

■ ORIGINALES

Efecto de una intervención farmacéutica en los parámetros clínicos de pacientes con síndrome metabólico: estudio piloto prospectivo «antes-después»

Effect of a pharmacist intervention on clinical parameters in metabolic syndrome patients: a prospective open-label pilot study

D. Sabater Hernández¹, M. González², P. Amariles³, A. Pintor⁴, M.M. Silva-Castro⁵, M.D. Llamas⁶, M.J. Faus⁷

¹Licenciado en Farmacia. Farmacéutico comunitario en Arucas (Gran Canaria). Integrante del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

²Licenciado en Medicina. Médico de Atención Primaria. Centro de Salud Torcal de Antequera (Málaga).

³Profesor de Farmacología y Farmacia Clínica de la Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia). Integrante del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

⁴Licenciado en Farmacia. Técnico de Unidad de Apoyo a la Investigación, OTRI. Integrante del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

⁵Química farmacéutica. Farmacéutica de hospital. Integrante del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

⁶Doctora en Farmacia. Directora del Distrito Sanitario La Vega (Málaga). Integrante del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

⁷Doctora en Farmacia. Profesora titular de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Responsable del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

ABREVIATURAS:

AAS: ácido acetilsalicílico; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; IF: intervención farmacéutica; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; SFT: seguimiento farmacoterapéutico; SM: síndrome metabólico; TG: triglicéridos

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la funcionalidad del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con síndrome metabólico como herramienta que permite identificar y resolver situaciones de descon-

trol de los factores de riesgo cardiovascular, o bien situaciones en las que la intervención farmacoterapéutica no se realiza con la intensidad debida según la situación clínica del paciente.

Diseño: Estudio piloto prospectivo «antes-después».

Emplazamiento: Centro de Salud Torcal de Antequera (Málaga).

Participantes: Pacientes con síndrome metabólico de un cupo médico.

Intervención: Se llevaron a cabo intervenciones farmacéuticas centradas, fundamentalmente, en acordar con el médico modificaciones en la farmacoterapia del paciente.

Correspondencia

Daniel Sabater Hernández
Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica-Universidad de Granada
Campus Universitario de Cartuja, s/n
18071 Granada
Correo electrónico: dsabater@gmail.com

Mediciones principales (método): Hemoglobina glucosilada (cromatografía de alta resolución), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (homogéneo directo) y baja densidad (fórmula Friedewald), colesterol total (adaptación del enzimático de Stadtman), triglicéridos (enzimático lipasa/glicerolcinosasa), índice de masa corporal, presión arterial, glucemia basal en sangre venosa (enzimático hexocinasa) y uso de ácido acetilsalicílico.

Resultados: El número de pacientes que comenzaron a utilizar ácido acetilsalicílico aumentó de forma significativa. No hubo variaciones significativas del resto de los parámetros, ni del número de pacientes que alcanzaban los objetivos terapéuticos.

Conclusiones: Detectar resultados negativos asociados a la medicación permite identificar situaciones de descontrol de los factores de riesgo cardiovascular y otras en las que la intervención farmacoterapéutica no se realiza con la intensidad debida según la situación clínica del paciente. La intervención farmacéutica aumentó de forma significativa el número de pacientes que requerían tomar ácido acetilsalicílico.

Palabras clave: Síndrome metabólico, seguimiento farmacoterapéutico, intervención farmacéutica.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the functionality of pharmacotherapy follow-up in patients with metabolic syndrome (MS) as a tool to identify and resolve situations in which there is lack of control of cardiovascular risk factors, as well as other situations in which the pharmacist intervention lacks the intensity necessary to successfully address the patient's clinical condition.

Design: Prospective pretest-posttest pilot study.

Setting: Centro Salud Torcal de Antequera, Málaga, Spain.

Participants: Patients with MS treated by the same physician.

Intervention: Interventions were carried out focusing basically on modifying patient pharmacotherapy by mutual agreement with the physician.

Main measurements (Method): Glycated hemoglobin (high-resolution gas chromatography), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels (Friedewald formula), total cholesterol level (adaptation of the Stadtman enzymatic method), triglycerides (enzymatic method using lipase/glycerol kinase), body mass index, arterial pressure, basal blood glucose (enzymatic method using hexokinase) and the use of acetylsalicylic acid (ASA).

Results: The number of patients who began using acetyl ASA increased significantly. There were no significant changes in

the remaining parameters or in the number of patients who achieved the therapeutic objectives.

Conclusions: The detection of negative clinical outcomes of drug therapy makes it possible to identify those situations in which there is lack of control of cardiovascular risk factors, as well as other situations in which the pharmacist intervention lacks the intensity necessary to successfully address the patient's clinical condition.

The pharmacist intervention significantly increased the number of patients who required the use of ASA.

Keywords: Metabolic syndrome, pharmacotherapy follow-up, pharmacist intervention.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) es una entidad clínica compleja definida por la agrupación de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en un mismo individuo, y cuya presencia está asociada a un incremento del riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes tipo 2¹⁻⁴. Los componentes del SM relacionados con el desarrollo de ECV son la obesidad abdominal, la dislipemia aterógena, la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina y los estados protrombóticos y proinflamatorios⁵. El adecuado tratamiento y control del SM y de los FRCV disminuye el riesgo de padecer una ECV⁶⁻⁸.

Desde la perspectiva farmacéutica, el seguimiento farmacoterapéutico (SFT)⁹ es una herramienta que contribuye al adecuado tratamiento y control del SM mediante la detección, prevención y resolución de resultados negativos de la medicación¹⁰⁻¹⁵. El SFT posibilita la identificación e intervención en situaciones de descontrol de los FRCV, pero también en otras situaciones en las que la intervención farmacoterapéutica podría no ajustarse a la intensidad necesaria, según la situación clínica del paciente (por ejemplo, no utilizar ácido acetilsalicílico [AAS] como profilaxis cardiovascular en aquellos pacientes que lo requieren). Por todo ello, se recomienda la implantación de programas de SFT como parte de la atención multidisciplinar que recibe el paciente en la práctica clínica habitual¹¹.

En este sentido, el presente estudio se planteó determinar el efecto del SFT en pacientes con SM en lo que se

refería a la identificación y resolución de situaciones de descontrol de los FRCV, incluidas aquellas en las que no se utilizaba terapia antiagregante plaquetaria como profilaxis cardiovascular cuando hubiera debido hacerse.

Material y métodos

Este estudio piloto prospectivo «antes-después» fue realizado en el Centro de Salud Torcal de Antequera (Málaga) a lo largo de 6 meses (de julio a diciembre de 2004, ambos inclusive).

Se seleccionaron todos los pacientes de un cupo médico con diabetes tipo 2 y mayores de 60 años, debido a la elevada prevalencia de SM en este grupo de población¹⁶⁻¹⁸. En el estudio se incluirían todos aquellos que cumplieran con los criterios diagnósticos de SM del Adult Treatment Panel (ATP III)⁵ modificados; la obesidad abdominal se valoró con el índice de masa corporal (IMC >28,8 kg/m²) en lugar del perímetro abdominal, modificación ya validada en grandes estudios de cohortes^{19,20}. Por último, a aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión, el médico les ofreció la posibilidad de participar en el estudio y, en caso de aceptar, se obtuvo el debido consentimiento informado.

El procedimiento de trabajo fue de acuerdo con el método Dáder de SFT^{21,22}. Las fases centrales de este proceso son: entrevista inicial con el paciente, elaboración del primer estado de situación del paciente, fase de evaluación e identificación de resultados negativos asociados a la medicación¹⁵, fase de intervención farmacéutica (IF) para resolver estos resultados negativos y nuevo estado de situación del paciente (elaborado a partir de entrevistas sucesivas). En el estudio, la información obtenida por el farmacéutico en la primera entrevista se contrastó y complementó con la historia clínica del paciente. Los resultados negativos asociados a la medicación, identificados por el farmacéutico en la fase de evaluación, eran expuestos al médico y discutidos por ambos en sesiones clínicas. Las IF se centraron, fundamentalmente, en acordar con el médico acciones tendientes a modificar la farmacoterapia del paciente. Con este último se intervino cuando fue necesario promover la adherencia al tratamiento farmacológico, y sólo recibió educación sobre estilos de vida adecuados si realizaba alguna consulta puntual acerca de ello. El far-

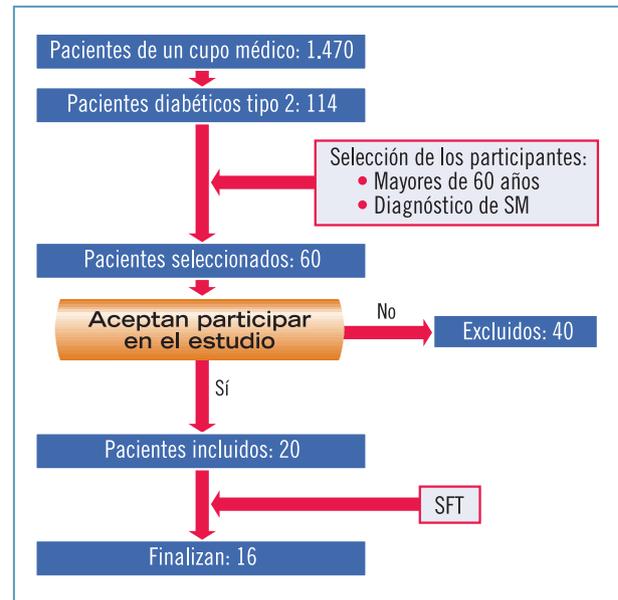


Figura 1. Esquema del estudio

macéutico se entrevistó al menos dos veces más con cada paciente para obtener información acerca de la ejecución y resultado de las intervenciones.

En el estudio, se tuvieron en cuenta los siguientes datos del paciente: hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), detectada mediante cromatografía de alta resolución (HPLC); colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), valorado mediante método homogéneo directo; colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), valorado empleando la fórmula de Friedewald; colesterol total (CT), utilizando una adaptación del método enzimático de Stadtman; triglicéridos (TG), detectados mediante el método enzimático lipasa/glicerolcínasa; IMC; presión arterial (PA); glucemia basal en sangre venosa, valorada por el método enzimático hexocinasa, y uso de AAS. Los datos se tomaron al inicio y al final del estudio, lo que permitió determinar el control de los componentes del SM, al igual que la necesidad, efectividad y seguridad de los medicamentos antes y después de la IF.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS en su versión 11.5 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Los datos se registraron como medias o porcentajes. La prueba de la χ^2 se empleó para comparar porcentajes y la *t* de Student para comparar medias, en ambos casos antes y después de la intervención farmacéutica. Las

comparaciones se hicieron utilizando pruebas de dos colas, considerando un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

De los 1.470 pacientes del cupo médico, 114 estaban diagnosticados de diabetes tipo 2 y eran mayores de 60 años; de ellos, 60 cumplían con los criterios diagnósticos de SM. Aceptaron participar en el estudio 20 sujetos, de los cuales lo concluyeron finalmente 16. Once eran mujeres y 5, hombres, con una media de edad de 65,7 años (DE: 8,8). Dos pacientes presentaban evidencia de ECV (12,5%); el mismo número de individuos que decía fumar. La media de años transcurridos desde el diagnóstico de la diabetes tipo 2 era de 9,9 (DE: 6,3). Doce (75%) estaban controlados y 4 (25%) no.

Trece pacientes (81,3%) eran obesos (IMC > 30 kg/m²) y el resto presentaban sobrepeso (IMC = 25,0-29,9 kg/m²). La hipertensión arterial (HTA) se encontraba presente en 12 casos (75%), de los cuales, 7 cumplían con los objetivos terapéuticos. La media de años desde el diagnóstico de la HTA era de 7,6 (DE: 5,6). Se detectó alteración del perfil lipídico en 11 pacientes (68,8%), los cuales hacía 2,4 años (DE: 1,1) de media que la padecían. Tres pacientes (18,8%) utilizaban AAS como profilaxis cardiovascular. Además un paciente tomaba AAS a demanda. Los valores promedios iniciales de los parámetros recogidos en el estudio se muestran en la tabla 1.

Se identificaron 27 resultados negativos de la medicación relacionados con los componentes del SM. Para tratar de solucionarlos, se propusieron 27 IF, tipificadas según lo propuesto por Sabater et al.²³. En la tabla 2 se reflejan los tipos de resultados negativos detectados en relación con cada componente del SM, la intervención propuesta en cada caso y su resultado. Los cambios en los parámetros del paciente y sus valores promedio tras la IF se muestran en la tabla 3.

Tan sólo el número de pacientes que utilizaban AAS como profilaxis cardiovascular aumentó significativamente al final del estudio (de 3 [18,8%] a 10 [62,5%] pacientes; $p < 0,001$). El número de casos de pacientes con dislipemia no controlada disminuyó en uno, al igual que los casos de diabetes controlada. Estos cambios no fueron significativos.

Tabla 1. Valores promedio iniciales de los parámetros de los pacientes con síndrome metabólico

	<i>n</i> (%)	Media (DE)
Peso (kg)	16 (100)	89,2 (19,0)
Estatura (m)	16 (100)	1,6 (0,1)
IMC (kg/m ²)	16 (100)	34,9 (6,8)
Diabetes	16 (100)	
• HbA _{1c} (%)	16 (100)	7,2 (1,6)
• Glucemia basal (mg/dL)	16 (100)	147,3 (42,8)
Hipertensión	12 (75)	
• PAS (mmHg)	12 (75)	137,5 (18,7)
• PAD (mmHg)	12 (75)	73,3 (7,7)
Alteración lipídica	11 (68,8)	
• Colesterol total (mg/dL)	14 (87,5)	205,9 (34,5)
• Triglicéridos (mg/dL)	14 (87,5)	130,4 (45,3)
• c-LDL (mg/dL)	8 (50)	153,8 (22,9)
• c-HDL (mg/dL)	8 (50)	49,4 (9,9)

c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; *n*: número de individuos; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Discusión

La limitación de este estudio, debida al reducido número de pacientes (por tratarse de un estudio piloto), hace que los resultados obtenidos no puedan trascender a la población general y deban ceñirse a la población investigada. En esta misma dirección, se ha de tener en cuenta que al seleccionar directamente a los pacientes con diabetes tipo 2, quedaban excluidos del estudio todos aquellos sujetos que, sin tener diabetes, pudieran cumplir con los criterios diagnósticos de SM.

De acuerdo con lo expuesto en la Adaptación Española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular y en la guía de práctica clínica de la Asociación Americana de Diabetes^{24,25}, el uso de AAS está recomendado en pacientes con diabetes tipo 2, con ECV o mayores de 40 años y con algún FRCV mayor. En este sentido, en nuestro estudio, el SFT y la intervención farmacéutica derivada de él consiguieron incrementar de forma significativa el número de pacientes que cumplía con las recomendaciones de tomar AAS como profilaxis cardiovascular.

Esto también se ha puesto de manifiesto en otros trabajos similares, como los de Ragucci et al.¹³, McCord¹⁴ y

Tabla 2. Descripción de los resultados negativos asociados a la medicación detectados por cada componente del síndrome metabólico, tipo de intervención propuesta para su resolución y resultado de la intervención

Componente del síndrome metabólico	Tipo de resultado negativo de la medicación detectado (n= 27)		Tipo de propuesta de intervención realizada por el farmacéutico (n= 27)		Aceptación de la intervención		Resultado de la intervención	
					Sí	No	PSR	PSNR
Diabetes tipo 2 (resistencia a la insulina)	Necesidad	1	Añadir un (varios) medicamento(s)	5	4	1	2	3
	Inefectividad	4						
Hipertensión arterial	Inefectividad	5	Añadir un (varios) medicamento(s)	1	2	3	1	4
			Sustituir un (varios) medicamento(s)	2				
			Promover el cumplimiento	2				
Alteración del perfil lipídico	Necesidad	3	Añadir un (varios) medicamento(s)	3	2	4	1	5
	Inefectividad	3	Modificar la dosis	1				
			Sustituir un (varios) medicamento (s)	1				
			Promover el cumplimiento	1				
Estado protrombótico (profilaxis cardiovascular)	Necesidad	11	No se propuso ninguna acción	1	7	4	7	4
			Añadir un (varios) medicamento(s)	10				
	Inefectividad	1	Modificar la dosificación	1				

Necesidad: necesidad de un medicamento que no toma el paciente; *inefectividad:* inefectividad del tratamiento farmacológico; *añadir un (varios) medicamento(s):* a los que ya toma el paciente; *sustituir un (varios) medicamento(s):* de los que toma el paciente; *promover el cumplimiento:* promover la adhesión del paciente al tratamiento farmacológico; *PSR:* problema de salud resuelto; *PSNR:* problema de salud no resuelto.

Haggerty et al.²⁶. En los dos primeros, en los que participaron 191 y 316 pacientes con diabetes, respectivamente, se consiguió incrementar el uso de AAS del 34 al 73% y del 35 al 55%. En el tercero, realizado con 322 pacientes diabéticos, se inició la terapia con AAS en el 67% de los pacientes que la requerían y no la utilizaban.

En relación con el resto de parámetros considerados en nuestro estudio, el valor promedio de cada uno de ellos (exceptuando los TG) evolucionó favorablemente si se comparan la situación inicial y final. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variación de estos parámetros, ni en el número de individuos que alcanzaban los objetivos terapéuticos establecidos para pacientes con

SM⁵. Esto pudo deberse a: 1) el reducido número de pacientes; 2) el corto periodo de estudio, que permitió una única IF, y 3) la falta de intensidad en la intervención educativa (sobre todo –dada la influencia del peso y, en general, de los estilos de vida– en el control de los FRCV). Se observa que la actuación aislada y centrada en modificaciones del tratamiento farmacológico no fue totalmente efectiva. De hecho, otros trabajos sin estas limitaciones han obtenido resultados con relevancia estadística. Así, Coast-Senior et al.¹² concluyen que el trabajo de los farmacéuticos como miembros del equipo multidisciplinar que presta su asistencia al paciente en atención primaria tiene un impacto positivo en el control glucémico de pacientes diabéticos tipo 2 tratados con insulina. Raguc-

Tabla 3. Variación y valores promedio finales de los parámetros de los pacientes con síndrome metabólico

	Variación	n (%)	Media (DE)
Peso (kg)	-0,462*	13 (81,3)	93,3 (17,7)
IMC (kg/m ²)	-0,162*	13 (81,3)	35,6 (7,2)
Diabetes		16 (100)	
• HbA _{1c} (%)	-0,181*	16 (100)	6,9 (1,2)
• Glucemia basal (mg/dL)	-0,344*	16 (100)	147,0 (43,9)
Hipertensión		12 (75)	
• PAS (mmHg)	-5,042*	12 (75)	132,5 (12,1)
• PAD (mmHg)	+0,250*	12 (75)	73,5 (6,2)
Alteración lipídica		11 (68,8)	
• Colesterol total (mg/dL)	0,000*	16 (100)	205,8 (28,3)
• Triglicéridos (mg/dL)	+0,818*	13 (81,3)	151,6 (72,8)
• c-LDL (mg/dL)	-10,167*	9 (56,3)	139,7 (18,7)
• c-HDL (mg/dL)	+1,429*	10 (62,5)	49,1 (13,8)

* $p > 0,05$

Para calcular la variación de los parámetros se han considerado los datos de aquellos individuos que presentaban valores iniciales y finales de cada parámetro (diferencia de medias).

c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; n: número de individuos; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

ci et al.¹³ encuentran diferencias significativas en la reducción de la HbA_{1c} y la PA, alcanzando también una diferencia significativa en el número de pacientes que cumplían con los objetivos terapéuticos; esto no ocurrió con el c-LDL. En el estudio realizado por McCord et al.¹⁴ en una población de 316 sujetos diabéticos, los autores obtuvieron reducciones significativas de la HbA_{1c}, el c-LDL y los TG, pero no de la PA y el c-HDL. El número de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos sólo fue significativo en el caso de la HbA_{1c} y los TG.

Conclusiones

En este limitado grupo de 16 pacientes, la realización de SFT y la consecuente detección de resultados negativos de la medicación permitieron identificar 27 situaciones en las que existía descontrol de los FRCV o en las que el paciente no utilizaba antiagregación plaquetaria como profilaxis cardiovascular a pesar de necesitarla. Por otra parte, y como consecuencia de la IF derivada de esta identificación de resultados negativos asociados a la medicación, se incrementó de forma significativa el número de pacientes que necesitaban AAS

y no lo tomaban. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en los restantes parámetros clínicos ni en el número de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado en parte con una beca de laboratorios Novartis.

Bibliografía

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpulsalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288(21): 2.709-2.716.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005; 112(20): 3.066-3.072.
3. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004; 110: 1.245-1.250.
4. McNeill AM, Rosamond WD, Gorman CJ, Goleen SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2005; 28(2): 385-390.

5. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. 2002; 106: 3.143-3.421.
6. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Wolf PA. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med*. 2006; 166(1): 106-111.
7. Pedersen O, Gaede P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study. *Metabolism*. 2003; 52 (supl 8): 19-23.
8. Rosenberg DE, Jabbour SA, Goldstein BJ. Insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk: approaches to treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7: 642-653.
9. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios: Consenso sobre Atención Farmacéutica. *Ars Pharm*. 2001; 42(3-4): 223-243.
10. Jaber LA, et al. Evaluation of a pharmaceutical care model on diabetes management. *Ann Pharmacotherapy* 1996; 30(3): 294-295.
11. Clifford RM, Batty KT, Davis WA, Timothy ME. Effect of a Pharmaceutical Care Program on Vascular Risk Factors in Type 2 Diabetes. The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 771-776.
12. Coast-Senior EA, et al. Management of patients with type 2 diabetes by pharmacist in primary care clinics. *Ann Pharmacother*. 1998; 32(6): 636-641.
13. Ragucci KR, et al. Effectiveness of a pharmacist-administered diabetes mellitus education management services. *Pharmacotherapy*. 2005; 25(12): 1.809-1.816.
14. McCord AD. Clinical impact of a pharmacist-managed diabetes mellitus drug therapy management service. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(2): 248-253.
15. Fernández-Llimós F, Faus MJ. From "drug-related problems" to "negative clinical outcomes". *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62(22): 2.348-2.350.
16. Bruno G, et al. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care*. 2004; 27(11): 2.689-2.694.
17. Bonora E, et al. The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med*. 2004; 21(1): 52-58.
18. Martín Luján F, et al. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en población diabética asistida en atención primaria. *Hipertensión*. 2004; 21(7): 339-346.
19. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003; 107: 391-397.
20. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly D, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003; 108: 414-419.
21. Grupo de investigación en atención farmacéutica de la Universidad de Granada. Método Dáder para el seguimiento farmacoterapéutico. *Ars Pharm*. 2005; 46(4): 309-335.
22. Fajardo PC, Baena MI, Alcaide Andrade J, Martínez Olmos J, Faus MJ, Martínez-Martínez F. Adaptación del Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico al nivel asistencial de atención primaria. *Seguim Farmacoter*. 2003; 3(3): 158-164.
23. Sabater D, Fernández-Llimós F, Parras M, Faus MJ. Tipos de intervenciones en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter*. 2005; 3(2): 90-97.
24. Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, et al. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación Española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Clin Invest Arteriosc*. 2005; 17: 19-33.
25. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. (Position Statement). *Diabetes Care*. 2005; 28 (supl 1): S4-S36.
26. Haggerty SA, et al. Community pharmacy Target Intervention Program to improve aspirin use in person with diabetes. *J Am Pharm Assoc*. 2005; 45(1): 17-22.