

Juan Bautista Mollar-Maseres¹
Jesus María Aranzaz-Andrés²
José María Martín-Moreno³
Juan José Miralles-Bueno⁴
Juana Requena-Puche⁵
Héctor Rolando Martínez-Morel¹
María Mercedes Luján-Tolosa¹

Eventos adversos relacionados con la medicación en los hospitales de la Comunidad Valenciana. Estudio EPIDEA 2005-2013

¹Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

²Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

³Hospital Clínico Universitario. Valencia.

⁴Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología. Universidad Miguel Hernández, Sant Joan d'Alacant. Alicante

⁵Hospital Universitario de Elda. Alicante.

RESUMEN

Introducción. Determinar la prevalencia de eventos adversos relacionados con la medicación (EAM) en los hospitales de la Comunidad Valenciana en el periodo de estudio 2005-2013. Conocer los factores de riesgo asociados, su análisis e impacto.

Material y métodos. El trabajo está basado en los datos y metodología del Estudio de Prevalencia de Eventos Adversos en los hospitales de la Comunidad Valenciana (EPIDEA), desde 2005 hasta 2013. Se analizaron los EAM producidos en cada año.

Resultados. Se identificaron 344 EAM que ocurrieron a 337 pacientes, entre 35.103 pacientes estudiados, lo cual constituye una prevalencia de EAM de 0,96% (IC95% 0,89-1,07). Los factores de riesgo intrínseco para EAM más prevalentes fueron hipertensión, diabetes y neoplasia. Los factores de riesgo extrínseco más prevalentes fueron catéter venoso periférico, sonda urinaria cerrada y catéter venoso central. Los grupos terapéuticos más implicados fueron antibióticos sistémicos, fármacos cardiovasculares, y antineoplásicos. El 61,17% de los EAM fue clasificado como moderado, un 27,18% como leve y un 11,65 % como grave. El 33,99% de los EAM prolongaron la estancia del paciente y un 39,90% fueron causa de reingreso del paciente. Globalmente, el 58,5% de los EAM fueron evitables. Según gravedad, fueron evitables el 46,3% de los EAM leves, el 60,3% de los EAM moderados, y el 75% de los EAM graves ($p=0.013$).

Conclusiones. La prevalencia de pacientes con EAM en la Comunidad Valenciana durante el periodo 2005-2013 fue de 0,96%. Más de la mitad de EAM fueron evitables, observándose una relación directa significativa entre la evitabilidad de los EAM con la gravedad de los mismos.

Palabras Clave: evento adverso, medicamento, evitabilidad, EPIDEA, factor riesgo

Correspondencia:

Juan Bautista Mollar Maseres

Servicio de Medicina Preventiva. Pasillo E-F, planta 7. Hospital Universitario Politècnico La Fe. Avinguda de Fernando Abril Martorell, nº 106, 46026 Valencia. España.

Tfno: (+34) 961 244772

Fax: (+34) 961 246219

E-mail: mollar_jua@gva.es

Adverse events related to medication in hospitals from the Valencian Community. EPIDEA Study 2005-2013

ABSTRACT

Introduction. To determine the prevalence of Adverse Events related to Medication (AEM) in hospitals of the Valencian Community in the 2005-2013 study period, and to describe the associated risk factors and their impact.

Material and methods. This study is based on data and methodology of the Study of Prevalence of Adverse Events in hospitals (EPIDEA), since its inception in 2005 until 2013. AEM produced in each year were analyzed.

Results. We identified 344 AEM that occurred in 337 patients, among 35,103 patients studied, giving a prevalence of patients with AEM of 0.96% (IC95% 0.89-1.07). The most prevalent intrinsic risk factors for AEM were hypertension, diabetes and cancer. The most prevalent extrinsic risk factors were peripheral venous catheter, urinary catheter and central venous catheter. Therapeutic groups most frequently involved were systemic antibiotics, cardiovascular drugs and antineoplastics. The 61.17% of AEM was classified as moderate, followed by 27.18% as mild and 11.65% as severe. The 33.99% of EAM caused increase of the patient's stay and 39.90% of EAM caused the re-entry of patient. The 58.5% of AEM were avoidable. Mild AEM were avoidable in 46.3%, moderate AEM were avoidable in 60.3% and severe AEM were in 75% ($p = 0.013$).

Conclusions. The prevalence of patients with AEM in hospitals of the Community of Valencia for the period 2005-2013 was 0.96%. More than half of AEM were preventable, and preventability increases significantly with the severity of the event.

Palabras Clave: evento adverso, medicamento, evitabilidad, EPIDEA, factor riesgo

INTRODUCCIÓN

La morbilidad asociada a la atención sanitaria en general y al uso de los medicamentos en particular, constituye un grave problema de salud pública que ocasiona una gran demanda asistencial y genera costes sanitarios importantes, siendo una de las primeras causas de muerte en los países desarrollados¹.

Es importante tener presente, que la asistencia sanitaria en sí puede conllevar una serie de complicaciones derivadas de la propia asistencia por parte de los profesionales sanitarios, errores de diagnósticos, infecciones nosocomiales y eventos adversos relacionados con la medicación (EAM). Estas complicaciones, sería interesante y conveniente identificarlas y evaluarlas para así poder mejorar esta asistencia que se ofrece a los pacientes.

La preocupación por los problemas asociados al uso de medicamentos no es un tema reciente. Los primeros trabajos donde se pone de manifiesto la conciencia de la existencia de problemas relacionados con el uso de los medicamentos surgen a mediados del siglo pasado. Schimmel² en 1964 publica el impactante dato de que un 20% de los pacientes hospitalizados sufren alguna iatrogenia, tratándose de un evento grave en la quinta parte de los casos. Posteriormente, Steel et al³ en 1981 publica que hasta un 36% de los ingresos se relacionan con los medicamentos y que la cuarta parte de ellos son graves siendo la principal causa en ambos estudios el error en la medicación. En ese mismo año, Bergman y Wiholm⁴ establecen una relación causal entre los problemas derivados del uso de los medicamentos y el ingreso hospitalario. En 1990, Strand et al⁵ son los primeros en utilizar el concepto "Drug-related problems", que en España fue traducido como "Problemas Relacionados con Medicamentos" o PRM, definiéndolos como "una experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados del paciente".

Diferentes trabajos, incluidos los realizados por el Institute for Safe Medication Practices (ISMP), analizan los elementos clave en la producción de EAM⁶. Se han identificado diferentes factores que influyen en la aparición de EAM, como la complejidad de los tratamientos farmacológicos, la polimedición, la falta de incorporación de tecnologías de la información o la segmentación y falta de comunicación entre niveles asistenciales⁷.

En 2013 la Agency for Healthcare Research and Quality publicó un informe sobre la evidencia de las prácticas seguras aplicadas hasta ese momento, valorando la efectividad, el coste y las dificultades de su implantación⁸. De las prácticas elegidas, cuatro hacen referencia al área de la medicación.

Es importante recalcar que los problemas relacionados con la medicación generan un elevado coste de recursos sanitarios y sociales, ya que condicionan no sólo el aumento de la estancia hospitalaria sino también de los costes directos e indirectos asociados. Así, el coste anual de morbimortalidad asociado a los medicamentos en EEUU ha sido estimado en más de 136.000 millones de dólares⁹. En España, se ha

estimado que el coste anual asociado a los eventos adversos relacionados con el uso de medicamentos podría estar en torno a los 15 millones de euros¹⁰.

Los objetivos de este trabajo fueron: determinar la prevalencia de los EAM en los hospitales de la Comunidad Valenciana, los factores de riesgo asociados, el impacto sobre el paciente, los fármacos y los servicios más frecuentemente implicados.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio es observacional transversal descriptivo con componentes analíticos. El periodo de estudio abarca desde la creación del estudio EPIDEA en 2005 hasta los últimos datos disponibles de 2013. El estudio ha sido realizado en los hospitales de la Comunidad Valenciana y han participado tanto hospitales públicos como hospitales de gestión privada, categorizados según tamaño en grande (≥ 500 camas), mediano (200 – 499 camas) o pequeño (< 200 camas). La población total a estudio está compuesta por pacientes con EAM, cuya hospitalización coincidiera con el periodo de estudio, con estancia de más de 24 horas y que tuvieran historia clínica localizada. La instrumentalización del estudio se apoyó en la Guía para el cribado de Eventos Adversos (EA) adaptada del estudio de Harvard¹¹, y en el Cuestionario modular MRF2 para la caracterización del evento adverso adaptado del estudio de Harvard. Para valorar la evidencia de que el EA se podría haber evitado se utilizó una escala hexavalente: 1, ausencia de evidencia de posibilidad de prevención; 2, mínima posibilidad de prevención; 3, ligera posibilidad de prevención; 4, moderada posibilidad de prevención; 5, elevada posibilidad de prevención; 6, total evidencia de posibilidad de prevención.

El estudio abarca un día de hospitalización, de forma análoga al Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE).

Tras la primera selección quedaron 442 pacientes, 105 de los cuales no pudieron ser clasificados, de manera que finalmente el número fue de 337 pacientes, en los que se produjeron 344 EAM (figura 1). Una vez depurada la base de datos, se exportaron los datos al programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences para Windows versión 15 Chicago, SP Illinois, USA) con el que se realizó el análisis estadístico.

RESULTADOS

Los 337 pacientes suponen un 0,96% de la población de estudio, es decir, la prevalencia de pacientes con EAM en los hospitales de la Comunidad Valenciana fue del 0,96% (IC95% 0,89-1,07), lo que supone un 16,27% del total de pacientes con EA en general.

El 43,3% de los pacientes del estudio fueron mujeres frente al 56,7% hombres. La edad media fue de 66,49 (DT: 19,11) y mediana de 70,8 (Al: 23), en las mujeres la edad media fue de 67,84 (DT: 19,87) y mediana de 73,4 (Al: 23) frente a los 65,47

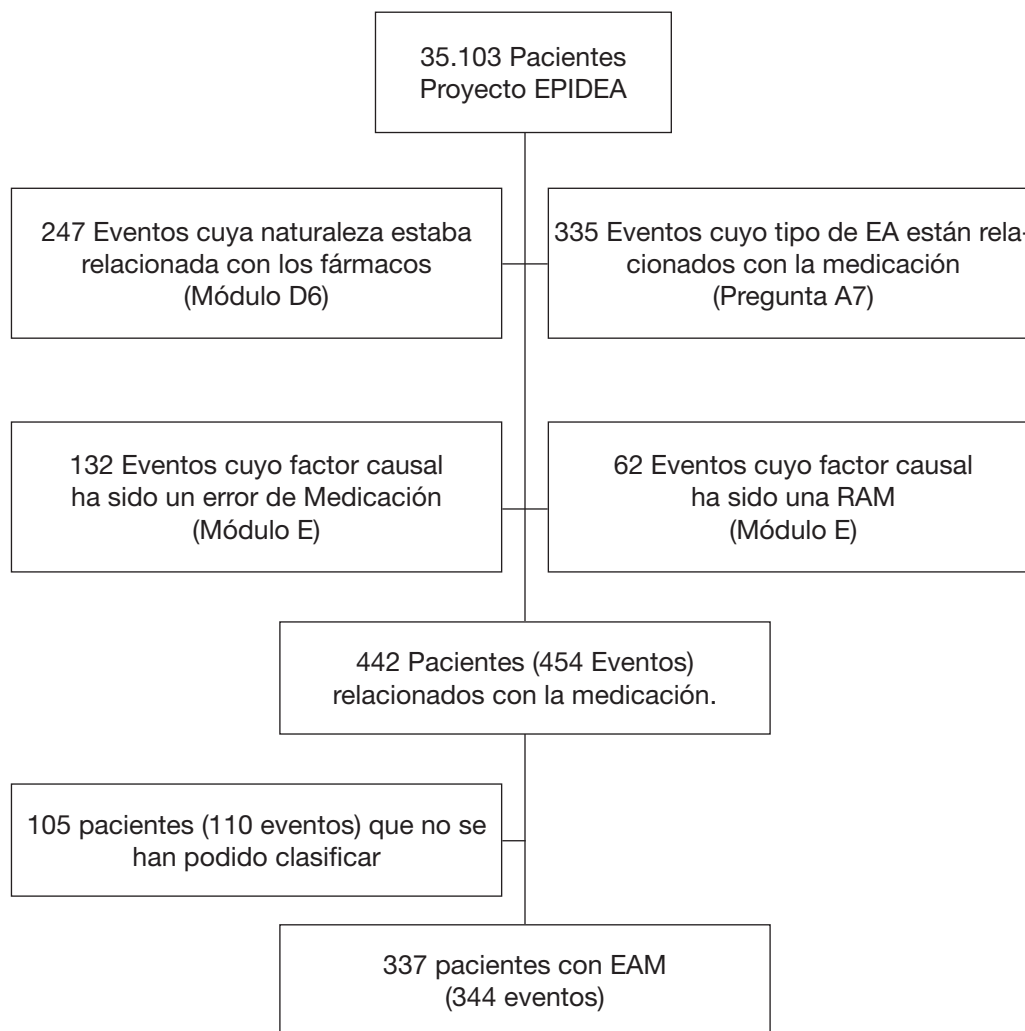


Figura 1 Cribado de los pacientes con reacciones adversas a medicamentos

EAM: eventos adversos relacionados con la medicación; RAM: reacción alérgica a medicamento

(DT: 18,50) y mediana de 69,0 (AI: 21) en los hombres. Los EAM aumentaron con la edad, de hecho más del 55% de los EAM se produjeron en mayores de 65 años. No se encontraron diferencias significativas en la distribución del sexo ($p=0,875$) ni en la edad ($p=0,063$) en los 9 años analizados.

En cuanto a los factores de riesgo, un total de 283 pacientes (84%) presentaron algún factor de riesgo intrínseco (FRI) o comorbilidades. La media de FRI fue de 1,9 (DT: 1,1), con una mediana de 2 (AI: 2). Los FRI más prevalentes fueron hipertensión (43%), diabetes (26,7%) y neoplasia (26,4%).

En la figura 2 se describe la distribución de pacientes según número de FRI. No se encontraron diferencias en la distribución de esta variable a lo largo de los años del estudio. Un total de 286 pacientes (84,9%) presentaron algún factor de riesgo extrínseco (FRE) o instrumentación. La media de FRE fue

de 1,35 (DT 0,9), con una mediana de 1 (AI: 1). Los FRE más prevalentes fueron el catéter venoso periférico (71,5%), la sonda urinaria cerrada (19,3%) y el catéter venoso central (11,6%). El 15,1% de los pacientes no portaban ningún dispositivo invasivo. El 46,3% de los pacientes presentaban un FRE, el 26,4% dos y el 12,2% tenía tres o más factores de riesgo extrínseco.

El promedio de hospitales participantes por año fue de 18, aportando una media de 3.900 pacientes al año. Según el tamaño de hospital, el 39,3% de casos provenía de hospitales grandes, 50,4% de medianos y el 10,2% de hospitales pequeños. Haciendo una aproximación, la participación por tipos de hospital cada año fue de 3 hospitales grandes, 10 medianos y 5 pequeños. El 50% de los pacientes lo aportan los servicios médicos y el 30% los servicios quirúrgicos (figura 3) seguido por Obstetricia, Pediatría y UCI.

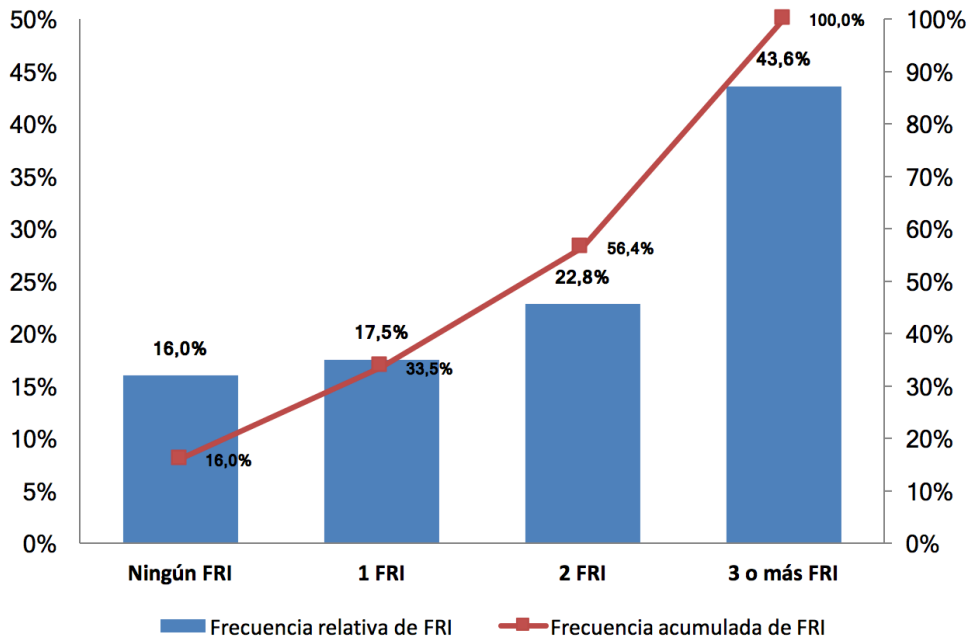


Figura 2 Distribución del número de factores de riesgo intrínsecos (FRI).

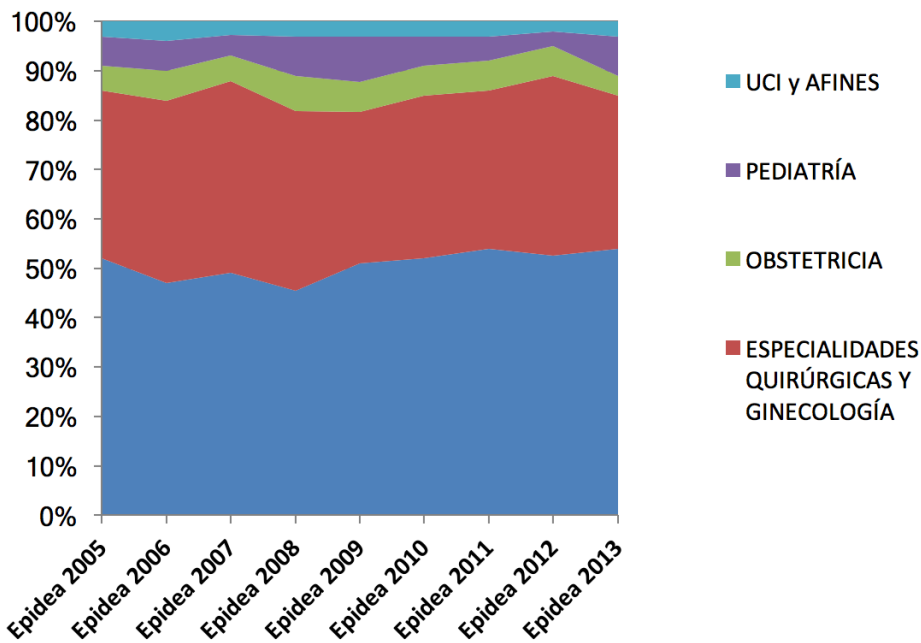


Figura 3 Distribución de casos de eventos adversos relacionados con la medicación según servicios.

Dentro de estos hospitales de estudio los principales órganos afectados por los EAM (figura 4) fueron: aparato digestivo 92% (fundamentalmente por sangrados y manifestaciones digestivas de las reacciones adversas a medicamentos

(RAM), piel y anejos 40% (sobre todo por manifestaciones dermatológicas de las RAM), y sistema nervioso 38% (debido sobre todo a manifestaciones de los neurolépticos y antiepilépticos).

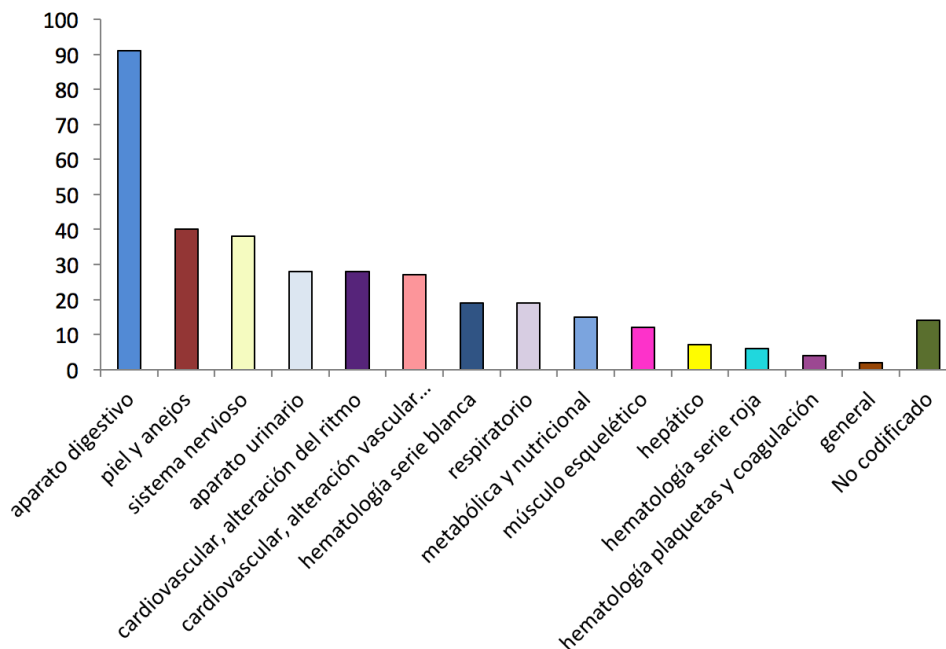


Figura 4 Grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en eventos adversos relacionados con la medicación.

Los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en los EAM fueron: terapia infecciosa de uso sistémico (antibióticos) debido a su gran uso entre los que destacaron las quinolonas y especialmente levofloxacino, seguido de fármacos que ejercen su acción en el aparato cardiovascular, (destacando entre ellos los inotrópicos) y los antineoplásicos. Los fármacos de alto riesgo que más EAM causaron fueron los citostáticos seguidos del acenocumarol y los agentes inotrópicos, y en cuarto lugar las heparinas de bajo peso molecular. Los fármacos de alto riesgo supusieron un 41,65% del total de EAM. La distribución de los EAM según su mecanismo de producción fue del 90,3% por acción y del 9,7% por omisión de un fármaco, especialmente por ausencia de quimioprofilaxis antitrombótica y quirúrgica.

La distribución de los EAM según el concepto de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) fue: PRM de seguridad 78,5% sobre todo por seguridad cuantitativa, es decir por problemas relacionados con la dosis, seguido de los PRM de necesidad 13,9%, que incluye dos categorías: fármacos que el paciente toma y no necesita, y fármacos que el paciente necesita pero no toma.

En relación con el proceso asistencial donde ocurrió el EAM, el 41,43% se produjo en la sala de hospitalización, seguido del 40% antes de la admisión.

Gravedad e impacto de los EAM relacionados con la medicación. El 61,17% de los EAM fue clasificado como moderado, seguido del 27,18% como leve y un 11,65% como grave. El 26,11% de los EAM no aumentó la estancia del

paciente, el 33,99% de los EAM causaron parte de la estancia del paciente y un 39,90% de los mismos causó el reingreso de paciente. La media de días adicionales originados por el EAM fue de 8,5 (DT: 21,2). Del total de EAM, en un 70% se precisó la realización de procedimientos adicionales (p. ej: pruebas de radiodiagnóstico) y en un 82,14% de tratamientos adicionales (p. ej: medicación, rehabilitación o cirugía).

El 58,5% de los EAM fueron evitables. La evitabilidad de los EAM se relacionó con su gravedad de forma dosis-respuesta, de tal forma que a medida que aumentaba la gravedad de los EA relacionados con la medicación, aumentaba la evitabilidad del mismo. Así pues, los EAM leves eran evitables en un 46,3%, los moderados lo eran en un 60,3% y un 75% los EAM graves ($p=0,013$).

DISCUSIÓN

En relación con el ya importante recorrido temporal del estudio EPIDEA, así como la amplia participación de los hospitales de la Comunidad Valenciana tanto públicos como de gestión privada, se puede considerar que la muestra es representativa de la sociedad valenciana.

En cuanto a la edad, hay diversidad de resultados según la bibliografía, algunos como Otero et al¹² no encuentran diferencias estadísticamente significativas, mientras que otros trabajos^{13,14} sí indican que a mayor edad mayor probabilidad de eventos, especialmente en mayores de 65 años.

Respecto a los factores de riesgo intrínseco, al tratarse de un estudio de ámbito hospitalario el porcentaje de

pacientes con factores de riesgo intrínseco (comorbilidades) es elevado, así el 83,9% de los pacientes presentaron algún factor de riesgo intrínseco. Un resultado similar (83%) se obtiene al analizar la base de datos general del EPIDEA cuando ha sido positiva la guía de cribado (considerando todas las causas de EA). En relación a los factores de riesgo extrínseco, se constata que la instrumentación de los pacientes en el entorno hospitalario es cada vez mayor. Este hecho con seguridad influye en diversos tipos de eventos adversos por ejemplo los quirúrgicos, y en menor medida en los eventos adversos relacionados con la medicación. Cuando el error de medicación está relacionado con la vía de administración como por ejemplo la vincristina intratecal, o si el evento está relacionado con las bombas de infusión o con la nutrición parenteral los EAM pueden tener una importante repercusión mediática.

El 84,9% de los pacientes presentaron algún factor de riesgo extrínseco, Un resultado similar (82,8%) se obtiene cuando se analiza la base de datos general del EPIDEA, después de ser positiva la guía de cribado (para cualquier tipo de evento adverso). Este dato tiene en cuenta la presencia de catéter venoso periférico, ya que cuando excluimos este factor de riesgo extrínseco el dato disminuye a un 46,5%. Estos datos ponen de manifiesto la concordancia y la buena sensibilidad de la guía de cribado del estudio EPIDEA tanto para los factores de riesgo intrínsecos como extrínsecos. Es importante resaltar que si bien los factores de riesgo extrínseco en general están asociados con la infección asociada a los cuidados, nuestros resultados destacan que además, la terapia inmunosupresora está también relacionada muy directamente con los EAM.

En cuanto al tamaño de hospital, los datos indican que los hospitales pequeños tienen porcentualmente menos EAM. Los hospitales medianos fueron los que más eventos adversos relacionados con la medicación presentaron, moviéndose en rangos entre el 40 y el 75% (del total de EAM), frente a los hospitales grandes que se movieron en un rango entre el 15 y el 45%. Este dato llama la atención y puede hacer pensar que los hospitales grandes presentan Servicios de Farmacia Hospitalaria más potentes y desarrollados, que minimizan los EAM.

Respecto a los EAM en función de los servicios categorizados, se observa un patrón en las proporciones prácticamente constante todos los años: 70% para las especialidades médicas, 20% para las especialidades quirúrgicas (incluido Ginecología), y un 5% para las unidades de críticos. El mayor porcentaje en las especialidades médicas es lo esperable, ya que el número de medicamentos utilizados en ellas es mucho mayor. El porcentaje de EAM en las especialidades quirúrgicas (20%) no deja de ser digno de mención, y debería tenerse en cuenta a la hora de implementar medidas preventivas. Por último, si bien el porcentaje de EAM de las unidades de críticos es bajo, debido a las características de los pacientes y dosificación de los medicamentos, no debe ser subestimado, ya que los EAM implican en estos pacientes

una gravedad considerable.

Los órganos afectados más frecuentemente relacionados con EAM fueron: el aparato digestivo, piel y anejos y sistema nervioso. La piel y anejos fue muy frecuente debido a las RAM que solo presentaron toxicodermias. Por otra parte, el hecho de que un gran porcentaje de los medicamentos se administren por vía oral condiciona la alta tasa de eventos en aparato digestivo, así como también la inespecificidad de la sintomatología digestiva. Es importante comentar la posible confusión de causa y efecto cuando hablamos de eventos adversos relacionados con la medicación, ya que el medicamento puede estar pautado para su acción en un determinado órgano y la sintomatología del evento adverso expresarse en un órgano completamente diferente.

Cuando nos centramos en el análisis de los fármacos de alto riesgo, vemos que causaron el 41,6% de todos los EAM. Este dato es muy relevante porque centrarse en los medicamentos de alto riesgo, que es un listado muy corto de grupos de medicamentos, es muy rentable a la hora de establecer actuaciones en la prevención de EAM, y por tanto, debería estar entre las estrategias de todos los hospitales. De los fármacos de alto riesgo implicados en los EAM los más frecuentes fueron los citostáticos, seguidos del acenocumarol (anticoagulantes orales). Resulta interesante el dato de los anticoagulantes orales, debido a que existen programas y unidades específicas para el control de dichos medicamentos, tanto a nivel hospitalario (unidades de hemostasia) como en el ámbito de atención primaria (enfermería de seguimiento de Sintrom®). En tercer lugar se encuentran los agentes inotrópicos, fundamentalmente representados por la Digital, a pesar de ser un fármaco utilizado durante décadas y con un estudio específico en los planes de formación.

Si se contemplan los EAM según se produjeron por un mecanismo de acción u omisión, se ve que la mayoría fue por acción 90,3%, dato concordante con la literatura¹⁵ y esperable debido a que los EAM por omisión son mucho más difícilmente detectables, salvo que la medicación sea trascendental para el enfermo. Los EAM ocasionados por omisión suelen tener consecuencias legales serias, ya que los jueces suelen condenar cuando no se realizó algo que debiera haberse hecho. Estudios prospectivos encontraron la tasa de EAM por omisión mayor, alrededor del 20%, y este dato es importante porque se trata de EAM prevenibles¹⁶.

Al analizar la causalidad de los EAM se observa que los procesos asistenciales en los que sucedieron fueron fundamentalmente en la sala de hospitalización el 41,4% y antes de la admisión el 40%. Este dato es relevante porque se podrían crear líneas de mejora, como el seguimiento de Atención Primaria, progresando para adecuar la conciliación de la medicación junto con la revisión potencialmente mejorable de la medicación desde este sector. Asimismo, también sería de interés llevar a cabo una coordinación entre niveles asistenciales en materia de farmacoterapia.

Ambos son expresión de la complejidad del ensamblaje

de los diferentes elementos del sistema sanitario pero con un peso muy importante para la prevención. Centrar los esfuerzos en estos dos puntos alcanzaría a más del 80% de los EAM.

Si tenemos en cuenta el impacto en los pacientes de los eventos adversos relacionados con la medicación, los principales resultados muestran que el 71,5% de los eventos adversos relacionados con la medicación fueron moderados o graves, siendo el 60% moderados, los cuales implican aumento de la estancia o necesidad de pruebas diagnósticas y tratamientos adicionales. Por su parte el 32,9% de los EAM causó parte de la estancia y un 38,6% de los EAM causó reingreso. En la parte de los tratamientos el 82,1% de los EAM necesitó tratamiento adicional y un 75% necesitó pruebas diagnósticas adicionales.

Según algunos autores, el análisis retrospectivo tiende a infravalorar el número de EAM menos graves, que en muchas ocasiones no se detallan en la historia clínica. Es importante recalcar que el estudio abarca solo un día de hospitalización con lo cual reduce mucho las posibilidades de detección de la exposición del fármaco al paciente.

En cuanto a la evitabilidad de los EAM, los errores no evitables solo tienen dos orígenes: Por un lado temas estructurales que van más allá incluso de los gestores, por otro, problemas de índole estrictamente asistencial, que actualmente no tienen solución con los niveles de evidencia disponibles sobre el tema. El 58,5% de los EA relacionados con la medicación fueron evitables.

Este dato de evitabilidad se puede observar que es prácticamente idéntico al dato de evitabilidad del estudio EPIDEA general (considerando todas las causas de eventos adversos). Cuando este dato se categoriza desde la ausencia de la evitabilidad hasta la total evidencia de evitabilidad en una escala de 6 categorías, el 52,7% de los casos tuvieron una moderada o elevada evitabilidad. Al cruzar la gravedad del EA categorizado en leve, moderado, grave frente a la evitabilidad categorizada en forma dicotómica, si-no, destacamos que el 75% de los EA graves eran evitables, seguidos de un 60,3% de los moderados (que son los mayoritarios). Este dato deber hacer reflexionar acerca de centrar los esfuerzos en los EA moderados ya que su porcentaje de evitabilidad es muy importante y además son los más frecuentes.

Es importante aclarar que el análisis retrospectivo tiende a infraestimar el número de eventos menos graves, que en muchas ocasiones no se detallan en la historia clínica¹⁷.

Debido al proceso de selección de los registros por diferentes partes del modular MRF2 se ha sido muy sensible pero el porcentaje de pérdidas ha sido importante ya que se obtenía información muy limitada en muchos de los registros.

Además de las limitaciones propias de los estudios transversales, se debe resaltar la importancia de la calidad

de la información registrada en la historia clínica, ya que existe una gran dependencia para este tipo de estudios de la calidad de la información recogida en la historia clínica. Si bien la introducción progresiva de la historia clínica informatizada ha soslayado los problemas de legibilidad, muchas veces esta mejora viene de la mano de la brevedad, problema muy importante a la hora de revisar historias clínicas. En el estudio un 30% de los revisores consideraron que la información era poco o nada adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Med Assoc* 1998;279(15):1200-5.
2. Schimmel EM. The hazards of hospitalization. *Annals of Internal Medicine* 1964; 60:100-10.
3. Steel K, Gertman PM, Crescenzi C. Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. *N Engl J Med* 1981;304: 638-42.
4. Bergman U, Wiholm BE. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20(3):193-200.
5. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP Ann Pharmacother* 1990;24(11):1093-7.
6. Best practices for Hospitals. Institute for Safe Medication Practices. [visitado el 13/01/2016] Disponible en: <http://www.ismp.org/Tools/BestPractices/TMSBP-for-Hospitals.pdf>
7. Coombes ID, Stowasser DA, Coombes JA, Mitchell C. Why do interns make prescribing errors? A qualitative study. *Med J Aust* 2008 Jan 21;188(2):89-94. Aranaz JM, Agra Y. La cultura de seguridad del paciente: del pasado al futuro en cuatro tiempos. *Med Clin (Barc)* 2010;135(Supl 1):1-2.
8. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). [Sede Web] U.S. Department of Health & Human Services [Visitado junio de 2014] Disponible en: <http://www.ahrq.gov/>.
9. Schneider P, Gift M, Lee Y, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52(21):2415-18.
10. Parody Rúa E, Segu Tolosa J. Cost-effectiveness and cost calculation in an intervention on medication-related problems in primary care. *Aten Primaria* 2005;35(9):472-7.
11. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study I-II. *N Engl J Med* 1991; 324: 370-84.
12. Otero MJ, Bajo BA, Maderuelo Fernández JA, Dominguez-Gil HA. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducido por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. *Rev Clin Esp* 1999; 199(12):796-805.
13. Zargazadeh AH, Emami MH, Hosseini F. Drug-related hospital admissions in a generic pharmaceutical system. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34(5-6):494-98.

14. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329(7456):15-19.
15. Vazin A, Zamani Z, Hatam N. Frequency of medication errors in an emergency department of a large teaching hospital in southern Iran. *Drug Healthc Patient Saf.* 2014;6:179-84.
16. Sotoca-Momblona JM, Siso-Almirall A. Calidad de la especialidad farmacéutica como causa de problemas relacionados con los medicamentos. *Med Clin (Barc)* 2006; 126(15):599.
17. Van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf* 2006; 29(2):161-68.