

Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos

Second Consensus of Granada on Drug Therapy Problems

COMITÉ DE CONSENSO
CONSENSUS COMMITTEE

Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Universidad de Granada. (España)
Grupo de Investigación en Farmacología Aplicada y Farmacoterapia (CTS-259). Universidad de Sevilla. (España)
Grupo de Investigación en Farmacología (CTS-164). Universidad de Granada. (España)

RESUMEN

Ante la prevalencia de los problemas derivados del uso de medicamentos se estableció el concepto de Problema Relacionado con Medicamentos. En 1998 se realizó un primer Consenso de Granada sobre PRM en el que se definió este término y se estableció una clasificación de 6 categorías.

Tras la experiencia de su uso se han podido detectar algunos problemas de comprensión que recomendaron la actualización en un Segundo Consenso de Granada sobre Problemas relacionados con los medicamentos. Se definen como resultados clínicos negativos de la farmacoterapia y se enuncian las seis categorías de PRM en función de los problemas de salud que sufre el paciente.

PALABRAS CLAVES: Problemas relacionados con medicamentos. Seguimiento Farmacoterapéutico. Uso de medicamentos. Resultados clínicos.

ABSTRACT

Due to the prevalence of problems resulting from the use of medicines, the concept of Drug Therapy Problem was established. In 1998 a first Consensus of Granada on Drug-related Problems was held in which this term was defined and a 6 categories classification was established.

After the experience of its use, some understanding problems have been detected which recommended the up-date in a Second Consensus of Granada on Drug Therapy Problems. They were defined as negative clinical outcomes of drug therapy and the DTP six categories were described in function of the health problems that patient suffers.

KEYWORDS: Drug therapy problem. Pharmaceutical care. Drug use. Clinical outcomes.

ANTECEDENTES

La conciencia de la existencia de problemas derivados del uso de medicamentos existe, al menos desde mediados del siglo pasado, cuando Brodie¹ escribía un informe a las Cortes Norteamericanas advirtiendo de la necesidad de lo que denominaba “control de uso de medicamentos”.

Recientemente, en España se ha realizado un estudio en más de 2500 pacientes, analizando la prevalencia de problemas relacionados con medicamentos como motivo de consulta del servi-

BACKGROUND

An awareness of the problems resulting from the use of medicines has existed since at least the second half of the last century when Brodie¹ wrote a report to the American parliament warning of the so called need for “drug use control”.

Recently, in Spain, a study involving over 2500 patients requiring attention at emergency wards was carried out, in which the prevalence of drug therapy problems was analysed. The results showed that one in every three patients that had attended

cio de urgencias, encontrándose que en uno de cada tres pacientes éste era el motivo de consulta².

En diciembre de 1998, un grupo de profesionales farmacéuticos se reunieron en Granada³ (España), para acordar algunos conceptos y establecer criterios comunes de interpretación, de lo que se venía en llamar Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM).

Este concepto no era novedoso, sino que venía usándose desde hacía bastantes años. Uno de los primeros estudios que demostró la prevalencia de estas entidades como factor causante de ingresos hospitalarios, fue el de Bergman y Wiholm⁴ de 1981. En este trabajo se cuestionaba la efectividad de los medicamentos, ampliando el enfoque que hasta entonces se centraba solo en los problemas de inseguridad. No obstante, estos autores realizan un estudio epidemiológico, que no iba acompañado de un desarrollo conceptual de los problemas relacionados con medicamentos.

Este desarrollo conceptual si llega con el trabajo de Strand y col.⁵ de 1990. Estos autores proponen una definición concreta del término, así como una clasificación argumentada en 8 categorías. Sin embargo, el uso de esa clasificación por diversos autores ha demostrado no producir resultados homogéneos⁶, tal vez porque dichas categorías no eran del todo excluyentes.

Prácticamente los mismos autores, en 1998, presentaron una nueva definición que era sustancialmente idéntica a la anterior, y reconsideran su clasificación presentando una nueva en la que ya sólo aparecen 7 categorías⁷. La publicación de resultados con esta nueva clasificación presentaba un aspecto mucho más homogéneo⁶, si bien alguna de las categorías puede provocar confusión al inducir a una clasificación subjetiva, dependiente de la óptica del farmacéutico.

El Consenso de Granada de 1998, presentó una definición que puede parecer diferente, aunque apenas varía de la original de 1990 ni de la de 1998, pero si propone una nueva modificación a la clasificación, acortándola a 6 categorías en base a un trabajo de Alvarez de Toledo y col.⁸, y agrupadas en tres supra-categorías de indicación, efectividad y seguridad.

such services did so due to some kind of drug therapy problem².

In December 1998, a group of pharmacists met in Granada³ (Spain), in order to discuss concepts and to establish common criteria for the interpretation, of so called Drug Therapy Problems (DTP).

This concept is not new and has been used for many years. One of the first studies that demonstrated the prevalence of such a problem as a cause of hospital admissions, was that carried out by Bergman and Wiholm⁴ in 1981. This work questioned the effectiveness of medicines and widened the scope of a problem which until that time had only been focused upon safety problems. However, these authors carried out an epidemiological study, which was not accompanied by a conceptual development of drug therapy problems.

On the other hand, Strand et al.⁵ in 1990 did arrive at a specific definition of this term and a classification of 8 different categories was proposed. The subsequent use of this classification by several authors did not produce homogeneous results⁶, perhaps due to the fact that these categories were not totally mutually exclusive.

In 1998, practically the same authors presented a new definition which was substantially identical to the one before, except that the classification was reconsidered and was presented with only 7 categories⁷. The publication of the results of this new classification gave much more homogeneous results⁵, even though some of the categories may create confusion by inducing a subjective classification that depends on the pharmacists point of view.

The Consensus of Granada in 1998, presents a definition that may seem different, but in fact hardly differs from either the original from 1990 or that from 1998. However, this proposal based on the work by Alvarez de Toledo et al.⁸ has modified its classification by reducing the number of categories to 6, and grouping them into three supra-categories of indication, effectiveness and safety.

OBJETIVOS DEL CONSENSO

Una vez demostrada la importancia económica, clínica y social de los malos resultados de la farmacoterapia⁹, y adquirido el compromiso con los resultados de ésta, definidos dentro del Seguimiento Farmacoterapéutico¹⁰, el presente Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos se plantea como objetivo general la definición de este concepto, elemento de resultado clínico negativo propio del uso de medicamentos, y su clasificación exhaustiva en categorías excluyentes.

Hace ya bastantes años que fue definido el paradigma SPO [siglas inglesas de estructura, proceso y resultados], como forma de análisis de la actividad de la atención médica¹¹ y más recientemente adaptado a la atención farmacéutica¹². Este paradigma diferencia entre la estructura (los recursos de que se dispone), el proceso (lo que se hace), y el resultado, que fue definido por WONCA¹³ como “el cambio en el estado de salud atribuible al antecedente de la intervención sanitaria”.

Los resultados, fueron clasificados por Kozma¹⁴ en tres grandes tipos, en lo que hoy se conoce como el *ECHO model*: económicos, clínicos y humanísticos (también llamados no-clínicos).

El uso incorrecto del término <problema> ya había sido anunciado por Strand y col. cuando afirmaban que para que algo pudiese ser considerado como PRM, debían existir dos condiciones, “un paciente debe experimentar o ser probable que experimente una enfermedad o síntoma” y “ésta deberá tener relación con la farmacoterapia⁵”. A pesar de esto, el concepto de PRM ha sido desplazado por algunos hacia los elementos de proceso de uso de medicamentos, alejándose de ser un elemento de resultado.

Sin embargo, hay que admitir que el término Problema Relacionado con Medicamentos y su acrónimo PRM, comienzan a ser reconocidos en el ámbito sanitario, y esto representa un valor que hay que preservar. Por todo ello, este Segundo Consenso se centra en la definición del concepto de PRM y en incorporar las modifica-

THE OBJECTIVES OF THE CONSENSUS

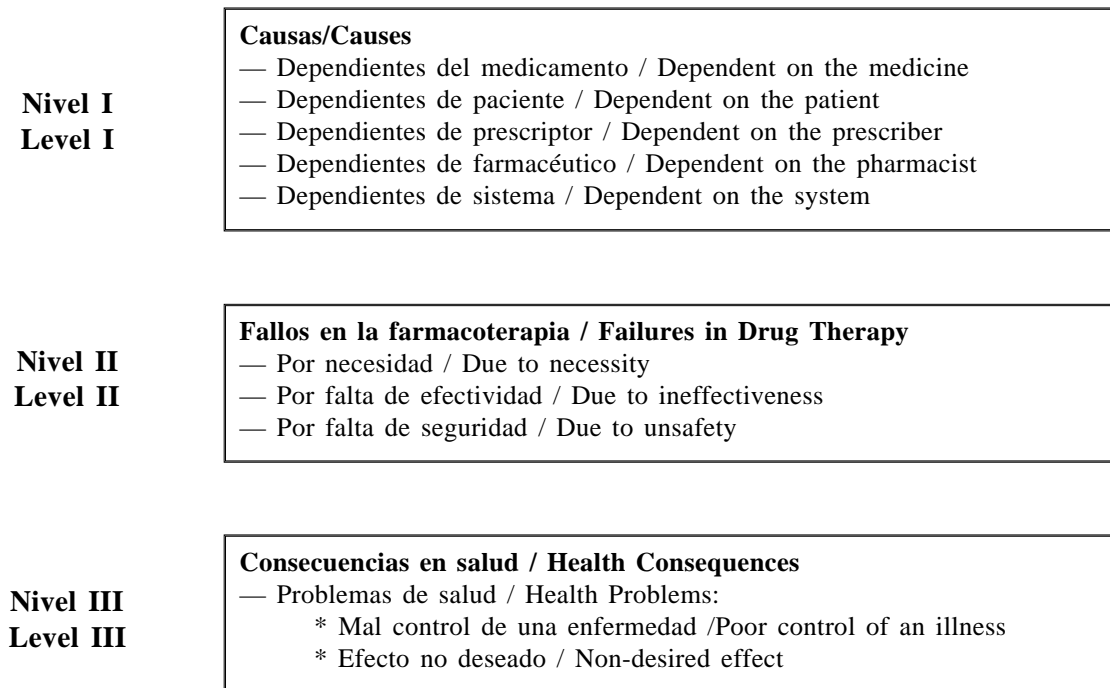
Having demonstrated the social, economic and clinical significance of the outcomes of pharmacotherapy⁹, and having acknowledged the responsibility implied from outcomes, as defined within Drug Therapy Follow-up¹⁰, the present Second Consensus of Granada on Drug Therapy Problems considers, as its general objective, the definition of this concept - an element of negative clinical outcome due to the use of medicines - and its exhaustive classification into mutually exclusive categories.

The paradigm SPO (structure process outcome) was defined, quite a number of years ago, as a way of analysing medical care¹¹ and more recently has been adapted for application in pharmaceutical care¹². This paradigm, differentiating structure (resources available), process (activities carried out), and outcome, which was defined by WONCA¹³ as the change in a patient's state of health as a result of the health care intervention.

Three main types of outcomes were distinguished by Kozma¹⁴ known today as the *ECHO model*: economic, clinical and humanistic outcomes (also known as non-clinical).

The incorrect use of the term <problem> had already been pointed out by Strand et al. who stated that for a problem to be considered as a DTP, two conditions must be fulfilled; “a patient must be experiencing, or must be likely to experience, disease or symptomatology” and “these conditions must have an identifiable and suspected relationship with drug therapy”. In spite of this, the concept of DTP has been interpreted by some researchers as an element of process in the use of medicines rather than an element of outcome.

However, it has to be recognised that the term Drug Therapy Problems and its acronym DTP, are beginning to become recognised within the sphere of health care, and this represents a trend that should be preserved. Consequently, this Second Consensus is centred on the definition of the DTP concept, incorporating the modificatio-

FIGURA I. Cadena de acontecimientos relativa a los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM).**FIGURE I.** Chain of events relative to Drug Therapy Problems (DTP).

ciones que se han propuesto al Consenso de 1998 y que han demostrado su idoneidad, aportando un criterio de clasificación coherente. Y todo esto con el objetivo global de ofrecer a la comunidad científica y profesional, una herramienta de trabajo útil, actual y contrastada.

EVOLUCIÓN DE LA DEFINICIÓN

En el Consenso de 1998 se definió Problema Relacionado con Medicamentos como: “Un problema de salud, vinculado con la farmacoterapia y que interfiere o puede interferir con los resultados esperados de salud en el paciente”. Para aclarar el concepto de problema de salud, adjuntaba la definición que el Equipo CESCA¹⁵ había publicado: “Todo aquello que requiere o puede requerir una acción por parte de los agentes de salud”. Esta definición fue extraída y modificada de la definición que presentaba la WONCA¹³ en 1995: “Cualquier queja, observación o hecho

ns that have been proven to be of value from the 1998 Consensus, as well as coherent classification criteria. It is hoped that all such concepts will achieve the global objective of making a contribution to the scientific and professional community by providing a useful working tool which is at the time utile, up to date and reliable.

THE EVOLUTION OF THE DEFINITION

The consensus of 1998 defined drug therapy related problems as: “A health problem, related to pharmacotherapy that interferes or may interfere with the expected patient health outcomes”. In order to clarify the concept “health problem” the definition published by the CESCA team¹⁵ was taken into consideration: “Any such problem that requires or may require the intercession of health care professionals”. This definition was taken and modified from the definition presented by the WONCA¹³ in 1995: “Any such complaint,

que el paciente y/o el médico perciben como una desviación de la normalidad que ha afectado, puede afectar o afecta a la capacidad funcional del paciente”.

Más tarde, Espejo y col¹⁶. publicaban una nueva definición que trataba de poner en claro lo comentado anteriormente respecto a proceso y resultados: “Los PRM son fallos de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a que no se alcancen los objetivos terapéuticos o se produzcan efectos no deseados”. En la figura I se recoge la cadena de acontecimientos descrita por estos autores.

Tras este análisis, el **Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos** adopta la siguiente definición (tabla 1):

TABLA 1
Definición de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM)

Problemas Relacionados con Medicamentos son problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.

EVOLUCIÓN DE LA CLASIFICACIÓN

En el Consenso de 1998 se presentó una clasificación original de seis categorías, que se enunciaban textualmente³:

“Indicación:

PRM 1: El paciente no usa los medicamentos que necesita

PRM 2: El paciente usa medicamentos que no necesita.

Efectividad:

PRM 3: El paciente usa un medicamento que está mal seleccionado

PRM 4: El paciente usa una dosis, pauta y/o duración inferior a la que necesita

observation or event that the patient and/or the physician perceives as a deviation from normality, affecting, or apparently affecting the functional capacity of the patient”.

At a later date, Espejo et al.¹⁶ published a new definition that attempted to clarify the previously mentioned distinction between process and outcomes: “DTPs are Drug Therapy failures that, for numerous reasons, do not reach the therapeutic goals set or produce undesirable effects”. In figure I the chain of events described by these authors are presented.

Subsequent to this analysis, the **Second Consensus of Granada on Drug Therapy Problems** adopted the following definition (table 1):

TABLE 1
Definition of Drug Therapy Problems (DTP)

Drug Therapy Problems are health problems, understood as negative clinical outcomes, resulting from pharmacotherapy, that for different causes, either do not accomplish therapy objectives or produce undesirable effects.

THE EVOLUTION OF THE CLASSIFICATION

The Consensus of 1998 presented an original classification of six categories literally stated as follows:

“Indication:

DTP 1: The patient does not use the medicines that he needs.

DTP 2: The patient uses medicines that he does not need.

Effectiveness:

DTP 3: The patient uses an erroneously chosen medicine.

DTP 4: The patient uses a dose, interval or duration inferior to the one needed.

Seguridad:

PRM 5: El paciente usa una dosis, pauta y/o duración superior a la que necesita

PRM 6: El paciente usa un medicamento que le provoca una reacción adversa a medicamentos”

Al poco tiempo de publicarse este Consenso³ de 1998 aparecieron los primeros análisis críticos. Sánchez Navarro¹⁷ dudaba de la inclusión del régimen posológico inadecuado como PRM. Lo que fue respondido por Martínez Romero y col¹⁸. aclarando su inclusión, pero aprovechando esa comunicación breve para advertir de un error en el Consenso: la inclusión de duración en los PRM 4 y 5, lo que provocaba una ambigüedad en la clasificación entre los PRM 1 y 4, y los PRM 2 y 6. Se propuso, entonces, la eliminación del término <duración> del enunciado de esos dos PRM.

Poco después, Díez¹⁹ apuntaba lo poco acertado del enunciado del PRM 3, por la no necesidad de que exista una mala selección para que un medicamento sea inefectivo: la refractariedad. De ahí que propusiese un cambio de enunciado por “el paciente no responde”.

Por último, Fernández-Llimós⁶ al analizar algunos malos usos de la clasificación del Consenso de 1998, alejándolo del concepto de resultados, propone un nuevo enunciado de todos los PRM:

Necesidad:

PRM 1: El paciente sufre un problema de salud resultante de no tomar una medicación que necesita

PRM 2: El paciente sufre un problema de salud resultante de tomar una medicación que no necesita

Efectividad:

PRM 3: El paciente sufre un problema de salud resultante de una inefectividad cualitativa

PRM 4: El paciente sufre un problema de salud resultante de una inefectividad cuantitativa

Seguridad:

PRM 5: El paciente sufre un problema de salud resultante de una inseguridad cuantitativa

PRM 6: El paciente sufre un problema de salud resultante de una inseguridad cualitativa

Tras este análisis, el **Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos** adopta la siguiente clasificación (tabla 2):

Safety:

DTP 5: The patient uses a dose, interval or duration superior to the one needed.

DTP 6: The patient uses a medicine that causes an adverse drug reaction”

A short time after publishing the 1998 Consensus³, the first critical analyses appeared. Sánchez Navarro¹⁷ doubted whether inappropriate dosage schedules should be included as a DTP. Martínez Romero et al¹⁸. responded by clarifying the reason for its inclusion. However, they took advantage of the opportunity to point out an error in the Consensus: The inclusion of the term <duration> in DTP 4 & 5 led to ambiguity in the classification between DTP 1 & 4 and DTP 2 & 6. Consequently, the elimination of the term <duration> stated in these DTP was proposed.

Shortly afterwards Díez¹⁹ pointed out the unsuitability of that stated in DTP 3 given that no correlation exists between erroneously selected medicines and their effectiveness: refractoriness. On such a basis a change in the sentence “the patient does not respond” was proposed.

Finally, Fernández-Llimós⁵ on analysing some of the incorrect uses of the classification of the 1998 Consensus deviating from the concept of outcomes, proposed a new statement for all DTP:

Necessity:

DTP 1: The patient suffers from a health problem as a result of not taking the medicine that he needs.

DTP 2: The patient suffers from a health problem as a result of taking a medicine that he does not need.

Effectiveness:

DTP 3: The patient suffers from a health problem as a result of qualitative ineffectiveness.

DTP 4: The patient suffers from a health problem as a result of quantitative ineffectiveness.

Safety:

DTP 5: The patient suffers from a health problem as a result of a quantitative safety problem.

DTP 6: The patient suffers from a health problem as a result of a qualitative safety problem.

Following this analysis, the **Second Consensus of Granada on Drug Therapy Problems** has adopted the following classification (table 2):

TABLA 2
Clasificación de Problemas Relacionados
con Medicamentos
(PRM)

<p>Necesidad: PRM 1: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita PRM 2: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita</p> <p>Efectividad: PRM 3: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación PRM 4: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación</p> <p>Seguridad: PRM 5: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento PRM 6: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento</p>
--

Entendiéndose que:

- Un medicamento es necesario cuando ha sido prescrito o indicado para un problema de salud concreto que presenta el paciente.
- Un medicamento es ineffectivo cuando no alcanza suficientemente los objetivos terapéuticos esperados.
- Un medicamento es inseguro cuando produce o empeora algún problema de salud.
- Un PRM se considera cuantitativo cuando depende de la magnitud de un efecto.

Se ha optado por cambiar el orden de las dos últimas categorías para mantener una secuencia de clasificación correcta.

OTRAS CLASIFICACIONES

Para realizar este Consenso se han tenido en cuenta otras clasificaciones existentes sobre las que, de modo no exhaustivo, se han realizado las consideraciones indicadas a continuación.

TABLE 2
Classification
of Drug Therapy Problems
(DTP)

<p>Necessity: DTP 1: The patient suffers from a health problem as a consequence of not receiving the medication that he needs. DTP 2: The patient suffers from a health problem as a consequence of receiving a medicine that he does not need.</p> <p>Effectiveness: DTP 3: The patient suffers from a health problem as a consequence of a non-quantitative ineffectiveness of the medication. DTP 4: The patient suffers from a health problem as a consequence of a quantitative ineffectiveness of the medication.</p> <p>Safety: DTP 5: The patient suffers from a health problem as a consequence of a non-quantitative safety problem of a medicine. DTP 6: The patient suffers from a health problem as a consequence of a quantitative safety problem of a medicine.</p>

On the understanding that:

- A medicine is necessary when it has been prescribed or advised for a specific health problem suffered by the patient.
- A medicine is ineffectiveness when it does not sufficiently achieve the expected therapy objectives.
- A medicine presents a safety problem when it causes or worsens a health problem.
- A DTP is to be considered as quantitative when it depends on the magnitude of an effect.

The order of the last two categories has been changed so as to maintain the correct classification sequence.

OTHER CLASSIFICATIONS

This Consensus, has taken into account other existing classifications. Non-exhaustively the following classifications have been dealt with as follows:

Una clasificación ha de ser exhaustiva y, por tanto, categorías inespecíficas, a veces denominadas como <otros>^{20,21}, no son aceptables.

Las clasificaciones que distinguen entre reacciones adversas y alergias^{22,23} no tienen en cuenta que las segundas no son sino una categoría de las primeras, y por tanto son redundantes.

Las clasificaciones que contengan como una categoría las interacciones^{21,23} o las duplicidades²³ o el incumplimiento^{7,23} (no adherencia), no consideran que éstas son la causa de un posible fallo de la farmacoterapia, y no un resultado.

La clasificación de la ASHP²³ presenta otras categorías que sólo pueden ser entendidas como elementos de proceso de uso de medicamentos, y no de resultados de la farmacoterapia: problemas de coste; fallo de entendimiento; forma, vía o pauta inapropiada, etc. Incluso en las que podrían entenderse como elementos de resultado de la farmacoterapia, el enunciado está realizado desde el punto de vista del proceso.

La clasificación del PI-Doc, tal y como reconoce su autora²¹, no es consistente y mezcla causas con consecuencias.

Smith y Chistensen²⁴ proponen una lista de cuatro problemas, de los cuales uno es denominado "problemas clínicos", lo que deja claro que los otros tres son elementos de proceso.

EPÍLOGO

El Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos nace con la vocación de ser revisado periódicamente, cuando los conocimientos y las conclusiones de su uso lo hagan aconsejable.

Asimismo aspira a la universalidad, instando a todos los investigadores y grupos de investigación que lo deseen, sumarse a este esfuerzo conciliador, y remitir sus sugerencias de modificaciones y su intención de unirse al Comité de Consenso, escribiendo a:

Comité del Segundo Consenso de Granada sobre
Problemas Relacionados con Medicamentos.
Apartado de correos, 4144.
18080 Granada (España).

A classification should be exhaustive. Consequently, non-specific categories, sometimes termed as <others>^{20,21}, are not considered as acceptable.

Classifications that distinguish between adverse reactions and allergies^{22,23} do not take into account that the latter of the two categories, is in fact included into the first one and is therefore redundant.

Classifications having a category such as interactions^{21,23} or duplicities²³ or non-compliance to therapy^{7,23} are not considering them to be the possible causes of drug therapy failure, and not and outcome.

The ASHP classification²³ presents other categories that may only be understood as process elements of the use of medicines, and not as drug therapy outcomes: problems associated with cost, problems in understanding dosage form, administration or dosage schedules, etc. Even with elements that could be understood as elements of drug therapy outcome, the statement is produced from the point of view of process.

The PI-Doc classification, as stated by its author²¹, is not consistent and mixes causes with consequences.

Smith and Chistensen²⁴ have proposed a list of four problems, where one of which has been named as "clinical problems". This clearly indicates that the remaining elements are to be considered as elements of process.

CONCLUSION

The Second Consensus of Granada on Drug Therapy Problems has been established with the vocation of being revised periodically, when the knowledge and conclusions arising from its use indicate that this is advisable.

The ultimate aim of this initiative is to become universal in nature, and research groups that wish to contribute to this conciliatory effort are urged to do so by sending their suggestions for modifications together with a communication expressing their intention to join the Consensus Committee to:

Comité del Segundo Consenso de Granada sobre
Problemas Relacionados con Medicamentos.
Apartado de correos, 4144.
18080 Granada (España).

BIBLIOGRAFÍA / BIBLIOGRAPHY

1. Brodie DC. Drug Use Control: keystone to pharmaceutical service. *Drug Intell Clin Pharm* 1967; 1: 63-65.
2. Baena I. Logros en Atención Farmacéutica. In: Libro de Ponencias del XIII Congreso Nacional Farmacéutico: 15 a 18 de octubre de 2002. Madrid: Acción Médica; 2002. p. 190-191.
3. Panel de consenso ad hoc. Consenso de Granada sobre Problemas relacionados con medicamentos. *Pharm Care Esp* 1999; 1(2): 107-112.
4. Bergman U, Wiholm BE. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 193-200.
5. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *Ann Pharmacother* 1990; 24: 1093-1097.
6. Fernández-Llimós F. Los problemas relacionados con medicamentos como indicador de morbilidad. En: Master de Farmacia Asistencial. Volumen IV: Seguimiento Farmacoterapéutico. Valencia: Universidad de Valencia; 2000. p. 33-52.
7. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice*. New York: McGraw-Hill; 1998.
8. Alvarez de Toledo F, Dago AM, Eyaralar T. Problemas relacionados con los medicamentos. En: Master de Atención Farmacéutica Comunitaria. Volumen VII. Valencia. Universidad de Valencia; 1999. p. 15-38
9. Faus MJ, Gastelurrutia MA. Necesidad social del Seguimiento Farmacoterapéutico. En: Master de Farmacia Asistencial. Volumen IV: Seguimiento Farmacoterapéutico. Valencia: Universidad de Valencia; 2000. p. 7-32.
10. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp. Pharm* 1990; 47: 533-543.
11. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem Fund Q* 1966; 44: 166-203.
12. Farris KB, Kirking DM. Assessing the quality of pharmaceutical care. II. Application of concepts of quality assessment from medical care. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 215-223.
13. WONCA Classification Committee. An international glossary for general/family practice. *Fam Pract* 1995; 12(3): 341-369.
14. Kozma CM, Reeder CE, Schulz RM. Economic, clinical and humanistic outcomes: a planning model for pharmaco-economic research. *Clin Ther* 1993; 15(6): 1121-1132.
15. Equipo CESCO. Los sistemas de registro en Atención Primaria. Madrid: Díaz de Santos; 1987.
16. Espejo J, Fernández-Llimós F, Machuca M, Faus MJ. Problemas relacionados con medicamentos: definición y propuesta de inclusión en la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP) de la WONCA. *Pharm Care Esp* 2002; 4(2): 122-127.
17. Sánchez Navarro A. Régimen posológico inadecuado: Problema relacionado con medicamentos (PRM) no clasificado. *Pharm Care Esp* 1999; 1(5): 382.
18. Martínez-Romero F, Fernández-Llimós F, Faus MJ. Régimen posológico inadecuado: Problema relacionado con medicamentos (PRM) si clasificado. *Pharm Care Esp* 1999; 1(6): 458.
19. Díez MV. Clasificación de problemas relacionados con la medicación según el consenso de Granada. Sugerencia de definición para el PRM 3. *Pharm Care Esp* 2000; 2(2): 139-140.
20. Westerlund T, Almarsdottir AB, Melander A. Factors influencing the detection rate of drug-related problems in community pharmacy. *Pharm World Sci* 1999; 21(6): 245-250.
21. Schaefer M. Discussing Basic Principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-doc. *Pharm World Sci* 2002; 24(4): 120-127.
22. Chamba G, Bauguil G, Gallezot J. The role of the French community pharmacist in drug dispensing. *Pharm World Sci* 1999; 21(3): 142-143.
23. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1713-1716.
24. Smith CP, Christensen DB. Identification and clarification of drug therapy problems by Indian Health Service pharmacists. *Ann Pharmacother* 1996; 30(2): 119-124.