecuadamente el medicamento. Por su parte, la OMS describe este papel del farmacéutico centrado en la atención al paciente en el documento “*Desarrollo de la práctica farmacéutica centrada en la atención al paciente*” instando a proporcionar SPFA fuera del mostrador ya que no existirá un futuro para la Farmacia Comunitaria basado exclusivamente en la dispensación.^[28]

2.2. Cambio de paradigma en la Farmacia Comunitaria, los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales

Desde su origen, la profesión farmacéutica ha evolucionado adaptándose a las demandas y necesidades de la población, que, en la actualidad está muy envejecida.^{[2][29]} La misión del farmacéutico ha pasado de estar centrada en el medicamento a centrarse en el paciente que los necesita y utiliza, en colaboración con otros agentes sanitarios.^{[30][31][32]}

El farmacéutico en la Farmacia Comunitaria, representa el profesional sanitario experto en el medicamento más accesible y conocedor de los medicamentos que utilizan los pacientes. Esto le sitúa en una posición privilegiada e idónea, en el marco del Sistema Nacional de Salud, para detectar y promover soluciones asistenciales ante este y otros desafíos sanitarios. Además, tiene un gran potencial para desarrollar estrategias que favorezcan el abordaje de esta problemática.^[33]

El cambio que en los últimos años se está promoviendo en el ámbito de la Farmacia Comunitaria hacia una farmacia más asistencial, está oficialmente apoyado por la profesión farmacéutica, hecho manifestado tanto por organizaciones nacionales como internacionales.^{[26][34]} Este cambio de práctica supone la aceptación de un nuevo rol del farmacéutico, el de corresponsabilizarse en la obtención de los resultados esperados de la farmacoterapia.^{[30][31][32]} En la práctica, se hace visible a través de la implantación de los denominados, a nivel internacional, Servicios Profesionales Farmacéuticos (por sus siglas en inglés *PPS*)^{[35][36][37]} y a nivel nacional como Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales SPFA.^{[38][39]} La provisión de SPFA no sólo consigue una mejora en el proceso y en los resultados derivados del uso del medicamento sino que también puede lograr una reducción de los gastos derivados de la utilización de los recursos o servicios sanitarios, tal y como ha quedado descrito en la literatura científica.^{[52][102][103]}

Un elemento clave para garantizar la implantación sostenible de SPFA es que sean rentables para los agentes decisores (“*stakeholders/payers*”).^{[40][41]} Aunque todavía no es un hecho generalizado, hay países en los que se remuneran como en Inglaterra, Estados Unidos, Australia o Canadá.^{[42][43][44]} Estos son ejemplos de gobiernos que están apostando por un modelo de farmacia orientado a la provisión de Servicios Profesionales centrados en el paciente.^[31] Para ello, no solo se necesitan estudios que proporcionen resultados sobre la eficacia del SPFA, sino que han de demostrar su efectividad en la práctica diaria en relación con los prestadores (en términos económicos), los pacientes (en términos de salud) y los pagadores (en términos de inversión coste-efectividad).^{[45][46][47]}

En este sentido, los Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados son la principal herramienta para evaluar intervenciones en salud y se clasifican en experimentales o explicativos (ECA) y pragmáticos o naturalísticos (P-ECA).^{[48][49]} Los ensayos experimentales comprueban si una intervención funciona en situaciones controladas maximizando el efecto de la intervención (alta validez interna).^[50] Los ensayos pragmáticos están diseñados para evaluar la efectividad de las intervenciones en la práctica real, maximizando la aplicabilidad y la generalización (alta validez externa).^{[51][93][95][96]}

Aunque hay ECA que han demostrado el efecto de un SPFA con una mejora significativa en los resultados en salud, el elemento fundamental es conocer la aplicabilidad y utilidad de estos en la “práctica habitual/real”.^{[52][53][54]} Por ello, se necesitan llevar a cabo estudios pragmáticos, que demuestren que los SPFA mantienen los resultados en salud reduciendo el uso de recursos sanitarios.^{[49][55][56][57]} Se trata de los estudios mejor posicionados para los decisores ya que, en función de los ahorros generados, la demostración del coste - utilidad y coste - efectividad del SPFA, son los encargados de hacerlo sostenible.^{[58][59]}

En esta sentido, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) señala que un 20% del gasto sanitario se desaprovecha, fundamentalmente por ingresos hospitalarios evitables en cinco patologías crónicas pero también por falta de adherencia, el exceso de prescripción de determinados medicamentos o la duplicidad en las

pruebas diagnósticas. En relación con los ingresos hospitalarios la OCDE afirma que son potencialmente evitables los de pacientes con diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma, acumulando 37 millones de estancias hospitalarias. En materia de prescripción y consumo de medicamentos alerta también del enorme coste evitable, tanto en vidas como en gasto económico, que genera la falta de adherencia a los tratamientos, fundamentalmente en los relacionados con la diabetes, hipertensión arterial y colesterol, e insiste en datos ya conocidos; estas patologías generan 200.000 muertes evitables y costes cercanos a los 125.000 millones de euros anuales por hospitalizaciones evitables generadas por la falta de adherencia a los tratamientos. La OCDE alerta, en cualquier caso, de la necesidad de reforzar la atención domiciliaria y la primaria para atender a estos colectivos.^[60]

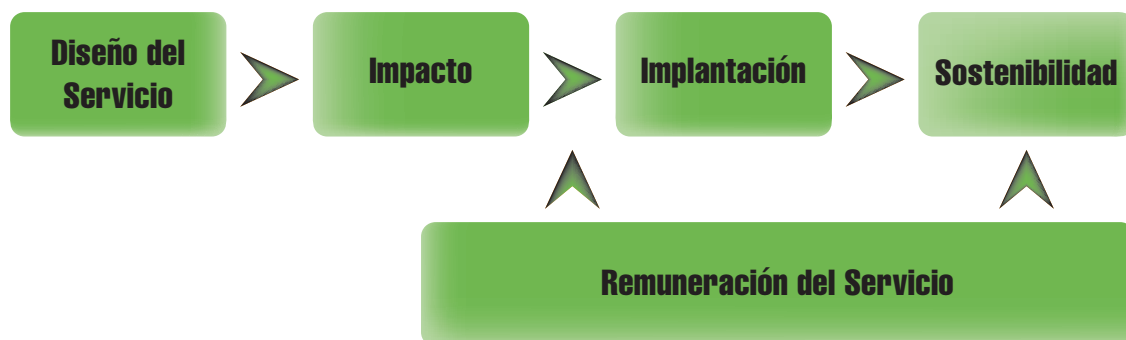
Por todo lo comentado anteriormente, el cambio en el ámbito de la FC hacia una práctica más asistencial, está siendo un proceso lento aunque es fundamental y cuenta con el apoyo de la profesión farmacéutica, tanto por organizaciones nacionales, como internacionales.^{[34][61][62]} La prestación de SPFA puede no solo lograr una mejora en el proceso y resultados derivados del uso del medicamento, sino que también podría lograr una reducción de los gastos derivados del uso de otros recursos sanitarios (disminución del número de medicamentos, ingresos hospitalarios, visitas al médico y a urgencias).^[52]

Además, a nivel internacional existe una tendencia clara para remunerar SPFA, plasmada en países, como, por ejemplo: Reino Unido (*Medication Use Review*), Estados Unidos (*Medication Therapy Management*), Australia (*Home Medication Review* y *Meds Check Program*) o Canadá (*Cancer Check*). Estos casos constituyen claros ejemplos de la apuesta que diversos gobiernos están realizando hacia un modelo de farmacia orientada a la provisión de Servicios remunerados centrados en el paciente que utiliza medicamentos.^{[31][102][103][104]}

Respecto a la investigación sobre SPFA de acuerdo con las recomendaciones de desarrollo y evaluación de intervenciones complejas se pueden diferenciar distintas etapas [63][64][65] (Figura 1):

1. Diseño del Servicio cuyo objetivo es definirlo, probar los sistemas, los métodos de proceso y sus herramientas;
2. Evaluación del impacto del Servicio que pretende medir el efecto de la intervención/ Servicio diseñado sobre determinadas variables de resultado (clínicas, económicas y/o humanísticas);
3. Implantación del Servicio que analiza cómo integrarlo en la práctica diaria del farmacéutico y
4. Lograr su sostenibilidad en el tiempo.

Figura 1 - Proceso para la implantación sostenible de SPFA



Desde la fase de diseño de un SPFA es preciso tener en cuenta la sostenibilidad del mismo, así como asegurar que sus objetivos sean adecuados para las necesidades individuales de la población al que va destinado. Una vez generada evidencia científica sobre su impacto clínico, económico y humanístico, será necesario asegurar que los SPFA diseñados puedan ser implantados de forma sostenible, manteniendo su efectividad. En esta fase de implantación puede ser necesaria la adaptación del SPFA a las condiciones habituales de trabajo, en el ámbito donde se preste, de forma que se pueda asegurar su sostenibilidad. Un elemento clave para garantizar la sostenibilidad es que el SPFA sea rentable en términos económicos (para el prestador), en términos de salud (para el paciente) y en términos de inversión coste-efectividad (para el pagador del mismo).

Durante las últimas décadas se han llevado a cabo numerosos estudios que tenían como objetivo diseñar y evaluar el impacto (eficacia) y la efectividad de diferentes SPFA.^{[66][67][84]} Sin embargo, actualmente hay Servicios que no consiguen ser implantados ni integrados en el día a día de la Farmacia Comunitaria, a pesar de que algunos están remunerados. Aunque se han producido numerosos avances en la investigación en el campo de la práctica farmacéutica, éstos se ven seriamente limitados debido a la imposibilidad de trasladar los resultados obtenidos a la práctica diaria.^[68] De hecho, la evidencia sobre los elementos que facilitan la implantación y sostenibilidad de intervenciones en salud es muy limitada.^[69] Por este motivo, algunos autores afirman que mientras la evaluación de la efectividad de programas en salud se siga considerando completa sin tener en cuenta el proceso de implantación como un elemento más de la investigación, resultará muy difícil apreciar el impacto real de las intervenciones diseñadas.^[70]

Diversas investigaciones, han mostrado que la implantación es un proceso complicado, y que el conocimiento del SPFA por parte del farmacéutico, el deseo de implantarlo en la FC, la obtención de incentivos para su realización o la puesta en práctica de intervenciones de implantación aisladas, no son suficientes para que el proceso de implantación continúe.^{[71][72][73][74]} Es en este momento es donde se incorpora la ciencia de la implantación, “*Implementation Science*”, que afecta a todo lo que supone innovación en la adaptación de prácticas en el mundo real, tanto en actividades de las políticas sanitarias, como en ámbitos clínicos y comunitarios.^{[75][127][129]} La ciencia de la implantación se define como “*el estudio del método científico para promover la incorporación de los hallazgos de la investigación clínica en la práctica de la atención sanitaria, de organizacionales o de políticas*”.^[76] El objetivo es cerrar el vacío, el “gap”, existente entre lo que demuestra ser eficaz en ensayos rigurosos (es decir, intervenciones basadas en la evidencia) y lo que se hace en la práctica clínica, de modo que se mejore la salud del paciente y la población, en general.

El término implantación se define como “*el proceso de puesta en práctica, integración o rutinización de intervenciones en un determinado ámbito*”.^[77] Esta ciencia utiliza métodos de investigación específicos, como la investigación pragmática, los diseños híbridos de efectividad-implantación, métodos mixtos, la investigación participativa, etc. En el caso



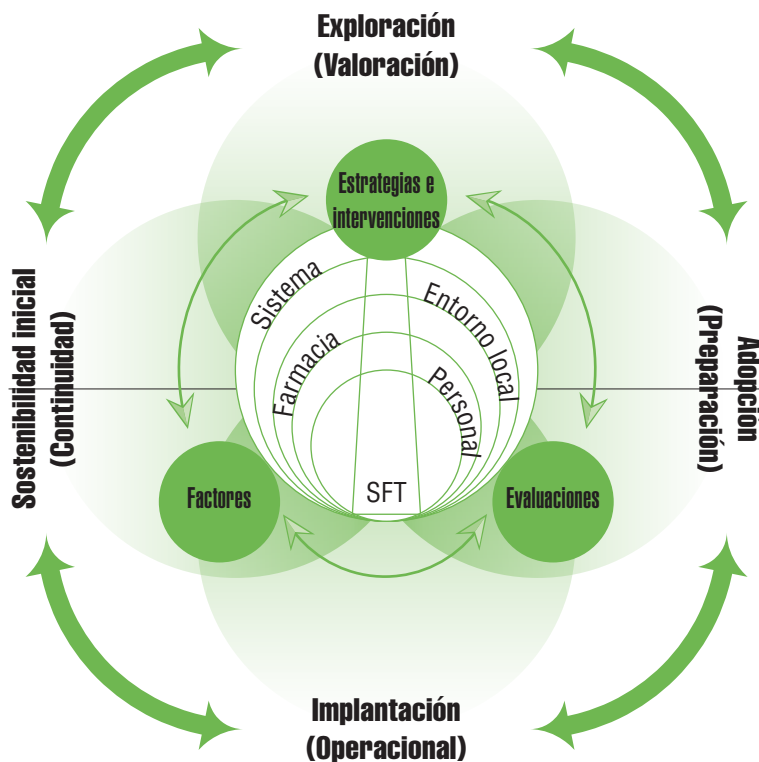
de los diseños híbridos de efectividad-implantación el objetivo es evaluar tanto la efectividad del SPFA a implantar, como la estrategia de implantación y sus componentes.^[70]

Además, dentro de la ciencia de la implantación, se han diseñado diferentes marcos teóricos para describir, guiar y evaluar dicha implantación.^[78] Por un lado, los modelos de proceso son utilizados para guiar y/o describir el proceso de implantación. Dichos modelos facilitan la integración de los SPFA en la rutina diaria, ofreciendo una guía práctica a la hora de planificar y ejecutar programas y estrategias de implantación, normalmente mediante una serie de etapas que deben ser seguidas durante todo el proceso.

Por otro lado, los modelos de evaluación proporcionan una estructura para evaluar la efectividad del programa de implantación diseñado, a través de la medida de diferentes indicadores de resultado de la implantación.^[78] Dichos indicadores o resultados se pueden utilizar para evaluar el grado de implantación y comparar la efectividad de los programas diseñados. En concreto, uno de los resultados de implantación más importantes es la "adherencia o fidelidad", entendiendo como tal el grado en el que un SPFA es implantado y prestado de acuerdo a como fue protocolizado.^[79] Otros resultados relevantes para medir el nivel de implantación de un SPFA incluyen el "alcance" (entendido como el número total de pacientes que desean participar en el SPFA y lo reciben) y la "integración" del mismo en la FC (entendido como el grado en el que la farmacia puede incorporar el SPFA en su práctica y rutina diaria).

En este sentido, para guiar el proceso de implantación del Servicio de SFT, se utilizó un modelo para la implantación de Servicios denominado FISpH (*en inglés Framework for the Implementation of Services in Pharmacy*), adaptado por Moullin et al.^[35] del Marco Consolidado para la Investigación de la Implantación (CFIR) de Damschroder et al.^[80] como parte de un programa holístico multinivel, el cual plantea cuatro etapas diferenciadas que se deben llevar a cabo en el ámbito de la Farmacia Comunitaria, tal y como muestra la Figura 2:

Figura 2 - Modelo FISpH



De acuerdo al modelo FISpH, en cada una de las etapas descritas (Exploración, Adopción, Implantación y Sostenibilidad inicial), se plantean estrategias de intervención sobre diferentes factores que influyan en el proceso de implantación y además, se puede evaluar el impacto de las mismas.

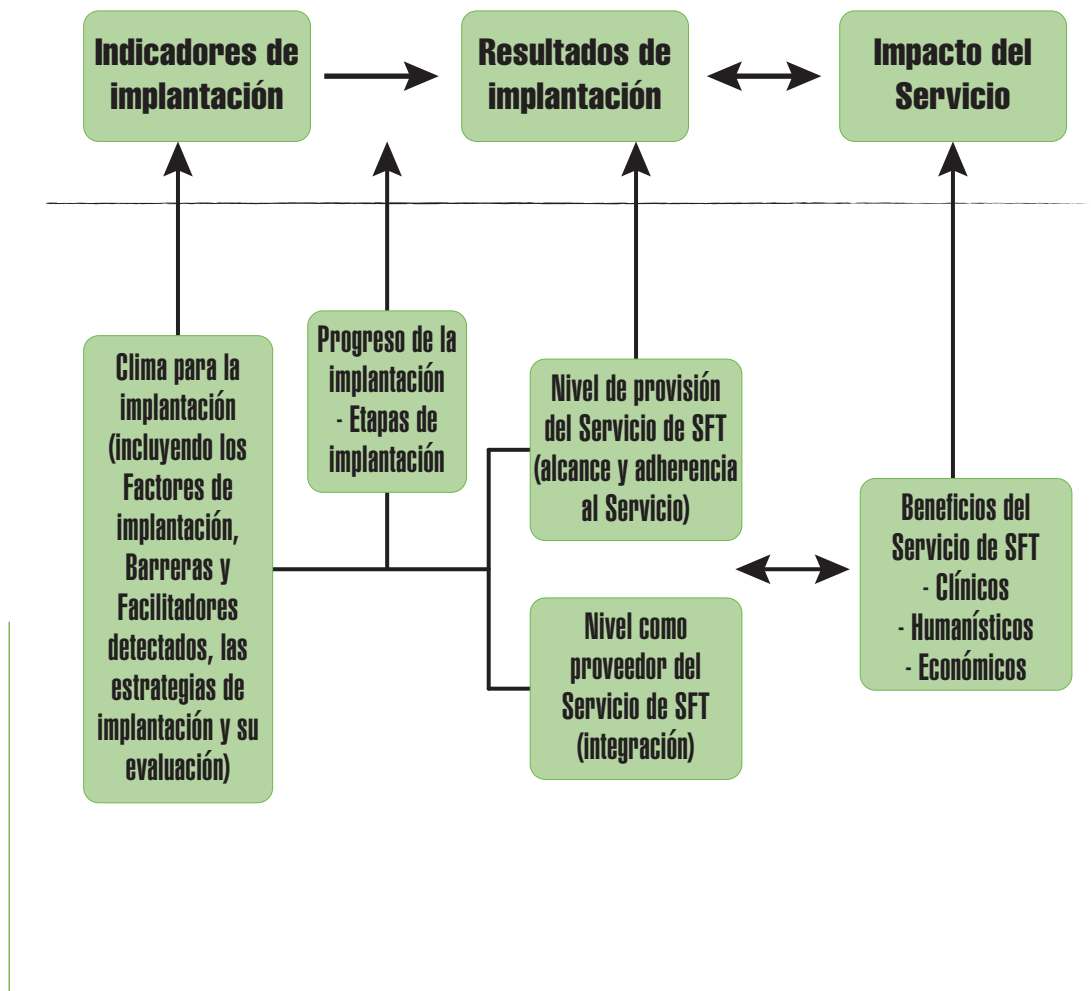
Por lo tanto, la evolución a lo largo de cada una de las fases del Programa de implantación viene definida por los siguientes elementos: (1) Dominios y Factores, (2) Estrategias e intervenciones y (3) Evaluación y variables. La caracterización de dichos elementos se resume a continuación:

1. Dominios y Factores: Durante el proceso de implantación del Servicio de SFT, existen una serie de Factores clave que pueden influir en el proceso de su implantación. Dichos Factores se agrupan en cinco dominios: sistema, entorno local, farmacia, personal de la farmacia y el Servicio en sí mismo

2. Estrategias e intervenciones: Durante la implantación se utilizan diferentes estrategias de acuerdo a la etapa de implantación correspondiente. Se utilizan para facilitar la implantación del Servicio de SFT y son con las que se pretende intervenir en los distintos dominios y Factores implicados en cada etapa del proceso.

3. Evaluación y variables: Tanto el proceso de implantación como sus resultados pueden ser evaluados utilizando diferentes sistemas de medida. En este sentido se pueden evaluar: (1) indicadores de implantación, (2) resultados de implantación y (3) impacto del Servicio, tal y como muestra la Figura 3.

Figura 3 - Modelo para la evaluación de la implantación del Servicio de SFT



Fases o etapas del modelo FISpH

El modelo presenta 4 etapas diferenciadas en función del objetivo a conseguir:

1. Fase de exploración. Tiene como objetivo preparar el sistema y el entorno de la Farmacia Comunitaria para la implantación del Servicio de SFT. Para ello se abordan diferentes estrategias de implantación, como las siguientes:

1.1. Exploración del sistema. Se realiza un análisis del sistema y del entorno de la FC, como conjunto.

1.2. Exploración de las farmacias y los titulares. Mediante esta estrategia, se informa a todas las farmacias para que de forma voluntaria puedan mostrar su interés. Como parte de esta exploración, se lleva a cabo una formación a los farmacéuticos titulares y al finalizar, los interesados firman un documento de compromiso y adhesión al mismo.

1.3. Selección y formación de los Formadores Colegiales (FoCo). Los FoCo son seleccionados por el Colegio Oficial de Farmacéuticos (COF) provincial correspondiente de acuerdo a unos criterios recomendados que caracterizan esta figura. Así mismo reciben una formación específica aunque este proceso se mantiene de forma continuada a lo largo del tiempo y según necesidad.

2. Fase de adopción. Tiene como objetivo preparar a las Farmacias Comunitarias para la implantación del Servicio de SFT. En esta etapa se utilizan dos estrategias de implantación como son:

2.1. Formación del farmacéutico prestador del Servicio de SFT. Mediante esta estrategia se forma a los farmacéuticos prestadores para que adquieran las competencias, conocimientos y habilidades, específicamente.



2.2. Evaluación inicial individualizada de las Barreras y Facilitadores para la implantación del Servicio de SFT. Tras la formación de los prestadores, el FoCo visita cada farmacia con el objetivo de realizar un análisis individualizado. El objetivo de esta etapa es analizar los Factores de implantación e identificar las Barreras y necesidades presentes en la farmacia y en el/los farmacéutico/s prestador/es del Servicio de SFT para posteriormente elaborar planes de mejora individualizados, planificando estrategias o intervenciones que aborden los elementos identificados.

3. Fase de implantación. Tiene como objetivo facilitar la realización del Servicio de SFT y promover su integración en la farmacia. La etapa de implantación se divide en implantación inicial e implantación completa. Se considera que una FC avanza desde la etapa de adopción a la etapa de implantación inicial una vez que el farmacéutico prestador consigue la aceptación del primer paciente al SPFA. Una vez alcanzada la etapa de implantación inicial, el FoCo, junto a los farmacéuticos prestadores, titular y/o adjunto, realiza un análisis preliminar de los pacientes potenciales susceptibles de recibir el Servicio de SFT de manera específica y concreta. Como consecuencia de este análisis el equipo de la farmacia decide el número de pacientes a incluir en el Servicio de SFT. Una vez que la farmacia tenga los 7 o más pacientes decididos, se considera que la FC avanza desde la etapa de implantación inicial a la completa. Paralelamente a las etapas de implantación, se lleva a cabo la facilitación del cambio de práctica que consiste en un proceso continuo de apoyo individualizado por parte del FoCo a la farmacia y al farmacéutico, en función de las necesidades detectadas en las visitas. Las intervenciones que realiza dentro de la farmacia se llevan a cabo mediante el ciclo Planifica-Actúa-Estudia-Interpreta ("PDSA"), del inglés *Plan-Do-Study-Act*, un método esencial de "mejora continua de la calidad" para lograr un cambio duradero a través del sistema de intervenciones. Mediante este método, el FoCo interactúa con los farmacéuticos identificando las Barreras y los Facilitadores, diseña estrategias de intervención de acuerdo a los elementos identificados, posteriormente estudia el efecto de dicha intervención y redefine ésta basándose en el *feed-back* de los farmacéuticos y los resultados de dicha actuación.

4. Fase de sostenibilidad inicial. Tiene como objetivo integrar el Servicio de SFT en la actividad diaria (rutina) de la farmacia y favorecer la continuidad en su prestación. El concepto de sostenibilidad describe hasta qué punto el Servicio de SFT puede seguir generando a los pacientes y a la sociedad, en general, los beneficios que se esperan de él durante un periodo largo de tiempo, una vez que se hayan suprimido los apoyos externos utilizados para su implantación. Esto supone que el Servicio sigue manteniendo en el tiempo el mismo impacto clínico, económico y humanístico obtenido en la fase de implantación, se ha integrado en la rutina y se ha institucionalizado en la FC. Mientras no se cuente con remuneración externa para la prestación del SPFA, no se podrá llegar a evaluar la etapa de sostenibilidad completa.



2.2.1. Servicios Profesionales Farmacéuticos: definición y clasificación a nivel internacional

A nivel internacional, hay una gran variedad de Servicios Profesionales Farmacéuticos que difieren entre sí en cuanto a sus objetivos y metodología. Estos han sido definidos por Moullin como *“una acción o conjunto de acciones realizadas en/u organizadas por una farmacia, realizadas por un farmacéutico prestador u otro profesional de la salud, que aplica personalmente sus conocimientos de salud o a través de un intermediario, con un paciente/cliente, población u otro profesional sanitario, para optimizar el proceso de atención, con el objetivo de mejorar los resultados en salud y el valor de la atención sanitaria”*.^[35]

En algunos países, los SPFA están integrados en la práctica diaria y han sido diseñados de acuerdo al contexto nacional, teniendo en cuenta aspectos como la formación que reciben los farmacéuticos, las necesidades de los pacientes y los profesionales sanitarios o las prioridades de las políticas sanitarias.^{[49][51]}

Benrimoj et al. proponen una jerarquía (Tabla 1) que distingue hasta 10 niveles de SPFA basándose en la complejidad de la toma de decisiones clínicas y en la amplitud del cambio requerido para su implantación.^[36]

Tabla 1- Modelo jerárquico de SPFA de Benrimoj et al

Modelo jerárquico de SPFA	
01	Información del medicamento
02	Cumplimiento, Adherencia y /o Concordancia
03	Despistaje de enfermedades
04	Prevención de enfermedades
05	Intervenciones clínicas o identificación y resolución de PRM
06	Revisiones de la utilización de medicamentos
07	Gestión de la medicación o del tratamiento farmacológico (MTM) <ul style="list-style-type: none"> a. Revisión de la medicación en el domicilio b. Revisión de la medicación en centros sociosanitarios c. Revisión de la medicación con seguimiento continuado (SFT)
08	Gestión de la enfermedad para patologías crónicas (DSM)
09	Participación en decisiones terapéuticas con otros profesionales de la salud <ul style="list-style-type: none"> a. En entornos clínicos b. En la farmacia
10	Prescripción farmacéutica <ul style="list-style-type: none"> a. Suplementaria (complementaria o dependiente) b. Independiente

En una revisión de la bibliografía científica realizada por Rotta et al. se analizaron y documentaron los SPFA prestados internacionalmente durante una década, describiéndolos en 7 categorías.^[37] Aquellos SPFA dirigidos a problemas de salud específicos fueron más concluyentes dado que la intervención había sido bien definida y los resultados fueron inequívocos y tangibles. Sin embargo, el estudio destaca la necesidad de establecer acuerdos terminológicos y metodológicos para poder ofrecer una evidencia robusta en la prestación y evaluación del impacto de los SPFA en salud.



2.2.2. Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales: definición y clasificación a nivel nacional

En España, tras la publicación del documento de consenso en Atención Farmacéutica del Ministerio de Sanidad y Consumo en 2001, se siguió trabajando en la implantación de tal propuesta.^[34] Sin embargo, y como consecuencia de múltiples barreras, entre ellas y la fundamental la falta de unidad en los mensajes ofrecidos por los expertos y las instituciones, dificultaban su puesta en marcha, es decir el cambio de práctica.

Por este motivo, la Organización Farmacéutica Colegial propuso en 2004 la formación de Foro de Atención Farmacéutica (Foro AF). Se trataba de constituir un grupo de trabajo compuesto por las instituciones implicadas en tal cambio con el objetivo de llegar a acuerdos que consiguieran generalizar la práctica de la AF a nivel nacional. En tal planteamiento participaron representantes del Ministerio de Sanidad, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la sociedades científicas de Farmacia Comunitaria (SEFAC), Atención Primaria (SEFAP) y Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Fundación Pharmaceutical Care España, el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada y la Real Academia Nacional de Farmacia, contando desde el inicio con la colaboración de laboratorios Cinfa. Tras cuatro años intensos de debate y trabajo, en 2008 Foro AF publicó el documento de Consenso donde prodecimentó y analizó los Servicios básicos y definió la Atención Farmacéutica como *“la participación activa del farmacéutico en la mejora de la calidad de vida del paciente, mediante la Dispensación, Indicación Farmacéutica y Seguimiento Farmacoterapéutico. Esta participación implica la cooperación con el médico y otros profesionales de la salud para conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente, así como su intervención en actividades destinadas a la prevención de enfermedades y promoción de la salud”*.^[26]

A partir de 2009, las instituciones de Foro AF vinculadas específicamente al ámbito de la Farmacia Comunitaria consideraron necesario seguir trabajando juntos, constituyéndose

se Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC). Inicialmente, un grupo formado por CGCOF, SEFAC, Fundación Pharmaceutical Care y el Grupo de investigación en AF de la Universidad de Granada, a los que, sucesivamente con posterioridad, se unirían la Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia de la Universidad de Barcelona o la Conferencia Nacional de Decanos.

El eje que sustenta Foro AF-FC es, fundamentalmente, la obtención de consensos en asuntos de práctica profesional contribuyendo al desarrollo de una farmacia más clínica y asistencial. Desde 2009 y hasta la actualidad, los integrantes han revisado y actualizado los SPFA que figuraban en el Documento inicial de 2008 y participado en proyectos europeos de investigación, como en el proyecto de investigación europeo de la implementación de la Atención Farmacéutica (BPCS) para incorporar la Farmacia Comunitaria española al escenario internacional.^{[26][81]} Así mismo, han elaborado diversos artículos sobre temas de actualidad profesional, organizado nueve ediciones de Premios anuales para incentivar el trabajo asistencial en el ámbito comunitario y elaborado un Documento de Contenidos Específicos para la Disciplina de Atención Farmacéutica tras reuniones Profesión – Universidad.^{[82][83][84]} En los últimos nueve años han consolidado dos Guías Prácticas, en las que han incorporado nuevos SPFA consensuados como el de Conciliación de la medicación o el de Adherencia Terapéutica, acordando terminología y metodología en los diferentes procedimientos, definiendo y clasificando el concepto de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en Farmacia Comunitaria.^{[38][39]} En la actualidad, siguen trabajando en el desarrollo de estándares profesionales y más específicamente de las competencias profesionales necesarias para la práctica clínica en la FC, manteniendo la línea de trabajo con las Universidades y el desarrollo específico de los procedimientos de los SPFA clasificados.

Así, según Foro AF-FC, Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en FC son aquellas *“actividades sanitarias prestadas desde la Farmacia Comunitaria por un farmacéutico que emplea sus competencias profesionales para la prevención de la enfermedad y la mejora tanto de la salud de la población como la de los destinatarios de los medicamentos y productos sanitarios, desempeñando un papel activo en la optimización del proceso de uso y de los resultados de los tratamientos. Dichas actividades,*



alineadas con los objetivos generales del sistema sanitario, tienen entidad propia, con definición, fines, procedimientos y sistemas de documentación, que permiten su evaluación y retribución, garantizando su universalidad, continuidad y sostenibilidad. [39]

Esta definición engloba la idea de que los SPFA:

- son actividades sanitarias,
- se prestan desde la FC y, por lo tanto, pueden englobar aquellas que se realizan fuera del ámbito habitual,
- las realiza un farmacéutico egresado,
- están orientadas a prevenir la enfermedad y mejorar la salud de los pacientes,
- están orientadas tanto a humanos como a animales,
- presentan características diferenciales con sistemas de evaluación y registro, y
- deberían estar remunerados para garantizar su sostenibilidad.

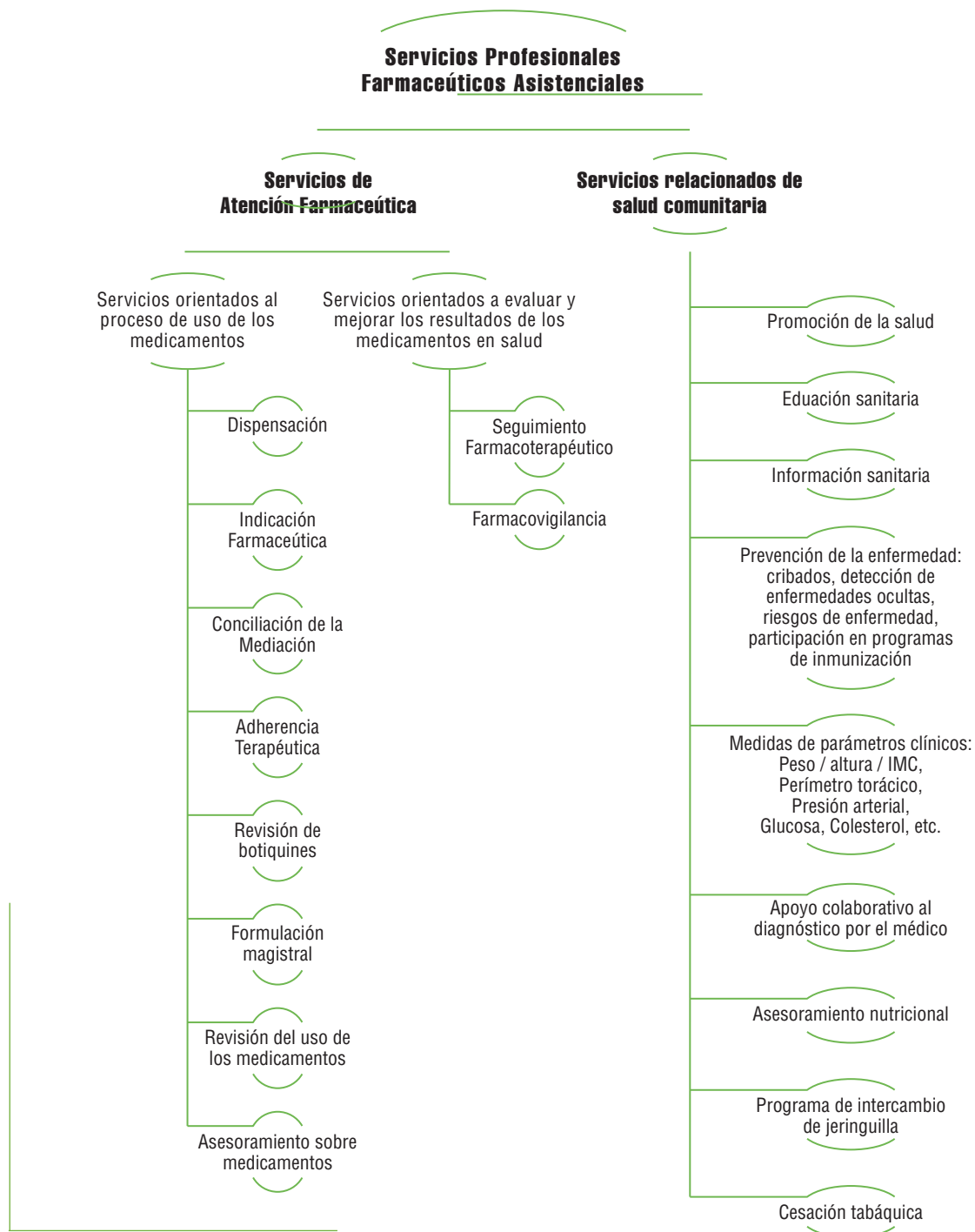
Con el objetivo de homogeneizar los SPFA en la práctica diaria de la Farmacia Comunitaria, Foro AF-FC propone una clasificación (Figura 4) con dos tipos de Servicios:

- aquellos relacionados con los medicamentos, bajo la denominación de **Servicios de Atención Farmacéutica**, tanto los orientados al proceso de uso como los orientados a evaluar y mejorar los resultados de los medicamentos en salud;
- aquellos relacionados con la salud pública, bajo la denominación de **Servicios de Salud Comunitaria**.

Aunque esta clasificación no excluye a otros SPFA que puedan ser contemplados y con el fin de facilitar su identificación, Foro AF-FC aporta una lista de verificación en la que las respuestas a las preguntas 1, 2, 3, 8, 9 y 10 han de ser afirmativas y, del resto, al menos una ha de ser afirmativa:

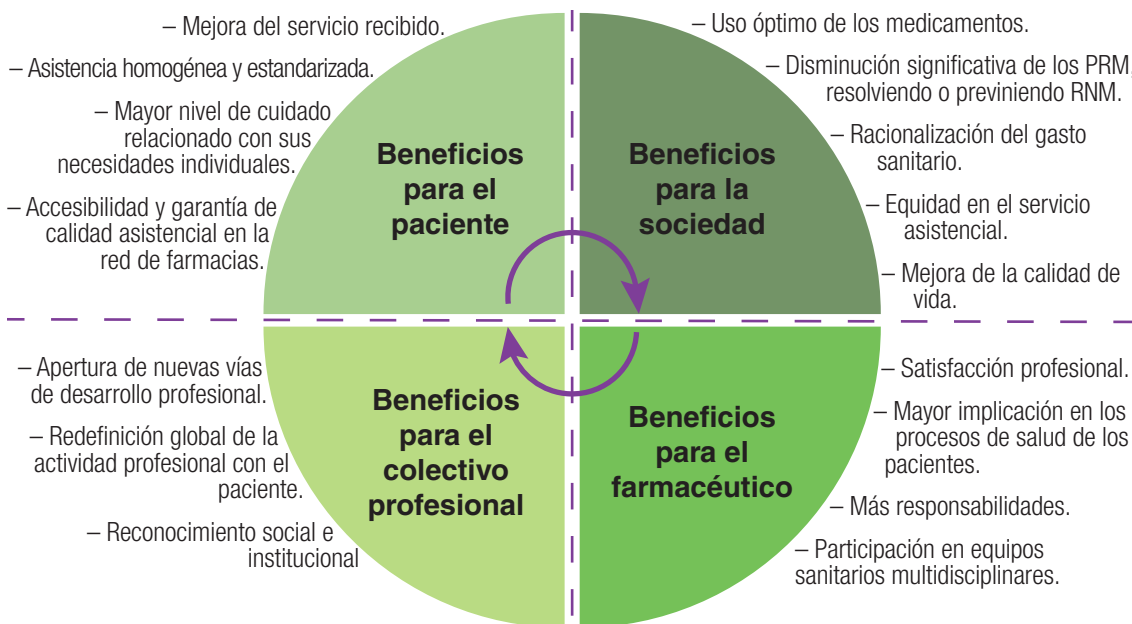
1. ¿Se prestan desde la Farmacia Comunitaria?
2. ¿Los realiza o es responsabilidad de un farmacéutico o bajo su supervisión?
3. ¿Son competencia del farmacéutico comunitario?
4. ¿Sirven para prevenir la enfermedad?
5. ¿Son útiles para mejorar la salud de la población?
6. ¿Sirven para mejorar la salud de los destinatarios de los medicamentos o productos sanitarios?
7. ¿El farmacéutico desempeña un papel activo en la optimización del uso y/o resultados de los tratamientos?
8. ¿Están alineados con los objetivos generales del sistema sanitario?
9. ¿Tienen entidad propia con definición, objetivos, procedimiento y documentación que permiten su evaluación y retribución?
10. ¿Son Servicios universales, continuos y sostenibles?

Figura 4 - Clasificación de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria consensuados por Foro AF-FC



Uno de los principales objetivos del profesional sanitario es potenciar las actividades asistenciales orientadas, fundamentalmente, a la mejora del estado de la salud del paciente. En este sentido, se ha demostrado que con la implantación de los SPFA se consiguen beneficios a diferentes niveles (Figura 5), a nivel de la sociedad, del colectivo profesional farmacéutico y del propio farmacéutico comunitario, además de las mejoras alcanzadas a nivel del paciente.

Figura 5 - Beneficios de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales





Entre estas actividades asistenciales del farmacéutico, el Servicio de SFT presenta el mayor nivel de efectividad en la obtención de resultados en salud cuando se utilizan medicamentos. Eso es así ya que este Servicio no solo se basa en la búsqueda de la mejora del proceso de uso de los medicamentos, sino que aborda la evaluación de los resultados en salud que se obtienen de dicha utilización.^[85]

En definitiva, la implantación del Servicio de SFT se considera un reto para el futuro de la Farmacia como profesión, para lograr la remuneración de los SPFA y para la integración del farmacéutico en el Sistema Sanitario español.

2.2.3. Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico: definición, objetivos y procedimiento

De acuerdo con el consenso adoptado y publicado en la Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria de Foro AF-FC, el SFT es *“el SPFA que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con el uso de los medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este Servicio implica un compromiso y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”*. [39]

Para poder prestar el Servicio de SFT, el farmacéutico ha de tener una sistemática de trabajo que le permita contar con el conocimiento completo de una serie de datos personales y sanitarios relacionados con el paciente. Para ello, se han de establecer una secuencia de entrevistas personales con el paciente con el fin de generar una relación profesional centrada en la farmacoterapia y en los problemas de salud que refiera, poder conseguir unos resultados óptimos y, en caso contrario, intervenir para corregir PRM o RNM detectados o en riesgo de aparición.

En el contexto de este SPFA es importante diferenciar conceptualmente los términos PRM y RNM. Un RNM es *“un resultado obtenido en la salud del paciente, no adecuado al objetivo de la farmacoterapia, asociado o que puede estar asociado a la utilización de medicamentos”*. Es decir, se trata de un problema de salud que no está controlado como consecuencia de un fallo en la farmacoterapia. A su vez, los PRM son *“aquellas situaciones que causan o pueden causar la aparición de un RNM”*. En definitiva, uno de los principales valores del Servicio de SFT es que busca optimizar la farmacoterapia centrándose no solo en asegurar el correcto proceso de uso de los medicamentos sino también en mejorar los resultados clínicos que estos producen en los pacientes.



Los objetivos del Servicio de SFT son:^[39]

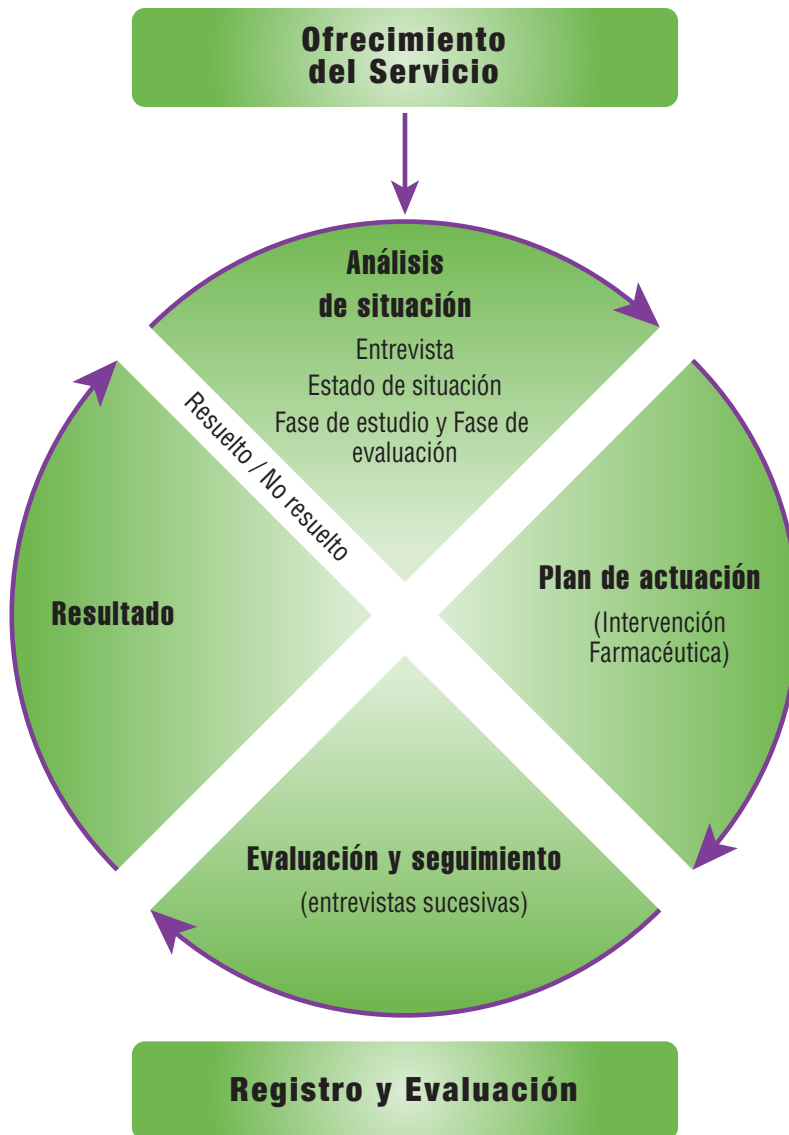
- Detectar, identificar y resolver los PRM, para la resolución y prevención de RNM.
- Maximizar la efectividad y seguridad de los tratamientos, minimizando los riesgos asociados al uso de los medicamentos.
- Promover el uso racional de los medicamentos, mejorando su proceso de uso.
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El Procedimiento del Servicio de SFT es:^[39]

El esquema básico para prestar el Servicio de SFT (Figura 6) considera los siguientes aspectos:

- a. Ofrecimiento del Servicio.
- b. Análisis de situación.
 - Entrevista para la toma de datos básicos.
 - Elaboración del estado de situación (relación medicamentos y PS/parámetros biológicos).
 - Fase de estudio.
 - Fase de evaluación para la identificación de los posibles PRM/RNM.
- c. Plan de actuación e intervención farmacéutica, si procede.
- d. Evaluación y seguimiento de los resultados de la intervención (aceptación y resultados en salud).
- e. Registro y evaluación del proceso.

Figura 6 - Diagrama del procedimiento del Servicio de SFT





1. Ofrecimiento del Servicio

Dado que el Servicio no se encuentra generalizado y que es desconocido por la mayoría de los pacientes, en la práctica su demanda es baja. Por ello, es necesario que el farmacéutico ofrezca el Servicio a los pacientes susceptibles de recibirlo explicándoles la prestación sanitaria que van a recibir: qué es, qué pretende y cuáles son sus principales características.

Pueden beneficiarse de este Servicio todos aquellos pacientes que utilicen, al menos, un medicamento. Sin embargo, hay grupos de pacientes que pueden obtener más beneficios, como, por ejemplo, pacientes con una enfermedad crónica o aquellos con características concretas o que emplean medicamentos con estrecho margen terapéutico, especial control médico o diagnóstico hospitalario.

2. Análisis de situación

a) Entrevista para la toma de datos básicos.

Una vez el paciente decide participar en el Servicio, se le cita a una primera entrevista, pidiéndole que lleve una bolsa con todos los medicamentos que utiliza o tiene en casa (botiquín). Es importante insistir en que estén todos los medicamentos, incluidos aquellos productos que en ocasiones los pacientes no entienden como medicamento, tales como infusiones, vitaminas, homeopatía, etc.

Mediante una entrevista personal en una zona especialmente preparada (Zona de Atención Personalizada [ZAP]), se recoge la información del paciente y se utilizan herramientas habituales en la farmacia, como dispositivos (por ejemplo, tensiómetros, glucómetros, medidores del colesterol, etc.) y otras fuentes de información, como guías de práctica clínica, fichas técnicas de medicamentos, Bot PLUS, etc. El farmacéutico utilizando preguntas abiertas, procede a desarrollar la entrevista

de una manera sistematizada. Los datos que el farmacéutico debe obtener en la entrevista inicial con el paciente deben incluir:

- Quién es el paciente, datos personales y sanitarios, antecedentes, situación fisiológica especial.
- Qué medicamentos utiliza o ha utilizado, verificando los siguientes conceptos:
 - ▲ El nombre del medicamento.
 - ▲ La fecha de inicio del tratamiento.
 - ▲ La pauta prescrita/indicada y la utilizada por el paciente.
 - ▲ La posología y la dosis diaria.
 - ▲ Tipo de tratamiento, esporádico o no, activo o no.
 - ▲ Conocimiento y adherencia al tratamiento.
 - ▲ Duración del tratamiento.
- Qué enfermedades o PS refiere el paciente, así como su grado de preocupación, conocimiento y su control.
- Parámetros biológicos (análisis clínicos, valores antropométricos, etc.).
- Alergias e intolerancias.
- Estados fisiológicos especiales.

b) Estado de situación

Con los datos de la entrevista, el farmacéutico realiza el estado de situación del paciente, teniendo en cuenta otros datos como los parámetros biológicos que puede obtener con su medida, en una fecha concreta.

El estado de situación es un documento que muestra, a modo de resumen, la relación de cada medicamento con la enfermedad o PS referido, el grado de control y de preocupación referidos por el paciente. Es una herramienta que permite analizar la “fotografía” del paciente en un determinado momento.



c) Fase de estudio

Una vez analizada la situación de partida comienza la siguiente etapa del proceso, la fase de estudio, que tiene como objetivo profundizar en el conocimiento de los PS y de los medicamentos.

De esta forma, el farmacéutico estudia cada medicamento (dosis, pauta, mecanismo de acción, etc.) y su relación con el PS que está tratando. Inicia esta fase con los PS que más preocupan al paciente. Esta fase facilita la fase de evaluación.

d) Fase de evaluación

En esta etapa se realiza la evaluación de la farmacoterapia en relación con los PS del paciente, identificando los posibles PRM/RNM o el riesgo de su aparición (cuando el farmacéutico identifica un PRM, pero no se manifiesta ningún RNM) de acuerdo al listado de PRM (Tabla 2) y las categorías de RNM (Tabla 3) de Foro AF-FC.

Tabla 2 - Listado de PRM (no exclusivos ni excluyentes)

Administración errónea del medicamento.

Alta probabilidad de efectos adversos.

Características personales.

Conservación inadecuada.

Contraindicación.

Desabastecimiento temporal.

Dosis, pauta y/o duración no adecuada.

Duplicidad.

Errores en la dispensación.

Errores en la prescripción.

Errores en la utilización de la medicación.

Falta de conciliación entre niveles.

Falta de conocimiento del uso del medicamento.

Interacciones con otros medicamentos, plantas medicinales, complementos alimenticios o alimentos.

Medicamento no necesario.

No toma la medicación/falta de adherencia.

Otros PS que afectan al tratamiento.

Precaución de uso.

Problema de salud insuficientemente tratado.

Otros.

Tabla 3 - Categorías de RNM**Necesidad:**

- Una necesidad de medicamento (PS no tratado).
- Una no necesidad de medicamento (efecto de un medicamento innecesario).

Efectividad:

- Una Inefectividad no cuantitativa.
- Una Inefectividad cuantitativa.

Seguridad:

- Una Inseguridad no cuantitativa.
- Una Inseguridad cuantitativa.

3. Plan de actuación (intervenciones farmacéuticas)

En base al análisis realizado de la situación del paciente y teniendo en cuenta el control de los PS, se plantean y llevan a cabo intervenciones con el médico y/o el paciente. El farmacéutico, de acuerdo con el paciente, identifica qué es lo que más le preocupa y establece con él, el plan de actuación a seguir para prevenir o resolver los posibles RNM o riesgo de RNM identificados.

La intervención farmacéutica (Tabla 4) puede realizarse:

- **Directamente con el paciente:** en aquellas situaciones en las que no es necesario modificar aspectos esenciales de la farmacoterapia. Es decir, solo cuando se precisan cambios en el comportamiento del paciente, por ejemplo, en caso de no ser adherente al tratamiento, o cuando no ha comprendido bien aspectos relacionados con el proceso de uso del medicamento (dosis, pauta, duración o conservación).
- **En colaboración con el médico** (u otro profesional sanitario, si fuera el caso): cuando sea necesario modificar algún aspecto esencial de la farmacoterapia como podrían ser la adición o eliminación de medicamentos, la

modificación de dosis o pautas posológicas, etc. En este caso, el médico o profesional sanitario correspondiente debe tomar la decisión de analizar el beneficio-riesgo del tratamiento y realizar, por tanto, las modificaciones pertinentes. En estos casos, la comunicación puede hacerse mediante entrevista con el médico (vía telefónica o presencial) o por escrito (carta o correo electrónico).

Tabla 4- Listado de posibles intervenciones para resolver o prevenir el RNM:

Facilitar IPM.

Ofrecer educación sanitaria/educación al paciente:

- a. Educar en el uso del medicamento.
- b. Modificar aptitudes respecto al tratamiento.
- c. Educar en medidas no farmacológicas.

Derivar a otro SPFA.

Derivar a otro profesional comunicando PRM/RNM.

Derivar proponiendo cambios en el tratamiento:

- a. En la estrategia farmacológica:
 - Propuesta de añadir un medicamento.
 - Propuesta de retirar un medicamento.
 - Propuesta de sustituir un medicamento.
- b. En la cantidad de medicamento:
 - Propuesta de modificar la dosis.
 - Propuesta de modificar la forma y vía de administración.
 - Propuesta de modificar la pauta de administración.

Proponer otras modificaciones.

Notificar a farmacovigilancia de acuerdo con la legislación vigente.



4. Evaluación y seguimiento de los resultados de la intervención farmacéutica

En esta fase se evalúan los resultados en salud observados, en general resultados clínicos, aunque en ocasiones también se pueden evaluar resultados humanísticos como la satisfacción con el Servicio o la calidad de vida percibida relacionada con la salud (CVRS). También se evalúa la aceptación de la intervención farmacéutica propuesta por parte del destinatario, sea este el paciente o el médico.

5. Registro del proceso del Servicio

Como toda práctica clínica, el Servicio de SFT se debe realizar de forma documentada, siendo un aspecto determinante en el desarrollo de esta práctica asistencial, para lo que el farmacéutico debe contar con sistemas de documentación adecuados que le permitan su registro.

El farmacéutico debe informar al paciente del funcionamiento del Servicio y, en el caso de que se registren los datos, debe cumplir con los requerimientos de la normativa de protección de datos personales, Reglamento General de Protección de Datos y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, que, entre otros, requiere informar previamente de la finalidad para la que son recogidos los datos y del tratamiento que se va a hacer de ellos, así como de que puede ejercer en cualquier momento los derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición y portabilidad así como la limitación del tratamiento de sus datos personales.^{[86][87]}

En el ámbito del consentimiento a la asistencia sanitaria (Ley 41/2002), los Servicios Farmacéuticos no requieren de un consentimiento formalizado por escrito, bastaría con un consentimiento verbal. Sin embargo, teniendo en cuenta que muchos de ellos no son conocidos ampliamente por la población, así como su carácter novedoso y que requieren para su prestación de la colaboración del paciente,

puede resultar aconsejable en determinados casos la forma escrita, por cuanto esta última refuerza la información proporcionada, la transparencia y las garantías tanto para el paciente como para el farmacéutico en caso de una reclamación.^[88]

Por otro lado, solo registrando los diferentes indicadores de proceso y de resultado es posible demostrar la eficacia y efectividad del Servicio.

Además, en entrevistas posteriores a la de intervención, el farmacéutico podrá registrar su resultado: resolución del PRM/RNM y actuación en prevención de RNM y si se han producido cambios en el estado de salud del paciente (mejora, empeora, sigue igual). Además, el resultado de esta intervención podrá ser: aceptada o no aceptada. Y, en ocasiones, se podrá evaluar respecto del RNM: resuelto o no resuelto.

Diversas revisiones sistemáticas, han demostrado la efectividad de la revisión de la medicación sobre el número de medicamentos inapropiados, el conocimiento y la adherencia a los tratamientos por parte los pacientes mayores.^{[45][89]} Sin embargo, las revisiones sistemáticas que han evaluado el impacto sobre los resultados clínicos en los pacientes mayores concluyen que existe un número limitado de estudios de calidad suficiente y que existen resultados contradictorios al respecto.^{[89][90]} En este sentido, una revisión de revisiones sistemáticas recomendaba llevar a cabo un estudio de alta calidad que utilizara indicadores de resultado clínico adecuados al Servicio de SFT.^[52]

El Servicio de SFT presenta un gran potencial como herramienta para la gestión de la farmacoterapia en grupos de pacientes con especial riesgo de sufrir RNM (rRNM), como son los pacientes polimedicados y la población mayor. Una elevada proporción de personas mayores son polimedicados y padecen múltiples enfermedades crónicas, por lo que son atendidos por diferentes especialistas.^[91] Todo ello potencia que los mayores presenten una alta prevalencia de PRM, tales como,



duplicidad, falta de adherencia, sobreutilización de medicamentos, administración errónea, interacciones, etc.^[92]

Siguiendo esta línea, en España este Servicio de SFT puede ser de vital importancia debido a que la población mayor está continuamente en aumento y presenta características sociodemográficas y fisiológicas que pueden influir en los resultados clínicos de su medicación.^[3] Además, asociado al proceso de envejecimiento, se producen modificaciones farmacocinéticas que ocasionan una gran variabilidad inter-individual en la respuesta farmacológica de su organismo. Por todo ello, esta población presenta un elevado riesgo de no conseguir los resultados esperados de su farmacoterapia, y en consecuencia, tienen un mayor riesgo de presentar problemas de salud no controlados, es decir RNM, y de hospitalización.^{[23][93]}

2.3. Pragmatismo

Los ensayos o estudios de investigación son clasificados en experimentales y observacionales de acuerdo con la existencia, o no, de aleatorización de la población de estudio.^[48] Está ampliamente aceptado que los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) son la mejor herramienta para evaluar las intervenciones en salud y se clasifican en experimentales o explicativos y pragmáticos o naturalísticos.^{[48][49]}

El pragmatismo,^[49] como concepto, fue publicado por primera vez en 1967 aunque es en la actualidad cuando está siendo mucho más considerado. La investigación pragmática es la evaluación de la efectividad de los resultados en salud en condiciones de práctica habitual, es decir en el mundo real.^[50] Entre ambos tipos de ECA hay grandes diferencias como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5 - Diferencias entre tipos ECA Explicativos y Pragmáticos

Ensayos Explicativos	Ensayos Pragmáticos
1. Prueban los efectos bajo condiciones ideales.	1. Evalúan la efectividad de las intervenciones en la práctica habitual, con los profesionales implicados y en sus propios ambientes.
2. Están rigurosamente controlados, con criterios de selección de pacientes muy estrictos.	2. Los pacientes son heterogéneos, pertenecientes a la práctica clínica real y participan en un elevado número.
3. Utilizan un pequeño tamaño de muestra.	3. Las unidades estudiadas son de elevado tamaño, pueden ser hospitales, clínicas, grupos de farmacias u otros grupos, así como pacientes, proveedores de salud, o miembros de la comunidad.
4. Son intervenciones perfectamente caracterizadas.	4. La efectividad de la intervención es generalmente evaluada a lo largo del tiempo por su impacto en resultados simples, pero de importancia para los usuarios tales como muerte, discapacidad severa, satisfacción de los usuarios, costes, calidad de atención y calidad de vida.
5. La intervención está protocolizada y definida, con grupo control e intervención.	5. La intervención es la práctica habitual, sin presencia de grupo control.
6. El resultado se evalúa por el impacto, la eficacia, en los parámetros fisiológicos etc., siendo su principal propósito avanzar en el conocimiento biomédico.	6. El resultado es el valor de la efectividad en la rutina profesional.
7. En el análisis de resultados se excluyen los que no han cumplido todo el procedimiento, análisis por protocolo (PP).	7. En el análisis de resultados se incluyen todos los pacientes, hayan cumplido o no el protocolo, análisis por intención de tratar (ITT).
8. Diseños de alta validez interna.	8. Diseños de validez externa (aplicabilidad).

El término explicativo se utiliza para describir los estudios que tienen como objetivo evaluar la eficacia de una intervención en un entorno muy bien definido y controlado, mientras que el término pragmático se utiliza en los estudios diseñados para probar la efectividad de la intervención en la práctica clínica diaria.^{[121][122]} Los estudios pragmáticos están diseñados para evaluar intervenciones en entornos clínicos cotidianos con el fin de maximizar la aplicabilidad y generalización.^{[94][121]} Así, los ECA explicativos tienden a maximizar la validez interna a expensas de la validez externa, mientras que los estudios realizados en un entorno más parecido a la práctica real, pueden hacer lo contrario.^[93] *La validez interna se refiere a la precisión de los resultados, mientras que la validez externa se refiere a su aplicabilidad.*^[59]

La evaluación de la efectividad está siendo un tema muy importante y existen muchos métodos de investigación denominados como de Investigación Comparativa de la Efectividad (CER) -por su denominación en inglés *Comparative Effectiveness Research*- que incluye estudios experimentales y observacionales.^[95] Esta investigación, CER, se está convirtiendo en un área de estudio prometedora para los farmacéuticos y ha generado un gran interés en las políticas sanitarias comunitarias. El objetivo de la investigación CER es mejorar los resultados de salud mediante el desarrollo y la difusión de información basada en la evidencia a los consumidores, médicos y decisiones sobre las intervenciones que son más efectivas para los pacientes en los ámbitos o lugares de práctica clínica habitual.^[96] Los estudios de efectividad requieren de un gran número de pacientes, la intervención de farmacéuticos y médicos, para poder demostrar que la intervención se puede implantar y generalizar. Los estudios de implantación son similares a los estudios de efectividad, aunque evalúan si la intervención se puede adoptar en la práctica habitual manteniendo los resultados en salud.^[97]

Existe una revisión de revisiones sistemáticas que evalúa los resultados de salud de SPFA que ha generado un alto grado de evidencia sobre el tema.^[52] La mayoría de los estudios se basan en ECA explicativos, lo que de acuerdo con su baja validez externa dificulta la generalidad de los resultados.^{[98][99][100][101]} Si bien los ECA explicativos todavía representan el diseño “*Gold – standard*”, el de referencia para la generación de evidencia de la eficacia clínica, existe la necesidad de mejorar su validez externa para disponer

de la mayor evidencia posible en la que basar las decisiones clínicas y proporcionar una mayor efectividad en la práctica diaria. Por tanto, los resultados cubrirán mejor las diversas necesidades de reguladores, prescriptores, pagadores y pacientes.^{[93][102]}

Sin embargo, no es suficiente tener estudios que demuestren la eficacia de SPFA para proveedores (en términos económicos),^{[103][104]} para pacientes (en términos de salud),^{[52][105][106][107][108]} y para los pagadores (en términos de coste-efectividad).^{[106][109][110][111]} Es necesario demostrar la efectividad del SPFA en la práctica habitual, lo que significa llevar a cabo un mayor número de estudios pragmáticos con mejora de los resultados en salud y reduciendo el uso de recursos sanitarios.^{[49][52][112][113]} Este tipo de estudios son muy bien recibidos por los *stakeholders*.^{[51][114][115]}

Los estudios pragmáticos son más interesantes para los encargados de la toma de decisiones que los estudios de eficacia (explicativos o de impacto). Los estudios clínicos pragmáticos tienen en cuenta las diferentes maneras en que son implantadas las intervenciones en el mundo real, se adaptan a los mismos criterios de efectividad que aquellos utilizados por los decisores como son las percepciones de los usuarios, o que los resultados sean importantes y visibles. Aunque más que una dicotomía entre los estudios explicativos y pragmáticos, algunos autores señalan que existe un continuo entre ellos, entre la eficacia y la efectividad, y que ambos utilizan un sistema binario, si/no, para evaluar los diferentes dominios o áreas de consideración.^[115] En esta línea, explican la relación entre ambos estudios mediante la Figura 7; el ensayo explicativo maximiza el efecto de la intervención, el impacto, en mayor proporción numérica y el estudio pragmático maximiza la aplicabilidad y la generalización, la efectividad consecuente.

Figura 7 - Esquema de la relación entre Ensayos Explicativos y Pragmáticos.



Sin embargo, la diferencia entre un estudio explicativo y uno pragmático en la vida real no es tan fácil,^{[116][117][118]} y algunos autores refieren que la mayoría presentan aspectos de ambos, existiendo un continuo entre la eficacia y la efectividad.^{[119][120]} Inicialmente Gartlehner et al. propusieron un conjunto de siete dominios para evaluar la naturaleza explicativa o pragmática de un estudio.^[119] Algunos años más tarde Thorpe et al. crearon PRECIS, una herramienta para permitir a los investigadores reconocer el diseño continuo de los estudios explicativos y pragmáticos, de acuerdo a 10 dominios concretos:^[117]



1. Los criterios de selección.
2. La flexibilidad de la intervención.
3. La experiencia del profesional.
4. La adhesión a la intervención.
5. Los conocimientos del profesional.
6. La intensidad de seguimiento.
7. Los principales resultados del estudio.
8. La adherencia al protocolo del participante.
9. La adherencia del profesional.
10. El análisis de los principales resultados.

Recientemente, Koppenaal et al. han realizado algunas modificaciones en PRECIS introduciendo una escala de valores, de 1 (para los más explicativos) al 5 (para los más pragmáticos) para los 10 dominios cuantificando el continuo por dominio, lo que daría un total de 10-50, denominándolo *PRECIS-Review tool*.^[118] Otros autores han combinado los dominios con ítems de validez externa basados en las fases de Implantación como son el alcance, la eficacia, la adopción, la implantación y el mantenimiento (RE-AIM) con el objetivo de proporcionar una evaluación más robusta y completa de las características de los estudios de investigación pragmáticos.^[122]

Últimamente otros autores, han reducido los requisitos para el pragmatismo en la herramienta PRECIS- 2 (Figura 8) disminuyendo a 9 los dominios o áreas de consideración y manteniendo el sistema de puntuación entre el 1 y el 5 en la evaluación de los mismos. Los dominios son: ^[121]

1. Elegibilidad.
2. Reclutamiento.
3. Ámbito o lugar.
4. Organización.
5. Flexibilidad (prestación).
6. Flexibilidad (adherencia).
7. Seguimiento.
8. Resultado principal.
9. Análisis principal.

Figura 8 - Rueda Resumen de los Indicadores del Continuo Pragmático-Explicativo (PRECIS-2)





Entre las características de los P-ECA, se incluyen los siguientes aspectos,^{[122][123]} que tratan de:

- a. evaluar la efectividad de las intervenciones en la práctica habitual, con los profesionales y en sus propios ambientes;
- b. que los pacientes sean heterogéneos y participen en un elevado número, es decir que los criterios de selección sean amplios;
- c. que las unidades estudiadas sean de elevado tamaño, es decir que los participantes de los brazos de la investigación lo sean en más de 400 participantes;
- d. que la efectividad de la intervención se evalúe a lo largo del tiempo por su impacto en resultados simples pero de importancia;
- e. que la intervención sea la práctica habitual;
- f. que el resultado sea el valor de la efectividad en la rutina profesional;
- g. que en el análisis de resultados se incluya a todos los pacientes (análisis principal por ITT) y
- h. dar validez externa a la intervención.

En el caso de P-ECA, los dominios del PRECIS-2 puntúan con el valor cercano al máximo, 45 puntos, al tratarse de SPFA ofrecidos y prestados a los pacientes (dominios 1,2), en el ámbito o lugar de práctica clínica habitual, la Farmacia Comunitaria (dominio 3), con los conocimientos metodológicos y herramientas informáticas que el farmacéutico utiliza habitualmente (dominio 4), con contactos cara a cara en el momento adecuado para paciente y farmacéutico (dominios 5,6), en los que se sigue al paciente a lo largo del tiempo para evaluar la efectividad de la intervención (dominio 7), el resultado principal es relevante para el paciente (dominio 8) y se incluye en el análisis a todos los pacientes (dominio 9).

Un estudio pragmático busca respuestas a cuestiones importantes a aplicar en la práctica clínica habitual, es decir testa una intervención en términos de población, resultados en salud, etc., utilizando como conglomerado (“cluster”) la vida real. Por ello se minimizan los estrictos métodos de la investigación clínica en cuanto a la selección,

intervención, formación, edición de resultados, etc. En cuanto a las limitaciones, suelen ser más costosos y requieren diseños de estudio más complejos y no son adecuados para los primeros estudios que intentan explorar nuevas intervenciones sin algún efecto biológico.^[121]

A día de hoy no existen muchos estudios pragmáticos porque los SFPA aún son poco conocidos y están poco implantados. Se ha demostrado que la prestación de SPFA puede ser un hecho real y viable, aunque la implantación y generalización de los mismos en el ámbito de la Farmacia Comunitaria es un proceso complejo y aun por estudiar. Los propios farmacéuticos que desean poner en práctica este tipo de SPFA en su ámbito laboral manifiestan que es necesario un mayor apoyo externo para que la implantación de los mismos pueda llevarse a cabo, lo que permitiría un desarrollo profesional y de gestión de la farmacia diferente al actual. Por otro lado, el reto de mejorar la viabilidad de la Farmacia Comunitaria mediante la prestación de SPFA pasa obligatoriamente por la demostración del impacto que genera en salud, de la implantación, de la evaluación pragmática y la obtención del pago por la prestación de los mismos. Y además, el actual modelo de FC tiene como uno de sus fundamentos económicos la existencia de un margen sobre el precio del medicamento dispensado, lo que mantiene a la FC anclada en el producto, a pesar de la opinión de las organizaciones profesionales nacionales e internacionales, que manifiestan la existencia de un futuro profesional y económico ligado a la provisión de SPFA centrados en el paciente.^[124]

Por este motivo, es necesario contar con estudios de investigación pragmáticos, que evalúen la efectividad de programas de implantación que puedan utilizarse una vez que el farmacéutico ha tomado la decisión de adoptar un determinado SPFA que previamente haya sido evaluado su impacto (eficacia) e implantación (efectividad), en resultados de salud.



3. JUSTIFICACIÓN

El medicamento es la tecnología sanitaria más utilizada en la actualidad, lo que puede entenderse como un gran avance social ya que contribuye a la mejora de la salud. Además, los medicamentos disponibles son cada vez más numerosos, potentes y complejos. La población de pacientes mayores crónicos polimedicados tiene un elevado riesgo de presentar problemas asociados al uso de los medicamentos y, en consecuencia, de no conseguir los resultados esperados de su farmacoterapia. En ocasiones, el uso de los medicamentos conlleva consecuencias negativas para la salud del paciente y un uso excesivo del sistema sanitario como las visitas al médico y los ingresos hospitalarios, lo que, además, genera un aumento innecesario de gasto económico.

La OMS ha instado a todos los agentes sanitarios a implicarse en el control y uso racional del medicamento.^[125] El farmacéutico es un profesional sanitario que tiene un contacto directo, cercano y frecuente con los pacientes, aunque el ejercicio de una práctica más asistencial requiere cambios fundamentales, tanto en las actividades y comportamientos, como en la implicación y responsabilidad del farmacéutico en los resultados de la farmacoterapia.^{[126][127]}

Por ello, se están desarrollando Servicios Profesionales que implican la asunción por parte del farmacéutico de nuevas responsabilidades, de manera que, en colaboración con otros agentes sanitarios, puedan tratar de satisfacer las necesidades de los pacientes relacionadas con los medicamentos.^[128] Son los que Foro AF-FC, ha denominado Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales, clasificándolos y definiéndolos de forma consensuada.^{[38][39]}



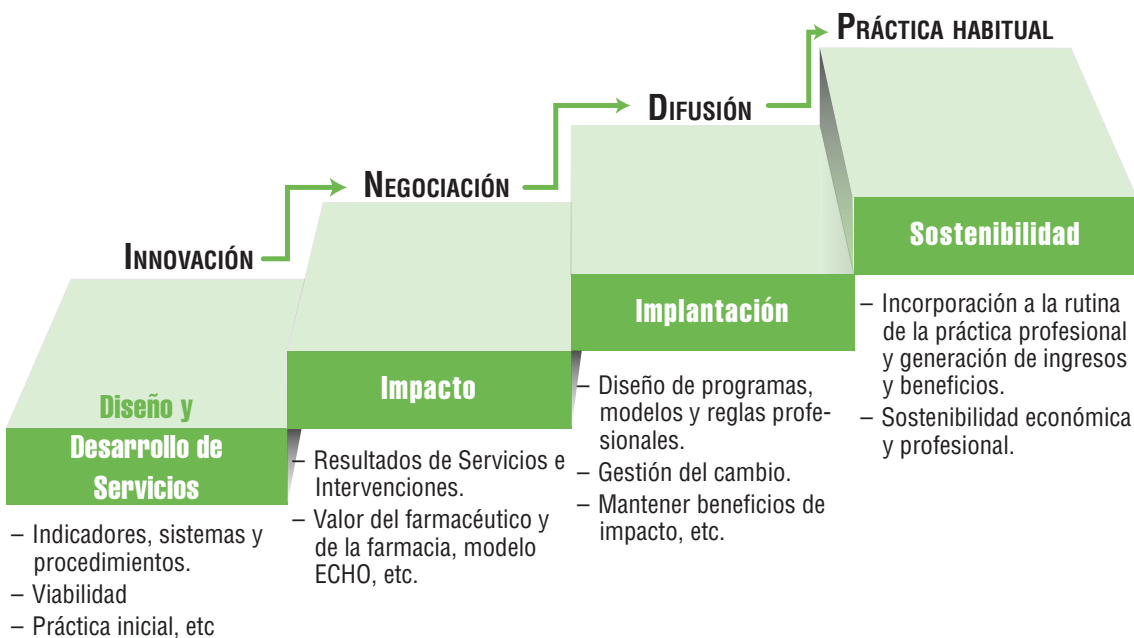
Los SPFA, en general, son intervenciones complejas cuya complejidad tiene que ver tanto con los elementos que los componen, como con un amplio abanico de resultados posibles y su variabilidad en la población: interacciones entre los componentes de la intervención, comportamientos de los prestadores y de los que reciben el SPFA, grupos y niveles de organización, número y variabilidad de los resultados y grado de flexibilidad o individualización de la intervención permitida.^[63]

En el caso específico del SFT se requieren de habilidades y conocimientos específicos tanto en comunicación, con pacientes y otros agentes sanitarios, como en la metodología del Servicio, en la farmacoterapia, en la evaluación y propuesta de intervenciones, entre otros. Y de forma complementaria aquellos que faciliten la capacidad de individualizar los objetivos y resultados a conseguir en cada paciente, ya que no siempre serán los mismos, aunque se preste a una población de un rango de edad concreta. Las recomendaciones del *Medical Research Council* para el desarrollo y evaluación de intervenciones complejas, como la del SFT, implican entre otras, la de llegar a un adecuado entendimiento conceptual de cómo las intervenciones provocan cambios, con el fin de identificar y reforzar las relaciones clave en la cadena de causas que unen la intervención y el resultado de la investigación.^[63] Este punto de vista en el SFT es fundamental, ya que el resultado de las intervenciones del farmacéutico durante la prestación del mismo, dependen de su aceptación o no y del grado de implantación de las intervenciones por parte del destinatario (médico y/o paciente). Además, debido a que los resultados en cada paciente pueden verse influidos por factores de niveles superiores a la intervención que recibe, como por ejemplo la asistencia sanitaria, los tamaños de muestra pueden necesitar ser de mayor volumen para tener en cuenta esta variabilidad extra. Así, entre las recomendaciones, se incluye la utilización de diseños aleatorizados por grupos, en vez de aleatorizar individualmente a cada paciente y la identificación de un amplio abanico de resultados, incluso analizar consecuencias de la investigación no previstas inicialmente. Este último punto ha sido expuesto, también, por Mayo et al., concluyendo que la evaluación de intervenciones complejas no requiere seguir estrictamente un protocolo de investigación, sino que la intervención puede funcionar mejor si se permite su adaptación al medio local.^[129]

Por todo ello, durante muchos años la implantación de SPFA basados en la evidencia ha sido un proceso lento en el que se asumía que, con la difusión pasiva y la diseminación de la información, las innovaciones se podrían incorporar a la rutina de la práctica diaria en la FC. Hoy se sabe que esto no es así, por lo que se ha desarrollado toda una teoría para explicar el complejo proceso de desarrollo de nuevos SPFA [63][71] y el también complejo proceso de implantación de nuevas intervenciones en salud. [71][72][73]

El proceso de desarrollo de un nuevo SPFA, que no es otra cosa que una intervención en salud compleja, debe seguir unos pasos, fases o etapas (Figura 9).

Figura 9 - Fases de planificación e investigación de SPFA





En primer lugar, se debe diseñar o desarrollar el SPFA. Para ello se definen indicadores, sistemas y procedimientos para la futura prestación del mismo; asimismo se analiza su viabilidad y el desarrollo de su pilotaje para profundizar en las necesidades del mismo.

A continuación, es interesante evaluar la eficacia del SPFA en condiciones controladas, lo que se denomina fase de evaluación del impacto del Servicio. En esta fase, se trata de evaluar los resultados en salud en los pacientes que reciben el SPFA, siguiendo el modelo ECHO (de resultados económicos, clínicos y humanísticos), utilizando como comparación grupos de pacientes que reciben la práctica habitual.

Si el SPFA genera resultados en salud positivos se debe tratar de implantar y además, a poder ser, en condiciones menos controladas, es decir, en condiciones de práctica habitual. Este proceso es de una gran complejidad ya que hoy es bien conocida la dificultad de la transferibilidad de los datos obtenidos en la investigación a la práctica diaria. La denominada ciencia de la implantación nos ha enseñado que no es suficiente con tener un buen SPFA que pueda generar buenos resultados.^[130] Hoy sabemos que es necesaria la utilización de un programa holístico de implantación, que mida el progreso en sí mismo, con indicadores de implantación y de resultados en salud, muy útiles para confirmar que los resultados que se obtengan en la práctica habitual coincidan con los que se obtuvieron en la fase de impacto, en condiciones de alto grado de control. Se conoce también que para conseguir que un profesional cambie su modo de comportamiento, que es de lo que se trata con los nuevos SPFA, necesita ayuda por parte de “facilitadores del cambio de práctica” que actúen in situ, en este caso, en la misma farmacia.

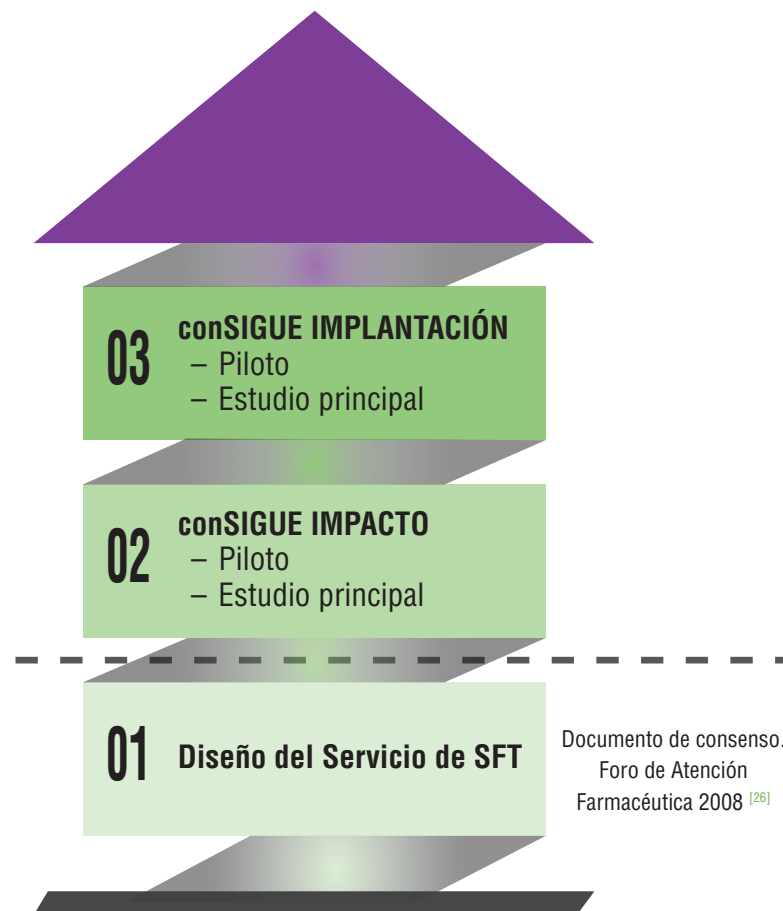
Si se consigue implantar un SPFA, y éste genera resultados en salud a quienes se benefician del mismo, el último paso será tratar de que sea sostenible en el tiempo, una vez que se haya integrado y rutinizado en la práctica cotidiana, en este caso, de las FC.

Entre los SPFA definidos y protocolizados por Foro AF-FC, el de Seguimiento Farmacoterapéutico busca mejorar la farmacoterapia de los pacientes y conseguir unos resultados positivos en salud mediante la prevención, identificación y resolución de aquellos

resultados no esperados, normalmente negativos (RNM), relacionados con el proceso de uso de los medicamentos.^[39] Se trata de un SPFA que puede ofrecer muy buenos resultados en salud y que genera grandes expectativas al colectivo farmacéutico ya que parece una gran herramienta para dar respuesta a una necesidad de la población no cubierta, la morbi-mortalidad relacionada con el uso de los medicamentos.^{[19][24]}

Por todo ello, parecía necesario seguir los pasos descritos con un SPFA tan prometedor. Así, en el entorno del Programa conSIGUE, promovido por el CGCOF con la colaboración científica de la UGR y la colaboración de laboratorios CINFA, se planteó realizar un estudio de impacto y en función de los resultados que se obtuvieran, llevar a cabo un estudio de implantación (Figura 10). En el estudio de impacto se pretendía evaluar, entre otros, los resultados clínicos del Servicio de SFT en la población adulta mayor crónica polimedicada. En el estudio de implantación, se analizó tanto la progresión del proceso de implantación del SPFA, a través de las diferentes etapas por las que debe transcurrir la FC, como diferentes resultados de implantación y de salud. Y posteriormente, poder proceder a su generalización.

Figura 10 - Etapas del Programa conSIGUE



Tras realizar ambos estudios, y a la vista del futuro profesional de la farmacia asistencial, es decir, de la farmacia prestadora de SPFA o servicios cognitivos, que pasa, como ya se ha explicado, por la integración de los mismos en la práctica diaria de la FC, parecía importante realizar una revisión de la literatura en la que se analizara la situación real de la investigación de SPFA desde el punto de vista pragmático, a nivel internacional. Se decidió abordar y analizar Ensayos Pragmáticos Clínicos Aleatorizados, porque, por un lado, los ensayos clínicos siguen siendo el estándar de excelencia en investigación cuando se estudian relaciones de causalidad y por otro, porque, cada vez más, los gestores y las administraciones sanitarias, necesitan datos generados en la vida real, en la práctica en condiciones de trabajo habituales.

4. OBJETIVOS

La parte correspondiente a los objetivos de este trabajo se describe de forma detallada en cada una de las publicaciones incluidas en el capítulo 6 de resultados. A continuación se expone el objetivo principal y los específicos de cada uno de los 3 estudios de investigación que componen esta tesis doctoral.

4.1. OBJETIVO DEL ARTÍCULO 1

Evaluar la eficacia del Servicio de SFT a la población de mayores crónicos polimedica- dos en la Farmacia Comunitaria medida con resultados en salud a nivel clínico.

4.1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ARTÍCULO 1

- Describir la eficacia del Estudio Clínico Aleatorizado por conglomerados (c-ECA) en la prestación del Servicio de SFT a pacientes mayores crónicos polimedica- dos en el número de problemas de salud no controlados.
- Identificar PRM potencialmente relacionados con problemas de salud no controla- dos en relación a las intervenciones farmacéuticas realizadas en la prestación del Servicio de SFT.



4.2. OBJETIVO DEL ARTÍCULO 2

Evaluar un programa para la implantación del Servicio de SFT a la población de mayores crónicos polimedificados en la Farmacia Comunitaria utilizando un diseño de estudio híbrido efectividad-implantación.

4.2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ARTÍCULO 2

- Evaluar los resultados del programa de implantación.
- Comparar los resultados clínicos y humanísticos con los alcanzados previamente en un Estudio Clínico Aleatorizado por conglomerados (c-ECA).

4.3. OBJETIVO DEL ARTÍCULO 3

Realizar una revisión sistemática de la literatura para evaluar la efectividad de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en estudios pragmáticos realizados en la Farmacia Comunitaria con resultados en salud.

4.3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ARTÍCULO 3

- Identificar y analizar estudios pragmáticos que miden la efectividad de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en el entorno de la Farmacia Comunitaria en una revisión sistemática de la literatura científica.
- Clasificar y evaluar el grado de pragmatismo de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales identificados.
- Evaluar la calidad metodológica de los artículos identificados en la revisión sistemática de la bibliografía.

5. MATERIAL Y MÉTODO

La parte correspondiente al método de este trabajo se describe de forma detallada en cada una de las publicaciones incluidas en el capítulo 6 de resultados. A continuación, se expone un resumen del método utilizado en cada uno de los tres estudios de investigación que componen esta tesis doctoral.

5.1. ARTÍCULO 1

Diseño:

El diseño del estudio fue testado previamente en el piloto llevado a cabo durante tres meses en farmacias del Colegio Oficial de Farmacéuticos (COF) de Cádiz. Se trata de un c-ECA multicéntrico longitudinal (con 6 puntos en el tiempo). La asignación de farmacias en el grupo intervención (GI -prestación del SFT) o grupo comparación (GC-práctica habitual) se hizo de forma aleatoria mediante un programa informático. Este proceso fue realizado por un investigador independiente. Se utilizó la declaración CONSORT para mejorar la notificación de ensayos controlados aleatorizados y minimizar el riesgo de aparición de sesgos.



Pacientes y ámbito de estudio

Tras el pilotaje, se llevó a cabo el estudio principal durante ocho meses en 178 Farmacias Comunitarias de 4 COFs (Gipuzkoa, Granada, Las Palmas de Gran Canaria y Santa Cruz de Tenerife). Los COF implicados ofrecieron la participación en el estudio a todos los farmacéuticos comunitarios, pudiéndose inscribir voluntariamente en el mismo tras la firma de un compromiso de participación.

Los pacientes fueron reclutados en las FC participantes mediante muestreo por conveniencia, de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes con 65 años o más.
2. Pacientes polimedicados (en tratamiento con 5 o más medicamentos durante, al menos, 6 meses de forma continuada).
3. Pacientes que firman el consentimiento informado.

Tamaño de muestra

El tamaño de la muestra se calculó para detectar una reducción hipotética del 10% en la proporción de problemas de salud no controlados en el GI en comparación con el GC, considerando un error alfa de 0.05 con 80% de potencia en un contraste bilateral de dos vías. Según este cálculo, se requerirían 393 pacientes en cada grupo. Aplicando los criterios estándar para los ensayos aleatorios grupales, este tamaño de muestra inicial se multiplicó por un efecto de diseño (ED) de 1.1854 para tener en cuenta el efecto de agrupamiento de la aleatorización a nivel de FC. El efecto del diseño se calculó de la siguiente manera: $ED = 1 + (nc-1) * CCI$. El Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI) en el presente trabajo (0.0206) se calculó a partir del estudio piloto y se supuso que el tamaño medio del grupo era de 10 pacientes. Se aplicó un incremento del 12% para evitar la posibilidad de tamaños desiguales de conglomerados. Además, se estimó una pérdida potencial en el seguimiento del 20%. Por lo tanto, se requirió de un mínimo de 1.230 pacientes.

Intervención

Las farmacias del GI prestaron SFT durante 6 meses utilizando el procedimiento del Servicio. Los farmacéuticos del GI recibieron capacitación antes de comenzar el estudio, durante 5 días, tanto para la recogida de datos como para la prestación del Servicio de SFT. Durante la prestación del Servicio, recibieron apoyo ad hoc, en la Farmacia Comunitaria, con visitas mensuales, así como contacto telefónico y por correo electrónico semanal, por parte de un facilitador, el Formador Colegial, denominado FoCo.

Los farmacéuticos del GC asistieron a un curso sobre recogida de datos y no recibieron formación sobre el Servicio de SFT.

Variables del estudio

Evaluación del control de los problemas de salud: el paciente proporcionó la documentación de su historia clínica, incluidas enfermedades, problemas de salud y medicamentos. El número de PS no controlados, clasificados de acuerdo a la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP), se evaluó en función de la consecución, o no, de los objetivos terapéuticos deseados para cada paciente. El farmacéutico utilizó una combinación de tres criterios de evaluación diferentes, dependiendo de la naturaleza del PS:

1. Valor deseado en los parámetros clínicos de control.
2. Mejora o resolución de signos o síntomas.
3. Logro de la prevención deseada mediante la adherencia del paciente al tratamiento.

Se recopilaron varias covariables: edad, sexo, nivel de educación, estado civil, número de PS y número de medicamentos en cada período de estudio. Los PRMs identificados por el farmacéutico se registraron de acuerdo con el listado de Foro AF.



Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó con PASW Versión 18.0. Los valores de P inferiores a 0,05 ($P < 0,05$) se interpretaron como estadísticamente significativos. Los datos agrupados se analizaron mediante un modelo multinivel que incluía medidas repetidas en 6 puntos diferentes y explicaba el efecto de agrupación de la aleatorización a nivel de FC. El modelo inicial de efectos aleatorios multinivel para el resultado incluyó los cuatro niveles anidados (provincia, FC, farmacéutico y paciente) y el efecto aleatorio para el punto de recogida de datos con una estructura de covarianza independiente. Hubo otras variables independientes de pacientes recogidas a lo largo de 6 puntos en el tiempo que se incluyeron en el modelo lineal de efectos aleatorios multinivel para tener en cuenta otros factores que podrían explicar el cambio del resultado en el tiempo y su variabilidad en un momento dado, utilizando un enfoque escalonado. Para estimar el resultado en cada periodo del estudio, se incluyó la interacción del periodo y el grupo del estudio (GI / GC). Para mostrar el número de problemas de salud no controlados (por grupo) en cada punto temporal, se estimaron medias marginales para analizar si hubo cambios en el resultado a lo largo del tiempo y si estos cambios fueron diferentes en los grupos de estudio teniendo en cuenta otros factores.

5.2. ARTÍCULO 2

Diseño

Se utilizó un diseño híbrido de efectividad-implantación. El estudio del programa de implantación se llevó a cabo durante 12 meses.

Pacientes y ámbito de estudio

Tras un pilotaje en el COF de Navarra, se trabajó la implantación del Servicio en farmacias comunitarias de once COFs (A Coruña, Albacete, Ciudad Real, Córdoba, Gipuzkoa, Granada, Guadalajara, Huelva, Las Palmas, Santa Cruz de Tenerife y Valencia). Se ofreció a los titulares de Farmacias Comunitarias participar en el estudio y se seleccionaron aleatoriamente un máximo de catorce farmacias por COF, de acuerdo con los siguientes criterios:

1. Farmacia con pacientes de 65 años o más y que usaban cinco o más medicamentos crónicos, y
2. Titular de la Farmacia Comunitaria dispuesto a participar en la formación inicial y a implantar el Servicio de SFT.

Los farmacéuticos comunitarios participantes ofrecieron a los pacientes que cumplían con los criterios de selección, la participación en el estudio.

Tamaño de la muestra

Era necesario contar al menos con 110 farmacias comunitarias, pertenecientes a los 11 COF.



Intervención

La intervención consistió en aplicar el programa de implantación del Servicio de SFT tal y como se había propuesto. Se definieron una serie de intervenciones para implantar el Servicio:

1. Involucrar a los titulares con el modelo de implantación.
2. Capacitar a los farmacéuticos prestadores (estudio de casos clínicos, el procedimiento del SFT, habilidades de comunicación y métodos para la recogida de datos).
3. Contratar/disponer en el COF implicado a facilitadores del cambio de práctica, los FoCo.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Evaluación del proceso y resultados de implantación: Se utilizó el modelo de Moullin para evaluar el progreso de la implantación.^[35] Los resultados de la implantación que se midieron fueron:

1. Progreso de la implantación (etapas o fases y alcance).
2. Fidelidad e integración (cuestionarios validados).

El cuestionario de fidelidad e integración debía ser cumplimentado por cada farmacéutico prestador del SFT.

Evaluación de los resultados del Servicio de SFT: Se midieron resultados clínicos y humanísticos de forma similar a los de la fase de impacto. Se analizaron los registros de la historia farmacoterapéutica elaborados por el farmacéutico durante la prestación del Servicio.

Las variables evaluadas fueron:

1. El número de medicamentos del paciente,
2. El número de problemas de salud no controlados,
3. El número de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios y
4. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

Para la calidad de vida percibida relacionada con la salud, se utilizaron la Escala Europea de Calidad de Vida (EuroQoL - 5D - 3L) y la Escala Visual Analógica (EVA). Los resultados de cada paciente se evaluaron para determinar si la enfermedad crónica subyacente estaba controlada o no. El número de visitas a urgencias y los ingresos hospitalarios se recogieron en la entrevista con el paciente durante los seis meses anteriores a la recepción del Servicio y en dos momentos durante el mismo (a los 6 y 12 meses).

Análisis estadístico

Para describir las variables cuantitativas se utilizaron desviaciones medias y estándar. Se utilizó la prueba T de Student para probar las variables independientes. Para describir los datos cualitativos se utilizaron medidas de frecuencia (porcentajes). Se utilizaron las pruebas de Chi cuadrado y Fisher para analizar la relación entre variables categóricas.



5.3. ARTÍCULO 3

Diseño

Revisión sistemática de Ensayos Clínicos Aleatorizados Pragmáticos que evalúan la efectividad de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria, utilizando indicadores de resultados en salud.

Búsqueda y Selección de artículos

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, SCIELO y en la Biblioteca Cochrane de acuerdo a las recomendaciones de la guía PRISMA. Para la búsqueda bibliográfica en MEDLINE/ PubMed, se utilizaron los siguientes términos Mesh y palabras clave: "Outcome Assessment (Health Care)"[Mesh] OR (pragmatic[All Fields] OR (naturalistic[All Fields])) OR ("Comparative Effectiveness Research"[Mesh] OR "Pragmatic Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Pragmatic Clinical Trial" [Publication Type])) AND ("pharmaceutical care"[tiab] OR "medication review"[tiab] OR "Community Pharmacy Services"[Mesh] OR "Drug Utilization Review"[Mesh] OR "Medication Therapy Management"[Mesh] OR "clinical pharmacy service"[All Fields] OR "pharmacists"[MeSH Terms]). El límite temporal de la búsqueda fue de 10 años. Adicionalmente se realizó una búsqueda manual en la bibliografía de los artículos seleccionados de MEDLINE.

Las publicaciones fueron incluidas en la revisión si:

1. La intervención podría definirse como un PPS según la definición de Moullin
2. La intervención se realiza en el ámbito de la Farmacia Comunitaria
3. El estudio era original, no se trataba de un piloto
4. El estudio presentaba resultados cuantitativos en al menos un indicador de resultado de salud (modelo ECHO)

5. El diseño se consideró como un P- ECA, si cumplía al menos con 3 de los 4 atributos clave siguientes:
 - a. analiza la efectividad de una intervención,
 - b. con una participación de más de 200 pacientes en cada brazo del estudio,
 - c. prestado dentro de la práctica habitual,
 - d. utiliza amplios criterios de selección de pacientes.

Solo se incluyeron artículos en inglés y español.

Recogida de datos

El proceso de selección fue realizado por tres de los autores (MAG, LSB y RVD). Dos investigadores independientes (RVD, MAG) revisaron la literatura y los desacuerdos se resolvieron con un tercer revisor (LSB). Los registros duplicados se eliminaron mediante Endnote ©. Los resúmenes se examinaron y excluyeron si no cumplían con los criterios de inclusión. Los artículos que presentaban información insuficiente en el resumen fueron evaluados utilizando el texto completo. La ficha de recogida de información fue pilotada en una muestra de tres artículos e incluyó:

1. Grado de pragmatismo de los estudios (validez externa), medida mediante la herramienta validada PRECIS-2 que consta de 9 dominios que se puntúan con valores desde 1 (muy explicativo) a 5 (muy pragmático).
2. Validez interna. Se analizó siguiendo las orientaciones del Centro de Revisiones y Difusión para realizar revisiones en la atención de la salud, seleccionando los siguientes aspectos metodológicos para evaluar la calidad de los artículos; medidas de variabilidad de los principales indicadores de resultado, comparabilidad en los valores basales, riesgo de contaminación entre grupos y cegamiento de la evaluación de resultados.
3. Descripción de las características generales de los artículos incluidos: tipo de SPFA categorizados según el modelo jerárquico de Benrimoj et al, autor, país, año de



publicación, número de pacientes, duración, objetivos, diseño / método, criterios de inclusión / exclusión de pacientes e indicadores de resultados en salud.

4. Descripción de los componentes del SPFA y resumen de los resultados clínicos, económicos o humanísticos.

6. RESULTADOS

Los resultados de la presente tesis doctoral, así como la discusión de los mismos, se presentan estructurados en tres publicaciones científicas.

Artículo 1- Varas-Doval R, Gastelurrutia MA, Benrimoj SI, Garcia-Cardenas MV, Saéz-Benito L, Martinez-Martínez F. The clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial. Publicado en *Pharm Pract (Granada)*. 2020 Oct-Dec;18(4):2133. doi: 10.18549/PharmPract.2020.4.2133

Artículo 2- Raquel Varas-Doval, Maria J. Zarzuelo, Victoria Garcia-Cardenas, Miguel A. Gastelurrutia, Beatriz Perez-Escamilla, Shalom I. Benrimoj, Fernando Martinez-Martinez. Evaluating an implementation program for medication review with follow up in community pharmacy using a hybrid-effectiveness study design: translating evidence into practice. Publicado en *BMJ Open* 2020;0:e036669. doi:10.1136/bmjopen-2019-036669

Artículo 3- Varas-Doval R, Saéz-Benito L, Gastelurrutia MA, Benrimoj SI, Garcia-Cardenas V, Martinez-Martínez F, Systematic review of pragmatic randomised control trials assessing the effectiveness of professional pharmacy services in community pharmacies. Publicado en *BMC Health Serv Res*. 2021 Feb 17;21(1):156. doi: 10.1186/s12913-021-06150-8



Artículo 1- Varas-Doval R, Gastelurrutia MA, Benrimoj SI, Garcia-Cardenas MV, Saéz-Benito L, Martinez-Martínez F. The clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial. Publicado en *Pharm Pract (Granada) Oct-Dec 2020*; 18(4):2133. doi: 10.18549/PharmPract.2020.4.2133.

Varas-Doval R, Gastelurrutia MA, Benrimoj SI, García-Cárdenas V, Sáez-Benito L, Martínez-Martínez F. Clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial. *Pharmacy Practice* 2020 Oct-Dec;18(4):2133.

<https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.4.2133>

Original Research

Clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial

Raquel VARAS-DOVAL , Miguel A. GASTELURRUTIA , Shalom I. BENRIMOJ ,
Victoria GARCÍA-CÁRDENAS , Loreto SÁEZ-BENITO , Fernando MARTÍNEZ-MARTÍNEZ .

Received (first version): 18-Aug-2020

Accepted: 10-Oct-2020

Published online: 21-Oct-2020

Abstract

Background: Medication review with follow-up (MRF) is a service where community pharmacists undertake a medication review with monthly follow-up to provide continuing care. The ConSIGUE Program assessed the impact and implementation of MRF for aged polypharmacy patients in Spanish Community Pharmacies. The present paper reports on the clinical impact evaluation phase of ConSIGUE.

Objective: The main objective of the study was to measure the effect of MRF on the primary outcome of the number of uncontrolled health problems. Secondary objectives were to analyze the drug-related problems (DRPs) identified as potential causes of ineffective or unsafe medications and the pharmacists' interventions implemented during MRF provision.

Methods: An open-label multi-centered cluster randomized study with comparison group (CG) was carried out in community pharmacies from 4 provinces in Spain during 6 months. The main inclusion criteria were patients over 64 years old, using 5 or more medicines. The intervention group (IG) received the MRF service (advanced medication review-type 3 MR) whereas patients in the CG received usual care.

Results: 178 pharmacies recruited 1403 patients (IG= 688 patients; CG= 715 patients). During the 6 months of the study 72 patients were lost to follow up. The adjusted multi-level random effects models showed a significant reduction in the number of uncontrolled health problems over the periods in the IG (-0.72, 95% CI: -0.80, -0.65) and no change in the CG (-0.03, 95%CI: -0.10, 0.04). Main DRPs identified as potential causes of failures of uncontrolled health problems' treatment were undertreated condition (559 DRPs; 35.81%), lack of treatment adherence (261 DRP; 16.67%) and risk of adverse effects (207 DRPs; 13.53%). Interventions performed by pharmacist to solve DRP mainly included the addition (246 interventions; 14.67%) and change (330 interventions; 19.68%) of a medicine and educational interventions on medicine adherence (231 interventions; 13.78%) and non-pharmacological interventions (369 interventions; 22.01%).

Conclusions: This study provides evidence of the impact of community pharmacist on clinical outcomes for aged patients. It suggests that the provision of an MRF in collaboration with general medical practitioners and patients contributes to the improvement of aged polypharmacy patients' health status and reduces their problems related with the use of medicines.

Keywords

Medication Therapy Management; Community Pharmacy Services; Pharmacies; Pharmacists; Polypharmacy; Treatment Adherence and Compliance; Randomized Controlled Trials as Topic; Spain

INTRODUCTION

A high percentage of over 64-year-old patients have comorbidities and have multiple medications prescribed.^{1,2} The ageing process involves both psychosocial and

physiological changes that can have an influence on clinical outcomes.³ This population is reported to have a high prevalence of medicines' overuse, administration errors and poor medication adherence.⁴ Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics and inter-individual variability in drug response increase the probability of interactions, contraindications and adverse effects.⁵ Aged patients are at a high risk of not achieving their pharmacotherapy goals and consequently, of presenting uncontrolled health problems despite being prescribed a high number of medications.⁶

There is obvious need for systematic approaches to be adopted by health professionals to optimize medicines' use and clinical outcomes in aged polypharmacy patients. The World Health Organization recommends implementing pharmacy services to monitor and individualize pharmacotherapy.⁷ A professional pharmacy service (PPS) is "a set of actions undertaken in or organized by a pharmacy, delivered by a pharmacist or other health practitioner, who applies their specialized health knowledge personally or via an intermediary, with a patient/client, population or other health professional, to optimize the process of care, with the aim to improve

Raquel VARAS-DOVAL. M.Pharm, BPharm, Pharmaceutical Services, Department of Innovation and Education, Spanish General Council of Official Pharmacists Associations. Madrid (Spain). raquelvaras@redfarma.org
Miguel Angel GASTELURRUTIA. PhD, MSc, BPharm. Pharmaceutical Research Group of the University of Granada, Faculty of Pharmacy, University of Granada. Granada (Spain). shalom.benrimoj@gmail.com
Shalom (Charlie) Isaac BENRIMOJ. PhD, BPharm (hons). Pharmaceutical Research Group of the University of Granada, Faculty of Pharmacy, University of Granada. Granada (Spain). shalom.benrimoj@gmail.com
Victoria GARCÍA-CÁRDENAS. PhD, MPharm, BPharm. Senior Lecturer, Graduate School of Health, Discipline of Pharmacy University of Technology Sydney. Sydney, NSW (Australia). victoria.garciacardenas@uts.edu.au
Loreto SÁEZ-BENITO. PhD, MPharm. Teaching and Research Academic Staff, Faculty of Health Sciences, San Jorge University, Zaragoza (Spain). lsaezbenito@usjes
Fernando MARTÍNEZ-MARTÍNEZ. PhD, BPharm. Professor, Pharmaceutical Research Group of the University of Granada, Faculty of Pharmacy, University of Granada. Granada (Spain). fernartin@ugr.es





Varas-Doval R, Gastelurrutia MA, Benrimoj SI, García-Cárdenas V, Sáez-Benito L, Martínez-Martínez F. Clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial. *Pharmacy Practice* 2020 Oct-Dec;18(4):2133.

<https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.4.2133>

health outcomes and the value of healthcare".⁸ There are a wide range of professional pharmacy services, from the simple provision of medicines information to more clinically complex such as medication review, disease state management and prescribing.⁹ A Medication Review with Follow up (MRF) is a professional service where community pharmacists collaborate with other members of the health care team and the patient to prevent and solve drug related problems (DRP) for the improvement of clinical outcomes.¹⁰ MRF healthcare plans include tailored interventions and a monitoring process to improve the level of control of health problems. The important philosophical and operational difference to the usual type 3 or advanced medication review is that although not having access to medical records MRF has a protocol that includes a follow up over a period of time and is focused on clinical outcomes particularly control of the disease.¹¹

There is a continuing controversy around the effectiveness of PPS including medication reviews. Two recent overviews of the scientific literature found high and moderate strength of evidence for the positive effect of certain PPS on reducing the number and improving the appropriateness of medicines, but limited evidence on clinical outcome indicators.^{12,13} The authors concluded that, since PPS are complex interventions, there was a need of carrying out studies with high internal validity that measure their short-term impact by means of surrogate clinical outcome variables, such as the control of health problems.¹² On the other hand, studies with high external validity are also required to ensure positive outcomes in the later stage of service implementation in real practice. The Medical Research Council guidelines for the development and evaluation of complex interventions, recommends the use of cluster randomized designs, with both process and outcome assessment, to achieve not only effective but also reproducible services and interventions.¹⁴

A national program was launched in Spain, called conSIGUE, to measure the clinical, economic and humanistic effectiveness of the MRF service on aged polypharmacy patients. This paper presents the results associated with the clinical impact of the service.

The objectives were (1) to describe the effectiveness of MRF provision for aged polypharmacy patients on the number of uncontrolled health problems, (2) to identify DRPs potentially related to uncontrolled health problems along with pharmacists' interventions carried out during MRF provision.

METHODS

Design and setting

An open-label multi-centered cluster randomized controlled study was carried out in 178 volunteer community pharmacies from 4 provinces in Spain selected by the General Council of Spanish Pharmacist (Gipuzkoa, Granada, Las Palmas and Santa Cruz de Tenerife) during eight months (May 2012-Jan 2013). Pharmacies in the intervention group (IG) provided the MRF service whereas comparison group (CG) pharmacies provided usual care and received no support on the provision of MRF. The Consort

statement to improve reporting of cluster randomized controlled trials and minimize the risk of bias was applied.¹⁵

Patients

Design of this study was previously tested in a one-month pilot study carried out in one Spanish province (Cádiz). Sample size was calculated based on the pilot data to detect a hypothesized reduction of 10% in the proportion of uncontrolled health problems in the IG compared to the CG, considering an alpha error of 0.05 with 80% power in a two-way bilateral contrast. According to this calculation, 393 patients in each group would be required. Applying the standard criteria for cluster randomized trials, this initial sample size was multiplied by a design effect (DE) of 1.1854 to have into account the clustering effect of randomization at pharmacy level. The DE was calculated as follows:

$$DE = 1 + (nc - 1) * ICC$$

The ICC in the present work (0.0206) was calculated from the pilot study, and the mean cluster size was assumed to be 10 patients.¹⁶ A 12% inflation was applied to prevent the possibility of unequal cluster sizes.¹⁷ In addition, a potential loss at follow-up of 20% was estimated. Therefore, a minimum of 1,230 aged polypharmacy patients were required. Local pharmacist associations offered all pharmacies within their area the voluntary participation on the program and those pharmacies that accepted were randomized into intervention and control group. Within each pharmacy, patients were selected by convenience sampling to facilitate the access to patients and their physicians, according to the following criteria: patients over 64 years old, using five or more medicines for a period longer than six months and giving their informed consent to participate in the study.

Intervention

Pharmacies in the intervention group (IG) provided MRF during 6 months using the Dader method.^{10,11} The Dader method for MRF includes three stages: (1) Analysis of patients' medication therapy: face to face patients' interview to obtain information on their health problems and medicines, assessment of the pharmacotherapy to identify uncontrolled health problems as well as DRPs potentially related to pharmacotherapy failures. (2) Care plan: Interventions directed to the physician or to the patient to prevent or solve drug related problems and improve the level of control of health problems. Pharmacists-physician communication was agreed with the patient and it could have been both oral (by phone or face-to-face) and written (a letter given to patients). (3) Follow up: Visits with the patient on a monthly basis for the assessment of interventions' results and continuance with patients' care plan. Further details of the intervention elements are provided in TiDier Checklist (available at the Online appendix).¹⁸ Pharmacists within the IG were trained both for data collection and for MRF provision. Before the beginning of the study, they received a 5-day off-site training program on service provision, pharmacotherapy issues in treating patients, disease state management, evidence-based practice, communication with the patient and with other health professionals, data collection and clinical cases. During service provision, they received on-



Varas-Doval R, Gastelurrutia MA, Benrimoj SI, García-Cárdenas V, Sáez-Benito L, Martínez-Martínez F. Clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial. *Pharmacy Practice* 2020 Oct-Dec;18(4):2133.

<https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.4.2133>

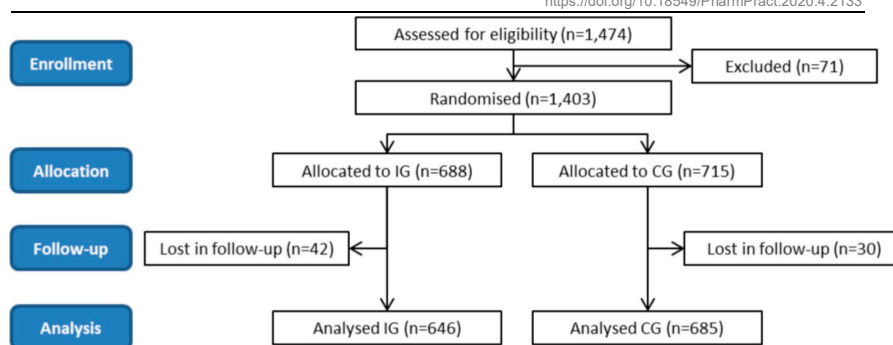


Figure 1. Flow diagram of patients
IG: intervention group; CG: comparison group

site support by a practice change facilitator (monthly visits as well as weekly telephone and email contact). Pharmacists within the CG attended a course on data collection and did not receive any information on MRF service.

Study outcomes

Assessment of control of health problems: Documentation on clinical history, including disease and medication history, were provided by the patient. The number of uncontrolled health problems, classified by means of International Classification of Primary Care, was assessed based on the achievement or not of the desired therapeutic outcomes for each individual patient, in 6 different points in time (on monthly basis).¹⁹ A combination of three different assessment criteria were used by the pharmacist, depending on the nature of the health problem, under the supervision of the facilitator of practice change: (1) achievement of desired values of the clinical parameters of control based on clinical guidelines recommendations, (2) improvement or resolution of signs or symptoms based on clinical information provided by the patient (3) achievement of the desired prevention by means of the patients' self-reported adherence to the treatment. Several covariables were collected: age, gender, education level, civil status, number of health problems, and the number of medicines at each study period. DRP identified by the pharmacist were recorded according to Foro agreement (a Spanish national committee of professional and university representative).¹⁰

Statistical analysis

Data analysis was performed using PASW v-18.0. P-values less than 0.05 ($p < 0.05$) were interpreted as statistically significant. Clustered data were analyzed using a multilevel model that included repeated measures in 6 different points and accounted for the clustering effect of the randomization at the pharmacy level.¹⁵ The initial multi-level random effects model for the outcome included all four nested levels (province, pharmacy, pharmacist and patient) and random effect for data collection point with an independent covariance structure. There were other

independent variables collected on patients at 6 time-points that were included in the multi-level random effects linear model to account for other factors that might explain the change in the outcome over time and its variability at any given time, using a stepped approach. An interaction term of intervention/comparison group and time-point was included to estimate the outcome at each time-point. To show the number of uncontrolled health problems (by study group) at each time-point, marginal means were estimated to explore if there were changes in the outcome over time and if these changes were different in the study groups accounting for other factors.

Ethical considerations

The study was approved by 'Virgen de las Nieves Hospital Clinical Research Ethics Committee'. Patients gave informed consent to participate in the study and for publication.

RESULTS

178 pharmacies (250 pharmacists) initially recruited 1,403 patients (IG=688 patients and CG=715 patients). Mean number of patients/pharmacies were 7.88 (SD=2.40). A total of 1,331 patients (94.9%) completed the study; 72 patients were lost to follow up and excluded from the analysis (Figure 1).

Socio-demographic characteristics of patients and baseline data are described in Table 1. Study groups presented statistically significant differences for the level of education, mean number of medicines, health problems and uncontrolled health problems. At baseline, a mean number of 4.65 (SD=1.66) conditions per patient were assessed by community pharmacists as controlled or uncontrolled using the mentioned assessment criteria and a mean number of 7.74 (SD=2.50) medicines per patient were studied by pharmacists in the IG to identify DRPs. Patients in the IG presented a significantly higher number of conditions (4.35 vs 4.96: $p=0.001$), uncontrolled health problems (1.46 vs 0.73: $p < 0.001$) and medicines (7.39 vs 7.74: $p=0.009$) compared to patients in the CG.

Varas-Doval R, Gastelurrutia MA, Benrimoj SI, García-Cárdenas V, Sáez-Benito L, Martínez-Martínez F. Clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial. *Pharmacy Practice* 2020 Oct-Dec;18(4):2133. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.4.2133>

Table 1. Baseline patient characteristics

Characteristic	valid (n=1403)	Summary Statistic		p-value
		Control Group (n=715)	Intervention Group (n=688)	
Age; mean (SD)	1403	74.92 (6.59)	75.34 (6.46)	0.243
Gender: Female; n (%)	1396	441 (61.7)	409 (60.1)	0.535
Partner Status: with partner; n (%)	1242	384 (59.3)	355 (59.8)	0.856
Education; n (%)	1174			0.004
No formal education		116 (18.7)	149 (27)	
Completed primary education		313 (50.3)	239 (43.3)	
Completed secondary education		135 (21.7)	106 (19.2)	
Completed university education		58 (9.3)	58 (10.5)	
Number of medicines; mean (SD)	1403	7.39 (2.37)	7.74 (2.50)	0.009
Number of health problems	1403	4.35 (1.49)	4.96 (1.76)	<0.001
Number of uncontrolled health problems; median (IQR)	1403	0.73 (0.66-0.8)	1.46 (1.36-1.56)	<0.001

Effect of MRF on the number of uncontrolled health problems

Over the 6 months of the study, there was a statistically significant reduction in the number of uncontrolled health problems in the IG (-0.81, 95%CI: -0.89, -0.73) while there was no significant change in the CG (-0.05, 95%CI: -0.1, 0.0002).

Figure 2 shows the prevalence of each type of uncontrolled health problems (International Classification of Primary Care) at baseline.¹⁹ The most frequent uncontrolled health conditions identified by pharmacists were, psychological problems (17.08% in the IG and 27.19% in the CG), musculoskeletal problems (16.09% in the IG and 14.83% in the CG) and general and unspecified conditions (10.33% in the IG and 16.92% in the CG). There were no statistically significant differences among the groups before the interventions for any of the categories of health problems, except for cardiovascular (p=0.007) and endocrine (p=0.001) conditions which were more prevalent in the IG.

On accounting for the nested data collection in the multi-level random effects model (Table 2), the patients in the IG

had statistically significantly more uncontrolled health problems (mean difference 0.66, 95%CI: 0.51, 0.82) than the CG at baseline, which remained on adjustment for other factors (gender, partner status, education, number of patient drugs, quality of life). Marginal mean effects calculated by means of this model show the change in the difference in number of uncontrolled health problems between the two groups over the periods (Table 3). In the unadjusted model, there is no significant difference in the number of uncontrolled health problems between IC and CG by the end of the timeframe (mean difference at 6th month -0.06, 95%CI: -0.20, 0.09). There is a significant mean reduction over the 6 months in the IG of -0.76 health problems (95%CI: -0.83, -0.69) compared to a non-significant reduction over the 6 months in the CG (-0.04, 95%CI: -0.10, 0.03). This change was also obtained in the multilevel analysis performed to control for baseline differences between groups, age, gender, partner status, education, number of patient's drugs, quality of life measured by validated tool EuroQoL, as well as the number of emergency room visits and hospital admissions in the prior 6 months (Table 2). On accounting for these factors, a

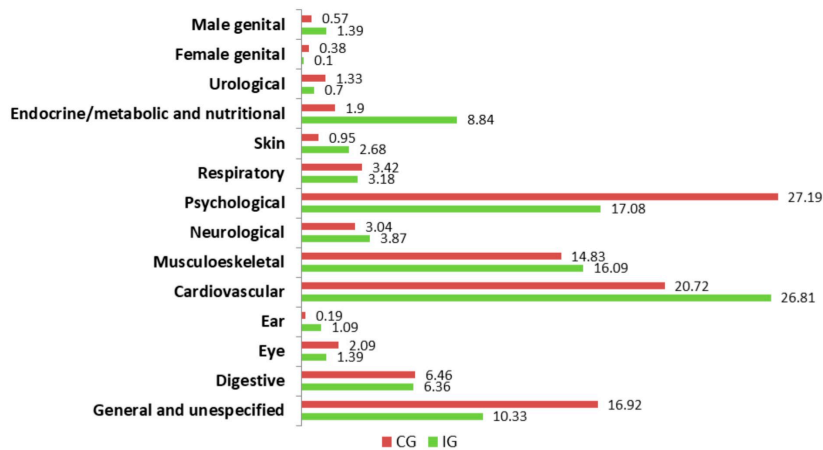


Figure 2. Type of baseline uncontrolled health problems in the IG and CG



Varas-Doval R, Gastellurruia MA, Benrimoj SJ, García-Cárdenas V, Sáez-Benito L, Martínez-Martínez F. Clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial. *Pharmacy Practice* 2020 Oct-Dec;18(4):2133.

<https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.4.2133>

Variable; mean (95%CI)	Number of uncontrolled health problems	
	Univariate	Multivariable
Intervention vs Control group		
Difference between intervention and control groups at baseline	0.66 (0.51,0.82)	0.66 (0.5,0.81)
Age		
Change per 10-year increase of age of patient at any given time-point	-0.03 (-0.09,0.04)	-
Gender		
Difference in Men compared to Women at any given time-point	-0.36 (-0.45,-0.28)	-0.24 (-0.34,-0.14)
Partner status		
Difference in those Without Partner compared to With Partner at any time-point	0.11 (0.01,0.2)	-0.02 (-0.12,0.08)
Education		
Difference in those with Primary Studies compared to No studies at any time-point	-0.09 (-0.22,0.05)	-0.01 (-0.14,0.11)
Difference in those with Secondary Studies compared to No studies at any time-point	-0.28 (-0.45,-0.12)	-0.09 (-0.24,0.07)
Difference in those with University Studies compared to No studies at any time-point	-0.42 (-0.62,-0.23)	-0.18 (-0.37,0.01)
Number of patient's drugs		
Change per increase of number of drugs at any given time-point	0.11 (0.095,0.124)	0.09 (0.08,0.11)
EQ5D Index Value		
Change per increase of 0.1 in EQ5D Index Value at any given time-point	-0.06 (-0.067,-0.052)	-0.04 (-0.05,-0.03)
EQ5D VAS Scale		
Change per increase of 10 in EQ5D VAS scale at any given time-point	-0.07 (-0.08,-0.06)	-0.03 (-0.05,-0.02)
Number of ER visits in the six months prior to baseline		
Change per increase in ER visit in 6 months prior to baseline, at any given time-point	0.01 (-0.02,0.05)	-0.02 (-0.06,0.01)
Number of hospital admissions in the six months prior to baseline		
Change per increase in Hospital Admissions in 6 months prior to baseline, at any given time-point	-0.05 (-0.17,0.06)	-0.08 (-0.21,0.06)

significant reduction over the period in the IG (-0.72, 95%CI: -0.80, -0.65) no change in the CG (-0.03, 95%CI: -0.10, 0.04) and a mean difference between groups at 6th month of -0.04, (95% CI: -0.19, 0.11) were obtained.

DRPs and pharmacists' interventions performed during the provision of MRF

During the six months of the study, pharmacists providing the MRF identified a total of 1,561 DRPs which were considered as potential causes of ineffective or unsafe medications of a total of 1,529 uncontrolled health problems' treatment (Table 4). The most prevalent DRPs identified were, undertreated condition (559 DRPs; 35.81%), lack of treatment adherence (261 DRP; 16.7%) and risk of adverse effects (207 DRPs; 13.26%).

Pharmacists performed a total of 1,676 interventions in an attempt to solve the problems related to the use of medicines, a mean of 1.1 interventions per DRP (Table 5). The most frequent were the suggestion of adding a medicine (246 interventions; 14.67%) and medication substitution (330 interventions; 19.68%), as well as educational interventions on medicine adherence (231 interventions; 13.78%) and non-pharmacological advices (369 interventions; 22.01%). Pharmacists interventions were directed to the patient (790 interventions; 47.13%), to

the physician (750 interventions; 44.73%), and both the patient and the physician (136 interventions; 8.12%) and they were accepted in 58.1% of the cases (974 interventions).

DISCUSSION

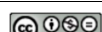
This study reports important evidence that may clarify some key aspects around the existing controversy on the effectiveness of MRF in aged polypharmacy patients' clinical outcomes.^{12,13} To our knowledge, this is the first study using the control of health problems as a surrogate outcome indicator of PPS's impact in the aged population. Its methodology combines several essential recommendations for the assessment of complex interventions.¹⁴ The detailed description of the intervention (TIDieR checklist) as well as the use of process indicators (DRPs) provides a reproducible intervention for other researchers and may contribute to a better understanding of the intervention. The use of a cluster-randomized controlled design allowed us to avoid contamination bias whereas the presence of a facilitator of practice change providing on-site support to pharmacists increased the quality of data collection, the fidelity of the intervention and decreased the assessment bias typical of non-blinded trials.

Table 3. Number of uncontrolled health problems over time and difference between Intervention and Control Groups: Marginal Means predicted from multilevel mixed-effects linear regression models*

Time period	Univariate model			Multivariable model		
	Mean (95% CI) number of uncontrolled health problems		Mean difference (95%CI) between IG and CG	Mean (95%CI) number of uncontrolled health problems		Mean difference (95% CI) between IG and CG
	Intervention	Control		Intervention	Control	
Month 1	1.42 (1.16,1.68)	0.75 (0.49,1.01)	0.66 (0.51,0.82)	1.38 (1.15,1.6)	0.72 (0.5,0.94)	0.66 (0.5,0.81)
Month 2	1.26 (1.01,1.52)	0.4 (0.49,1.00)	0.52 (0.38,0.66)	1.23 (1.01,1.45)	0.71 (0.5,0.93)	0.52 (0.37,0.67)
Month 3	1.11 (0.86,1.37)	0.74 (0.48,0.99)	0.38 (0.23,0.52)	1.09 (0.87,1.31)	0.71 (0.49,0.92)	0.38 (0.24,0.52)
Month 4	0.96 (0.7,1.22)	0.73 (0.47,0.98)	0.23 (0.09,0.37)	0.94 (0.73,1.16)	0.7 (0.49,0.92)	0.24 (0.1,0.38)
Month 5	0.81 (0.55,1.06)	0.72 (0.47,0.98)	0.09 (-0.06,0.23)	0.8 (0.58,1.02)	0.7 (0.48,0.91)	0.1 (-0.04,0.25)
Month 6	0.66 (0.4,0.91)	0.71 (0.46,0.97)	-0.06 (-0.2,0.09)	0.65 (0.43,0.88)	0.69 (0.47,0.91)	-0.04 (-0.19,0.11)

*considering the variation over time and between Provinces, Pharmacy's and Pharmacists.

IG: intervention group; CG: control group; 95%CI: 95% confidence interval





Varas-Doval R, Gastelurrutia MA, Benrimoj SI, García-Cárdenas V, Sáez-Benito L, Martínez-Martínez F. Clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial. *Pharmacy Practice* 2020 Oct-Dec;18(4):2133.

<https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.4.2133>

	Month 1 (n=688)	Month 2 (n=669)	Month 3 (n=662)	Month 4 (n=661)	Month 5 (n=654)	Month 6 (n=646)
Total number of uncontrolled health problems with a DRP	349 (65.1%)	391 (83.0%)	274 (78.1%)	213 (74.7%)	197 (73.5%)	105 (58.7%)
Wrong administration	21 (6%)	13 (3.3%)	10 (3.6%)	6 (2.8%)	3 (1.5%)	1 (1.0%)
Individual characteristics	28 (8%)	44 (11.3%)	30 (10.9%)	24 (11.3%)	27 (13.7%)	12 (11.4%)
Contraindication	2 (0.6%)	6 (1.5%)	5 (1.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	-
Wrong dose/ posology/length	40 (11.5%)	46 (11.8%)	29 (10.6%)	22 (10.3%)	17 (10.6%)	15 (14.3%)
Duplicity	8 (2.3%)	8 (2.0%)	4 (1.5%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	2 (1.9%)
Wrong prescription	9 (2.6%)	9 (2.3%)	5 (1.8%)	3 (1.4%)	4 (2.0%)	1 (1.0%)
Non-adherence	77 (22.1%)	67 (17.1%)	37 (13.5%)	32 (15.0%)	29 (14.7%)	19 (18.1%)
Interactions	9 (2.6%)	9 (2.3%)	8 (2.9%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	1 (1.0%)
Not necessary drug	5 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.9%)
Other conditions that affect the treatment	6 (1.7%)	11 (2.8%)	6 (2.2%)	4 (1.9%)	4 (2.0%)	4 (3.8%)
Risk of adverse effects	45 (12.9%)	57 (14.6%)	34 (12.4%)	27 (12.7%)	30 (15.2%)	14 (13.3%)
Undertreated condition	102 (29.2%)	130 (33.2%)	106 (38.7%)	94 (44.1%)	86 (43.7%)	41 (39.0%)
Other DRPs	13 (3.7%)	10 (2.6%)	11 (4.0%)	9 (4.2%)	6 (3.0%)	3 (2.9%)

DRP: drug related problem

Interestingly, our population had approximately 5 health problems and was using more than 7 medications on average, which suggests a high health care expenditure. However, they presented more than one uncontrolled health problem at baseline. These data reinforce the need of having a health care professional such as a pharmacist ensuring that medications are used in an effective and safe manner. MRF has as a key feature of the continuous assessment of patient clinical outcomes, which allows the pharmacist to propose interventions directed to the control of health problems.¹³ The main direct effect expected from MRF on patients' clinical outcomes was a reduction of the number of these uncontrolled health problems. A systematic review had highlighted the paucity of studies which actually report on this clinical outcome.²⁰

Our results suggest that MRF has a beneficial impact in this clinical outcome indicator (significant reduction of 0.72 uncontrolled health problems within 6 months). Baseline differences between groups (more complicated patients with a lower level of education in the IG) are commonly reported in the intervention groups of these types of studies and may be due to potential practice biases. It appears that since selection criteria were broad and pharmacist providing MRF had the flexibility to choose those patients, they chose more complicated patients. In future studies, there may be a need not only to cluster the pharmacies but to have a more systematic method of patient sampling. Nevertheless, the multilevel and multivariate analysis controls the potential effect of these confounding variables. Interestingly the change observed in the decline in number of uncontrolled health problems was

progressive throughout the study periods; in period 6 the prevalence of uncontrolled health problems, initially higher in the IG than in the CG, was reversed. This time lag of the effect could be related to the chronic conditions of aged patients, which need longer periods to be controlled and therefore logically need a follow up. Our results are supported by Sorensen *et al.* who evaluated the effect of a 6 month-medication review that included, as MRF does, physician-pharmacist collaboration and the monitoring of patients' outcomes.²¹ They found a positive effect on the severity of illness as well as a reduction in frequency of adverse events.

Measurement of the control of chronic health problems in primary care settings has many potential benefits for the management of polypharmacy aged patients however this concept is not well integrated in primary care setting routine activities for pharmacy. This study demonstrated the feasibility of measuring it in the daily clinical practice of a community pharmacy with our data indicating that there were 1,529 uncontrolled health problems. However, reliability of this clinical outcome variable constitutes an important challenge for community pharmacists. To enhance this key activity of the pharmacists, future studies should analyze this assessment procedure by using consensus techniques that include other professional views and further efforts should be done to enable pharmacists to monitor the most prevalent uncontrolled health problems, especially endocrine metabolic and nutritional problems, cardiovascular conditions and musculoskeletal problems.

Intervention	Month 1 (n=688)	Month 2 (n=669)	Month 3 (n=662)	Month 4 (n=661)	Month 5 (n=654)	Month 6 (n=646)
Proposal to general practitioner						
Dose modification	25 (7.1%)	34 (8.6%)	23 (8.3%)	18 (8.4%)	16 (8.1%)	8 (7.6%)
Dosage modification	18 (5.1%)	21 (5.3%)	11 (4.0%)	8 (3.7%)	9 (4.6%)	4 (3.8%)
Schedule modification	13 (3.7%)	13 (3.3%)	13 (4.7%)	6 (2.8%)	3 (1.5%)	1 (1.0%)
Adding a medication	44 (12.5%)	52 (13.2%)	43 (15.6%)	46 (21.5%)	42 (21.3%)	19 (18.1%)
Medication withdrawal	25 (7.1%)	33 (8.4%)	19 (6.9%)	9 (4.2%)	9 (4.6%)	5 (4.8%)
Medication substitution	64 (18.2%)	77 (19.5%)	71 (25.7%)	47 (22%)	47 (23.9%)	24 (22.9%)
Referral with no specific proposal	22 (6.3%)	20 (5.1%)	10 (3.6%)	16 (7.5%)	19 (9.6%)	14 (13.3%)
Patient health education						
Use and medicine administration	29 (8.2%)	23 (5.8%)	16 (5.8%)	9 (4.2%)	7 (3.6%)	7 (6.7%)
Medication adherence	71 (20.2%)	57 (14.5%)	33 (12%)	28 (13.1%)	25 (12.7%)	17 (16.2%)
Non-pharmacological advice	75 (21.3%)	103 (26.1%)	70 (25.4%)	53 (24.8%)	43 (21.8%)	25 (23.8%)
Total number of interventions	365	413	339	229	215	115



Varas-Doval R, Gastellurrutia MA, Benrimoj SI, García-Cárdenas V, Sáez-Benito L, Martínez-Martínez F. Clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial. *Pharmacy Practice* 2020 Oct-Dec;18(4):2133.

<https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.4.2133>

Another difficulty of complex interventions assessment is to understand which part of the intervention contributed to the effects observed. The description of DRPs identified and interventions implemented across the six months provides important evidence about the potential to link them with the clinical impact. The more we understand the causes of lack of control of health problems, the more effective our interventions will be. In a recent study with community-dwelling aged patients a mean of 4.8 DRPs per patient were identified, a higher prevalence compared to our results, despite being a slightly younger population taking less medicines.²² The main reason for this difference is that pharmacists in our study have reported only those DRPs potentially related to uncontrolled health problems whereas most of the studies on DRPs do not distinguish between potential and real causes of medication failures. With this new approach pharmacists can address specifically those process indicators that may have a higher impact on patient's clinical outcomes. These intervention and acceptance ratios are also like those obtained in the study of Rhalimi *et al.*²³

addition of a skilled community pharmacist to the primary care team could contribute to the improvement of aged polypharmacy patients' health status and to reduce their problems related with the use of medicines. MRF conducted by community pharmacists during 6 months significantly reduced the number of uncontrolled health problems of aged polypharmacy patients by means of identifying DRPs, performing educational interventions with patients, and proposing medication changes to general practitioners. Decision makers could use this evidence when designing the management strategies for polypharmacy patients, considering the inclusion of the pharmacist in the primary health care team to improve the efficiency of the health care system.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no competing interests.

FUNDING

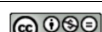
This work was supported by an unrestricted grant from Cinfa Laboratories to the Spanish Council of Pharmacy Colleges which in turn funded the University of Granada.

CONCLUSIONS

This study provides evidence on the role of the pharmacist for aged patients' clinical outcomes. It suggests that the

References

- World Population Ageing: 1950-2050 [Internet]. New York: United Nations. Available at: <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/> (accessed Feb 13, 2014).
- Turner G, Clegg A; British Geriatrics Society; Age UK; Royal College of General Practitioners. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing*. 2014;43(6):744-747. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu138>
- Sorensen L, Stokes JA, Purdie DM, Woodward M, Roberts MS. Medication management at home: medication-related risk factors associated with poor health outcomes. *Age Ageing*. 2005;34(6):626-632. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz202>
- Aspinall S, Sevic MA, Donohue J, Maher R, Hanlon JT. Medication errors in older adults: a review of recent publications. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(1):75-84. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2007.03.009>
- ElDesoky ES. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am J Ther*. 2007;14(5):488-498. <https://doi.org/10.1097/01.mit.0000183719.84390.4d>
- Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med*. 2002;162(20):2269-2276. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.20.2269>
- Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AG, Everard M. Developing Pharmacy Practice: A Focus on Patient Care. Available at: <https://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeEN.pdf> (accessed Aug 17, 2020).
- Moullin JC, Sabater-Hernández D, Fernández-Llamos F, Benrimoj SI. Defining professional pharmacy services in community pharmacy. *Res Social Adm Pharm*. 2013;9(6):989-995. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2013.02.005>
- Benrimoj SI, Feletto E, Gastellurrutia MA, Martínez-Martínez F, Faus MJ. A holistic and integrated approach to implementing cognitive pharmaceutical services. *Ars Pharm*. 2010;51(2):69-87.
- Grupo de Expertos de Foro de Atención Farmacéutica. [Consensus document]. Madrid: CGCOF; 2008.
- Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada (Spain). Pharmacotherapy follow-up: The Dader method (3rd revision: 2005). *Pharm Pract (Granada)*. 2006;4(1):44-53.
- Sáez-Benito L, Fernández-Llamos F, Feletto E, Gastellurrutia MA, Martínez-Martínez F, Benrimoj SI. Evidence of the clinical effectiveness of cognitive pharmaceutical services for aged patients. *Age Ageing*. 2013;42(4):442-449. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz045>
- Jokanovic N, Tan EC, Sudhakaran S, Kirkpatrick CM, Dooley MJ, Ryan-Atwood TE, Bell JS. Pharmacist-led medication review in community settings: An overview of systematic reviews. *Res Social Adm Pharm*. 2017;13(4):661-685. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2016.08.005>
- Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: new guidance [Internet]. London: Medical Research Council. Available at: <https://mrc.ukri.org/documents/pdf/complex-interventions-guidance/> (accessed Aug 17, 2020).
- Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG; CONSORT Group. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 2012;345:e5661. <https://doi.org/10.1136/bmj.e5661>





Varas-Doval R, Gastelurrutia MA, Benrimoj SI, García-Cárdenas V, Sáez-Benito L, Martínez-Martínez F. Clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial. *Pharmacy Practice* 2020 Oct-Dec;18(4):2133. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.4.2133>

16. Cosby RH, Howard M, Kaczorowski J, Willan AR, Sellors JW. Randomizing patients by family practice: sample size estimation, intracluster correlation and data analysis. *Fam Pract*. 2003;20(1):77-82. <https://doi.org/10.1093/fampra/20.1.77>
17. van Breukelen GJ, Candel MJ. Efficiency loss due to varying cluster sizes in cluster randomized trials and how to compensate for it: comment on You et al. (2011). *Clin Trials*. 2012;9(1):125-127. <https://doi.org/10.1177/1740774511428649>
18. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, Altman DG, Barbour V, Macdonald H, Johnston M, Lamb SE, Dixon-Woods M, McCulloch P, Wyatt JC, Chan AW, Michie S. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014;348:g1687. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1687>
19. Comité Internacional de Clasificación de la WONCA. *International Classification of Primary Care second edition. CIAP - 2*. Barcelona: Masson; 1999
20. Viswanathan M, Kahwati LC, Golin CE, Blalock SJ, Coker-Schwimmer E, Posey R, Lohr KN. Medication therapy management interventions in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175(1):76-87. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5841>
21. Sorensen L, Stokes JA, Purdie DM, Woodward M, Elliott R, Roberts MS. Medication reviews in the community: results of a randomized, controlled effectiveness trial [published correction appears in *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Mar;59(3):376]. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(6):648-664. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02220.x>
22. Yang J, Meng L, Liu Y, Lv L, Sun S, Long R, Shan X, Song J, Qiu F. Drug-related problems among community-dwelling older adults in mainland China. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(2):368-375. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0587-3>
23. Rhalimi M, Rauss A, Housieaux E. Drug-related problems identified during geriatric medication review in the community pharmacy. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(1):109-118. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0571-y>

Raquel Varas Doval

Tesis doctoral - Diciembre 2020



Artículo 2- Raquel Varas-Doval, Maria J. Zarzuelo, Victoria Garcia-Cardenas, Miguel A. Gastelurrutia, Beatriz Perez-Escamilla, Shalom I. Benrimoj, Fernando Martinez-Martinez. Evaluating an implementation program for medication review with follow up in community pharmacy using a hybrid-effectiveness study design: translating evidence into practice. Publicado en *BMJ Open* 2020;0:e036669. doi:10.1136/bmjopen-2019-036669

Open access

Original research

BMJ Open Evaluating an implementation programme for medication review with follow-up in community pharmacy using a hybrid effectiveness study design: translating evidence into practice

Raquel Varas-Doval ¹, Miguel A Gastelurrutia ², Shalom I Benrimoj ²,
 Maria Jose Zarzuelo ², Victoria Garcia-Cardenas ³,
 Beatriz Perez-Escamilla ², Fernando Martínez-Martínez ⁴

To cite: Varas-Doval R, Gastelurrutia MA, Benrimoj SI, et al. Evaluating an implementation programme for medication review with follow-up in community pharmacy using a hybrid effectiveness study design: translating evidence into practice. *BMJ Open* 2020;10:e036669. doi:10.1136/bmjopen-2019-036669

► Additional material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036669>).

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036669>).

Received 08 January 2020
 Revised 20 July 2020
 Accepted 14 August 2020



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Miguel A Gastelurrutia; magastelu@farmanorte.org

ABSTRACT

Objectives To evaluate an implementation programme of a community pharmacy medication review with follow-up (MRF) service using a hybrid effectiveness-implementation study design, and to compare the clinical and humanistic outcomes with those in a previously conducted cluster randomised controlled trial (cRCT).

Setting Community pharmacies in Spain.

Participants 135 community pharmacies and 222 pharmacists providing MRF to polymedicated patients aged 65 or over.

Intervention The intervention was an implementation programme for the MRF service. A national level group was established, mirrored with a provincial level group. A series of interventions were defined (1) to engage pharmacy owners with the implementation model and (2) to provide training to pharmacists consisting of clinical case studies, process of MRF, communication skills and data collection methods and (3) practice change facilitators.

Primary and secondary outcome measures The primary outcomes for the implementation programme were progress, reach, fidelity and integration. The secondary outcomes were number of medications, non-controlled health problems, emergency visits, hospitalisations and health-related quality of life, which were compared with a previous 6-month cluster RCT.

Results 55% of pharmacies reached the implementation phase and 35.6% remained in the testing phase at 12 months. A reach of 89.3% (n=844) was achieved. Fidelity average score was 8.45 (min: 6.2, max: 9.3) out of 10. The integration mean score was 3.39 (SD: 0.72) out of 5. MRF service outcomes were similar to the cluster RCT study; however, the magnitude of the outcomes was delayed.

Conclusions The implementation of pharmacy services is a complex multifactorial process, conditioned by numerous implementation factors. In the absence of remuneration, the implementation of the MRF service is a slow process, taking at least 12 months to complete.

Trial registration number CGFTRA-2017-01.

Strengths and limitations of this study

- Community pharmacist-led medication review with follow-up (MRF) has the objective of improving medication management, managing chronic health problems and improving patients' quality of life.
- MRF service has previously been shown to be clinically effective and cost-effective in cluster randomised controlled trials.
- The impact of a multilevel implementation programme was evaluated in 135 sites, with a 55% implementation success with high reach, fidelity and integration scores.
- Service benefits were similar to those previously obtained in a cluster randomised controlled trial; however, the magnitude of the outcomes was delayed from 6 to 12 months.
- A limitation of the study was the self-reporting nature of some variables for patients and pharmacists.

BACKGROUND

Over the last two decades many research programmes have evaluated professional pharmacy services delivered from community pharmacies. Systematic reviews and meta-analysis are being published proving or attempting to evaluate the clinical and humanistic impact on patients and the economic benefits to healthcare systems.^{1,2} As new professional pharmacy services are being designed, randomised controlled trials (RCTs) continue to be undertaken in controlled environments.³ However, much less attention has been paid to the development and evaluation of implementation programmes associated with the widespread adoption and scaling up of these services.

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-036669 on 29 September 2020. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on September 29, 2020 by guest. Protected by copyright.



Open access



Nevertheless, national and provincial governments have incorporated pharmacy services as part of their health-care policies. In many countries such as England, Canada, Australia and the USA, community pharmacies are being remunerated for a range of medication management and disease-related programmes and services.⁴⁻⁷

Implementation of innovations, new practices and services, which is often unsuccessful, is a complex and long-term process that requires holistic approaches tailored at multiple domains. The lack of translation of evidence to practice phenomenon is common across many different disciplines ranging from agriculture, health, education and teaching, to pharmacy, among others.⁸ Successful implementation requires the use of models and frameworks that provide a structured and sound theoretical approach to implementation processes and outcomes.⁹ Current knowledge on implementation of innovations in healthcare shows that an implementation framework is crucial to successful implementation and long-term sustainability. A commonly used framework, the Consolidated Framework for Implementation Research by Damschroder *et al.*,¹⁰ was adapted by Moullin *et al* so as to be pharmacy discipline-specific. An evaluation framework was also proposed by Moullin *et al* to measure the effect of implementation programmes on professional pharmacy services.¹¹

Community pharmacist-led medication review with follow-up (MRF), prioritised as a national pharmacy service by Spanish pharmaceutical organisations, is a service with the objective of improving medication management, managing chronic health problems and improving patients' quality of life.¹² MRF was designed and developed through consensus by a body of organisations which included universities and professional organisations and met under the auspices of the General Council of Colleges of Pharmacy.¹³ MRF can be classified as a type 3 or advanced medication review service using the Pharmaceutical Care Network definition of medication review services.¹⁴ A study on the impact of MRF has shown positive clinical, economic and humanistic outcomes.¹⁵ In 2019 a systematic review conducted by the National Institute for Health and Care Excellence in the UK on the cost-effectiveness of advanced pharmacy services was published confirming these findings.¹⁶

Due to MRF's proven efficacy, the next phase of the research was to design, develop and evaluate an implementation programme which would be used to scale up to a national level. Some dissemination of MRF services had transpired during the national process of prioritisation of services. The prospect of patient benefits and increased professional satisfaction has not been sufficient to drive implementation nor had passive diffusion strategies such as training.¹⁷⁻¹⁹ There was also a lack of direct financial incentives to adopt the practice, an important factor particularly in the community pharmacy business setting.²⁰ Importantly there is a high probability that widespread implementation had not been achieved because a comprehensive multilevel programme has not been

used.²¹⁻²³ Alongside using an implementation model, the literature suggests that combinations and more active strategies need to be employed particularly if the clinical, economic and humanistic benefits shown during its impact research phase are to be translated to the target population.¹⁸ The objective of the study was to evaluate the impact of an implementation programme for MRF in community pharmacies and to compare the clinical and humanistic outcomes with those achieved in the impact research phase.

METHODS

The 'Standards for Reporting Implementation Studies' checklist with the accompanying explanation and elaboration documentation and guidelines were used in preparing this paper.²⁴ However, we did not have sufficient data to report on item 8, that is, the 'full characteristics of the target sites', as there were 135 different sites, and on items 13 and 20, 'economics' of the standards.

Study design and context

A hybrid effectiveness-implementation design was used.²⁵ The complete methodology of both the impact study and the implementation programme has been previously described.^{26,27} The implementation programme study was undertaken during 12 months in 2015-2016.

MRF intervention

The MRF service was the intervention to be implemented. MRF is a professional pharmacy service whose ultimate objective is to detect drug-related problems in order to prevent and solve negative outcomes associated with medications. The service is delivered according to the following phases: (1) patient recruitment; (2) first patient interview (with the objective of retrieving relevant clinical and medicines information); (3) comprehensive medication review (where drug-related problems and negative outcomes associated with medications are identified); (4) delivery of a care plan agreed with the patient and other healthcare professionals (targeted at the problems identified in phase (3)); and (5) follow-up visits (to monitor the outcomes achieved and assess potential new drug-related problems and negative outcomes associated with medications).

During this study community pharmacists did not have access to the formal clinical patient record. However, during the interview the pharmacists solicited hard copies of reports, which patients have as part of normal medical practice in Spain. These reports included diagnostic and analytical laboratory results. There were a number of ways in which the pharmacist evaluated the control of the health condition: data from the documentation provided by the patient, symptoms reported by the patient, in relevant cases measuring blood pressure and other tests, and from responses to disease-specific questionnaires. Using this clinical information, the pharmacist applied his/her clinical judgement to the decision.



Open access

At baseline patients were asked to provide the number of hospital admissions and emergency visits undertaken in the previous 6 months. At subsequent visits they were asked to report on the number of visits undertaken during the intervening time. In the case of hospitalisations, the patient unique identifier was used and the information was validated through hospital records as well as accessing the Diagnosis Related Group. In a previous work¹⁵ similar data were correlated with the influence of drug-related problems on the hospitalisation rate. In an additional study these data were also analysed with the opinion of three internal specialists having obtained a good correlation.²⁸

Setting and study population

The service was to be implemented in community pharmacies in 11 Spanish provinces (A Coruña, Albacete, Ciudad Real, Córdoba, Gipuzkoa, Granada, Guadalajara, Huelva, Las Palmas, Santa Cruz de Tenerife and Valencia). Community pharmacy owners were offered to participate in the study and a maximum of 14 pharmacies were randomly selected in each province, according to the following criteria: (1) pharmacy with patients aged 65 or over and (2) pharmacy owner available to attend an initial training and willing to implement the service. Community pharmacists working in the participating community pharmacies offered eligible patients to enter the study. Eligible patients were aged 65 or over using five or more chronic medications.

Implementation framework

The Framework for the Implementation of Services in Pharmacy model,¹¹ which had been adapted from the consolidated framework by Damschroder *et al.*¹⁰ was used as part of the implementation programme. In this model the progress of the service implementation passes through different phases: exploration, preparation, testing and implementation. For this study each phase was operationally defined as follows: exploration: the number of pharmacies (a pharmacist can only own one pharmacy in Spain) who had decided to enrol in the programme; preparation: the number of pharmacies represented by pharmacists attending the face-to-face training; and the testing phase, which started when a pharmacy had at least one patient receiving the service with at least one pharmacist intervention (with the patient or with the physician). Finally, the implementation phase was reached when there were at least seven patients receiving the service. This number of patients was based on the results of the impact study which indicated that a pharmacy without extra resources, that is, without payment, could maintain this number of patients.

Implementation strategy

At the national level an implementation group with senior personnel provided high-level political and management leadership. At the meso level, this was mirrored with the establishment of a provincial-level college of pharmacy

group with the same objectives as the national group. For the meso level a series of interventions were designed. Pharmacy owners were requested to attend a 4-hour information session which included the descriptions of international modes of professional services, the implementation model, and the professional and business advantages of implementing the MRF service. Over 3 days, face-to-face training for service providers consisted of clinical case studies, process of MRF, communication skills and data collection methods. Third, practice change facilitators (PCF) were employed by local colleges of pharmacy as part of the implementation programme. These PCFs were trained for 5 days and were educated on the implementation model, motivational and communication skills, and to identify barriers and facilitators for the practice change in situ in the pharmacy. PCFs were provided with a list of 43 implementation factors previously identified from the literature and from the impact study that were relevant to the implementation of MRF services (see online supplemental file 1). An observation guide was designed to allow PCFs to identify, systematically and individually in each pharmacy, the determinants, that is, barriers or facilitators and their causes. The PCF also quality-controlled data collection. Participant observation, through direct observation, collective discussion and document analysis were conducted during these visits in order to gain an understanding of relevant implementation factors within the pharmacy. Post visit, the PCF analysed the data collected. An electronic documentation programme was provided where all these activities could be formally documented and analysed by PCFs and the research team. PCFs visited the pharmacy monthly and also provided telephone and email support. The research team held regular Skype meetings with PCFs to assist in the discharge of their duties.

Evaluation of implementation process and outcomes

The Moullin *et al.*¹¹ evaluative framework (figure 1) was used to assess the progress of the implementation. The implementation outcomes measured were progress of the implementation, that is, stages, rate and reach. The 'climate indicators' are reported in a separate paper. The validated questionnaires published in English by Moullin *et al.*²⁹ were used to measure fidelity and integration. The fidelity and integration questionnaires were to

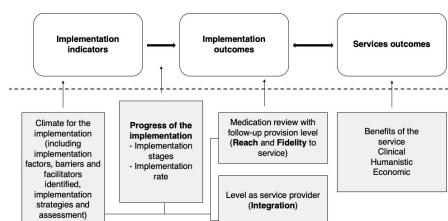


Figure 1 Evaluative framework as adapted from Moullin *et al.*¹¹

Open access

be completed by each pharmacist provider of the MRF service.

Evaluation of service outcomes

Finally, clinical and humanistic outcomes similar to those of the impact research phase were measured. A medication history was undertaken by the pharmacist as part of the MRF service and the number of medications extracted from these interviews. Each patient's clinical history was also taken and the patient's results compared with approved clinical guidelines to determine whether the underlying chronic disease was controlled or not. The number of emergency visits and hospitalisations was provided through a patient interview during the 6 months prior to receiving the service and at two timepoints (6 and 12 months) during the service. For perceived health-related quality of life, European Quality of Life Scale-5D and Visual Analogue Scale were used.³⁰

Data analysis

To describe quantitative variables, mean and SD were used. Student's t-test was used to test independent variables. To describe qualitative data, frequency measures (percentages) were used. χ^2 and Fisher's tests were used to analyse the relationship between categorical variables.

Consent to participate

Written consent was obtained from all participants.

Patient and public involvement

Patients or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of our research.

RESULTS

A total of 246 pharmacies responded to the request for information on the project, with 155 pharmacies from 11 provinces accepting to participate in the implementation programme. Due to restriction of human resources 135 were randomly selected and participated in the implementation programme. Training sessions were attended by pharmacy owners and pharmacists from these pharmacies.

Progress of implementation

Within the first month 63% (n=85) of pharmacies had undertaken an intervention with either a medical practitioner and/or a patient and were thus classified to be in the testing phase, while 2.2% (n=3) had moved to implementation of the service, meeting the full quota of seven patients. Between the third and fourth months, the largest percentage (76.3%, 103) of pharmacies had moved to testing phase, with 13% (n=18) moving to implementation phase. Only seven pharmacies remained in the preparation phase by month 5 (figure 2). The percentage of pharmacies in the implementation phase steadily rose to a maximum of 55% of the original 135 reaching this phase, with 35.6% (n=48) remaining in the testing phase

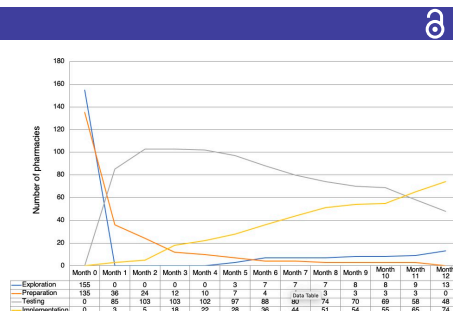


Figure 2 Progress of pharmacies through the different phases of the Framework for the Implementation of Services in Pharmacy model.

12 months after the commencement of the programme. The first dropouts, three pharmacies, occurred in month 5, and after 1 year of the programme there were a total of 13 dropouts (3.4%).

Reach in implementation programme

As 135 participating pharmacies and at least seven patients per pharmacy were expected, 945 was the target patient reach. At the end of the study, a reach of 89.3% (n=844) was achieved. After the first month of the study, 210 patients (approximately 25%) were recruited, with 50% recruitment within 5 months of commencing the programme and 75% within 7 months (figure 3).

Fidelity to the MRF service

There were 222 pharmacist providers in the study (1.64 per pharmacy). A total of 161 questionnaires on fidelity were completed by participating pharmacist providers, resulting in a response rate of 72.5%. A total of 145 questionnaires were included in the final analysis (90.0%), with 16 (9.9%) discarded due to missing data. The overall average score of the items on the questionnaire was 8.45 (min: 6.17, max: 9.33) (table 1). The stage with the highest score was 'general service' aspects and the lowest was 'service offer'. The validated questionnaire in Spanish is provided in online supplemental file 2.

MRF integration

From the 222 participating pharmacist providers, 108 questionnaires were completed, resulting in a response rate of 48.6%. The average score obtained for the total number of items was 3.39 (SD: 0.72) out of 5 (table 2). The best rated dimension was resources, with 4.39±0.63, and the worst rate was evaluation, with 2.99±0.11, with item 31 ('The operation of the Service is evaluated periodically', 2.87±1.22) performing the worst. The validated questionnaire in Spanish is provided in online supplemental file 3.

Service outcomes

The differences in the sample characteristics and health outcomes for the impact study undertaken for 6 months and the implementation programme at 6 and 12 months

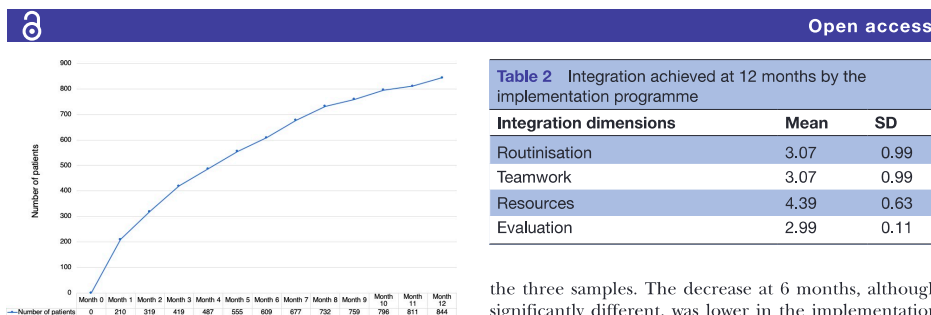


Figure 3 Reach achieved in the implementation programme.

are shown in tables 3–8. Six hundred and eight patients were recruited and followed for 6 months in the implementation programme. Of these patients, data for the 12-month point were available only for 176 patients as the fieldwork ended 12 months from initial commencement of the programme.

On comparing the baseline patient characteristics for patients followed for 6 months, there were significant differences in the mean number of medications (9.05 (3.0) vs 7.74 (2.5)) and the number of health problems (5.98 (2.0) vs 4.96 (1.8)), both of which were higher for recruited patients in the implementation programme. For patients followed for 12 months in the implementation programme, in addition to these significant differences, differences were also found in the mean age of patients approximately 2 years (73.4 (5.7) vs 75.3 (6.5)) (table 3).

Even though the baseline number of medications was statistically significantly higher in the sample for the implementation programme (9.05 (3.0)) and (9.38 (3.1)) than the impact study population (7.74 (2.5)), the pattern of decrease in the number of medications in the implementation programme did not become significant until the 12-month point (table 4).

At baseline, there were significant differences in the number of non-controlled health problems between

Fidelity at each stage of the MRF service	Mean	SD
Service offer	7.95	1.13
First patient interview	8.62	0.42
Determination of patient's current health status	8.74	0.19
Case study phase	8.60	0.17
Evaluation phase	8.87	0.36
Intervention phase	8.37	0.42
Successive interviews and evaluation of outcomes	8.19	0.10
General service aspects	8.88	0.39

MRF, medication review with follow-up.

Varas-Doval R, et al. *BMJ Open* 2020;10:e036669. doi:10.1136/bmjopen-2019-036669

Open access

Table 2 Integration achieved at 12 months by the implementation programme

Integration dimensions	Mean	SD
Routinisation	3.07	0.99
Teamwork	3.07	0.99
Resources	4.39	0.63
Evaluation	2.99	0.11

the three samples. The decrease at 6 months, although significantly different, was lower in the implementation programme than in the impact study (–57.5% vs –38.1%). At 12 months, the percentage decrease was of similar magnitude (–57.5% vs –52.2%) between the impact study and at 12 months for the implementation programme (table 5).

The percentage decrease in emergency visits at 6 months, even accounting for baseline differences, was lower in the implementation programme than in the impact study (–49.1% vs –43.0%). At 12-month point, the percentage decrease was greater by about 10% than the impact study (–49.1% vs –56.8%) (table 6).

There were no significant differences at baseline for the reported number and/or percentage of hospitalisations in the three samples (table 7). Significant differences were seen at 6 and 12 months in the decrease in hospitalisations, reaching a decrease of –63.2% in hospitalisations in the implementation programme at 12 months.

There were statistical differences in changes from baseline quality of life in all three samples, with an increase of 6.74 (18.7) in the 12-month point of the implementation programme. At the 6-month time, the change in the impact study was higher than that of the implementation programme (5.51 (15.3) vs 2.89 (17.0)) (table 8).

DISCUSSION

This study in community pharmacies provided the results of the implementation process and the evolution of pharmacies through the different stages of an implementation model following a rigorous hybrid effectiveness design is novel. This approach allowed the analysis of the effectiveness of the implementation programme in a structured holistic way, with the aim of not only evaluating and measuring implementation effectiveness but importantly the clinical benefits previously identified in the impact study on the target population. At the same time, it allowed the identification of areas for improvement in the future, including the type of training provided at different levels and the length of time required for the scaling-up programme.

By the end of the 12-month programme, just over half of the original 135 pharmacies reached the predefined implementation stage. Over a third of the pharmacies remained in the testing phase, highlighting the need for both a longer scaling-up period and the necessity to

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-036669 on 29 September 2020. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on September 29, 2020 by guest. Protected by copyright.

Open access



Table 3 Baseline characteristics of the sample: impact study and implementation programme (6 and 12 months)

	Baseline for patients completing 6 months					Baseline for patients completing 12 months		
	Impact (n=688)		Implementation (n=608)		P value	Implementation (n=176)		P value
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	
Age (years)	75.3	6.5	75.4	6.4	0.978	73.4	5.7	≤0.05
Gender (female), n (%)	409	60.1	517	59.2	0.718	99	56.9	0.448
Number of medications	7.74	2.5	9.05	3.0	<0.001	9.38	3.1	<0.001
Number of health problems	4.96	1.8	5.98	2.0	<0.001	6.08	2.2	<0.001
Non-controlled health problems	1.46	1.3	1.39	1.4	0.351	1.57	1.5	0.159
Percentage of non-controlled health problems (%)	29.4		23.2		NA	25.8		NA
Quality of life related to health	64.97	18.6	64.53	19.2	0.676	63.6	19.6	0.389

NA, not applicable.

review the support systems used. Reach is an important variable that is critical to measure in order to ensure testing of the universality of the programme in target populations. In many ways it determines the success of the implementation programme. Most participating pharmacies (80%) recruited at least a patient within the service after 2 months of the programme, indicating that initial uptake was not an issue. However, the overall reach achieved was 90%, indicating the variability of recruitment by pharmacies. An average of 7.5 patients were reached per pharmacy, indicating the success of the preparation intervention. Service delivery, that is, recruitment, between months 0 and 3 accounted for a third of the patients participating, and by the end of month 6 two-thirds of the patients were receiving the medication review programme with follow-up. This speed of recruitment may be due to the motivation with which the majority of the pharmacist providers adopted the service. Their wish to differentiate and professionalise the pharmacy has been identified as a relevant facilitator for the implementation of new pharmacy service.³¹ While it is valid to suggest that this motivation is essential to implement any complex service as the MRF service, motivation as an isolated factor does not ensure an effective implementation. The presence of remuneration for provision of services has been described as an essential factor in the implementation process.³¹ Therefore, in its absence,

the implementation of the MRF service may be considered challenging. Lack of remuneration of the service, due to the economic nature of the community pharmacy, could have had a decisive influence on the progress of implementation; however, the magnitude of this effect is unknown.

Community pharmacist providers self-reported a high fidelity to the service, that is, they reported delivering the service according to how it was protocolised. The outcome indicators in the comparison of the impact study versus the implementation programme provide additional face validity to these self-reports. The major problem reported in many impact studies is the heterogeneity of the intervention; however, in this programme the process and dose of the intervention appear to be uniform. It is important for usual practice to achieve high quality and have a uniform and standardised service to the target population. Fidelity scores can be used at the level of the individual pharmacy service provider to reinforce those weakest or most difficult areas for the pharmacist during the delivery of the service. It can be used as a surrogate indicator of the quality and appropriateness of the educators, pedagogy and content of the training programme in the preparation stage. The work of PCFs can also be assessed using this fidelity measure.

The extent of integration of the service throughout the programme seemed appropriate with mean scores of about

Table 4 Number of medications: impact study (6 months) and implementation programme (6 and 12 months)

	Baseline mean		6 months		Mean change		P value	12 months		Mean change		P value
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD	
	Impact study (n=688)	7.74	2.5	7.45	2.4	-0.29		1.3	≤0.05	NA	NA	
Implementation programme (n=608)	9.05	3.0	8.99	3.1	-0.06	1.6	NS	NA	NA	NA	NA	
Implementation programme (n=176)	9.38	3.1	9.23	3.2	-0.15	1.2	NS	8.99	3.4	0.39	2.3	≤0.05

NA, not available; NS, not significant.

 Open access

Table 5 Non-controlled health problems: impact study (6 months) and implementation programme (6 and 12 months)

	Baseline*		6 months		Mean change		Percentage change	P value	12 months		Mean change (SD)		Percentage change	P value
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			Mean	SD	Mean	SD		
Impact study (n=688)	1.46	1.3	0.62	0.9	-0.84	1.1	-57.50	≤0.05	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Implementation programme (n=605)	1.39	1.4	0.86	1.1	-0.53	1.2	-38.10	≤0.05	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Implementation programme (n=176)	1.57	1.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.75	1	-0.82	1.4	-52.20	≤0.05

*Baseline data are the number of non-controlled health problems at the initiation of the study. NA, not available.

4 out of 5 in a Likert-type scale. It should be noted that the dimension that obtained the lowest score was related to the continuous evaluation of the service within each participating pharmacy, with an average score of 2.99 (SD: 0.11), reflecting that in current practice practitioners are not accustomed to evaluating their practice. The routinisation of the service, with an average score of 3.07 (SD: 0.99), also indicated some difficulties in adopting new practices. These results may be related again to the absence in current practice of a portfolio of services that would constitute an essential part of the daily activity of community pharmacy. However, improvements in the training programmes should be considered in any future implementation programme. Nevertheless, these results provide some evidence that it is possible to integrate the MRF service on a large scale to usual practice in Spain.

The evaluation of the clinical, economic and humanistic effectiveness of this MRF service innovation was the main objective of the first phase of the research. However, a critical point of any implementation process and/or programme³² is to ensure that any potential adaptation for the generalisation of the service to the pharmacy population does not significantly diminish the previously identified

patient and system benefits.^{15 26 28} One of the major innovations and added value of our implementation programme was evaluating these clinical and humanistic benefits. Interestingly, patients recruited during the implementation programme were more complex, that is, with higher statistically significant baseline number of medications and percentage of uncontrolled health problems. The patients followed up for 12 months were also more complex. The probable reason is that pharmacists are identifying higher risk patients for the longer follow-up period and/or these patients are remaining longer in the programme. Despite this issue the results obtained with the implementation programme follow the same trend as those in the impact study, a positive impact on the clinical and humanistic outcomes both at 6 and 12 months of providing the service. However, the magnitude of the outcomes is delayed. Most outcomes at 6 months of the impact study show a slightly higher effect than those at 6 months of the implementation programme. For example, the decline in emergency visits in the impact study and implementation programme was reduced by 53.4% and 43.0%, respectively. At 12 months of the implementation programme the percentage of visits had been reduced by 56.8%. A similar trend can be seen

Table 6 Emergency visits: impact study (6 months) and implementation programme (6 and 12 months)

	Baseline		6 months		Percentage change	P value	Between 6 and 12 months		Percentage change	P value
	n	%	n	%			n	%		
Impact study* (n=667)	193	28.9	90	14.7	-53.40	≤0.05	NA	NA	NA	NA
Implementation programme† (n=575)	121	20.2	69	12	-43.00	≤0.05	NA	NA	NA	NA
Implementation programme‡ (n=160)	44	25.4	NA	NA	NA	NA	19	11.9	-56.80	≤0.05

*Impact study baseline is the number of emergency department visits in the 6-month period prior to the study, and from baseline to 6 months are the emergency department visits during the 6 months of the study.

†Implementation programme (6 months) baseline is the number of emergency department visits in the 6 months prior to the study. The 6-month period is from baseline to 6 months.

‡Implementation programme (12 months) baseline is the number of emergency department visits during the first 6 months prior to the study. The 12 months is the number of emergency visits during the 6–12 months of the programme. NA, not available.

Open access 

Table 7 Hospitalisations: impact study (6 months) and implementation programme (6 and 12 months)

	Previous 6 months		6 months		Percentage change	P value	Between 6 and 12 months n (%)		Percentage change	P value
	n	%	n	%			n	%		
Impact study* (n=663 baseline, n=613 at 6 months)	89	13.4	36	5.9	-59.6	≤0.05	NA	NA	NA	NA
Implementation programme† (n=594 baseline, n=570 at 6 months)	64	10.8	41	7.2	-35.9	≤0.05	NA	NA	NA	NA
Implementation programme‡ (n=170 at 6 months basal, n=154 at 12 months)	19	11.2	NA	NA	NA	NA	7	4.5	-63.2	≤0.05

*Impact study baseline is the number of hospitalisations in the 6-month period prior to the study. The 6-month period is from baseline to 6 months.
 †Implementation programme (6 months) baseline is the number of hospitalisation visits in the 6 months prior to the study. The 6-month period is from baseline to 6 months.
 ‡Implementation programme (12 months) baseline is the number of hospitalisations visits during the first 6 months prior to the study. The 12 months is the number of hospitalisation visits during the 6–12 months of the programme.
 NA, not available.

in the reduction in the number of medications, in the impact study at 6 months by 0.29, and in the implementation programme at 6 months by 0.06 and at 12 months by 0.39. These results obtained at 12 months of MRF are very similar to the findings of Jódar-Sánchez *et al.*³³ In their study of 12 months, the MRF service was delivered to patients 65 years of age or older institutionalised in geriatric residences in the autonomous community of Andalucía. It achieved a statistically significant decrease of 0.47 ($p \leq 0.001$) in the average number of medications. Other studies confirm these findings.^{34–37} Despite this decline in medications, the impact study reported a decline in the number of uncontrolled health problems of 57% at 6 months and the implementation programme of 52% at 12 months.

One of the more interesting effects is the number of uncontrolled health problems of patients at baseline. It would be logically assumed that since these are polymedicated patients their chronic diseases should be adequately managed. However, it is evident that this is not the case since both the impact study and the implementation programme at baseline report polypharmacy with limited therapeutic results, reinforcing the need to implement services such as MRF.

Limitations

There were various limitations to this study, in particular the self-reporting nature of some variables for patients and pharmacists. The number of reported hospital admissions was verified with hospital records for the impact study but not for the implementation study. To ensure comparativeness, the raw data for both studies have been reported in this paper. For the impact study, the data published by Jódar-Sánchez *et al.*¹⁵ for the reported number of hospitalisations excluded any prescheduled hospitalisations. However, in the Malet-Larrea *et al.* the association of the number of hospitalisations with drug-related problems as ascertained by a panel of medical internists was reported. Due to the unavailability of the causes of emergency visits, it was not possible to link them to Drug Related Problems (DRP) in both studies. The determination of controlled or not controlled health problems, in a small number of cases, where objective clinical data were unavailable, was dependent on the clinical judgement of the pharmacist. The fidelity of the intervention was, for practical reasons, only episodically observed by the PCFs.

Table 8 Health-related quality of life: impact study (6 months) and implementation programme (6 and 12 months)

	Baseline		6 months		Percentage change		P value	12 months		Percentage change		P value
	HRQL	SD	HRQL	SD	%	SD		HRQL	SD	%	SD	
Impact study (n=688)	64.97	18.5	70.48	17.1	5.51	15.3	≤0.05	NA	NA	NA	NA	NA
Implementation programme (n=597)	64.53	19.2	67.42	18.6	2.89	17	≤0.05	NA	NA	NA	NA	NA
Implementation programme (n=170)	63.1	19.5	NA	NA	NA	NA	NA	69.84	17.2	6.74	18.7	≤0.05

HRQL, health-related quality of life; NA, not available.



Open access

CONCLUSION

The approach taken in this study allowed for the analysis of the effectiveness of the implementation programme in a holistic way, with the aim of identifying areas for improvement, including the training provided at different levels and the length of the final scaling-up programme to the target population. The resource allocation and the closer monitoring during a cluster randomised trial than during an implementation programme may account for the delay in achieving clinical and humanistic benefits. The implementation of professional pharmaceutical services is a complex multifactorial process, conditioned by numerous implementation factors at different levels. What appears evident is that in the absence of remuneration, the implementation of the MRF service is a slow process, taking at least a minimum of 12 months. Without remuneration its long-term sustainability can also be questioned. The use of a structured, multilevel, theory-based approach permitted a practical and rigorous assessment of the programme in a holistic manner, providing areas for improvements in the future.

The evidence provided in this comparative study should encourage policy makers to allocate resources to the healthcare system to adopt MRF with an implementation programme due to the high morbidity of an elderly population with multiple chronic diseases, which is increasingly challenging the sustainability of most countries' healthcare systems.

Author affiliations

¹Department of Pharmaceutical Services, Spanish General Council of Official Colleges of Pharmacists, Madrid, Spain

²Pharmaceutical Care Research Group, CTS-131, University of Granada Faculty of Pharmacy, Granada, Spain

³Graduate School of Health, University of Technology Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

⁴Clinical Pharmacy Section, Pharmacy Department, Universidad de Granada, Granada, Spain

Acknowledgements We acknowledge the funding sources and the participating pharmacists and patients.

Contributors All authors were part of the implementation team. RV-D, VGC, MAG, SB and FM-M contributed to study design, fieldwork, data analysis and writing of the manuscript. M-JZ contributed to fieldwork and writing of the manuscript. BPE contributed to study design and fieldwork. All authors have read and approved the final manuscript.

Funding This work was supported by the Spanish General Council of Official Colleges of Pharmacists through a grant from Cinfa Pharmaceuticals. Neither of these organisations influenced the study design, interpretation of data, writing of the manuscript, nor the decision to submit this manuscript for publication. The Spanish General Council of Official Colleges of Pharmacy assisted with the selection of the study locations and contacting community pharmacies (contract number 21/1/204 UGR,CGCOF).

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval The study protocol was approved by the ethics committee of the Virgen de las Nieves University Hospital (approval number 13/C-11).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement The data that support the findings of this study are available from the Spanish General Council of Official Colleges of Pharmacy but restrictions apply to the availability of these data, which were used under licence

for the current study and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Raquel Varas-Doval <http://orcid.org/0000-0002-0666-9739>

Miguel A Gastelurrutia <http://orcid.org/0000-0003-1019-0234>

Shalom I Benrimoj <http://orcid.org/0000-0001-9769-7838>

Maria Jose Zarzuolo <http://orcid.org/0000-0001-8635-8094>

Victoria Garcia-Cardenas <http://orcid.org/0000-0003-3770-4557>

Beatriz Perez-Escamilla <http://orcid.org/0000-0002-3209-3147>

Fernando Martinez-Martinez <http://orcid.org/0000-0001-8247-1751>

REFERENCES

- Hatah E, Braund R, Tordoff J, et al. A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medication review. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:102–15.
- Rotta I, Salgado TM, Silva ML, et al. Effectiveness of clinical pharmacy services: an overview of systematic reviews (2000–2010). *Int J Clin Pharm* 2015;37:687–97.
- Gums T, Carter B, Foster E. Cluster randomized trials for pharmacy practice research. *Int J Clin Pharm* 2016;38:607–14.
- PSNC (England). Pharmaceutical services negotiating committee [online]. 2010. Available: <https://psnc.org.uk/funding-and-statistics/funding-distribution/advanced-service-payments/> [Accessed Nov 2019].
- The 6CPA (Australia). 6th community pharmacy agreement [online]. 2015. Available: <http://6cpa.com.au/> [Accessed Nov 2019].
- CPhA (Canada). Canadian pharmacists association [online]. 2004. Available: <https://www.pharmacists.ca/pharmacy-in-canada/payment-for-pharmacy-services/> [Accessed Nov 2019].
- NCSL (USA). National conference of state legislatures [online]. 2019. Available: <http://www.ncsl.org/research/health/medication-therapy-management.aspx> [Accessed Nov 2019].
- Tinc PJ, Gadomski A, Sorensen JA, et al. Adapting the T0-T4 implementation science model to occupational health and safety in agriculture, forestry, and fishing: a scoping review. *Am J Ind Med* 2018;61:51–62.
- Moullin JC, Sabater-Hernández D, Fernandez-Llimos F, et al. A systematic review of implementation frameworks of innovations in healthcare and resulting generic implementation framework. *Health Res Policy Syst* 2015;13:16.
- Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, et al. Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci* 2009;4:50.
- Moullin JC, Sabater-Hernández D, Benrimoj SI. Model for the evaluation of implementation programs and professional pharmacy services. *Res Social Adm Pharm* 2016;12:515–22.
- Spanish Health Ministry. *Consensus about pharmaceutical care*. Madrid: Ministry of Health, Social Services and Equality, 2001.
- Pharmaceutical Care Forum, expert panel. *Consensus document*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2008.
- The PCNE Working Group on Medication Review. Position paper on the PCNE definition of medication review, 2016. Available: https://www.pcne.org/upload/files/149_Position_Paper_on_PCNE_Medication_Review_final.pdf [Accessed Nov 2019].
- Jódar-Sánchez F, Malet-Larrea A, Martín JJ, et al. Cost-utility analysis of a medication review with follow-up service for older adults with polypharmacy in community pharmacies in Spain: the conSIGUE program. *Pharmacoeconomics* 2015;33:599–610.
- Dawoud DM, Haines A, Wonderling D, et al. Cost effectiveness of advanced pharmacy services provided in the community and primary care settings: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2019;37:1241–60.
- Green LW, Ottosen JM, Garcia C, et al. Diffusion theory and knowledge dissemination, utilization, and integration in public health. *Annu Rev Public Health* 2009;30:151–74.
- Forsellund L, Bjørndal A, Rashidian A, et al. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD003030.



Open access



- 19 Hakkenes S, Dodd K. Guideline implementation in allied health professions: a systematic review of the literature. *Qual Saf Health Care* 2008;17:296–300.
- 20 Lingam V. Community pharmacy reforms in Australia. *Int J Pharm Pract* 2013;21:273–4.
- 21 Aarons GA, Ehrhart MG, Moullin JC, et al. Testing the leadership and organizational change for implementation (LOCI) intervention in substance abuse treatment: a cluster randomized trial study protocol. *Implement Sci* 2017;12:29.
- 22 Aarons GA, Green AE, Trott E, et al. The roles of system and organizational leadership in system-wide evidence-based intervention sustainment: a mixed-method study. *Adm Policy Ment Health* 2016;43:991–1008.
- 23 Moullin JC, Sabater-Hernández D, Benrimoj SI. Qualitative study on the implementation of professional pharmacy services in Australian community pharmacies using framework analysis. *BMC Health Serv Res* 2016;16:439.
- 24 Pinnock H, Barwick M, Carpenter CR, et al. Standards for reporting implementation studies (STAR) statement. *BMJ* 2017;356:i6795.
- 25 Curran GM, Bauer M, Mittman B, et al. Effectiveness-implementation hybrid designs: combining elements of clinical effectiveness and implementation research to enhance public health impact. *Med Care* 2012;50:217–26.
- 26 Martínez-Martínez F, Faus Dáder MJ, Fikri-Benbrahim N, et al. *Program for the implementation and future sustainability of the medication review with follow up service in Spanish community pharmacies*. Spanish General Council of Official Colleges of Pharmacists, 2016.
- 27 Martínez-Martínez F, Farragher T, Faus MJ, et al. *The clinical, economic and humanistic impact of medication review with follow up in elderly patients with polypharmacy in Spanish community pharmacy*. Spanish General Council of Official Colleges of Pharmacists, 2014.
- 28 Malet-Larrea A, Goyenechea E, García-Cárdenas V, et al. The impact of a medication review with follow-up service on hospital admissions in aged polypharmacy patients. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:831–8.
- 29 Moullin JC, Sabater-Hernández D, García-Corpas JP, et al. Development and testing of two implementation tools to measure components of professional pharmacy service fidelity. *J Eval Clin Pract* 2016;22:369–77.
- 30 Badía X, Roset M, Montserrat S, et al. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Med Clin* 1999;112:79–85.
- 31 Roberts AS, Benrimoj SIC, Chen TF, et al. Understanding practice change in community pharmacy: a qualitative study in Australia. *Res Social Adm Pharm* 2005;1:546–64.
- 32 Gupchup GV, Vogenberg FR, Larratt EP. Assessing outcomes of pharmaceutical care services by consultant pharmacists, part one: a review and research recommendations. *Consult Pharm* 2001;16:844–50.
- 33 Jódar-Sánchez F, Martín JJ, López del Amo MP, et al. Cost-utility analysis of a pharmacotherapy follow-up for elderly nursing home residents in Spain. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1272–80.
- 34 Fornos JA, Andrés NF, Andrés JC, et al. A pharmacotherapy follow-up program in patients with type-2 diabetes in community pharmacies in Spain. *Pharm World Sci* 2006;28:65–72.
- 35 Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, et al. Negative clinical outcomes associated with drug-related problems in heart failure (HF) outpatients: impact of a pharmacist in a multidisciplinary HF clinic. *J Card Fail* 2011;17:217–23.
- 36 Delgado-Silveira E, Fernández-Villalba EM, García-Mina M, et al. [The impact of a pharmacist intervention in the treatment of patients with multiple diseases]. *Farm Hosp* 2015;39:192–202.
- 37 Ocampo CC, García-Cárdenas V, Martínez-Martínez F, et al. Implementation of medication review with follow-up in a Spanish community pharmacy and its achieved outcomes. *Int J Clin Pharm* 2015;37:931–40.

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-036669 on 29 September 2020. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on September 29, 2020 by guest. Protected by copyright.

Raquel Varas Doval

Tesis doctoral - Diciembre 2020



Artículo 3- Varas-Doval R, Saéz-Benito L, Gastelurrutia MA, Benrimoj SI, Garcia-Cardenas V, Martinez-Martínez F, *Systematic review of pragmatic randomised control trials assessing the effectiveness of professional pharmacy services in community pharmacies.* Publicado en *BMC Health Serv Res.* 2021 Feb 17;21(1):156. doi: 10.1186/s12913-021-06150-8

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Systematic review of pragmatic randomised control trials assessing the effectiveness of professional pharmacy services in community pharmacies



Varas-Doval R.^{1*}, Saéz-Benito L.^{2,3}, Gastelurrutia M. A.³, Benrimoj S. I.³, Garcia-Cardenas V.^{3,4} and Martinez-Martínez F.³

Abstract

Background: Implementation of Professional Pharmacy Services (PPSs) requires a demonstration of the service's impact (efficacy) and its effectiveness. Several systematic reviews and randomised controlled trials (RCT) have shown the efficacy of PPSs in patient's outcomes in community pharmacy. There is, however, a need to determine the level of evidence on the effectiveness of PPSs in daily practice by means of pragmatic trials.

To identify and analyse pragmatic RCTs that measure the effectiveness of PPSs in clinical, economic and humanistic outcomes in the community pharmacy setting.

Methods: A systematic search was undertaken in MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library and SCIELO. The search was performed on January 31, 2020. Papers were assessed against the following inclusion criteria (1) The intervention could be defined as a PPS; (2) Undertaken in a community pharmacy setting; (3) Was an original paper; (4) Reported quantitative measures of at least one health outcome indicator (ECHO model); (5) The design was considered as a pragmatic RCT, that is, it fulfilled 3 predefined attributes. External validity was analyzed with PRECIS-2 tool.

Results: The search strategy retrieved 1,587 papers. A total of 12 pragmatic RCTs assessing 5 different types of PPSs were included. Nine out of the 12 papers showed positive statistically significant differences in one or more of the primary outcomes (clinical, economic or humanistic) that could be associated with the following PPS: Smoking cessation, Dispensing/Adherence service, Independent prescribing and MTM. No paper reported on cost-effectiveness outcomes.

Conclusions: There is limited available evidence on the effectiveness of community-based PPS. Pragmatic RCTs to evaluate clinical, humanistic and economic outcomes of PPS are needed.

Keywords: Naturalistic, Comparative effectiveness research, Pragmatic clinical trials, Pharmaceutical care, Community pharmacy services, Clinical pharmacy services, Professional pharmacy services, Community pharmacy

* Correspondence: raquelvaras@edfarma.org

¹Spanish General Pharmaceutical Council, Villanueva 11, 28001 Madrid, Spain
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

The pharmacy profession is constantly evolving from the traditional role of dispensing medicines towards patient-centred and collaborative care [1, 2], as it adapts to the demands and needs of patients [3, 4]. This practice change [5], internationally acknowledged and supported by professional organisations [6, 7], involves expanding the roles of pharmacists, by increasing their responsibility for the outcomes of medication therapy [8]. In community pharmacy, the change is operationalized through the implementation of professional pharmacy services (PPSs). A professional pharmacy service is defined as “an action or set of actions undertaken in or organised by a pharmacy, delivered by a pharmacist or other health practitioner, who applies their specialized health knowledge personally or via an intermediary, with a patient/client, population or other health professional, to optimise the process of care, with the aim to improve health outcomes and the value of health care [9].”

In many countries PPSs are not integrated into daily practice due to a variety of factors. The main barriers are lack of evidence, lack of government support and/or no remuneration for service provision. However, the implementation process in various countries is at different phases and has followed different paths [10–12]. In some countries [12, 13] such as Australia, the United States of America (USA), Canada and the United Kingdom (UK), community pharmacists obtain reimbursement for providing these patient oriented services [2]. Most services are reimbursed by governments using a fee for service approach [14–17]. Implementation of reimbursed PPS normally requires a previous demonstration of the service’s impact (efficacy) and its effectiveness by means of high-quality research. However, translating these research findings into practice has been challenging [18, 19]. It is widely accepted that randomised control trials (RCTs) of various types are the appropriate research design to evaluate the efficacy of services while effectiveness should be assessed by means of pragmatic or naturalistic trials [20]. Generally, explanatory RCTs tend to maximize the accuracy of the results (internal validity) at the expense of external validity (the ability for a result to be applied or used in a particular situation) [21]. The term pragmatic is used for trials that test the effectiveness of the intervention in many clinical practice settings (e.g., inpatient hospitals, emergency departments) [11, 22–24] maximizing applicability and generalisability [25–27] (high external validity) of their results. Observational designs are also used to assess effectiveness [28, 29].

Several RCTs and systematic reviews have reported the clinical, economic and humanistic outcomes of PPSs in community pharmacy [30–41], although further research may be needed to determine whether these services can improve health-related quality of life and

reduce healthcare costs [42]. Most of the studies reported in the literature have used an explanatory RCT design, which result in low external validity with consequent limitations associated with the generalisation of results [43–46]. Results from pragmatic trials may better meet the needs of stakeholders, healthcare professionals, payers [47–49] and patients [21]. As a result, there has been numerous calls to generate a high level of evidence on the clinical, economic and humanistic effectiveness of PPSs in daily practice by means of pragmatic trials [50–53]. It is, however, not easy, to differentiate between an explanatory and a pragmatic trial. Most trials seem to include both aspects, acknowledging the notion that explanatory and pragmatic exist in a continuum [54–57]. The PRECIS-2 tool was developed and validated to allocate research designs into this continuum. This tool consists of 9 domains scored from 1 (very explanatory) to 5 (very pragmatic). The domains are: eligibility, recruitment, setting, organisation, flexibility (delivery), flexibility (adherence), follow-up, primary outcome, and primary analysis. The main limitation of the PRECIS-2 tool is that there may be interrater differences when applying each criterion. However, it provides explicit criteria that enhances discussion and eventual consensus [58, 59]. The PRECIS-2 tool has shown a modest discriminatory validity [60].

This study aims to systematically review the literature to identify and analyse randomised controlled pragmatic trials that measure the effectiveness of the PPSs in the community pharmacy setting.

Methods

A systematic search was undertaken in MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library and SCIELO, following PRISMA guidelines [61].

Search strategy

For the search performed in MEDLINE/PubMed the following Mesh terms and key words were used: “Outcome Assessment (Health Care)”[Mesh] OR (pragmatic[All Fields] OR (naturalistic[All Fields])) OR (“Comparative Effectiveness Research”[Mesh] OR “Pragmatic Clinical Trials as Topic”[Mesh] OR “Pragmatic Clinical Trial” [Publication Type])) AND (“pharmaceutical care”[tiab] OR “medication review”[tiab] OR “Community Pharmacy Services”[Mesh] OR “Drug Utilization Review”[Mesh] OR “Medication Therapy Management”[Mesh] OR “clinical pharmacy service”[All Fields] OR “pharmacists”[MeSH Terms]). Filters: published in the last 10 years. The search strategies used in the other databases are included in Appendix. The search was performed by three of the authors (MAG, LSB and RVD) and the last update was made on January 31, 2020.

Selection criteria

The following inclusion criteria were used for the selection process of papers: (1) The intervention assessed could be defined as a PPS according to Moullin's definition [9]; (2) The intervention assessed was performed in the community pharmacy setting; (3) Was an original paper; (4) The trial reported quantitative measures of at least one health outcome indicator (ECHO model) [62]; (5) The study design was considered as a pragmatic RCT, that is, it fulfilled 3 of the 4 following key attributes [63, 64]: (a) analyzed the effectiveness of an intervention, (b) included more than 200 patients in each arm, (c) was undertaken in routine health care, (d) used broad eligibility criteria. Only articles in English and Spanish languages were included.

Data collection and analysis

Duplicated records were removed using Endnote®. The selection process was undertaken by the same three authors (MAG, LSB and RVD). Two independent researchers (RVD, MAG) reviewed the literature; and disagreements were resolved with a third reviewer (LSB). In addition, a manual search was performed for references not identified in the search through the references list of the retrieved papers. Abstracts were screened and excluded if they did not meet the inclusion criteria. Abstracts with insufficient information were assessed in full text. After excluding at the abstract level, the complete text of the remaining references was assessed against the same selection criteria.

The data-extraction form, after being piloted with a sample of three papers, included:

- Degree of pragmatism of the studies. To further characterize the degree of pragmatism of the finally included papers, the PRECIS-2 tool was used [65]. Three authors (MAG, LSB and RVD) rated the degree of pragmatism, scoring independently each trial/study on each of the 9 domains of the PRECIS-2. After the independent assessment there were minor differences which were resolved through a moderation-consensus approach.
- Internal validity was analyzed following the Centre for Reviews and Dissemination's guidance for undertaking reviews in health care. The following methodological aspects were selected to assess quality of the papers for this review; measure of variability, baseline comparability, contamination risk and blinded assessment [59].
- External validity was analyzed with the PRECIS-2 tool [65].
- Description of general characteristics of included papers: type of PPS (interventions were categorized according to a hierarchical model [66], author,

country, publication year, number of patients, duration, objectives, design/ method, patient inclusion/exclusion criteria and outcomes indicators).

- Description of the PPS components and summary of the clinical, economic or humanistic outcomes.

Trial registration: PROSPERO 2018 CRD42018073286 Available from:

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=73286

Results**Search description**

The search strategy retrieved 1556 papers and 31 additional papers were identified from the manual search from references of the included papers. After removing duplicates, a total of 1563 references remained. During the screening of abstracts, 1468 articles were excluded. Ninety-five papers in full text were assessed, of which 83 were excluded because they did not meet the selection criteria. Finally (Fig. 1), a total of 12 pragmatic RCTs were included [49, 51, 67–76].

Studies description

Of the 12 studies identified as pragmatic, three were cluster randomised controlled trials (cRCT) [49, 51, 72] while the other nine were RCTs [67–71, 73–76]. The duration of the studies varied between three [49, 67, 72, 76] and 14 months [68] with a mean length of 6.4 months (SD = 3.6). The sample size varied from 65 [70] to 6987 patients [49]. The mean number of patients included in the studies was 1029.75 (SD = 1892.0) with a median of 541.0.

The mean number of pharmacists per study delivering the intervention was 55.2 (SD = 37.5) although in one paper only one pharmacist was involved [76]. In six of the studies pharmacists were reimbursed for providing PPS [51, 68–70, 72, 74]. In seven of the 12 studies there was training for the intervention [49, 51, 69–73], either face-to-face, on-line or both, with a duration of between six and 48 h. In the remaining five studies [67, 68, 74–76] no training was delivered as the pharmacies or pharmacists were already accredited for PPS provision.

Degree of pragmatism and study quality

All eligible papers scored over 50% on the PRECIS-2 scale, which reinforced their external validity and were considered pragmatic. The scores ranged from 24.0/45 to 41.5/45 (Fig. 2). The highest value for each PRECIS-2 domain were obtained for Setting (average 4.6/5) and Primary analysis (average 3.8/5) while the lowest value was found in Organisation criteria (average 3.0/5). The

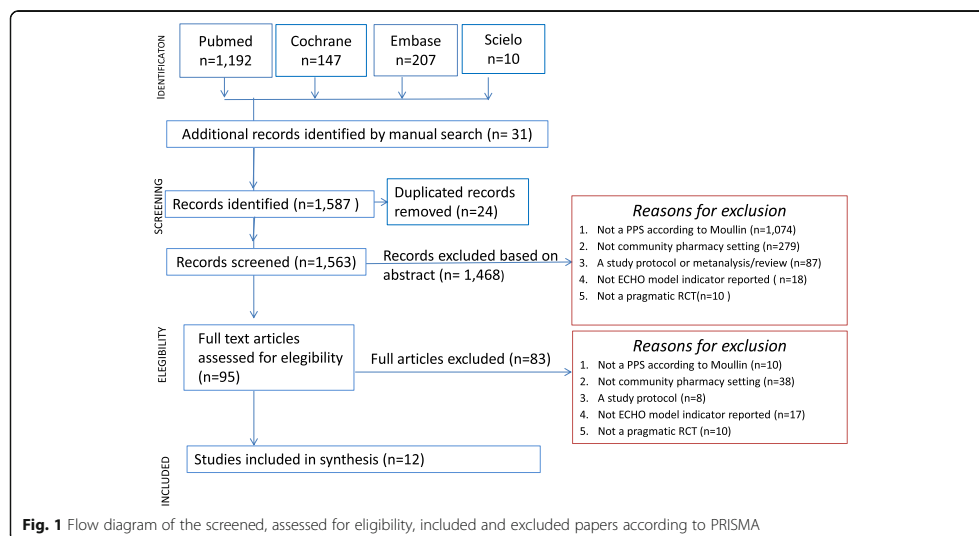


Fig. 1 Flow diagram of the screened, assessed for eligibility, included and excluded papers according to PRISMA

complete assessment of PRECIS-2 tool is available in the Additional file 1.

With respect to internal validity, nine papers stated confidence intervals or size effects for their main outcome indicators [49, 67, 68, 71–76]. Only three papers presented baseline differences between groups [70, 71, 75] and these used a statistical technique to adjust for such differences. In six out of the nine non cluster RCT, the authors recognized contamination risk between groups [68, 69, 71, 73–75]. Only one RCT used a blinded assessor [71]. Nine out of 12 analyses were based on intention to treat (ITT) [51, 67, 68, 70–75] whereas the remaining three were per protocol [49, 69, 76].

Type of PPSs

The PPSs reported were classified as eight different types [66]: Dispensing/Adherence service [71, 72]; Smoking cessation service [49]; New Medicine Service (NMS) [68]; Independent prescribing [74]; Medication Therapy Management (MTM) [67, 70, 76]; Clinical Medication Reviews (CMR) [69, 75]; Disease State Management (DSM) [51] and Pharmaceutical Care (PC) [73]. Since CMR [69, 75], DSM [51], PC [73] and MTM services [67, 70, 76] included a care plan, implying a continuous intervention and evaluation of patients' outcomes, they were recategorized as MTM [77]. Therefore, five different types of PPSs were finally evaluated.

Pharmacists delivered the service by means of an individualized face to face consultation with patients [49, 51, 69–75], telephone contact [68, 76], or review of patient's records without patient contact [67].

Four out of the 12 studies [49, 51, 72, 73] reported patients' loss to follow up rates higher than 15%. The main causes of dropouts were hospitalization [73], inability to contact [75, 76], not giving informed consent [75], lost to follow up [49, 51, 67, 70, 71, 73], death [73, 75], not having time for the study and for no specific reason [67, 68, 74].

Further descriptions of the general characteristics of included articles are provided in Table 1.

Clinical, economic or humanistic outcomes of the interventions

Nine out of the 12 studies showed positive statistically significant differences in a clinical primary outcome that could be associated with four PPS: Smoking cessation [49], Dispensing/Adherence service [71], Independent prescribing [74] and MTM [51, 67, 69, 70, 73, 76]. The other three studies only achieved significant statistical improvements in subgroup analysis [75], secondary outcomes [72] and/or process indicators [68]. Description of the interventions and detailed clinical, economic or humanistic primary outcomes of papers included are provided in Table 2.

Clinical outcomes

Provision of specific PPSs achieved a statistically significant better control of several clinical outcome indicators: Independent prescribing improved blood pressure [74], Adherence service improved blood pressure [72], Smoking cessation improved abstinence from tobacco [49] and MTM improved pulmonary exacerbations [73],

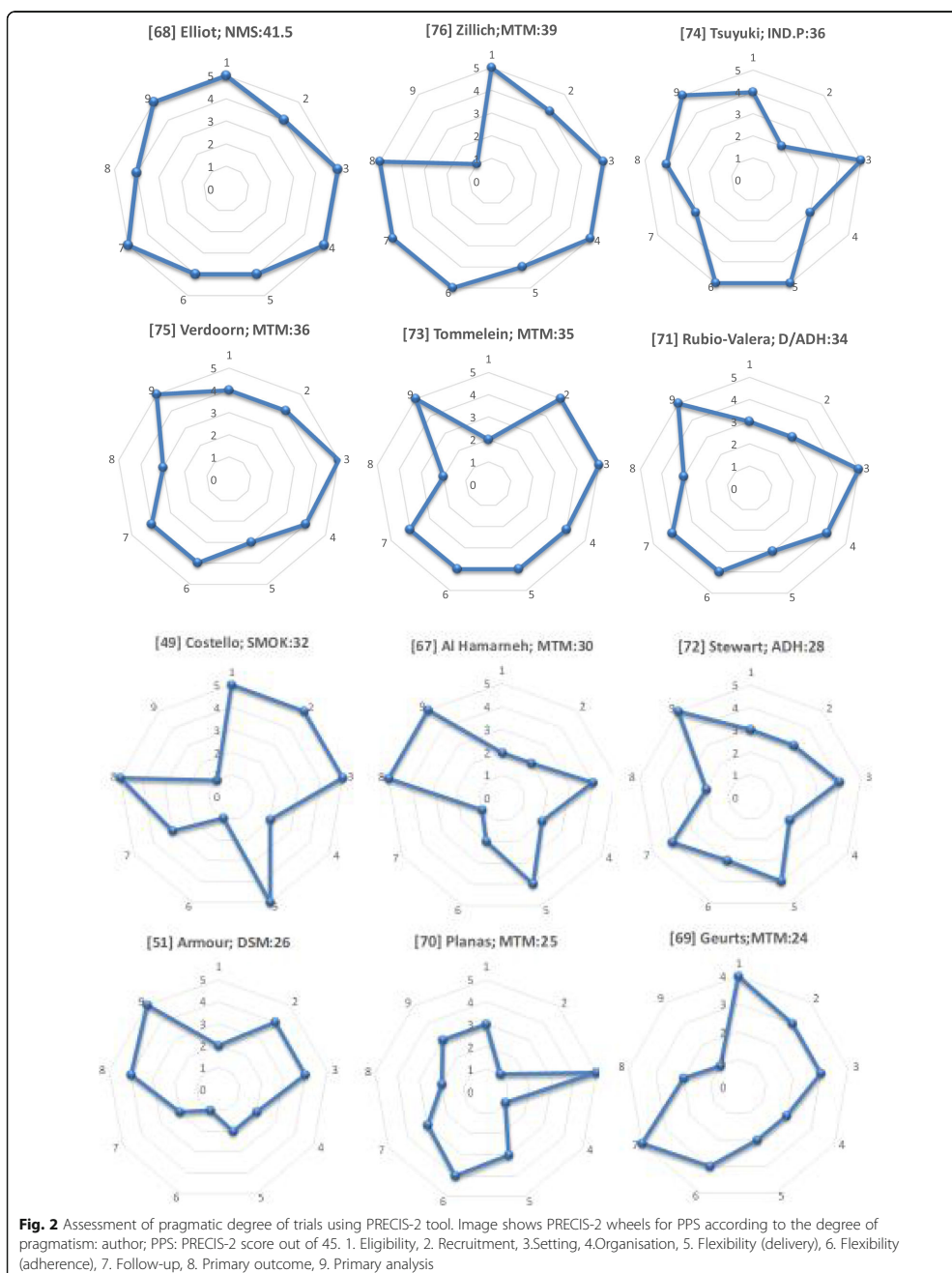


Table 1 Description of key general characteristics of included papers

Author / PPS/Country/ Publication year / Duration/ Number of patients	Objectives	Outcome indicators
[67] Al Hamarneh MTM Canada/2017/ 3 months n = 573; IG (n = 286) and CG (n = 287)	To evaluate the effect of pharmacist case finding and intervention program on estimated cardiovascular (CV) risk in patients with diabetes.	Primary: Difference and change in estimated CV risk (validated risk-assessment equation) between IG and CG. Secondary: Differences between groups in changes of: HbA1c, LDL cholesterol levels, blood pressure and tobacco cessation, medication use and dose changes, lifestyle habits and CV risk and risk factors.
[51] Armour DSM asthma/MTM Australia/2013/ 6 months n = 570; IG (n = 292) and CG (n = 278)	To test the feasibility, effectiveness and sustainability of an asthma service.	Primary: Asthma control (validated assessment equation- ACQ ₋₁), inhaler technique and health - related quality of life.
[49] Costello Smoking cessation Canada/2010/3 months n = 6987; IG (Group A (n = 3588) and Group B (n = 3399))	To evaluate the effectiveness of two models of smoking cessation that included nicotine replacement therapy (NRT).	Primary: Abstinence at end-of-treatment determined by self-report.
[67] Elliot NMS England/2017/ 14 months n = 504; IG (n = 251) and CG (n = 253)	To examine the effectiveness of the NMS in people starting a new medicine for a long-term condition.	Primary: Adherence (validated assessment equation), health status (quality of life), medicines understanding and National Health System (NHS) cost.
[69] Geurts CMR/MTM Netherlands/2016/12 months n = 512; IG (n = 248) and CG (n = 264)	To determine whether a medication review followed by a pharmaceutical care plan decreases potential DRPs and pharmaceutical care issues (PCIs), along with a positive effect on cardiovascular risk factors and safety parameters for elderly polypharmacy patients with a cardiovascular disorder.	Primary: Resolved DRPs and PCIs. Secondary: Differences in clinical and lab values
[70] Planas MTM United States/2012/ 9 months n = 65; IG (n = 38) and CG (n = 27)	To evaluate the efficacy of a community- based, pharmacist-directed diabetes management program among managed care organization enrollees using National Committee for Quality Assurance (NCQA)-Health-care Effectiveness Data and Information Set (HEDIS) performance measures.	Primary: HbA1c (< 7.0%), blood pressure (< 130/80 mmHg), and LDL cholesterol (< 100 mg/dL). A composite research outcome of success was created by determining whether a participant achieved two of the three goals at the end of 9 months.
[71] Rubio-Valera Dispensing /Adherence service Spain/2013/6 months n = 179; IG (n = 87) and CG (n = 92)	To evaluate the effectiveness of a community pharmacist intervention (CPI) compared with usual care in improvement of adherence to antidepressants and patient well-being in a population initiating pharmacological treatment following diagnosis of depression.	Primary: Adherence to antidepressants, clinical severity of depression, health-related quality of life and satisfaction with pharmacy care.
[72] Stewart Adherence service Australia/2014/ 6 months n = 395; IG (n = 207) and CG (n = 188)	To evaluate a community pharmacist intervention to improve adherence with antihypertensive medicines with a view to improving blood pressure (BP) control.	Primary: Change in proportion self-reporting medication adherence (validated questionnaire). Secondary: BP changes and the proportion of self-reporting adherence on the Tool for Adherence Behaviour Screening (TABs).
[73] Tommelein PC/MTM Belgium/2013/ 3 months n = 734; IG (n = 371), CG (n = 363)	To test the effectiveness of a pharmaceutical care programme in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in the community pharmacist educational intervention.	Primary: Improvement of the inhalation technique, and medication adherence, Secondary: Reduction of Dyspnoea, severe exacerbations and emergency visits or hospitalization. Improvement of generic health status (quality of life) and disease- specific health status - COPD Assessment Test (CAT)-.
[74] Tsuyuki Independent prescribing Canada/2015/ 6 months	To study the impact of pharmacist prescribing on blood pressure (BP) control in community-dwelling patients.	Primary: Difference in change of systolic BP from baseline to 6 months between IG and CG.

Table 1 Description of key general characteristics of included papers (Continued)

Author / PPS/Country/ Publication year / Duration/ Number of patients	Objectives	Outcome indicators
<i>n</i> = 248; IG (<i>n</i> = 181), CG (<i>n</i> = 67)		Secondary: Change in diastolic BP. Number of patients at their target BP after 6 months, new antihypertensive medication, dose changes, drug changes, new prescriptions for ASA and cholesterol lowering medications.
[75] Verdoorn CMR/ MTM Netherlands/2019/ 6 months <i>n</i> = 629; IG (<i>n</i> = 315) and CG (<i>n</i> = 314)	To investigate the effect of a patient-centred CMR, focused on personal goals, on health-related quality of life (HR-QoL), and on number of health problems.	Primary: HR-QoL (assessed with EuroQoL [EQ]-5D-5L and EQ-Visual Analogue Scale [VAS]) Number of health problems, after 3 and 6 months. Secondary: Number of long-term medications, prescribed drugs added and ceased. Severity of complaints measured with VAS scores and healthcare consumption.
[76] Zillich Telephone MTM USA/2014/ 3 months <i>n</i> = 961; IG (<i>n</i> = 475) and CG (<i>n</i> = 486)	To evaluate the effectiveness of a telephonic MTM service on reducing hospitalizations among home health patients.	Primary: 60-day all-cause hospitalization. Secondary: The effect of hospitalization while adjusting for patients' baseline risk. Number of medications taken daily. DRP identified. Pharmacist's recommendations. Physician's response.

HbA1c [67, 70], CV risk [67], blood pressure [67, 69, 70, 72, 74], tobacco use [67], HDL [69] and LDL-cholesterol [67]. Additionally, eight papers showed a statistically significant improvement in process indicators of PPSs effectiveness, such as the inhaler technique [51, 73], adherence [51, 68, 71–73] or resolution of drug related problems (DRPs) [69, 75, 76]. MTM statistically decreased hospitalizations, bed-bound episodes and emergency room visits [67, 71, 73, 74, 76].

Humanistic outcomes

Three out of the five papers [51, 68, 71, 73, 75] measuring humanistic outcomes reported statistically significant improvements in Health-Related Quality of Life (HR-QoL) through the provision of Dispensing/ Adherence [71] and MTM services [51, 75]. In these three papers, HR-QoL was the primary outcome.

Economic outcomes

None of the papers involved any cost-effectiveness analysis. NMS [68] didn't show a statistically significant reduction in National Health Service (NHS) costs.

Discussion

Stakeholders need pragmatic studies with high methodological quality to make evidenced based decisions on which services to fund. To the best of our knowledge, our paper is the first systematic review that evaluates evidence from pragmatic RCTs of the effectiveness of PPSs in the community pharmacy setting. One of the main strengths of this review is the use of the PRECIS-2 tool, which allowed the characterization of the level of pragmatism of the study designs. The PRECIS-2 tool

had previously shown good reliability with modest discriminatory validity [60, 65]. Currently there are few pragmatic papers on PPSs and researchers should make wider use of this tool when designing their trials in an attempt to provide practice-based data on specific PPSs.

Setting was one of the highest scored domains within the studies, reflecting the ease of accessibility of community pharmacies to implement PPSs. The second most scored domain was the manner in which primary outcomes were assessed. Most of the studies used ITT which reinforced the external validity of their conclusions.

In contrast, the low score obtained in domains related to organisation criteria, recruitment and flexibility (adherence) suggests a need to implement strategies that enhance pharmacist training such as accreditation processes, training in communication skills and teaching of pragmatic methodologies [78–81]. According to our assessment, studies with the highest score of pragmatism were carried out in UK [68], Canada [74], Netherlands [75] and US [76], countries coinciding with those described by Mossialos et al. [2], as the most advanced PPSs providers. Probably these countries provide a more favorable environment for patient recruitment and PPSs implementation, with experience in service accreditation and remuneration.

Our findings reinforce previous conclusions on the effectiveness of PPSs [30, 82]. There was evidence (nine out of the 12 pragmatic RCT) that supports PPSs clinical effectiveness, specifically for prescribing interventions and MTM services. These two services achieved statistically significant improvements in a variety of intermediate clinical outcomes such as blood pressure, pulmonary

Table 2 Description of the interventions and detailed clinical, economic or humanistic primary outcomes of papers included

Author PPS	PPSs components	Health outcomes
[67] Al Hamarneh MTM	Assessment of patient's therapies and laboratory results, individualized CV risk assessment, adjustment of treatment regimen, prescribing and ordering laboratory tests to meet treatment targets, and self-report of adverse events. Regular communication after each contact with the patients and regular follow-up visits every 4 weeks for 3 months.	Improvement of: CV risk (absolute reduction 5.38%; 95%CI, 4.24–6.52; $P < 0.001$), (HbA1c (0.9%; 95%CI, 0.70–1.10; $P < 0.001$), systolic blood pressure (8.6 mmHg; 95%CI, 6.70–10.40; $P < 0.001$), diastolic blood pressure (2.7 mmHg; 95%CI, 1.30–4.10; $P < 0.001$), LDL-cholesterol, (0.2 mmol/L; 95%CI, 0.10–0.30; $P = 0.004$) and Tobacco use (24.2% $P < 0.001$).
[51] Armour DSM/MTM	Brief health education tips. Inhalation technical instruction. Letter written to the doctor for the action plan. Asthma control and spirometry performed at every visit measured using questionnaires and spirometers.	Improvement of: percentage of patients achieving a good/fair control in both groups 4-visit service: from 21 to 59%; 3-visit service: from 29 to 61% (mean = 0.57 for the three-visit group, 0.56 for the four-visit group, $P < .001$). Improvement of the health-related quality of life (Three visit 4.13 ± 1.41 to 3.39 ± 1.19 ; $P < .001$ - versus Four-visit 4.45 ± 1.49 to 3.57 ± 1.48 ; $P < .001$). No significant differences of asthma control between patients receiving 4 visits compared to patients receiving 3 visits.
[49] Costello Smoking cessation	Pharmacist – led behavioural counselling combined with nicotine replacement therapy (NRT). 1 (Group B) to 3 (Group A) face-to-face sessions for behaviour change to quit smoking. On-line control surveys at 7 days, and 5 and 12 weeks. Phone calls to those who did not attend the visits or respond.	There were statistically significant differences between each of the two groups receiving the service and the group of patients that only received NTR by mail (control group) 3-session service ($\times 2 = 217.30$, $P < 0.001$; ITT: $\times 2 = 149.60$, $P < 0.001$); 1-session service ($\times 2 = 93.90$, $P < 0.001$; ITT: $\times 2 = 19.00$, $P < 0.001$).
[68] Elliot NMS	Pharmacist and GP service offering to the patient. The pharmacist asks about adherence and medicines. One-to-one consultation 7–14 days after the presentation of the prescription with a 'follow-up' of 14–21 days via telephone.	Improvement of the percentage of adherent patients 1.67 (95%CI, 1.06–2.62; $P = 0.027$). Non-significant reductions of health system costs (£21; 95%CI, £59 - £150; $P = 0.1281$).
[69] Geurts MTM	Pharmaceutical care Process (PCP) in cooperation between patient's pharmacist and GP, and agreed to by the patient: (1) assessment of potential DRPs and pharmaceutical care issues (PCIs), (2) proposal of interventions to reach treatment goals, and (3) implementation of the interventions. Two measurements were performed, ($t = 0$) at the beginning and ($t = 1$) after 1-year follow up.	Decrease of diastolic BP (95%CI, 79.80–76.80 mmHg; $P = 0.008$) and increase of HDL-cholesterol: IG (IG: 95%CI, 1.29–1.37 mmol/L; $P = 0.021$; IG patients not receiving the whole service: 95%CI, 1.26–1.37 mmol/L; $P = 0.039$); and GC: (95%CI, 1.30–1.36 mmol/L; $P = 0.074$). Non-significant decrease of LDL-cholesterol: IG (IG: 95%CI, 2.72–2.63 mmol/L; $P = 0.337$; IG patients not receiving the whole service: 95%CI, 2.98–2.67 mmol/L; $P = 0.740$); and CG: (95%CI, 2.61–2.58 mmol/L; $P = 0.032$).
[70] Planas MTM	1-h face to face interview on a monthly basis (IG) and 30 min face to face interview at 3- month intervals (CG). IG: 1) Provision of written patient education materials. 2) Diabetes education, coaching on self-management skills and medication adherence. 3) Assessment of medications and DRP. 4) Contact with GP via fax or telephone to recommend treatment adjustments.	Improvement of the percentage of patients achieving the control of their health problem: HbA1c (IG: 46.70% vs. CG: 9.10%, $P < 0.002$), blood pressure (IG: 53.30% vs. CG: 22.70%, $P < 0.020$). Non-statistically significant higher percentage of patients achieving the LDL target levels (IG: 50.00% vs. CG: 46.70%, $P = 0.460$).
[71] Rubio-Valera Dispensing/Adherence service	First visit: educational intervention centred on improving patients' knowledge of antidepressants and awareness of the importance of adherence and quality of life. Subsequent visits: short review of some points covered in the first visit and checking of patient progress.	Improvement of the health-related quality of life (0.25 vs. 0.14) - effect size 0.31 vs 0.33 -. No statistically significant differences in adherence, satisfaction or clinical severity depression.
[72] Stewart Adherence service	Home BP monitor. Training on BP self-monitoring (3–6-month follow-ups). Motivational interviewing and education to medication adherence. Medication use review. Referral to a GP Prescription refill reminders.	Improvement of the proportion of adherent patients although there were not significant differences between groups (57.2 to 63.6% CG vs 60.0 to 73.5% IG, $P = 0.23$). Reduction of systolic BP was significantly greater in the IG (7.2 mmHg 95%CI 1.6 12.8 mmHg; $P = 0.001$). Reductions in BP of 10.00mmHg (IG) vs. 4.60 mmHg (CG); $P = 0.050$. Improvement of percentage of non-adherent patients becoming adherent 22.60% (95%CI, 5.10–40.00%) in the IG compared to CG (IG: 61.80% vs. CG: 39.20%; $P = 0.007$).
[73] Tommelein MTM	Educational intervention (two sessions of 15–25 min). Electronically recorded medication, inhalation technique and questionnaires about behavioural issues, etc. Letter to the patient's GP.	Significantly lower estimated annual severe exacerbation rate in the IG compared with the CG (0.27 (IG) vs. 0.61 (IC); RR = 0.45; 95%CI, 0.25–0.80; $P < 0.007$). Also, significantly 72% lower estimated annual hospitalization rate in IG vs CG (0.10 vs. 0.40; RR = 0.28;

Table 2 Description of the interventions and detailed clinical, economic or humanistic primary outcomes of papers included (Continued)

Author PPS	PPSs components	Health outcomes
		95% CI, 0.12–0.64; $P = 0.003$) and a statistically significant 73% lower rate of hospitalization days (0.87 vs. 3.51; RR, 0.27; 95%CI, 0.21–0.35; $P < 0.0001$).
[74] Tsuyuki Independent prescribing	Assessment of BP and cardiovascular risk. Education on arterial hypertension. Prescribing of antihypertensive medications. Laboratory monitoring and monthly follow-up visits for 6 months. Provision of a wallet card for BP recording.	Greater reduction of systolic BP in the IG of 6.60 (1.90 mmHg ($P = 0.0006$)) and proportion of patients achieving target BP 58% (IG) vs. 37% (CG), $P = 0.020$; OR = 2.32 (95%CI, 1.17–4.15).
[75] Verdoorn CMR/MTM	First visit: a patient interview for gathering information (health problems, preferences, and all medications used). Identify potential DRPs and propose recommendations to solve them. Subsequent visits: face-to-face meeting with the patient's GP to discuss all health-related goals and DRPs. Two follow up appointments.	Improvement of the health-related quality of life: 3 months 1.70 points (95% CI, 0.47–2.90; $P = 0.006$) and 6 months 3.40 points (95% CI, 0.94–5.80; $P = 0.006$).
[76] Zillich Telephone MTM	Home episodic skilled nursing care. Medication information was faxed from nurse to the provider. Initial phone call by a pharmacy technician to verify active drugs. Pharmacist-provided telephone MTM. Follow - up pharmacist phone calls at 7-day and as needed for 30 day of the 60-day home health care episodes.	Significant less probability of hospital readmission in patients with a low baseline risk (adjusted OR: 3.79; 95%CI, 1.35–10.57; $P = 0.01$). No significant differences in the 60-day probability of hospitalizations adjusted OR: 1.26; (95%CI, 0.89–1.77; $P = 0.190$).

exacerbations, HbA1c, CV risk, tobacco use, HDL and LDL- cholesterol. Other type of services (Dispensing /Adherence and NMS) did not report clinical effectiveness. The inherent methodologic components of the services, as well as other factors such as fidelity and duration of the intervention, may be related to favourable clinical outcomes. In Independent prescribing and MTM services, pharmacists assess patient clinical outcomes and develop interventions specifically tailored to individual patient's health status. In contrast, pharmacists providing Dispensing/Adherence and NMS services focus their interventions predominantly on improving the medication use process (inhaler technique, DRP).

The two studies with the highest pragmatic scores, one evaluating a telephonic MTM service and the other assessing the NMS, did not demonstrate any positive results on hospitalizations nor medication adherence. This may be due, or related to, the short duration of the studies (3 months and 10 weeks respectively) or to the components of the service (i.g. telephonic follow-up). The additional components or factors that may make telephonic MTM or follow-up effective are unknown [83, 84].

There were three pragmatic studies supporting the effectiveness of PPSs (asthma DSM, Dispensing/Adherence and MTM) on humanistic indicators (HR-QoL) [51, 71, 75]. The studies that achieved statistically significant improvements had follow-up visits and assessed the effect at 6 months. These two components had been previously reported as critical in achieving a humanistic impact [34, 42, 82]. Therefore, studies measuring humanistic indicators should consider longer durations and follow-up periods.

Although there are many systematic reviews of PPSs cost-effectiveness, these are undertaken in explanatory

RCTs [35, 36, 85]. In our review none of the papers fulfilling our selection criteria for pragmatism assessed cost-effectiveness. Three articles [68, 73, 76] reported other economic indicators but in none of these there was any significant statistical difference between groups. The importance to stakeholders of cost-effectiveness studies should not be underestimated since the sustainability of services might be dependent on delivering costs savings or cost-effectiveness to the healthcare system.

Two key methodological quality aspects should be considered when designing future pragmatic research. We found only one study that blinded outcome assessment, which may be considered as a potential bias that could overestimate PPS effectiveness. Half of the studies reported a risk of contamination, a very common threat in the assessment of complex interventions. Thus cluster designs controlling for potential risk of contamination should be considered.

This review has several limitations due to the assessment of pragmatism. The PRECIS-2 tool was applied after the screening process which allowed only the consideration of papers meeting our inclusion criteria. Since the PRECIS-2 tool suggests a continuum between explanatory and pragmatic and no minimum score is provided to classify a paper as pragmatic or explanatory, the selected cut-off point (22.5 out of 45) could be questioned. The PRECIS-2 tool although having good reliability has been reported to have modest discriminant validity [60]. Another limitation relates to the variability of the different PPSs type and their outcomes making it difficult to make comparisons between studies. Future studies should select specific services to evaluate health outcomes using

pragmatic approaches, using the PRECIS-2 tool to design the study.

Conclusions

There is a need for pragmatic studies to evaluate economic, clinical and humanistic outcomes of PPS as currently there is limited available evidence on the effectiveness of these services.

Although few pragmatic RCT were found, most of them showed evidence of clinical effectiveness. There is scarce evidence of humanistic and economic outcomes. The lack of an adequate number of pragmatic clinical trials may be problematic to provide evidence of the sustainability of the PPS. More focus and emphasis should be given to increase the level of evidence of economic, clinical and humanistic indicators from a pragmatic perspective.

Researchers should consider the level of pragmatism of their research design using the PRECIS-2 tool. This would allow them to ensure the applicability of their research.

Practical implications

There is limited evidence of PPS outcomes from pragmatic studies. Therefore there is a need to undertake further research on specific PPS, with patients under normal practice conditions.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06150-8>.

Additional file 1. The complete assessment of pragmatic degree of trials using of PRECIS 2-tool

Appendix

Search strategy used in the other databases.

COCHRANE:

((pragmatic[All Fields] OR (naturalistic[All Fields]) OR ("Comparative Effectiveness Research"[Mesh] OR "Pragmatic Clinical Trials as Topic"[Mesh]) AND ("pharmaceutical care"[tiab] OR "medication review"[tiab] OR "Community Pharmacy Services"[Mesh] OR "Drug Utilization Review"[Mesh] OR "Medication Therapy Management"[Mesh] OR "clinical pharmacy service"[All Fields] OR "pharmacists"[MeSH Terms]))

EMBASE:

(pragmatic OR naturalistic) AND (Pharmaceutical Care OR medication therapy management OR clinical pharmacy OR pharmacists OR Community Pharmacy or Drug Utilization Review)*.

* Those in bold are Embase Emtree terms.

SCIELO:

(Pragmático or naturalístico or efectividad) AND (servicios profesionales OR atención farmacéutica OR seguimiento farmacoterapéutico OR revisión de la farmacoterapia OR farmacéutico OR farmacia comunitaria OR gestión de la medicación OR revisión del uso del medicamento)

Abbreviations

ACQ: Asthma Control Questionnaire; ADH: Adherence service; CAT: COPD Assessment Test; CMR: Clinical Medication Reviews; CV: Cardiovascular; D/ADH: Dispensing/Adherence service; DRP: Drug Related Problem; DSM: Disease State Management; ECHO: Economic, Clinic and Humanistic outcomes; HEDIS: Healthcare Effectiveness Data and Information Set; HR-QoL: EuroQoL [EQ]-5D-5L; MTM: Medication Therapy Management; NCQA: National Committee for Quality Assurance; IND.P: Independent prescribing; NHS: National Health System; NMS: New Medicine Service; NRT: Nicotine Replacement Therapy; PC: Pharmaceutical Care; PCI: Pharmaceutical care issues; PPS: Professional Pharmacy Service; RCT: Randomised Control Trial; SMOK: Smoking cessation service; TABS: Tool for Adherence Behavior Screening; VAS: EQ-Visual Analogic Scale

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

All authors read and approved the manuscript. MAG, LSB and RVD carried out the selection process and the discussion for the decision of the PPS articles. RVD and MAG reviewed the literature. LSB resolved disagreements. SIB, VGC and FMM revised the paper and made improvements.

Authors' information

Not applicable.

Funding

Not applicable.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Spanish General Pharmaceutical Council, Villanueva 11, 28001 Madrid, Spain. ²Faculty of Health Sciences, San Jorge University, Villanueva de Gállego, Zaragoza, Spain. ³Pharmaceutical Research Group of the University of Granada, Faculty of Pharmacy, Granada University, Granada, Spain. ⁴Graduate School of Health, Discipline of Pharmacy, University of Technology Sydney, Sydney, NSW, Australia.

Received: 19 August 2020 Accepted: 3 February 2021

Published online: 17 February 2021

References

- Mossialos E, Naci H, Courtin E. Expanding the role of community pharmacists: policymaking in the absence of policy-relevant evidence? *Health Policy*. 2013;111(2):135–48. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2013.04.003>.
- Mossialos E, Courtin E, Naci H, Benrimoj S, Bouvy M, Sketris I, et al. From "retailers" to health care providers: transforming the role of community pharmacists in chronic disease management. *Health Policy*. 2015;119(5):628–39. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2015.02.007>.

3. World population ageing: 1950–2050 [Internet]. New York: United Nations; [Acceso Feb 2020]. Available in: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf.
4. WHO. Aging and life cycle. (Internet) (Accesed Nov 2019). Available in: <http://www.who.int/ageing/about/facts/es/>.
5. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):533–43.
6. International Pharmaceutical Federation (FIP). Improving global health by closing gaps in the development, distribution, and responsible use of medicines. Amsterdam: International Pharmaceutical Federation; 2012. (Accesed Nov 2019). Available in: <https://www.fip.org/files/fip/news/Centennial%20Declaration%20%20final%20version.pdf>
7. Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M, Tromp D. Developing pharmacy practice: a focus on patient care: handbook (no. WHO/PSM/PAR/2006.5). World Health Organization. The Hague: Ed. WHO and FIP; 2006.
8. Holland RW, Nimmo CM. Transitions, part 1: beyond pharmaceutical care. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56(17):1758–64.
9. Moullin JC, Sabater-Hernández D, Fernandez-Llimos F, Benrimoj SI. Defining professional pharmacy services in community pharmacy. *Res Soc Adm Pharm*. 2013;9(6):989–95. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2013.02.005>.
10. Brown CH, Curran G, Palinkas LA, Arons GA, Wells KB, Cruden G, et al. An overview of research and evaluation designs for dissemination and implementation. *Annu Rev Public Health*. 2017;38:1–22. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044215>.
11. Perraudin C, Bugnon O, Pelletier-Fleury N. Expanding professional pharmacy services in European community setting: is it cost-effective? A systematic review for health policy considerations. *Health Policy*. 2016;120(12):1350–62. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2016.09.013>.
12. Houle SK, Grindrod KA, Chatterley T, Tsuyuki RT. Paying pharmacists for patient care: a systematic review of remunerated pharmacy clinical care services. *Can Pharm J*. 2014;147:209–32. <https://doi.org/10.1177/1715163514536678>.
13. Chan P, Grindrod KA, Bougher D, Pasutto FM, Wilgosh C, Eberhart G, Tsuyuki RT. A systematic review of remuneration systems for clinical pharmacy care services. *Can Pharm J*. 2008;141:102–12.
14. Anderson C, Sharma R. Primary health care policy and vision for community pharmacy and pharmacists in England. *Pharm Pract*. 2020;18(1):1870. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.1.1870>.
15. Dineen-Griffin S, Benrimoj SI, García-Cárdenas V. Primary health care policy and vision for community pharmacy and pharmacists in Australia. *Pharm Pract*. 2020;18(2):1967. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.2.1967>.
16. Salgado TM, Rosenthal MM, Coe AB, Kaefer TN, Dixon DL, Farris KB. Primary healthcare policy and vision for community pharmacy and pharmacists in the United States. *Pharm Pract*. 2020;18(3):2160. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.3.2160>.
17. Raiche T, Pammatt R, Dattani S, Dolovich L, Hamilton K, Kennie-Kaulbach N, McCarthy J, Jorgenson D. Community pharmacists' evolving role in Canadian primary health care: a vision of harmonization in a patchwork system. *Pharm Pract*. 2020;18(4):2171. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.4.2171>.
18. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research—"blue highways" on the NIH roadmap. *JAMA*. 2007;297(4):403–6. <https://doi.org/10.1001/jama.297.4.403>.
19. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M, Medical Research Council Guidance. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ*. 2008;337:a1655. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1655>.
20. Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The magic of randomization versus the myth of real-world evidence. *N Engl J Med*. 2020;382(7):674–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1901642>.
21. Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, Robinson S, Johnston J. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials*. 2015;16:495. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1023-4>.
22. Schwartz D, Lelouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis*. 1967;20(8):637–48. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(67\)90041-0](https://doi.org/10.1016/0021-9681(67)90041-0).
23. Boesen F, Norgaard M, Trénel P, Rasmussen PV, Petersen T, Løvendahl B, et al. Longer term effectiveness of inpatient multidisciplinary rehabilitation on health-related quality of life in MS patients: a pragmatic randomized controlled trial - The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study. *Mult Scler*. 2018;24(3):340–9. <https://doi.org/10.1177/1352458517735188>.
24. Wallis M, Marsden E, Taylor A, Craswell A, Broadbent M, Barnett A, et al. The geriatric emergency department intervention model of care: a pragmatic trial. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):297. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0992-z>.
25. Williams HC, Burden-Teh E, Nunn AJ. What is a pragmatic clinical trial? *J Invest Dermatol*. 2015;135(6):1–3. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.134>.
26. Kooij MJ, Heerdink ER, van Dijk L, van Geffen EC, Beltser SV, Bouvy ML. Effects of telephone counseling intervention by pharmacists (TelCIP) on medication adherence; results of a cluster randomized trial. *Front Pharmacol*. 2016;7:269. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00269>.
27. Barnish MS, Turner S. The value of pragmatic and observational studies in health care and public health. *Pragmat Obs Res*. 2017;8:49–55. <https://doi.org/10.2147/POR.S137701>.
28. Clancy CM. Comparative effectiveness research: promising area of study for pharmacists. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2010;50(2):131–3. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2010.10501>.
29. Carter BL, Foppe van Mil JW. Comparative effectiveness research: evaluating pharmacist interventions and strategies to improve medication adherence. *Am J Hypertens*. 2010;23(9):949–55. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.136>.
30. Sáez-Benito L, Fernandez-Llimos F, Feletto E, Gastelurrutia MA, Martínez-Martínez F, Benrimoj SI. Evidence of the clinical effectiveness of cognitive pharmaceutical services for aged patients. *Age Ageing*. 2013;42(4):442–9. <https://doi.org/10.1093/ageing/agt045>.
31. Armour C, Bosnic-Anticevich S, Brilliant M, Burton D, Emmerton L, Krass I, et al. Pharmacy asthma care program (PACP) improves outcomes for patients in the community. *Thorax*. 2007;62(6):496–502. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.064709>.
32. Gordoís A, Armour C, Brilliant M, Bosnic-Anticevich S, Burton D, Emmerton L, et al. Cost-effectiveness analysis of a pharmacy asthma care program in Australia. *Dis Manag Health Out*. 2007;15:387–96.
33. Bunting BA, Cranor CW. The Asheville Project: long-term clinical, humanistic, and economic outcomes of a community-based medication therapy management program for asthma. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2006;46(2):133–47. <https://doi.org/10.1331/154434506776180658>.
34. Yaghoubi M, Mansell K, Vatanparast H, Steeves M, Zeng W, Farag M. Effects of pharmacy-based interventions on the control and management of diabetes in adults: a systematic review and meta-analysis. *Can J Diabetes*. 2017;41(6):628–41. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.09.014>.
35. Jódar-Sánchez F, Malet-Larrea A, Martín JJ, García-Mochón L, López Del Amo MP, Martínez-Martínez F, et al. Cost-utility analysis of a medication review with follow-up service for older adults with polypharmacy in community pharmacies in Spain: the conSIGUE program. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(6):599–610. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0270-2>.
36. Malet-Larrea A, Goyenechea E, García-Cárdenas V, Calvo B, Martínez-Martínez F, Benrimoj SI, et al. The impact of a medication review with follow-up service on hospital admissions in aged polypharmacy patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:831–8. <https://doi.org/10.1111/bcp.13012>.
37. Zermansky AG, Silcock J. Is medication review by primary-care pharmacists for older people cost effective?: a narrative review of the literature, focusing on costs and benefits. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(1):11–24. <https://doi.org/10.2165/00019053-200927010-00003>.
38. Schumock GT, Butler MG, Meek PD, Vermeulen LC, Arondekar BV, Bauman JL. Evidence of the economic benefit of clinical pharmacy services: 1996–2000. *Pharmacotherapy*. 2003;23(1):113–32. <https://doi.org/10.1592/phco.23.1.113.31910>.
39. Fera T, Blum BM, Ellis WM. Diabetes ten City challenge: final economic and clinical results. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2009;49:383–91. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2009.09015>.
40. Ramalho de Oliveira D, Brummel AR, Miller DB. Medication therapy management: 10 years of experience in a large integrated health care system. *J Manag Care Pharm*. 2010;16:185–95. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2010.16.3.185>.
41. Malet-Larrea A, Goyenechea E, Gastelurrutia MA, García-Cárdenas V, Cabases JM, Noain A, et al. Cost analysis and cost-benefit analysis of a medication review with follow-up service in aged polypharmacy patients. *Eur J Health Econ*. 2017;18(9):1069–78. <https://doi.org/10.1007/s10198-016-0853-7>.
42. Loh ZW, Cheen MH, Wee HL. Humanistic and economic outcomes of pharmacist-provided medication review in the community-dwelling elderly: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(6):621–33. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12453>.

43. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press; 2015.
44. Treweek S, Zwarenstein M. Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials*. 2009;10:37. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-10-37>.
45. 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(4):195–202. <https://doi.org/10.1155/2003/736042>.
46. 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. <https://doi.org/10.1331/108658003321480713>.
47. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA*. 2003;290:1624–32. <https://doi.org/10.1001/jama.290.12.1624>.
48. Maclure M. Explaining pragmatic trials to pragmatic policymakers. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:476–8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.06.021>.
49. Costello MJ, Sproule B, Victor JC, Leatherdale ST, Zawertailo L, Selby P. Effectiveness of pharmacist counseling combined with nicotine replacement therapy: a pragmatic randomized trial with 6,987 smokers. *Cancer Causes Control*. 2011;22:167–80. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9672-9>.
50. Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials—guides to better patient care? *N Engl J Med*. 2011;364:1685–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1103502>.
51. Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, Saini B, Smith LD, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. *J Asthma*. 2013;50:302–9. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.754463>.
52. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:499–505. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.01.012>.
53. Liberati A. The relationship between clinical trials and clinical practice: the risks of underestimating its complexity. *Stat Med*. 1994;13:1485–91. <https://doi.org/10.1002/sim.4780131326>.
54. Tosh G, Soares-Weiser K, Adams CE. Pragmatic vs explanatory trials: the pragmascope tool to help measure differences in protocols of mental health randomized controlled trials. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(2):209–15.
55. Patsopoulos NA. A pragmatic view on pragmatic trials. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13:217–24.
56. Gartlehner G, Hansen RA, Nissman D, Lohr KN, Carey TS. A simple and valid tool distinguished efficacy from effectiveness studies. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:1040–8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.01.011>.
57. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furlong CD, Altman DG, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:464–75. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.12.011>.
58. Koppelaar T, Linmans J, Knottnerus JA, Spigt M. Pragmatic vs. explanatory: an adaptation of the PRECIS tool helps to judge the applicability of systematic reviews for daily practice. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(10):1095–101. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.11.020>.
59. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. York (UK): CRD's guidance for carrying out or commissioning reviews, University of York, 2009. ISBN:978-1-900-640-47-3
60. Loudon K, Zwarenstein M, Sullivan FM, Donnan PT, Gágyor I, Hobbelen HJSM, et al. The PRECIS-2 tool has good interrater reliability and modest discriminant validity. *J Clin Epidemiol*. 2017;88:113–21. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.06.001>.
61. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
62. Kozma CM, Reeder CE, Schulz RM. Economic, clinical, and humanistic outcomes: a planning model for pharmaco-economic research. *Clin Ther*. 1992;15:1121–32.
63. Ramsberg J, Platt R. Opportunities and barriers for pragmatic embedded trials: triumphs and tribulations. *Learn Health Syst*. 2017;2(1):e10044. <https://doi.org/10.1002/lrh2.10044>.
64. Bradley AJ, Lenox-Smith AJ. Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of meta-analyses and large randomised pragmatic trials. *J Psychopharmacol*. 2013;27(8):740–58. <https://doi.org/10.1177/0269881113494937>.
65. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ*. 2015;350:h2147. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2147>.
66. Benrimoj SJ, Feletto E, Gastellurruia MA, Martínez-Martínez F, Faus MJ. A holistic and integrated approach to implementing cognitive pharmaceutical services. *Ars Pharm*. 2010;51:69–87.
67. Al Hamarneh YN, Hemmelgarn BR, Hassan I, Jones CA, Tsuyuki RT. The effectiveness of pharmacist interventions on cardiovascular risk in adult patients with type 2 diabetes: the multicentre randomized controlled Rx EACH trial. *Can J Diabetes*. 2017;41(6):580–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.08.244>.
68. Elliott RA, Boyd MJ, Salema NE, Davies J, Barber N, Mehta RL, et al. Supporting adherence for people starting a new medication for a long-term condition through community pharmacies: a pragmatic randomised controlled trial of the new medicine service. *BMJ Qual Saf*. 2016;25(10):747–58. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2015-004400>.
69. Geurts MM, Stewart RE, Brouwers JR, de Graeff PA, de Gier JJ. Implications of a clinical medication review and a pharmaceutical care plan of polypharmacy patients with a cardiovascular disorder. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(4):808–15. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0281-x>.
70. Planas LG, Crosby KM, Farmer KC, Harrison DL. Evaluation of a diabetes management program using selected HEDIS measures. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2012;52(6):e130–8. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2012.11148>.
71. Rubio-Valera M, Pujol MM, Fernández A, Peñarubia-María MT, Travé P, Del Hoyo YL, et al. Corrigendum to: "Evaluation of a pharmacist intervention on patients initiating pharmacological treatment for depression: a randomized controlled superiority trial" [*Eur Neuropsychopharmacol*. 23(2013):1057–1066]. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(6):1085. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.02.016>.
72. Stewart K, George J, Mc Namara KP, Jackson SL, Peterson GM, Bereznicki LR, et al. A multifaceted pharmacist intervention to improve antihypertensive adherence: a cluster-randomized, controlled trial (HAPPY trial). *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(5):527–34. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12185>.
73. Tommelein E, Mehuys E, Van Hees T, Adriaens E, Van Bortel L, Christiaens T, et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(5):756–66. <https://doi.org/10.1111/bcp.12242>.
74. Tsuyuki RT, Houle SK, Charrois TL. Randomized trial of the effect of pharmacist prescribing on improving blood pressure in the community: the Alberta clinical trial in optimizing hypertension (RxACTION). *Circulation*. 2015;132(2):93–100. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015464>.
75. Verdoorn S, Kwint HF, Blom JW, Gusselkloo J, Bouvy ML. Effects of a clinical medication review focused on personal goals, quality of life, and health problems in older persons with polypharmacy: a randomised controlled trial (DREAMeR-study). *PLoS Med*. 2019;16(5):e1002798. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002798>.
76. Zillich AJ, Snyder ME, Frail CK, Lewis JL, Deshotels D, Dunham P, et al. A randomized, controlled pragmatic trial of telephonic medication therapy management to reduce hospitalization in home health patients. *Health Serv Res*. 2014;49(5):1537–54. <https://doi.org/10.1111/1475-6773.12176>.
77. Oladapo AO, Barner JC, Rascati KL. The need for more evidence-based studies to justify the economic value for the provision of medication therapy management and other clinical pharmacy services. *Clin Ther*. 2012;34:2196–9.
78. Gastellurruia MA, Fernández-Llímós F, García-Delgado P, Gastellurruia P, Faus MJ, Benrimoj SJ. Barriers and facilitators to the dissemination and implementation of cognitive services in Spanish community pharmacies. *Seguim Farmacoter*. 2005;3(2):65–77.
79. Roberts AS, Benrimoj SJ, Chen TF, Williams KA, Hopp TR, Aslani P. Understanding practice change in community pharmacy: a qualitative study in Australia. *Res Soc Adm Pharm*. 2005;1(4):546–64. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2005.09.003>.
80. Houle SK, Charrois TL, Faruque CF, Tsuyuki RT, Rosenthal MM. A randomized controlled study of practice facilitation to improve the provision of medication management services in Alberta community pharmacies. *Res Soc Adm Pharm*. 2017;13(2):339–48. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2016.02.013>.
81. Baskerville NB, Liddy C, Hogg W. Systematic review and meta-analysis of practice facilitation within primary care settings. *Ann Fam Med*. 2012;10(1):63–74. <https://doi.org/10.1370/afm.1312>.

82. Jokanovic N, Tan EC, Sudhakaran S, et al. Pharmacist-led medication review in community settings: an overview of systematic reviews. *Res Soc Adm Pharm.* 2017;13(4):661–85. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2016.08.005>.
83. DeZeeuw EA, Coleman AM, Nahata MC. Impact of telephonic comprehensive medication reviews on patient outcomes. *Am J Manag Care.* 2018;24(2):e54–8.
84. Beran M, Asche SE, Bergdall AR, Crabtree B, Green BB, Groen SE, et al. Key components of success in a randomized trial of blood pressure telemonitoring with medication therapy management pharmacists. *J Am Pharm Assoc* (2013). 2018;58(6):614–21. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2018.07.001>.
85. Dawoud DM, Haines A, Wonderling D, Ashe J, Hill J, Varia M, et al. Cost effectiveness of advanced pharmacy services provided in the community and primary care settings: a systematic review. *Pharmacoeconomics.* 2019; 37(10):1241–60. <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00814-4>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions





7. DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral se proporciona una evidencia valiosa sobre el Servicio de SFT que puede ser utilizada para favorecer su generalización en las Farmacias Comunitarias españolas. Se aportan datos de la eficacia del Servicio en resultados clínicos (Artículo 1) y de su efectividad así como de los resultados proporcionados por el programa para su implantación en el contexto nacional (Artículo 2). Todo ello se complementa con una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados de tipo pragmático que evalúan la efectividad de SPFA en el ámbito de la Farmacia Comunitaria a nivel internacional (Artículo 3).

En España, tras años de experiencia para la prestación del Servicio de SFT, se alcanzó un consenso nacional sobre los componentes y el procedimiento del Servicio.^{[84][26]} El SFT se diferencia de otros Servicios de revisión de la medicación en dos aspectos fundamentales:

1. incluye un componente de evaluación de resultados clínicos a lo largo del tiempo (continuo) y
2. las intervenciones del farmacéutico se enmarcan dentro de un plan de actuación (sistemático y documentado) dirigido a mejorar los resultados en salud del paciente.

En este sentido, el Servicio de SFT puede considerarse una revisión de la medicación de tipo 3, de acuerdo con la clasificación internacional consensuada por la PCNE.^[131] Se trata de una intervención compleja y, como tal, para su investigación se han seguido las recomendaciones del *Medical Research Council*.^[63] Según esta Guía, para alcanzar



la implantación de un SPFA y que éste sea sostenible, la mejor práctica es desarrollar intervenciones de manera sistemática, utilizando la mejor evidencia teórica disponible y probarlas comenzando con estudios piloto, para pasar a una fase exploratoria y a su evaluación definitiva. Recomienda el uso de diseños adaptados al entorno (pragmáticos), experimentales, si es posible, con asignación al azar y con evaluación tanto de procesos como de resultados, para lograr no solo intervenciones efectivas sino reproducibles en su implantación. De esta forma, se ha de pilotar el diseño del Servicio de SFT, se ha de demostrar su eficacia (impacto) para posteriormente demostrar su efectividad (implantación) en resultados en salud.

Siguiendo estas directrices, los dos trabajos de campo presentados en esta tesis doctoral hacen referencia a la evaluación sucesiva del impacto y la efectividad del Servicio de SFT en el ámbito de la Farmacia Comunitaria. Los resultados de esta tesis corroboran la hipótesis de una revisión de revisiones sistemáticas de la literatura científica, que sugería que los indicadores de impacto debían ser elegidos de acuerdo a las características del Servicio, y que SPFA como el de SFT, tenían un importante impacto potencial a corto plazo en resultados clínicos intermedios de los pacientes, tales como el control de los problemas de salud.^[52]

Para estudiar la eficacia del Servicio de SFT se eligió un diseño de ensayo clínico aleatorizado por conglomerados porque permitía evaluar su impacto en condiciones muy controladas, minimizando el riesgo de contaminación entre los grupos de comparación. Los resultados obtenidos en conSIGUE Impacto muestran que en el grupo intervención el Servicio de SFT a mayores crónicos polimedicados durante 6 meses genera resultados en salud (ECHO) significativamente mejores que los obtenidos en el grupo que recibió la atención habitual, tal y como se ha publicado por otros autores.^[102] En dicho estudio, se consiguió mejorar la calidad de vida percibida relacionada con la salud por los pacientes en 6,6 puntos de media y una reducción del 49% de pacientes que refirieron haber acudido a urgencias y del 55% de los que fueron hospitalizados.

Los indicadores que se utilizan en esta tesis (Artículo 1) proporcionan datos tanto del proceso como del resultado de impacto clínico del Servicio de SFT. Se pone en evidencia que hay una mayor disminución de la media de problemas de salud no controlados en el GI (-0,81, 95%CI: -0,89, - 0,73) en comparación con el GC en el que no hubo cambios significativos (-0,05, 95%CI: -0,1, -0,0002). En relación a los indicadores de proceso, se identificaron mayoritariamente problemas de salud insuficientemente tratados, fallos de adherencia y riesgo de efectos adversos. Se aceptaron el 60% de las intervenciones dirigidas tanto a médicos, con propuestas de cambio o adición de medicamentos, como a pacientes, con intervenciones educativas en medidas no farmacológicas y de adherencia al tratamiento. De esta forma, se puso de manifiesto que la prestación del Servicio de SFT por parte del farmacéutico comunitario, en colaboración con médicos y pacientes, contribuye a mejorar el estado de salud de los polimedicados crónicos de edad avanzada y a reducir sus problemas relacionados con el uso de los medicamentos (PRM). Otros autores han publicado los resultados humanísticos y los estudios farmacoeconómicos (coste-efectividad, coste-beneficio) de esta fase del Programa de investigación.^{[102][103][104]}

La posterior fase de implantación del Servicio de SFT se llevó a cabo utilizando un diseño híbrido de efectividad-implantación, menos controlado, sin grupo comparación, en unas condiciones más parecidas a la práctica habitual, con mayor grado de flexibilidad y mayor participación tanto del número de farmacias como de pacientes, durante doce meses.

Un valor añadido del presente trabajo de tesis doctoral es la comparación realizada entre los resultados de impacto y los obtenidos durante la fase de implantación del Servicio de SFT (Artículo 2). De esta forma, en el estudio de doce meses de implantación se han conseguido replicar los resultados en salud obtenidos en el de seis meses de la fase de impacto; a nivel clínico se consiguió disminuir el número de medicamentos (0,39 en implantación vs 0,15 en impacto), las hospitalizaciones (60% vs 55%) y las visitas a urgencias (53% vs 49%), así como reducir el porcentaje de problemas de salud no controlados (54% vs 56%). A nivel humanístico, se logró mantener el incremento de la calidad de vida percibida relacionada con la salud por los pacientes, en los 6,7 puntos



de media. Sin embargo, en implantación, estos resultados se alcanzaron con un retraso de seis meses, es decir a los doce meses de prestación del Servicio de SFT.

En este sentido, ha de tenerse en cuenta que en el estudio de impacto hubo que dedicar un gran esfuerzo a conseguir que los farmacéuticos incorporaran en el primer mes, al mayor número posible de pacientes en el Servicio. Sin embargo, en el estudio de implantación había más flexibilidad para llevar a cabo la intervención, por lo que en función de la experiencia, el interés y la adaptación a la rutina diaria de cada farmacéutico, el tiempo en la prestación fue más lento. Además los mayores esfuerzos se centraron en ir avanzando en cada una de las fases del proceso y en evaluar los indicadores de implantación como fueron el alcance, la fidelidad y la integración.

En esta tesis también se proporciona información útil para la implantación del Servicio de SFT. El modelo utilizado (FISpH) ha resultado ser muy útil ya que contribuyó, junto a la facilitación realizada por los FoCo, a que mayoritariamente las farmacias consiguieran rutinizar el Servicio.^[132] De esta forma se ha demostrado que el farmacéutico comunitario no sólo puede prestar el Servicio de SFT procedimentado sino que puede realizarlo con un alto nivel de fidelidad (83,80 sobre 100) y un nivel medio de integración (3,39 sobre 5) a pesar de que no existe remuneración por el mismo.

Por el enfoque holístico del estudio, la utilización del programa de implantación, que incluye el modelo FISpH adaptado, una herramienta digital de registro (e-CRD) y los indicadores específicos del mismo, junto a la participación de los FoCo, se pudo realizar el análisis de la efectividad del programa de implantación y demostrar su progreso en la práctica habitual de la Farmacia Comunitaria. Así, aunque la implantación de innovaciones, como la del Servicio de SFT, es un proceso complejo y condicionado por numerosos factores, el 90% de las farmacias alcanzaron la fase de implantación inicial, demostrando su viabilidad a través de un diseño con alta validez externa.

La demostración de la efectividad del Servicio de SFT utilizando un diseño menos controlado, más adaptado a las condiciones habituales del trabajo en el día a día de la

Farmacia Comunitaria, más pragmático y con alta validez externa, pone en evidencia que se trata de un SPFA que en el futuro podría generalizarse. Se hacen necesarios estudios que evalúen los resultados más a largo plazo para determinar la sostenibilidad del Servicio, algo que probablemente esté muy relacionado con su remuneración y que excede de los objetivos de esta tesis.

Por último, la revisión sistemática sobre los ECA pragmáticos (Artículo 3) proporciona información clave sobre los aspectos metodológicos y del diseño que deben ser tenidos en cuenta en futuros estudios, con alta validez externa, que posibiliten la generalización del Servicio de SFT. El uso de herramientas validadas para describir el grado de pragmatismo permite analizar las características de los estudios, lo que facilitará la toma de decisiones en las fases posteriores de evaluación del SPFA por parte de las administraciones sanitarias sobre su posible generalización en la rutina diaria de las Farmacias Comunitarias.

La revisión sistemática fue diseñada de acuerdo a las recomendaciones de la guía PRISMA mientras que para la evaluación del grado de pragmatismo se utilizó la herramienta validada PRECIS-2.^{[120][133]} Los resultados de esta investigación, novedosa hasta donde nosotros conocemos, aportan una valiosa información sobre la evidencia disponible de estudios sobre SPFA pragmáticos realizados en Farmacia Comunitaria a nivel internacional que ha demostrado ser muy escasa. El valor cuantitativo resultante de la aplicación de la herramienta PRECIS- 2 puso en evidencia la alta validez externa de los ECA identificados ya que presentaban un grado de pragmatismo superior al 50% de la valoración total (valor máximo posible 45) y dentro del continuo existente entre el concepto explicativo y el pragmático.^[118]

En los estudios identificados en la revisión de la literatura científica, el dominio que mayor valoración alcanzó utilizando la herramienta PRECIS-2 fue el “ámbito o lugar de trabajo”, lo que refleja la gran accesibilidad de la Farmacia Comunitaria para implantar SPFA y ofrecerlos a todos los segmentos de la población a los que diariamente atiende. El segundo dominio puntuado como más pragmático fue el del tipo de “análisis”, ya que



mayoritariamente utilizaron el método por “intención de tratar” (ITT), que incluye a todos los pacientes independientemente de que recibieran, o no, el SPFA. Por el contrario, los dominios de “organización”, “reclutamiento” y “flexibilidad en la adherencia al procedimiento”; fueron los de menor puntuación, con una media de 3,0 y 3,3 sobre 5,0 puntos, es decir, los menos pragmáticos. Por lo tanto, es evidente que existe la necesidad de tener en cuenta todos estos aspectos en el diseño de estudios pragmáticos para implantar futuros SPFA. Todo ello podría lograrse mediante procesos de capacitación en habilidades de comunicación y prestación del Servicio, acreditación, y aprendizaje de metodologías para la implantación de SPFA.

Analizando los dominios de la herramienta PRECIS-2 en los diseños empleados en las respectivas fases de impacto e implantación del Programa conSIGUE, cabe destacar que ambos estudios presentan un acercamiento al pragmatismo, aunque mayor en el caso de la fase de implantación. Los aspectos más pragmáticos en ambos diseños son el “reclutamiento” y el “lugar de trabajo o ámbito”, ya que se ofrece el Servicio a pacientes habituales manteniendo la gran accesibilidad que ofrece la Farmacia Comunitaria. En la fase de implantación se decidió ofrecer una mayor “flexibilidad en la adherencia a la intervención”, al reducirse la presión ejercida hacia el paciente en la visita mensual de seguimiento del Servicio, adaptándose el farmacéutico a la necesidad del paciente de acudir cuando lo necesitara, no por exigencias del protocolo del estudio. Por el contrario, las características menos pragmáticas (las más explicativas) fueron la “elegibilidad” y el tipo de “análisis”; la población a la que se ofreció el Servicio, aunque fuera la habitual, debía cumplir con los criterios de selección (mayores de 64 años crónicos y polimedicados, firmar el consentimiento informado y responder a cuestionarios como el Euro-Qol-5D), y el análisis se hizo “por protocolo”, sólo con la información de los pacientes que completaron el estudio. En el continuo explicativo – pragmático de ambos estudios, se identifican cambios en los dominios de “organización”, “flexibilidad en la prestación” y “seguimiento”, algo evidente al modificarse el tipo de diseño, de un ECA a un híbrido de efectividad-implantación, al adaptarse el número de las visitas del paciente a la farmacia, de mensuales obligatorias a según necesidad real, perdiéndose sólo 72 y 33 pacientes respectivamente (impacto versus implantación).

Aunque de la fase de impacto a la de implantación se incrementó la participación con un mayor número de COF (de 6 a 11), se mantuvieron las limitaciones en la participación del número de farmacias y farmacéuticos voluntarios y en la elección intencionada de pacientes por parte de los farmacéuticos prestadores. Los FoCo fueron contratados por los COF con el objetivo de establecer esta figura como un puesto de trabajo definido para la implantación de SPFA. La presencia de este facilitador aumentó la calidad de la recogida de datos y la fidelidad de la intervención. Estos aspectos, junto a la utilización de cuestionarios para la medida de los indicadores del progreso de la implantación (alcançe, fidelidad e integración), redujeron el grado de pragmatismo de la fase de implantación. En estudios futuros, puede ser necesario tener un método más sistemático de reclutamiento de pacientes, comprobar la generalización de los resultados de implantación y corroborar los resultados de efectividad clínica del Servicio de SFT, a largo plazo.

Al comparar el pragmatismo del estudio de implantación con el de los estudios de la revisión sistemática de SPFA, ambos coinciden en los dominios más pragmáticos, como son los de “ámbito”, “flexibilidad”, “seguimiento” y “resultado”. Sin embargo, difieren en el tipo de “análisis”, “por protocolo” (más explicativo) en conSIGUE y “por intención de tratar” (más pragmático) en los ECA de la revisión.

El resultado de la revisión sistemática mostró una amplia diversidad, tanto en los tipos de SPFA como en los resultados en salud, de forma similar a lo que ocurre en otras revisiones publicadas.^{[52][134]} Adicionalmente, el uso de la jerarquía de Benrimoj et al. resultó de gran utilidad para categorizar los SPFA encontrados.^[36] De esta forma los SPFA que se identificaron se clasificaron en 5 tipos diferentes; Dispensación/Adherencia, Cesación tabáquica, Nuevos medicamentos (inicio de tratamiento), Prescripción independiente y similares al de SFT consensuado en España como los de Revisión clínica de los medicamentos o Gestión del tratamiento con medicamentos (en inglés *Medication Therapy Management*).



En los estudios identificados, los Servicios de SFT, Prescripción independiente, Dispensación/Adherencia y Cesación tabáquica, consiguieron el control de los objetivos terapéuticos obteniendo el resultado clínico esperado, así como la mejora en indicadores de proceso, tales como la técnica de inhalación, la adherencia, el conocimiento del medicamento o la resolución de PRM. Los Servicios de Dispensación/ adherencia y SFT incrementaron la calidad de vida percibida por el paciente, es decir, el resultado humanístico. El Servicio de Nuevos medicamentos (en inglés *New Medicine Service*), no consiguió, a nivel de costes y ahorros para el sistema sanitario o de beneficios para el paciente, que su prestación demostrara resultado económico.

Sin embargo, esta tesis no está exenta de limitaciones. Tanto en el estudio de Impacto como en el de Implantación se permitió la participación de farmacéuticos comunitarios voluntarios así como la selección por conveniencia de los pacientes, y se limitó el número de farmacias participantes, por motivos presupuestarios y de recursos humanos, lo que supone un importante sesgo de selección.^[135]

En el estudio de Impacto la caracterización basal de la muestra presentó diferencias estadísticamente significativas en los niveles de educación, número de medicamentos y de problemas de salud no controlados. Sin embargo, a pesar de las diferencias iniciales entre los grupos, el análisis multinivel ajustado por estas diferencias, mostró una mayor disminución del número de problemas de salud no controlados en el grupo intervención respecto de los pacientes que recibieron la atención habitual. Para facilitar la prestación del Servicio de SFT los farmacéuticos participaron de forma voluntaria, y, a pesar de tener amplios criterios de selección, la inclusión de los pacientes se realizó por conveniencia del farmacéutico. Los farmacéuticos del grupo intervención seleccionaron pacientes complejos con muchos medicamentos y problemas de salud, lo que pudo favorecer la obtención de mejores resultados clínicos. Sin embargo, en el estudio de Implantación la muestra basal presentaba una edad media similar a la de impacto (75,4 años), un mayor número de medicamentos (9,05) y de problemas de salud (5,98), lo que sugiere que el farmacéutico continuaba seleccionando pacientes complejos, aquellos a los que consideraba que más podrían beneficiarse de la prestación del SFT, manteniendo el efecto positivo en los resultados en salud.

Además, en ambos estudios se utilizó la facilitación de los FoCo. Con ello se incrementaba la calidad de los registros y la fidelidad a la intervención, ya que monitorizaban mensualmente todas las farmacias. Aunque la detección de los principales errores de registro y el trabajo de los FoCo, pudieron contribuir a mejorar la calidad de la recogida de los datos del Servicio de SFT, se hace necesario reconocer que hay mucho camino por recorrer respecto a la rigurosidad de la medida de las variables control del problema de salud y PRM. La variable control del problema de salud tiene como principales ventajas que es un indicador medible en la práctica diaria de la farmacia y que permite la medición del impacto clínico a corto plazo. El algoritmo diseñado para la evaluación del control del problema de salud, proporciona una base para su evaluación sistemática y se ha demostrado que es posible en la Farmacia Comunitaria. Por el contrario, la principal limitación que presenta es la difícil estandarización de su medición y, a pesar del algoritmo planteado, esta medida sigue sin estar validada. Son necesarias más herramientas y estudios que mejoren la fiabilidad de esta medida de resultado clínico intermedio con el fin de presentar a investigadores y profesionales una evidencia de suficiente calidad sobre el efecto clínico del Servicio de SFT. En este sentido, como señalan Rotta et al., para poder llegar a generar una evidencia sólida se hace necesaria la estandarización de intervenciones clínicas y la adopción de acuerdos para una terminología uniforme mediante la creación de glosarios a nivel internacional.^[37]

Para finalizar se proponen recomendaciones para futuras investigaciones. Tras la evaluación de la eficacia y la propuesta de un modelo de implantación del Servicio de SFT que ha demostrado unos resultados de efectividad similares a los obtenidos en la fase de impacto, se hace necesario dar un paso hacia la generalización de la implantación del Servicio. Para ello será necesario utilizar diseños que cumplan con las características del concepto pragmático, integrando el Servicio de SFT en la práctica clínica, pres-tándolo a la población que se atiende de forma habitual en las Farmacias Comunitarias, mejorando la validez de la variable control del problema de salud para tratar de conseguir resultados de evaluación económica mientras se negocia la remuneración de los SPFA, para alcanzar su sostenibilidad.



8. CONCLUSIONES

1. El farmacéutico comunitario puede generar un impacto positivo en los resultados de salud de los pacientes mayores crónicos polimedicados cuando les presta el Servicio de SFT. Esto sugiere que la inclusión de este profesional entrenado en los equipos de Atención Primaria podría contribuir a mejorar el estado de salud de estos pacientes, así como a reducir sus Problemas Relacionados con el proceso de uso de los Medicamentos.
2. El Servicio de SFT prestado por farmacéuticos comunitarios durante 6 meses en el que se identifican PRM, se llevan a cabo intervenciones educativas con el paciente y se proponen al médico de Atención Primaria modificaciones en los tratamientos farmacológicos, puede reducir de manera significativa el número de PS no controlados.
3. Los gestores o decisores en salud pueden utilizar la evidencia generada para diseñar estrategias en el abordaje de pacientes mayores crónicos polimedicados y considerar la integración del farmacéutico comunitario en los equipos de Atención Primaria.
4. La efectividad del Servicio en el contexto de su prestación mediante el programa de implantación utilizado, tiene un decalaje temporal de 6 meses en la consecución de resultados respecto al estudio de impacto.
5. El abordaje de la implantación de los SPFA mediante la utilización de un programa específico de implantación, estructurado, multinivel, basado en marcos teóricos permite una evaluación del proceso del programa práctico y riguroso, de manera holística, con el objetivo de que se puedan identificar áreas futuras de mejora.



6. La implantación de SPFA es un proceso multifactorial complejo condicionado, a diferentes niveles, por numerosos factores. Lo que parece evidente es que, en ausencia de una remuneración adecuada, la implantación del Servicio de SFT es un proceso lento que precisa de un mínimo de doce meses. Además, sin remuneración, su posible sostenibilidad queda fuertemente cuestionada.
7. La evidencia alcanzada al comparar los resultados del estudio de impacto con el de implantación debería estimular y animar a los gestores sanitarios a asignar recursos para que el sistema de salud adopte un Servicio como es el de SFT, utilizando un programa de implantación como el que se ha probado en nuestro estudio. Esto es especialmente importante en un momento en el que el crecimiento de la población mayor con múltiples enfermedades crónicas y polimedicación va en aumento y comienza a suponer un desafío real a los sistemas sanitarios de muchos países, incluidos el nuestro.
8. Los investigadores deberían tener en cuenta el nivel de pragmatismo de sus estudios utilizando PRECIS-2, herramienta que permite situar un diseño de investigación en el continuo explicativo – pragmático.
9. Se pone de manifiesto la necesidad de realizar más estudios de tipo pragmático para que se evalúen los resultados clínicos, económicos y humanísticos que pueden generar los SPFA, ya que actualmente la evidencia disponible sobre su efectividad es limitada.
10. A pesar de que se han identificado escasos Ensayos Clínicos Aleatorizados de tipo pragmático, muchos de ellos pusieron en evidencia cierta efectividad clínica. Sin embargo, la evidencia de tipo pragmático sobre los resultados económicos y humanísticos es muy escasa.
11. Se hace preciso realizar nuevos Ensayos Clínicos Aleatorizados Pragmáticos con SPFA concretos aplicados a pacientes en condiciones de práctica habitual. La puesta en marcha de nuevos estudios pragmáticos asegurará la aplicabilidad de los resultados en la práctica cotidiana.

9. IMPLICACIONES PRÁCTICAS

Con las lecciones aprendidas en los estudios de Impacto y de Implantación del Servicio de SFT en España, que han demostrado tanto su eficacia como su efectividad mediante la evaluación de los resultados en salud obtenidos en los pacientes mayores crónicos polimedicados y de la revisión sistemática de la literatura científica sobre estudios pragmáticos de Servicios Profesionales Farmacéuticos a nivel internacional, resultaría interesante la realización de un estudio que evaluara su implantación en un contexto de generalización. Para ello, es preciso poner mayor énfasis y dedicación en incrementar el nivel de evidencia desde una perspectiva más pragmática. Además, sería necesario incorporar a las herramientas y a los recursos utilizados, como los FoCo, los medios digitales integrados en los sistemas de gestión de las Farmacias Comunitarias.



Recomendaciones

El futuro Programa de generalización del Servicio de SFT debería permitir:

- a. Facilitar su prestación habitual en un mayor número de Farmacias Comunitarias para que sea fácilmente reconocible por la población.
- b. Seleccionar pacientes en función de sus necesidades.
- c. Adoptar las mejoras en los procesos de capacitación - acreditación del farmacéutico prestador, especialmente en habilidades de comunicación y en el aprendizaje de la metodología del Servicio.
- d. Disminuir la presión al farmacéutico prestador en la fidelidad al procedimiento del Servicio permitiendo la adaptación del mismo a la situación de cada profesional en su entorno.
- e. Considerar como resultado principal el que pueda desear o esperar el paciente.
- f. Evaluar los resultados mediante el método por "Intención de Tratar (ITT)", considerando a todos los pacientes incluidos en el Servicio.
- g. Incrementar los recursos y/o conseguir la remuneración del Servicio para que se pueda adoptar en la práctica clínica un programa de implantación.
- h. Diseñar el estudio de generalización teniendo en cuenta suficiente nivel de pragmatismo evaluado mediante la herramienta PRECIS-2, para que pueda hacerse sostenible en el futuro

10. BIBLIOGRAFÍA

- [1] **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid 2012.** Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Informe de evaluación Estrategia Cronicidad. 16 julio 2019 [acceso de agosto de 2020]. Disponible en https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Evaluacion_E._Cronicidad_Final.pdf
- [2] **WHO | Definition of an older or elderly person [Internet].** WHO. [acceso de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- [3] **World Population Ageing: 1950-2050 [Internet].** New York: United Nations; [acceso febrero de 2020]. Disponible en: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf
- [4] **WHO | Ageing and health Internet].** WHO. [acceso de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/ageing/about/facts/es/>
- [5] **European Health for All Database (HFA-DB) [Internet].** World Health Organization Regional Office for Europe. [acceso agosto de 2020]. Disponible en: <http://data.euro.who.int/hfad/>
- [6] **“El envejecimiento en el siglo XXI: una celebración y un reto”.** Fondo de Población de Naciones Unidas (UNFPA) y HelpAge International. New York, 2012. <http://www.helpage.org/resources/ageing-in-the-21st-century-a-celebration-and-a-challenge/>
- [7] **Instituto Nacional de Estadística.** Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2010 [acceso julio de 2020] Disponible en: <http://www.ine.es/>
- [8] **Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M.** Polypharmacy, adverse drug-related events and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med.* 2001 Dec;38(6):666-71. doi: 10.1067/mem.2001.119456. PMID: 11719747.



- [9] **Cosby RH, Howard M, Kaczorowski J, Willan AR, Sellors JW.** Randomizing patients by family practice: sample size estimation, intracluster correlation and data analysis. *Fam Pract.* 2003 Feb;20(1):77-82. doi: 10.1093/fampra/20.1.77. PMID: 12509376.
- [10] **Veehof L, Stewart R, Haaiker-Ruskamp F, Jong BM.** The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract.* 2000 Jun;17(3):261-7. doi: 10.1093/fampra/17.3.261. PMID: 10846147.
- [11] **Frazier SC.** Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *J Gerontol Nurs.* 2005 Sep;31(9):4-11. doi: 10.3928/0098-9134-20050901-04. PMID: 16190007.
- [12] **Blasco F, Martinez J, Villares P, Jimenez AI.** El paciente anciano polimedcado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 29.6-2005 (2005).
- [13] **Hanlon JT, Schmader KE, Gray S.** Adverse drug reactions. In: Delafuente JC, Stewart RB, eds. *Therapeutics in the Elderly*. 3rd ed. Cincinnati, OH: Harvey Whitney Books; 2000. p.289-314.
- [14] **Rochon PA, Gurwitz JH.** Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ.* 1997 Oct 25;315(7115):1096-9. doi: 10.1136/bmj.315.7115.1096. PMID: 9366745; PMCID: PMC2127690.
- [15] **Laredo LM, Vargas E, Moreno A.** Utilización de fármacos en geriatría. Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*. 17a edición. Editorial Médica Panamericana S.A; 2005. p.1115-1119.
- [16] **Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente M.** Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci.* 2009 Apr;30(2):87-92. doi: 10.1007/s10072-009-0033-y. Epub 2009 Feb 20. PMID: 19229475.
- [17] **Beyth RJ, Shorr RI.** Epidemiology of adverse drug reactions in the elderly by drug class. *Drugs Aging.* 1999 Mar;14(3):231-9. doi: 10.2165/00002512-199914030-00005. PMID: 10220106.
- [18] **Faus Dáder MJ.** Atención Farmacéutica como respuesta a una necesidad social. *Ars Pharm.* 2000; 41(1): 137-143.
- [19] **Chan DC, Chen JH, Kuo HK, We CJ, Lu IS, Chiu LS, et al.** Drug-related problems (DRPs) identified from geriatric medication safety review clinics. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012 Jan-Feb;54(1):168-74. doi: 10.1016/j.archger.2011.02.005. Epub 2011 Feb 24. PMID: 21353318.

- [20] **Farrell B, Szeto W, Shamji S.** Drug-related problems in the frail elderly. *Can Fam Physician.* 2011 Feb;57(2):168-9. PMID: 21321164; PMCID: PMC3038805.
- [21] **Wolff JL, Starfield B, Anderson G.** Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med.* 2002 Nov 11;162(20):2269-76. doi: 10.1001/archinte.162.20.2269. PMID: 12418941.
- [22] **Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, Benser M, Edmondson AC, Bates DW.** Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med.* 2000 Aug 1;109(2):87-94. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00451-4. PMID: 10967148.
- [23] **Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Martinez-Olmos J et al.** Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 May;62(5):387-93. doi: 10.1007/s00228-006-0116-0. Epub 2006 Apr 8. PMID: 16604344.
- [24] **Martinez MV, Flores M, Espejo J, Jimenez P, Martinez-Martinez F, Bernabé E.** Resultados negativos asociados a la medicación que son causa de visita al servicio de urgencias de un centro de atención primaria. *Aten Primaria* 2012; 44(03): 128-135.
- [25] **Hepler, CD.** and Strand LM., Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm,* 1990. 47(3): p. 533-4
- [26] **Foro de Atención Farmacéutica, panel de expertos.** Documento de Consenso, Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2008. Disponible en: https://www.portalfarma.com/inicio/serviciosprofesionales/forodeatffarma/Documents/FORO_At_farma.pdf. [Último acceso: Febrero 2019].
- [27] **International Pharmaceutical Federation (FIP).** Improving Global Health by Closing Gaps in the Development, Distribution, and Responsible Use of Medicines. 2012. Amsterdam. Disponible en: <https://www.fip.org/files/fip/news/Centennial%20Declaration%20-%20final%20version.pdf>. [Último acceso: Febrero 2019].
- [28] **Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M, Tromp D.** Developing a Pharmacy practice. A focus on patient care: handbook. The Hague: Ed. WHO and FIP; 2006. Disponible en: <https://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeEN.pdf>. [Último acceso: febrero 2019].
- [29] **WHO.** Aging and life cycle. Disponible en: <https://www.who.int/ageing/about/facts/en/>. [Último acceso: Noviembre 2019].



- [30] **Mossialos E, Naci H, Courtin E.** Expanding the role of community pharmacists: policymaking in the absence of policy-relevant evidence? *Health Policy*. 2013 Jul;111(2):135-48. doi: 10.1016/j.healthpol.2013.04.003. Epub 2013 May 23. PMID: 23706523.
- [31] **Mossialos E, Courtin E, Naci H, Benrimoj S, Bouvy M, Sketris I et al.,** From "retailers" to health care providers: Transforming the role of community pharmacists in chronic disease management. *Health Policy*. 2015 May;119(5):628-39. doi: 10.1016/j.healthpol.2015.02.007. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25747809.
- [32] **Edmunds J, Calnan MW.** The reprofessionalisation of community pharmacy? An exploration of attitudes to extended roles for community pharmacists amongst pharmacists and General Practitioners in the United Kingdom. *Soc Sci Med*. 2001 Oct;53(7):943-55. doi: 10.1016/s0277-9536(00)00393-2. PMID: 11522139.
- [33] **Gupchup GV, Vogenberg FR, Larratt EP.** Assessing outcomes of pharmaceutical care services by consultant pharmacists, Part One: A review and research recommendations. *Consult Pharm*. 2001; 16(9): 844-850.
- [34] **Ministerio de Sanidad y Consumo: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.** Consenso en Atención Farmacéutica. *Ars Pharm* 2001; 42(3-4):221-241.
- [35] **Moullin JC, Sabater-Hernández D, Fernandez-Llimos F, Benrimoj SI.** Defining professional pharmacy services in community pharmacy. *Res Social Adm Pharm*. 2013; 9(6):989-995. doi: 10.1016/j.sapharm.2013.02.005. Epub 2013 Apr 13. PMID: 23591411.
- [36] **Benrimoj SI, Feletto E, Gastelurrutia MA, Martínez-Martínez F, Faus MJ.** A holistic and integrated approach to implementing cognitive pharmaceutical services. *Ars Pharm*. 2010; 51 (2): 69-87.
- [37] **Rotta I, Salgado TM, Silva ML, Correr CJ, Fernandez-Llimos F.** Effectiveness of clinical pharmacy services: an overview of systematic reviews (2000–2010). *Int J Clin Pharm*. 2015 Oct;37(5):687-97. doi: 10.1007/s11096-015-0137-9. Epub 2015 May 23. PMID: 26001356.
- [38] **Foro de Atención Farmacéutica - Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC).** Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales; definiciones y clasificación. *Panorama Actual Med* 2016; 40(395):709-711. Disponible en: <http://pam.portalfarma.com/servicios-profesionales-farmaceuticos-asistenciales-definicion-y-clasificacion/>. [Último acceso: Noviembre 2019].

- [39] **Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC).** Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/inicio/serviciosprofesionales/forofarmaciacomunitaria/Documents/2019-guia-practica-spfa.pdf> [Ultimo acceso: Noviembre 2019].
- [40] **Treweek S, Zwarenstein M.** Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials*. 2009 Jun 3;10:37. doi: 10.1186/1745-6215-10-37. PMID: 19493350; PMCID: PMC2700087.
- [41] **Chan P, Grindrod KA, Bougher D, Pasutto FM, Wilgosh C, Tsuyuki R et al.,** A Systematic Review of Remuneration Systems for Clinical Pharmacy Care Services. *Can Pharm J*. 2008. 141(2): p.102-112.
- [42] **Houle SK, Grindrod KA, Chatterley T, Tsuyuki RT.** Paying pharmacists for patient care: A systematic review of remunerated pharmacy clinical care services. *Can Pharm J (Ott)*. 2014 Jul; 147(4):209-32. doi: 10.1177/1715163514536678. PMID: 25360148; PMCID: PMC4212445.
- [43] **Gastelurrutia M.A.** Servicios Farmacéuticos remunerados en la Farmacia Comunitaria. Discurso de recepción como académico correspondiente. Academia iberoamericana de farmacia Granada- Sevilla. Granada 2012.
- [44] **Zwarenstein M, Oxman A.** Why are so few randomized trials useful, and what can we do about it? *J Clin Epidemiol*. 2006 Nov;59(11):1125-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.05.010. Epub 2006 Aug 10. PMID: 17027421.
- [45] **Zermansky AG, Silcock J.** Is medication review by primary-care pharmacists for older people cost effective?: A narrative review of the literature, focusing on costs and benefits. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27(1):11–24. doi: 10.2165/00019053-200927010-00003. PMID: 19178121.
- [46] **Oladapo AO, Barner JC, Rascati KL.** The need for more evidence-based studies to justify the economic value for the provision of medication therapy management and other clinical pharmacy services. *Clin Ther*. 2012 Nov;34(11):2196-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.10.002. PMID: 23149006.
- [47] **Brown CH, Curran G, Palinkas LA, Aarons GA, Wells KB, Jones L, et al.** An Overview of Research and Evaluation Designs for Dissemination and Implementation. *Annu Rev Public Health*. 2017 Mar 20; 38:1-22. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031816-044215. PMID: 28384085; PMCID: PMC5384265.



- [48] **Perea-Milla López E.** Diseños de investigación epidemiológica y sus aplicaciones en clínica. En: Metodología de investigación y escritura científica en clínica. Editor. Rafael Burgos Rodríguez. 3ª Ed. Granada. Ed. EASP, 1998.
- [49] **Schwartz D, Lellouch J.** Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis.* 1967Aug;20(8):637-48. doi: 10.1016/0021-9681(67)90041-0. PMID: 4860352.
- [50] **Alford, L.R.** On differences between explanatory and pragmatic clinical trials. *New Zeal J Physiother.* 2007; 35(1); 15-19.
- [51] **Perraudin C, Bugnon O, Pelletier-Fleury N.** Expanding professional pharmacy services in European community setting: Is it cost-effective? A systematic review for health policy considerations. *Health Policy.* 2016 Dec;120 (12):1350-1362. doi: 10.1016/j.healthpol.2016.09.013. Epub 2016 Oct 5. PMID: 28228230.
- [52] **Sáez-Benito L, Fernandez-Llimos F, Feletto E, Gastelurrutia MA, Martinez-Martinez F, Benrimoj SI.** Evidence of the clinical effectiveness of cognitive pharmaceutical services for aged patients. *Age Ageing.* 2013 Jul;42(4):442-9. doi: 10.1093/ageing/aft045. Epub 2013 May 14. PMID: 23676212.
- [53] **Armour C, Bosnic-Anticevich S, Brilliant M, Burton D, Emmerton L, Krass I, et al.,** Pharmacy Asthma Care Program (PACP) improves outcomes for patients in the community. *Thorax.* 2007 Jun;62(6):496-502. doi: 10.1136/thx.2006.064709. Epub 2007 Jan 24. PMID: 17251316; PMCID: PMC2117224.
- [54] **Gordois A, Armour C, Brilliant M, Bosnic-Anticevich S, Burton D, Emmerton L, et al.** Cost-effectiveness analysis of a Pharmacy Asthma Care Program in Australia. *Dis Manag Health Out.* 2007; 15(6):387-396.
- [55] **Ware JH, Hamel MB.** Pragmatic trials-guides to better patient care?. *N Engl J Med.* 2011 May 5;364(18):1685-7. doi: 10.1056/NEJMp1103502. PMID: 21542739.
- [56] **Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, Saini B, Smith LD, Bosnic-Anticevich SZ at al.** Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. *J Asthma.* 2013 Apr;50(3):302-9. doi: 10.3109/02770903.2012.754463. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23270495.
- [57] **Liberati A.** The relationship between clinical trials and clinical practice: the risks of underestimating its complexity. *Stat Med.* 1994 Jul 15-30;13(13-14):1485-91. doi: 10.1002/sim.4780131326. PMID: 7973228.

- [58] **Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM.** Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA*. 2003 Sep 24;290(12):1624-32. doi: 10.1001/jama.290.12.1624. PMID: 14506122.
- [59] **Maclure M.** Explaining pragmatic trials to pragmatic policymakers. *J Clin Epidemiol*. 2009 May;62(5):476-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.06.021. PMID: 19348972.
- [60] **OECD (2020), Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris.** Disponible en: <https://www.oecd.org/health/health-at-a-glance-europe-23056088.htm> [Ultimo acceso: Julio 2020]. <https://doi.org/10.1787/82129230-en>.
- [61] **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Declaración de Córdoba. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/jornadas-congresos/XIX-Congreso-Nacional-Farmaceutico/Documents/XIX-CNF-Declaracion-de-Cordoba.pdf>. [Ultimo acceso: Noviembre 2019].
- [62] **Informe de la Reunión de la OMS.** Tokio. Japón, 1993. El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud. *Ars Pharm*. 1995; 36:285-292.
- [63] **Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M.** Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Int J Nurs Stud*. 2013 May;50(5):587-92. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2012.09.010. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23159157.
- [64] **Martínez-Martínez F, Farragher T, Faus MJ, Garcia-Cardenas V, Gastelurrutia Garralda MA, Jódar Sánchez F et al., Benrimoj SI et al.** Impacto clínico, económico y humanístico del Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes mayores polimedcados en la Farmacia Comunitaria Española. Madrid: Consejo General de Colegios Farmacéuticos; 2014. ISBN: 978-84-87276-83-5.
- [65] **Martínez-Martínez F, Faus Dáder MJ, Fikri-Benbrahim N, Garcia-Cardenas V, Gastelurrutia Garralda MA, Malet Larrea et al.** Programa para la implantación y futura sostenibilidad del Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico en las Farmacias Comunitarias Españolas. Madrid: Consejo General de Colegios de Farmacéuticos; 2016 ISBN: 978-84-87276-99-6.
- [66] **Farris KB, Fernandez-Llimos F, Benrimoj SI.** Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research from around the world. *Ann Pharmacother*. 2005 Sep;39(9):1539-41. doi: 10.1345/aph.1G049. Epub 2005 Jul 12. PMID: 16014373.
- [67] **Saavedra-Mitjans M, Ferrand É, Garin N, Bussières JF.** Role and impact of pharmacists in Spain: a scoping review. *Int J Clin Pharm*. 2018 Dec;40(6):1430-1442. doi: 10.1007/s11096-018-0740-7. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30367376.



- [68] **Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA.** Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Feb;63(2):148-56. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02746.x. PMID: 17274788; PMCID: PMC2000570.
- [69] **Ocampo CC, Garcia-Cardenas V, Martinez-Martinez F, Benrimoj SI, Amariles P, Gastelurrutia MA.** Implementation of medication review with follow-up in a Spanish community pharmacy and its achieved outcomes. *Int J Clin Pharm.* 2015 Oct;37(5):931-40. doi: 10.1007/s11096-015-0145-9. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26040837.
- [70] **Westfall JM, Mold J, Fagnan L.** Practice-based research-"Blue Highways" on the NIH roadmap. *JAMA.* 2007 Jan 24;297(4):403-6. doi: 10.1001/jama.297.4.403. PMID: 17244837.
- [71] **Garcia-Cardenas V, Perez-Escamilla B, Fernandez-Llimos F, Benrimoj SI.** The complexity of implementation factors in professional pharmacy services. *Res Social Adm Pharm.* 2018 May;14(5):498-500. doi: 10.1016/j.sapharm.2017.05.016. Epub 2017 May 29. PMID: 28576614.
- [72] **Feletto E, Wilson LK, Roberts AS, Benrimoj SI.** Measuring organizational flexibility in community pharmacy: Building the capacity to implement cognitive pharmaceutical services. *Res Social Adm Pharm.* 2011 Mar;7(1):27-38. doi: 10.1016/j.sapharm.2009.12.004. Epub 2010 Apr 10. PMID: 21397879.
- [73] **Gastelurrutia MA, Fernandez-Llimos F, Benrimoj SI, Castrillon CC, Faus MJ.** Barriers for the implementation of cognitive services in Spanish community pharmacies. *Aten Primaria.* 2007 Sep;39(9):465-70. Spanish. doi: 10.1157/13109494. PMID: 17919397.
- [74] **Crespo-González C, García-Cárdenas V, Benrimoj SI.** The next phase in professional services Research: From implementation to sustainability. *Res Soc Admin Pharm.* 2017 Sep-Oct;13(5):896-901. doi: 10.1016/j.sapharm.2017.05.020. Epub 2017 May 31. PMID: 28602278.
- [75] **Peters DH, Tran NT, Taghreed A.** Investigación sobre la implementación de políticas de salud: Guía práctica. Alianza para la Investigación en Políticas y Sistemas de Salud, Organización Mundial de la Salud. 2013. Disponible en: <https://www.who.int/alliance-hpsr/resources/implementationresearchguide/en/>. [Último acceso: Noviembre 2019].
- [76] **Eccles MP, Briand S, Mittman BS.** Welcome to implementation science. *Implement Sci.* 2006;1:1.
- [77] **University of Washington.** What is Implementation Science?. Disponible en: <https://imps-ciuw.org/implementation-science/learn/implementation-science-overview/>. [Último acceso: Noviembre, 2019].

- [78] **Nilsen P.** Making sense of implementation theories, models and frameworks. *Implement Sci.* 2015 Apr 21;10:53. doi: 10.1186/s13012-015-0242-0. PMID: 25895742; PMCID: PMC4406164.
- [79] **Moullin JC, Sabater-Hernández D, García-Córpas JP, Kenny P, Benrimoj SI.** Development and testing of two implementation tools to measure components of professional pharmacy service fidelity. *Eval Clin Pract.* 2016 Jun;22(3):369-77. doi: 10.1111/jep.12496. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26710985.
- [80] **Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, Kirsh SR, Alexander JA, Lowery JC.** Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci.* 2009; 4 (1): 50. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-4-50>
- [81] **Modamio P, de Bikuña BG, Mariño EL.** Proyecto de investigación europeo de la implementación de la Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria. *Pharm Care Esp.* 2014; 16(2): 61-64.
- [82] **Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC).** Comunicados y artículos de interés 2010-2017. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Inicio/serviciosprofesionales/forofarmaciacomunitaria/comunicaciones/Paginas/comunicacionesarticulosinteres.aspx>. [Último acceso: Mayo 2020].
- [83] **Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC).** Premios ediciones 2012-2020. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/inicio/serviciosprofesionales/forofarmaciacomunitaria/premios/Paginas/Premios-Foro-AF-FC.aspx>. [Último acceso: Mayo 2020].
- [84] **Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC).** Propuesta de contenidos específicos en Atención Farmacéutica. Madrid: Consejo General de Colegios de Farmacéuticos; 2017. ISBN: 978-84-697-8717-5. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/inicio/serviciosprofesionales/forofarmaciacomunitaria/jornadas-atencion-farmaceutica-universidad/Documents/2017-Jornada-Atencion-Farmaceutica-Universidad-Documentso-propuesta-contenidos.pdf>. [Último acceso: Mayo 2020].
- [85] **Sabater-Hernandez D, Faus MJ, Fikri-Benbrahim N, Garcia-Cardenas V.** Resultados globales de la base de datos del Programa Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico: 2008. *Aten Primaria.* 2010; 42(5): 297-298.



- [86] **Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos).** Diario Oficial de la Unión Europea, nº L 119 (04-05-2016). Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2016/119/L00001-00088.pdf>. [Acceso: Noviembre 2019].
- [87] **Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.** BOE, nº 294 (06-12-2018). Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2018-16673>. [Acceso: Noviembre 2019].
- [88] **Baixauli VJ, Abellán-García F, Molinero A, Prats R, Plaza J, Gaztelurrutia L, et al.** La información al paciente sobre los servicios profesionales farmacéuticos asistenciales de Farmacia Comunitaria. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2019; 11(3):22-41 DOI: 10.5672/FC.2173-9218. (2019/Vol11).003.05.
- [89] **Loganathan M, Singh S, Franklin BD, Bottle A, Majeed A.** Interventions to optimise prescribing in care homes: systematic review. *Age Ageing*. 2011 Mar;40(2):150-62. doi: 10.1093/ageing/afq161. Epub 2011 Jan 24. PMID: 21262782.
- [90] **Verrue CL, Petrovic M, Mehuys E, Remon JP, Vander Stichele R.** Pharmacists' interventions for optimization of medication use in nursing homes: a systematic review. *Drugs Aging*. 2009; 26(1): 37-49. doi: 10.2165/0002512-200926010-00003. PMID: 19102513.
- [91] **Turner G, Clegg A.** Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing*. 2014 Nov;43(6):744-7. doi: 10.1093/ageing/afu138. PMID: 25336440.
- [92] **Aspinall S, Sevick MA, Donohue J, Maher R, Hanlon JT.** Medication errors in older adults: a review of recent publications. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007 Mar;5(1):75-84. doi: 10.1016/j.amjopharm.2007.03.009. PMID: 17608250.
- [93] **Santamaria-Pablos A, Redondo-Figuero C, Baena MI, Faus MJ, Tejido R, Acha O et al.** Negative results related to drugs required in hospitalisation. *Farm Hosp*. 2009 Jan-Feb;33(1):12-25. Spanish. PMID: 19401093.
- [94] **Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, Robinson S, Johnston J.** A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials*. 2015 Nov 3;16:495. doi: 10.1186/s13063-015-1023-4. PMID: 26530985; PMCID: PMC4632358.

- [95] U.S. Department of Health and Human Services, Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research. Report to the President and the Congress, June 30, 2009. Disponible en: <https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/FCCER-Report-to-the-President-and-Congress-2009.pdf>. [Acceso: Julio 2019].
- [96] **Clancy CM.** Comparative effectiveness research: Promising area of study for pharmacists. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2010 Mar-Apr 1;50(2):131-3. doi: 10.1331/JAPhA.2010.10501. PMID: 20199952.
- [97] **Carter BL, Foppe van Mil JW.** Comparative Effectiveness Research: Evaluating Pharmacist Interventions and Strategies to Improve Medication Adherence. *Am J Hypertens*. 2010 Sep;23 (9):949-55. doi: 10.1038/ajh.2010.136. Epub 2010 Jul 22. PMID: 20651698.
- [98] **Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW.** Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford university press; 2015.
- [99] **Treweek S, Zwarenstein M.** Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials*. 2009 Jun 3;10:37. doi: 10.1186/1745-6215-10-37. PMID: 19493350; PMCID: PMC2700087.
- [100] **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 May-Jun;10(4):195-202. doi: 10.1155/2003/736042. PMID: 12851665.
- [101] **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 Mar-Apr;43(2):173-84. doi: 10.1331/108658003321480713. PMID: 12688435.
- [102] **Sáez-Benito L.** Impacto clínico del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes mayores [tesis doctoral]. Universidad de Granada; 2012.
- [103] **Jódar-Sánchez F, Malet-Larrea A, Martín JJ, García-Mochón L, López Del Amo MP, Martínez-Martínez F, Gastelurrutia-Garralda MA et al.** Cost-utility analysis of a medication review with follow-up service for older adults with polypharmacy in community pharmacies in Spain: the conSIGUE program. *Pharmacoeconomics*. 2015 Jun; 33(6):599-610. doi: 10.1007/s40273-015-0270-2. PMID: 25774017.
- [104] **Malet-Larrea A, García-Cárdenas V, Sáez-Benito L, Benrimoj SI, Calvo B, Goyenechea E.** Cost-effectiveness of professional pharmacy services in community pharmacy: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016 Dec;16(6):747-758. doi: 10.1080/14737167.2016.1259071. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27828725.



- [105] **Malet-Larrea A, Goyenechea E, Gastelurrutia MA, Calvo B, Garcia-Cardenas V, Cabas JM et al.** Cost analysis and cost-benefit analysis of a medication review with follow-up service in aged polypharmacy patients. *Eur J Health Econ.* 2017 Dec;18(9):1069-1078. doi: 10.1007/s10198-016-0853-7. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27913940.
- [106] **Armour C, Bosnic-Anticevich S, Brilliant M, Burton D, Emmerton L, Krass I et al.** Pharmacy Asthma Care Program (PACP) improves outcomes for patients in the community. *Thorax.* 2007 Jun;62(6):496-502. doi: 10.1136/thx.2006.064709. Epub 2007 Jan 24. PMID: 17251316; PMCID: PMC2117224.
- [107] **Gordois A, Armour C, Brilliant M, Bosnic-Anticevich S, Burton D, Emmerton L et al.** Cost-effectiveness analysis of a Pharmacy Asthma Care Program in Australia. *Dis Manag Health Out.* 2007; 15:387-396.
- [108] **Bunting BA, Cranor CW.** The Asheville Project: long-term clinical, humanistic, and economic outcomes of a community-based medication therapy management program for asthma. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2006 Mar-Apr;46(2):133-47. doi: 10.1331/154434506776180658. PMID: 16602223.
- [109] **Zermansky AG, Silcock J.** Is medication review by primary-care pharmacists for older people cost effective?: A narrative review of the literature, focusing on costs and benefits. *Pharmacoeconomics.* 2009;27(1):11-24. doi: 10.2165/00019053-200927010-00003. PMID: 19178121.
- [110] **Oladapo AO, Barner JC, Rascati KL.** The need for more evidence-based studies to justify the economic value for the provision of medication therapy management and other clinical pharmacy services. *Clin Ther.* 2012 Nov;34(11):2196-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.10.002. PMID: 23149006.
- [111] **Schumock GT, Butler MG, Meek PD, Vermeulen LC, Arondekar BV, Bauman JL.** Task Force on Economic Evaluation of Clinical Pharmacy Services of the American College of Clinical Pharmacy. Evidence of the economic benefit of clinical pharmacy services: 1996-2000. *Pharmacotherapy.* 2003 Jan;23(1):113-32. doi: 10.1592/phco.23.1.113.31910. PMID: 12523470.
- [112] **Ware JH, Hamel MB.** Pragmatic trials-guides to better patient care?. *N Engl J Med.* 2011 May 5;364(18):1685-7. doi: 10.1056/NEJMp1103502. PMID: 21542739.
- [113] **Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, Saini B, Smith LD, Bosnic-Anticevich SZ et al.** Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. *J Asthma.* 2013 Apr;50(3):302-9. doi: 10.3109/02770903.2012.754463. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23270495.

- [114] **Maclure, M.** Explaining pragmatic trials to pragmatic policymakers. *J Clin Epidemiol.* 2009 May;62(5):476-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.06.021. PMID: 19348972.
- [115] **Costello MJ, Sproule B, Victor JC, Leatherdale ST, Zawertailo L, Selby P.** Effectiveness of pharmacist counseling combined with nicotine replacement therapy: a pragmatic randomized trial with 6,987 smokers. *Cancer Causes Control.* 2011 Feb;22(2):167-80. doi: 10.1007/s10552-010-9672-9. Epub 2010 Dec 12. PMID: 21153694.
- [116] **Patsopoulos NA.** A pragmatic view on pragmatic trials. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(2):217-24. PMID: 21842619; PMCID: PMC3181997.
- [117] **Tosh G, Soares-Weiser K, Adams CE.** Pragmatic vs explanatory trials: the pragmascope tool to help measure differences in protocols of mental health randomized controlled trials. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(2):209-215. PMID: 21842618; PMCID: PMC3182001.
- [118] **Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furberg CD, Altman DG et al.** A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol.* 2009 May;62(5):464-75. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.12.011. PMID: 19348971.
- [119] **Koppelaar T, Linmans J, Knottnerus JA, Spigt M.** Pragmatic vs. explanatory: an adaptation of the PRECIS tool helps to judge the applicability of systematic reviews for daily practice. *J Clin Epidemiol.* 2011 Oct;64(10):1095-101. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.11.020. Epub 2011 Apr 6. PMID: 21474282.
- [120] **Gartlehner G, Hansen RA, Nissman D, Lohr KN, Carey TS.** A simple and valid tool distinguished efficacy from effectiveness studies. *J Clin Epidemiol.* 2006 Oct;59(10):1040-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.01.011. Epub 2006 Aug 4. PMID: 16980143.
- [121] **Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M.** The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ.* 2015 May 8;350:h2147. doi: 10.1136/bmj.h2147. PMID: 25956159.
- [122] **Williams HC, Burden-Teh E, Nunn AJ.** What is a pragmatic clinical trial? *J Invest Dermatol.* 2015 Jun;135(6):1-3. doi: 10.1038/jid.2015.134. PMID: 25964272.
- [123] **Gaglio B, Phillips SM, Heurtin-Roberts S, Sanchez MA, Glasgow RE.** How pragmatic is it? Lessons learned using PRECIS and RE-AIM for determining pragmatic characteristics of research. *Implement Sci.* 2014 Aug 28;9:96. doi: 10.1186/s13012-014-0096-x. PMID: 25163664; PMCID: PMC4243945.



- [124] **FIP Statement of Policy: Sustainability of pharmacist delivered professional services through viable remuneration models.** 2020. Disponible en: <https://www.fip.org/file/4789> [Último acceso: Mayo, 2020].
- [125] **Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AG, Everard M, Tromp D.** Developing pharmacy practice: a focus on patient care: handbook (No. WHO/PSM/PAR/2006.5). World Health Organization.2006.
- [126] **Odedina FT, Segal R.** Behavioral pharmaceutical care scale for measurement of pharmacists' activities. *Am J Health Syst Pharm.* 1996 Apr 15;53(8):855-65. doi: 10.1093/ajhp/53.8.855. PMID: 8728382.
- [127] **Odedina FT, Segal R, Hepler CD.** Providing pharmaceutical care in community practice: differences between providers and non-providers of pharmaceutical care. *J Soc and Admin Pharm.* 1995; 12 (4) 170-180.
- [128] **Moullin J, Sabater-Hernandez D, Benrimoj SI.** Qualitative study on the implementation of professional pharmacy services in Australian community pharmacies using framework analysis. *BMC Health Serv Res.* 2016 Aug 25;16(1):439. doi: 10.1186/s12913-016-1689-7. PMID: 27562631; PMCID: PMC4997770.
- [129] **Mayo NE, Scott S.** Evaluating a complex intervention with a single outcome may not be a good idea: an example from a randomised trial of stroke case management. *Age Ageing.* 2011 Nov;40(6):718-24. doi: 10.1093/ageing/afr061. PMID: 22016344.
- [130] **Moullin JC, Sabater Hernández D, Fernandez-Llimos F, Benrimoj SI.** A systematic review of implementation frameworks of innovations in healthcare and resulting generic implementation framework. *Health Res Policy Syst.* 2015 Mar 14;13:16. doi: 10.1186/s12961-015-0005-z. PMID: 25885055; PMCID: PMC4364490.
- [131] **Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWF et al.** PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm.* 2018 Oct;40(5):1199-1208. doi: 10.1007/s11096-018-0696-7. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30073611.
- [132] **Pérez-Escamilla B., Benrimoj SI., Martínez-Martínez F., Gastelurrutia MÁ., Varas-Doval R., Garcia-Cardenas V. et al** (2020). Using network analysis to explore factors moderating the implementation of a medication review with follow-up service in community pharmacy. *Research in Social and Administrative Pharmacy.*<https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.12.007>.

- [133] **Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al.** Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1. Published 2015 Jan 1. doi:10.1186/2046-4053-4-1.
- [134] **Jokanovic N, Tan EC, Sudhakaran S, et al.** Pharmacist-led medication review in community settings: An overview of systematic reviews. *Res Social Adm Pharm.* 2017 Jul-Aug;13(4):661-685. doi: 10.1016/j.sapharm.2016.08.005. Epub 2016 Aug 28. PMID: 27665364.
- [135] **Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R.** The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):674-678.doi: 10.1056/NEJMsb1901642. PMID: 32053307.



11. APÉNDICE

ARTÍCULO 1. Anexo 1 (PDF 2133-Research Materials-7038-1-10-20201021-1)

Varas-Doval R, Gastelurrutia MA, Benrimoj SJ, García-Cárdenas V, Sáez-Benito L, Martínez-Martínez F. Clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial. *Pharmacy Practice* 2020 Oct-Dec;18(4):2133 suppl.

<https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.4.2133>

Online Appendix. TIDieR checklist

Medication review with Follow up (MRF)



Medication review with Follow up (MRF)

- Why:** A Medication Review with Follow up (MRF) is a professional service where community pharmacists collaborate with other members of the health care team and the patient to prevent and solve drug related problems (DRP) for the improvement of clinical outcomes. MRF healthcare plans include tailored interventions and a monitoring process to improve the level of control of health problems. The important philosophical and operational difference to the usual type 3 or advanced medication review is that although not having access to medical records MRF has a protocol that includes a follow up over a period of time and is focused on clinical outcomes particularly control of the disease.
- What (material):** Pharmacies in the intervention group (IG) provided MRF during 6 months using the Dader method. Guidance is provided at: <https://pharmacypractice.org/journal/index.php/pp/article/view/300>
- What (procedures):** The Dader methodology for MRF includes three stages: (1) Analysis of patients' medication therapy: face to face patients' interview to obtain information on their health problems and medicines, assessment of the pharmacotherapy to identify uncontrolled health problems as well as DRPs potentially related to pharmacotherapy failures. (2) Care plan: Interventions directed to the physician or to the patient to prevent or solve drug related problems and improve the level of control of health problems. (3) Follow up: Assessment of interventions' results and continuance with patients' care plan.
- Pharmacists within the IG were trained both for data collection and for MRF provision. Before the beginning of the study, they received a 5-day off-site training program. During service provision, they also received on-site support by a practice change facilitator (visits monthly as well as weekly telephone and email contact).
- When possible, local general practitioners were contacted before the beginning of the Program to provide them with information about the service MRF.
- Who provided:** The service was provided by 178 volunteer community pharmacists. Pharmacists weren't required to have any previous expertise. Pharmacies involved in the Program were required to have a separate consultation area.
- How (mode of delivery; individual or group):** Face to face individual contacts were performed by community pharmacists on a monthly basis with the patient in the separate consultation area.
- Where:** Contacts were made in a separate consultation area at the participating community pharmacies. No additional infrastructure was required.
- When and how much:** MRF was delivered during 6 months on a monthly basis. Additional contacts with the patient and other health professionals were made when necessary.





Varas-Doval R, Gastelurrutia MA, Benrimoj SJ, García-Cárdenas V, Sáez-Benito L, Martínez-Martínez F. Clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial. *Pharmacy Practice* 2020 Oct-Dec;18(4):2133 suppl.

<https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.4.2133>

Tailoring:	Pharmacists developed a health care plan which included tailored interventions with the patient and/or with other health professionals and a monitoring process to improve the level of control of health problems.
Modification:	N/A
How well (planned):	Pharmacists performed a total of 1676 interventions to the 688 patients receiving the service in an attempt to solve the 1561 Drug Related Problems (DRPs) identified (a mean of 2,4 interventions per patient and 1.1 interventions per DRP).
How well (actual):	Only 974 interventions delivered to the physician or to the patient were accepted (58.1%)



Item number	Item	Where located **	Other [†] (details)
1.	BRIEF NAME Provide the name or a phrase that describes the intervention.	_____page 1_	_____
2.	WHY Describe any rationale, theory, or goal of the elements essential to the intervention.	_____ page 3 _____	_____
3.	WHAT Materials: Describe any physical or informational materials used in the intervention, including those provided to participants or used in intervention delivery or in training of intervention providers. Provide information on where the materials can be accessed (e.g. online appendix, URL). Procedures: Describe each of the procedures, activities, and/or processes used in the intervention, including any enabling or support activities.	_____ page 5 _____	Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada (Spain). PharmacoTherapy Follow-up: The Dader PharmacoTherapy Follow-up: The Dader (Granada) [Internet]. 2006Apr;20(2028):1261-1343. Available from: https://pharmacypractice.org/journal/index.php/pp/article/view/300
4.	WHO PROVIDED For each category of intervention provider (e.g. psychologist, nursing assistant), describe their expertise, background and any specific training given.	page 5 and appendix 1 _____	_____
5.	HOW Describe the modes of delivery (e.g. face-to-face or by some other mechanism, such as internet or telephone) of the intervention and whether it was provided individually or in a group.	page 5 and appendix 1 _____	_____
7.	WHERE Describe the type(s) of location(s) where the intervention occurred, including any	page 5 and appendix 1 _____	_____

TIDieR checklist



Varas-Doval R, Gastelurrutia MA, Benrimoj SJ, García-Cárdenas V, Sáez-Benito L, Martínez-Martínez F. Clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial. *Pharmacy Practice* 2020 Oct-Dec;18(4):2133 suppl.

<https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.4.2133>

	necessary infrastructure or relevant features.	
	WHEN and HOW MUCH Describe the number of times the intervention was delivered and over what period of time including the number of sessions, their schedule, and their duration, intensity or dose.	_____
8.		_____
	TAILORING If the intervention was planned to be personalised, titrated or adapted, then describe what why, when, and how.	_____
9.		_____
	MODIFICATIONS If the intervention was modified during the course of the study, describe the changes (what, why, when, and how).	_____
10.*		N/A
	HOW WELL Planned: If intervention adherence or fidelity was assessed, describe how and by whom, and if any strategies were used to maintain or improve fidelity, describe them.	_____
11.		_____
	Actual: If intervention adherence or fidelity was assessed, describe the extent to which the intervention was delivered as planned.	_____
12.*		_____

** **Authors** - use N/A if an item is not applicable for the intervention being described. **Reviewers** - use '?' if information about the element is not reported/not sufficiently reported.

† If the information is not provided in the primary paper, give details of where this information is available. This may include locations such as a published protocol or other published papers (provide citation details) or a website (provide the URL).

‡ If completing the TIDieR checklist for a protocol, these items are not relevant to the protocol and cannot be described until the study is complete.

* We strongly recommend using this checklist in conjunction with the TIDieR guide (see BMJ/2014/348:g1687) which contains an explanation and elaboration for each item.

* The focus of TIDieR is on reporting details of the intervention elements (and where relevant, comparison elements) of a study. Other elements and methodological features of studies are covered by other reporting statements and checklists and have not been duplicated as part of the TIDieR checklist. When a **randomised trial** is being reported, the TIDieR checklist should be used in conjunction with the CONSORT statement (see www.consort-statement.org) as an extension of **Item 5 of the CONSORT 2010 Statement**. When a **clinical trial protocol** is being reported, the TIDieR checklist should be used in conjunction with the SPIRIT statement as an extension of **Item 11 of the SPIRIT 2013 Statement** (see www.spirit-statement.org). For alternate study designs, TIDieR can be used in conjunction with the appropriate checklist for that study design (see www.equator-network.org).

TIDieR checklist



ARTÍCULO 2. Anexo 1 — Description of implementation factors

Additional file 1. Description of implementation factors

DOMAIN	IMPLEMENTATION FACTOR	DESCRIPTION
PROFESSIONAL SERVICE	Communication with patients	Pharmacist's skills when communicating with patients.
	Time	Amount of time devoted to providing/implementing the service.
	Recruitment	Pharmacist's capability to enrol patients in the service.
	Program methodology (adequacy)	Adequacy of the records completed by the pharmacist following the service methodology.
	Bibliography	Level of use of the adequate bibliographical resources to deliver professional services included in the service.
	Complexity	Difficulty perceived for the implementation of the service in the pharmacy, described by the duration, objectives and strategies required within the program.
	Adaptability	Level to which the service has been adapted to or modified in a pharmacy, to cover the necessities of the local environment.
	Observability	Level up to which the benefits of providing the service are perceived by the pharmacist (E.g.: <i>Improvement in results regarding health, higher satisfaction, increase in patient fidelity, improving relationships with physicians, "pull factor", etc.</i>)
	DOMAIN	IMPLEMENTATION FACTOR
PHARMACY STAFF	Identification	Way in which each member of the pharmacy aligns (or not) to the strategic direction of the pharmacy and his/her degree of commitment towards it.
	Awareness	Pharmacy's staff knowledge of the results derived from the provision of the service.

Personal characteristics of the pharmacist	Qualities, features or personalities of the providers and pharmacy owners, that will act as enablers or become barriers when implementing the service.
Motivation	Interest shown by all the pharmacy members when implementing the service and teamwork carried out to facilitate the provision of the program.
Stage of change	Stage at which each provider sits in relation to the evolution and progress over time (E.g.: Can we improve or modify their behaviour? Does a progressive acquisition of personal skills take place in the provision of the service? Can the "Transtheoretical Model" be used to assess changes in the provider? If so, how?) Precontemplation Contemplation Preparation Action Maintenance Relapse
Knowledge	Current training, previous knowledge or updating of the training in order to provide the service.
Beliefs	Attitude of each member of the pharmacy towards the service and value or importance given to the program.
Auto efficacy	Provider's self-beliefs to achieve the objectives established to provide and implement the service.
Previous experience with physicians / other healthcare professionals	Previous work experiences of the pharmacist with physicians or other health professionals.
Previous experience in the provision professional services	Previous experience as a pharmacist at professional services deliver for the correct provision of that service.
Personal circumstances of the pharmacists	Personal circumstances of the pharmacist that affect the provision of the service.
Pharmacy / Pharmacists withdrawal	Intention of renounce of the program or definitive withdrawal.

DOMAIN	IMPLEMENTATION FACTOR	DESCRIPTION
PHARMACY	Team	Abilities of the pharmacy's staff to work together as a group.
	Workflow	Way in which the pharmacy's activities are divided and coordinated amongst its staff, including how pharmacy tasks are structured, how they are performed, in what order, how they are synchronised and how this affects the provision of the service.
	Communication	Type, quantity, communication flow between the pharmacy's staff around the service.
	Objectives	The degree to which implementation objectives have been defined, communicated and achieved by the members of the pharmacy. (E.g.: Objectives for the provision of the service, objectives set to solve detected barriers, target number of patients, etc.)
	Feedback	Level of feedback between pharmacy members according to the objectives related to the service.
	Priority	Perception about the importance of the implementation of the service into the pharmacy.
	Culture	Internal environment of the pharmacy that moderates the implementation of the service.
	Climate	Degree in which the pharmacist perceive that the provision of the service is supported, expected and rewarded within the pharmacy.
	Structure	Pharmacy design, age, size and maturity in relation to the provision of the service.
	Bibliographic resources	Number and quality of the bibliographical resources available at the pharmacy, relevant for the provision of the service.

Incentives	Reasons (economic or non-economic) that determines the participation of the pharmacist and rest of pharmacy employees in the implementation of the service. (E.g.: <i>Patient loyalty, CPD points, training, etc.</i>)	
External support	Level to which a pharmacy receives the external support required for practice change. (E.g.: <i>Coachers, clinical sessions organised, etc.</i>)	
Internal support	Support provided by the pharmacy staff members for the implementation of the service. (Ex.: <i>help from peers or co-workers, time needed to provide the program, etc.</i>)	
Preparation	Indicators inside of the pharmacy that show its commitment to the implementation of the service.	
Leadership	Commitment, involvement and responsibility of the head of the pharmacy towards implementing the service.	
Location of the pharmacy	Location of the pharmacy.	
Characteristics of the pharmacy	Conditions of the pharmacy itself as a physical place to provide the service (privacy, adequacy, organization of the quiet area to develop a relationship with the patient, etc.)	
DOMAIN	DESCRIPTION OF IMPLEMENTATION FACTOR	
LOCAL ENVIRONMENT	Demographics	Number of potential patients that could receive professional pharmacy services within the service.
	Marketing	Availability marketing material to capture the patients' attention in regards to the service.
	Network with other pharmacists	Relationship with other pharmacists to comment and share information in regards to the service.
	Network with physicians	Working relationships established between the pharmacy and its pharmacists and physicians within its surroundings.

	Physicians' knowledge and beliefs	Perception and knowledge of physicians on the necessity of providing professional pharmacy services and implementing the service through pharmacists.
	Patients' knowledge and beliefs	Patients' background and knowledge on the necessity of providing professional pharmacy services and implementing the service through pharmacists, and their own need of receiving it.
	Characteristics / personal circumstances of the patients	Qualities, attributes, personal characteristics or situations of the patients that will moderate the provision of the service.

ARTÍCULO 2. Anexo 2 — Fidelity questionnaire

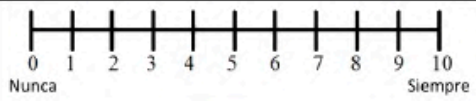
A completar por el farmacéutico proveedor

Índice de adherencia del Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT)

Como parte del proyecto de investigación conSIGUE estamos muy interesados en conocer su opinión sobre la implantación del Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) en su farmacia y, es por ello que hemos desarrollado una serie de cuestionarios para poder evaluarla. La información que se obtenga será utilizada por los investigadores para poder mejorar el proceso de implantación en el futuro y también repercutirá en su farmacia.

Concretamente, este índice de adherencia al servicio tiene como objetivo medir el grado en que los proveedores del servicio se ajustan o adaptan las pautas del servicio.

Para completar el cuestionario, por favor, indique con un número de cero a diez LA FRECUENCIA con la que sucede cada una de las siguientes afirmaciones, si cero representa nunca y diez representa siempre.

												
OFERTA DEL SERVICIO												
1	Se identifican los pacientes que pueden beneficiarse del servicio.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	Se oferta el servicio a los pacientes que pueden beneficiarse del servicio.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3	Se acuerda la cita para la primera entrevista con los pacientes.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4	Se solicita a los pacientes que traigan a la primera entrevista todos los medicamentos que tienen en casa.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	Se solicita a los pacientes que traigan a la primera entrevista los informes médicos que posean.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6	Se solicita a los pacientes que traigan a la primera entrevista los parámetros que posea.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PRIMERA ENTREVISTA												
7	Se identifican todos los problemas de salud del paciente.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8	Se recaba información sobre el grado de control de los problemas de salud identificados.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9	Se solicita información adicional (diagnósticos, parámetros clínicos, etc.) cuando es necesario para identificar y/o conocer el control los problemas de salud de mejor forma.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10	Se registran todos los medicamentos de prescripción médica que utiliza el paciente.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11	Se registran todos los medicamentos de indicación farmacéutico o automedicación que utiliza el paciente.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
12	Se recaba información sobre el uso que hacen los pacientes de sus medicamentos (dosis, indicaciones, pauta, adherencia, forma de administración etc.).	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

A completar por el farmacéutico proveedor

ESTADO DE SITUACIÓN		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
13	Todos los problemas de salud y medicamentos actuales del paciente se registran en el estado de situación.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
14	Se ha registrado toda la información relativa a los medicamentos (fecha, pauta etc.).	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
15	Se ha registrado toda la información relativa a los problemas de salud (fecha, control etc.).	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
16	Los problemas de salud no tratados farmacológicamente y/o los medicamentos sin problema de salud asociado a su uso también se registran en el estado de situación.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FASE DE ESTUDIO		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
17	Se plantean las dudas que surgen en relación a la situación clínica de los pacientes.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
18	Se resuelven las preguntas clínicas planteadas utilizando fuentes de información apropiadas para ello.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
19	Se identifican aquellas intervenciones que potencialmente pueden mejorar los resultados en salud de los pacientes.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20	Se identifica información sobre el uso y administración de los medicamentos de los pacientes.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FASE DE EVALUACIÓN		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
21	Se evalúa la necesidad, efectividad y seguridad de cada uno de los medicamentos de los pacientes.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
22	Se identifican los PRM que podrían ser causa de un mal control de los problemas de salud.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
23	Se elaboran listados de los RNM identificados.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FASE DE INTERVENCIÓN		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
24	Se establecen una serie de objetivos para mejorar y/o preservar el estado de salud del paciente o evitar posibles riesgos.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
25	Los objetivos se priorizan según la situación particular y necesidades del paciente.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
26	Se planifican intervenciones para conseguir los objetivos planteados.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
27	Se programan varias intervenciones en el tiempo (a corto, medio y largo plazo).	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
28	Se realiza educación al paciente sobre sus problemas de salud y medicamentos siempre que es necesario.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
29	Las intervenciones planificadas son realizadas con el correspondiente destinatario (ej. paciente, médico, etc.)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
30	Todas las intervenciones (incluido su aceptación y resultado final) se registran mediante algún sistema destinado a ello.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

ARTÍCULO 2. Anexo 3 — Integration questionnaire

Cuestionario a completar por el farmacéutico proveedor

Escala de integración del servicio

Como parte del proyecto de investigación conSIGUE estamos muy interesados en conocer su opinión sobre la implantación del Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) en su farmacia y, es por ello que hemos desarrollado una serie de cuestionarios para poder evaluarla. La información que se obtenga será utilizada por los investigadores para poder mejorar el proceso de implantación en el futuro y también repercutirá en su farmacia.

Concretamente, esta escala de integración del servicio tiene como objetivo medir el grado en que el nuevo servicio se ha integrado o forma parte de la práctica diaria o cotidiana.

Para completar el cuestionario, por favor, indique SU GRADO DE ACUERDO con cada una de las siguientes afirmaciones. Tenga en cuenta el grado de acuerdo puede variar de 1 a 5, siendo 1 significa para nada de acuerdo, y el 5 completamente de acuerdo.

		[1] Para nada	[2]	[3]	[4]	[5] Completa- mente
1	El nuevo servicio forma parte de nuestro trabajo habitual.					
2	El nuevo servicio es fácil de explicar a otro profesional sanitario.					
3	El nuevo servicio es fácil de explicar a un paciente.					
4	Empleados de la farmacia conocen el servicio y saben cuáles son sus funciones en relación al mismo.					
5	El servicio ha provocado cambios en la anterior rutina de trabajo de la farmacia de forma permanente.					
6	Cuando realizo el servicio, o colaboro en él, fluye bien.					
7	Empleados de la farmacia estamos habituados a que el servicio se realice en la farmacia.					
8	Todos asumimos la provisión del servicio, como parte de nuestro trabajo habitual.					
9	Hemos adaptado nuestros antiguos hábitos de trabajo para prestar el servicio.					
10	Somos capaces de adaptarnos para seguir prestando el servicio en diferentes situaciones que puedan plantearse como vacaciones, sobrecarga de trabajo, particularidades de cada paciente etc.					
11	Si no realizo el servicio, o colaboro en él, de forma apropiada, mis compañeros me lo dirán.					
12	El personal de la farmacia involucrado en el servicio vigila los errores que puedan producirse durante la provisión del mismo.					
13	El personal de la farmacia involucrado en el servicio, plantea posibles problemas que surgen durante el mismo.					
14	Entre el personal de la farmacia abordamos cómo gestionar los diferentes comentarios y/o situaciones planteadas por los pacientes, médicos o cualquier otro profesional sanitario.					

Cuestionario a completar por el farmacéutico proveedor		[1] Para nada	[2]	[3]	[4]	[5] Completa- mente
15	A los nuevos empleados de la farmacia se les explica en qué consiste el servicio para su posible participación en el mismo.	Procede Si/No				
16	Recibimos formación continuada en los conocimientos, habilidades y competencias necesarias para la realización del servicio.					
17	Los conocimientos, habilidades y competencias necesarios para desempeñar nuestras funciones en el servicio se especifican formalmente por escrito.					
En los ítems 18 y 19 no responder en caso de ser el único farmacéutico de la farmacia.						
18	Debato personalmente con mi jefe (o, si soy el jefe, con mis empleados) los conocimientos, habilidades y competencias necesarios para llevar a cabo mi/su papel en la realización del servicio.					
19	Llego a acuerdos con mi jefe (o con mis empleados) para fijar objetivos de formación y así mejorar mis/sus conocimientos, habilidades y competencias para la provisión del servicio.					
<p>En los ítems siguientes la palabra "DOCUMENTACION" se refiere a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fuentes bibliográficas. Ejemplos: guías de práctica clínica, recursos web, artículos de revista, libros, folletos de información al paciente y/o base de datos • La documentación necesaria para realizar o registrar la información recogida durante el servicio. Ejemplos: protocolos de actuación, hojas de recogida de datos, cualquier otro tipo de sistema de registro, o documentos sobre aspectos relacionados con la organización de la farmacia) • Otro tipo de documentos. Ejemplos: guías de usuarios de los dispositivos, manejo de dispositivos o test de diagnóstico o, guías para el mantenimiento de los dispositivos) 						
20	Se dispone de las fuentes bibliográficas apropiadas para realizar el servicio.					
21	La DOCUMENTACION del servicio está almacenada en un lugar conocido y accesible de la farmacia.					
22	La DOCUMENTACION del servicio se repone en caso de su pérdida.	Procede Si/No				
23	Durante la provisión del servicio siempre usamos un sistema de registro y gestión de la información para los pacientes.					
24	La DOCUMENTACION del servicio se actualiza periódicamente de acuerdo con la nueva evidencia y recomendaciones clínicas.					
25	La DOCUMENTACION es utilizada para actualizar los conocimientos y habilidades del personal implicado en el servicio.					
<p>En los ítems siguientes los "recursos materiales" se refieren a todos aquellos materiales necesarios para proveer el nuevo servicio, tales como dispositivos o productos sanitarios (tensiómetros, glucómetros, tiras para glucómetros, etc.), analíticas, hoja de prescripción del paciente, informes médicos u otros.</p>						
26	Tenemos recursos materiales siempre disponibles.					
27	Los recursos materiales están siempre en su lugar.					
28	Los recursos materiales están localizables cuando son necesarios.					
29	Existen determinadas personas en la farmacia que se responsabilizan de los recursos materiales.					
30	El servicio es un tema habitual que se aborda de forma conjunta con el personal de la farmacia involucrado en el servicio.					
31	El funcionamiento del servicio es evaluado periódicamente.					
32	Seleccionamos objetivos para mejorar el servicio.					
33	Analizamos si hemos alcanzado los objetivos de mejora planteados.					

ARTÍCULO 2. Anexo 4 — Standars for Reporting Implementation Studies: the StaRI checklist for completion.

Standards for Reporting Implementation Studies: the StaRI checklist for completion

The StaRI standard should be referenced as: Pinnock H, Barwick M, Carpenter C, Eldridge S, Grandes G, Griffiths CJ, Rycroft-Malone J, Meissner P, Murray E, Patel A, Sheikh A, Taylor SIC for the StaRI Group. Standards for Reporting Implementation Studies [\[StaRI\] statement](#). *BMJ* 2017;356:i6795

The detailed Explanation and Elaboration document, which provides the rationale and exemplar text for all these items is: Pinnock H, Barwick M, Carpenter C, Eldridge S, Grandes G, Griffiths C, Rycroft-Malone J, Meissner P, Murray E, Patel A, Sheikh A, Taylor S, for the StaRI group. Standards for Reporting Implementation Studies [\[StaRI\] Explanation and Elaboration document](#). *BMJ Open* 2017;7:e013318

Notes: A key concept of the StaRI standards is the dual strands of describing, on the one hand, the implementation strategy and, on the other, the clinical, healthcare, or public health intervention that is being implemented. These strands are represented as two columns in the checklist.

The primary focus of implementation science is the implementation strategy (column 1) and the expectation is that this will always be completed.

The evidence about the impact of the intervention on the targeted population should always be considered (column 2) and either health outcomes reported or robust evidence cited to support a known beneficial effect of the intervention on the health of individuals or populations.

The StaRI standard refers to the broad range of study designs employed in implementation science. Authors should refer to other reporting standards for advice on reporting specific methodological features. Conversely, whilst all items are worthy of consideration, not all items will be applicable to, or feasible within every study.



Checklist item	Reported on page #	Implementation Strategy	Reported on page #	Intervention
Title and abstract				
1 Title	1	Identification as an implementation study, and description of the methodology in the title and/or keywords		
2 Abstract	3	Identification as an implementation study, including a description of the implementation strategy to be tested, the evidence-based intervention being implemented, and defining the key implementation and health outcomes.		
Introduction				
3 Introduction	5	Description of the problem, challenge or deficiency in healthcare or public health that the intervention being implemented aims to address.		
4 Rationale	5,6	The scientific background and rationale for the implementation strategy (including any underpinning	5,6	The scientific background and rationale for the intervention being implemented (including evidence

		theory/framework/model, how it is expected to achieve its effects and any pilot work).		about its effectiveness and how it is expected to achieve its effects).
Aims and objectives	5	7		The aims of the study, differentiating between implementation objectives and any intervention objectives.
Methods: description				
Design	6	7		The design and key features of the evaluation, (cross referencing to any appropriate methodology reporting standards) and any changes to study protocol, with reasons
Context	7	7		The context in which the intervention was implemented. (Consider social, economic, policy, healthcare, organisational barriers and facilitators that might influence implementation elsewhere).
Targeted 'sites'	8	n/a	7,8	The characteristics of the targeted 'site(s)' (e.g. locations/personnel/resources etc.) for implementation and any eligibility criteria.
Description	9	9	7,8	A description of the implementation strategy
Sub-groups	10	n/a		Any sub-groups recruited for additional research tasks, and/or nested studies are described
Methods: evaluation				
Outcomes	11	10	10	Defined pre-specified primary and other outcome(s) of the implementation strategy, and how they were assessed. Document any pre-determined targets
Process evaluation	12	10		Process evaluation objectives and outcomes related to the mechanism by which the strategy is expected to work
Economic evaluation	13	n/a	n/a	Methods for resource use, costs, economic outcomes and analysis for the implementation strategy
Sample size	14	n/a		Rationale for sample sizes (including sample size calculations, budgetary constraints, practical considerations, data saturation, as appropriate)
Analysis	15	10		Methods of analysis (with reasons for that choice)
Sub-group analyses	16	n/a		Any a priori sub-group analyses (e.g. between different sites in a multicentre study, different clinical or demographic populations), and sub-groups recruited to specific nested research tasks

Results					
Characteristics	17	11	Proportion recruited and characteristics of the recipient population for the implementation strategy	11	Proportion recruited and characteristics (if appropriate) of the recipient population for the intervention
Outcomes	18	11-15	Primary and other outcome(s) of the implementation strategy	11-15	Primary and other outcome(s) of the Intervention (if assessed)
Process outcomes	19	11-15	Process data related to the implementation strategy mapped to the mechanism by which the strategy is expected to work		
Economic evaluation	20	n/a	Resource use, costs, economic outcomes and analysis for the implementation strategy	n/a	Resource use, costs, economic outcomes and analysis for the intervention
Sub-group analyses	21	n/a	Representativeness and outcomes of subgroups including those recruited to specific research tasks		
Fidelity/adaptation	22	20	Fidelity to implementation strategy as planned and adaptation to suit context and preferences	20	Fidelity to delivering the core components of intervention (where measured)
Contextual changes	23	n/a	Contextual changes (if any) which may have affected outcomes		
Harms	24	n/a	All important harms or unintended effects in each group		
Discussion					
Structured discussion	25	18	Summary of findings, strengths and limitations, comparisons with other studies, conclusions and implications		
Implications	26	18-21	Discussion of policy, practice and/or research implications of the implementation strategy (specifically including scalability)	18-21	Discussion of policy, practice and/or research implications of the intervention (specifically including sustainability)
General					
Statements	27	23-24	Include statement(s) on regulatory approvals (including, as appropriate, ethical approval, confidential use of routine data, governance approval), trial/study registration (availability of protocol), funding and conflicts of interest		

ARTÍCULO 3. Anexo 1 - Additional file - The complete assessment of pragmatic degree of trials using of PRECIS-2 tool

	Eligibility	Recruitment	Setting	Organisation	Flexibility (delivery)	Flexibility (adherence)	Follow-up	Primary outcome	Primary analysis	Total/45	Average
Elliot	5	4	5	5	4,5	4	5	4	5	41,5	4,55
Zillich	5	4	5	5	4	5	5	5	1	39	4,33
Tsuyuki	4	2	5	3	5	5	3	4	5	36	4,00
Verdoorn	4	4	5	4	3	4	4	3	5	36	4,00
Tommelaen	2	5	5	4	4	4	4	2	5	35	3,88
Rubio-Valera	3	3	5	4	3	4	4	3	5	34	3,77
Costello	5	5	5	2	5	1	3	5	1	32	3,55
Stewart	3	3	4	2	4	3	4	2	5	30	3,33
Al Hamarneh	2	2	4	2	4	2	1	5	5	27	3,00
Armour	2	4	4	2	2	1	2	4	5	26	2,88
Planas	3	1	5	1	3	4	3	2	3	25	2,77
Geurts	4	3	3	2	2	3	4	2	1	24	2,66
Total/45	42	40	55	36	43,5	40	42	41	46		
Average	3,5	3,33	4,58	3,00	3,58	3,33	3,50	3,41	3,83		

ARTÍCULO 3. Anexo 2 — Prisma 2009 Checklist

PRISMA 2009 Checklist



Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both. Systematic review of Pragmatic Randomised Control Trials assessing the effectiveness of Professional Pharmacy Services in Community Pharmacies.	Word page 1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number. Registered in: PROSPERO 2018 CRD42018073286 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018073286	Word pages 2 and 3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	Word pages 4 and 5
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	Word page 5
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	Word page 3
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	Word pages 6 and 7
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	Word page 6 and appendix word page 16



PRISMA 2009 Checklist

Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Word page 6 and appendix word page 16
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	Word page 6 and Figure 1
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	Word pages 6 and 7
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	Word page 7
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	Word page 7
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	Table 2
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	N/A

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	N/A
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	N/A
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	Word pages 7-11 and Figure 1
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Word page 8 and Tables 1 and 2

Raquel Varas Doval

Tesis doctoral - Diciembre 2020



PRISMA 2009 Checklist



Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	Word pages 8 and 9
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Tables 1 and 2
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	N/A
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	N/A
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	N/A
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	Word pages 11 and 12
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	Word page 13
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	Word page 14
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	N/A

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Raquel Varas Doval

Programa de doctorado en Farmacia
Facultad de Farmacia. Universidad de Granada
Tesis doctoral. Diciembre 2020

