

Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados



María José Otero-López^a, Pablo Alonso-Hernández^b, José Ángel Maderuelo-Fernández^c, Beatriz Garrido-Corro^a, Alfonso Domínguez-Gil^a y Ángel Sánchez-Rodríguez^b

^aServicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.
^bServicio de Medicina Interna I. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.
^cUnidad de Investigación. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Determinar la incidencia de acontecimientos adversos causados por medicamentos (AAM) en pacientes hospitalizados, diferenciando los potencialmente prevenibles, y describir los medicamentos implicados, las manifestaciones clínicas y los tipos de errores de medicación asociados a los AAM prevenibles.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio observacional de 6 meses de duración que incluyó a los pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna, Neumología, Gastroenterología, Nefrología y Neurología de un hospital universitario. Los AAM se detectaron prospectivamente mediante comunicación fomentada y retrospectivamente mediante revisión de diagnósticos al alta utilizando códigos CIE-9.

RESULTADOS: Se detectaron AAM en 191 (7,2%) pacientes de los 2.643 que estuvieron ingresados en ese período. De estos casos, 38 (19,9%) se clasificaron como prevenibles; en el 21,1% fueron leves, en el 60,5%, moderados y en el 18,4%, graves o potencialmente mortales. Los medicamentos asociados con mayor frecuencia a los AAM prevenibles fueron antiinfecciosos (22,9%), diuréticos (18,8%) y digoxina (16,7%). Los principales tipos de errores que causaron los AAM prevenibles fueron la falta de seguimiento analítico o clínico del tratamiento (28,3%), la prescripción de dosis elevadas (21,7%), la prescripción de un medicamento inapropiado (15,0%) o la falta de prescripción de un medicamento necesario (15,0%) y las interacciones medicamentosas (11,7%).

CONCLUSIONES: Un 1,4% de los pacientes hospitalizados en unidades médicas presentó AAM potencialmente prevenibles. Es preciso concienciar a los profesionales y a las autoridades sanitarias de la trascendencia de este problema e implantar en los hospitales prácticas de seguridad efectivas para reducir los errores de medicación, especialmente los errores de prescripción y de seguimiento.

Palabras clave: Tratamiento farmacológico-efectos adversos. Errores de medicación. Incidencia. Evitabilidad. Acontecimientos adversos causados por medicamentos. Patología iatrogénica-epidemiología.

Preventable adverse drug events in hospitalized patients

BACKGROUND AND OBJECTIVE: To determine the incidence of adverse drug events (ADE) in hospitalized patients, identify those that were potentially preventable, and assess the drug classes involved, the clinical symptoms and the type of medication errors that led to the preventable ADE.

PATIENTS AND METHOD: An observational study of ADE prevalence in hospitalized patients in internal medicine, pneumology, gastroenterology, nephrology and neurology wards, over a six-month period, at a tertiary university hospital. ADE were prospectively detected through physician and nurses reporting fostered by daily visits of a clinical research and retrospectively through review of medical records using event codes as defined by the IDC-9-CM system.

RESULTS: In a total of 2,643 hospitalized patients, 191 (7.2%) ADE were detected. Of these, 38 cases (19.9%) were classified as preventable, of which 21.1% were mild; 60.5% moderate and 18.4% serious or life-threatening. Preventable ADE were frequently associated with anti-infective drugs (22.9%), diuretics (18.8%) and digoxin (16.7%). Inadequate therapy monitoring (28.3%), excessive dosage (21.7%), selection of an inappropriate drug according to patient characteristics and/or to diagnosis (15.0%), lack of prescription of a necessary drug (15.0%) and drug-drug interactions (11.7%) were the most common identified type of errors leading to preventable ADE.

CONCLUSIONS: 1.4% of hospitalized patients in medical wards experienced potentially preventable ADE. Healthcare professionals and administrators must be made aware of the scope of this problem so that they will implement effective safety practices directed to reduce the incidence of medication errors, particularly prescription and monitoring errors.

Key words: Drug therapy/adverse effects. Medication errors. Incidence. Preventability. Adverse drug events. Iatrogenic disease/epidemiology.

Correspondencia: Dra. M.J. Otero-López.
 ISMP-España. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca.
 Paseo San Vicente, 58. 37007 Salamanca. España.
 Correo electrónico: mjotero@telefonica.net

Recibido el 18-1-2005; aceptado para su publicación el 7-6-2005.

Los acontecimientos adversos derivados del uso clínico de los medicamentos son una patología emergente que en los últimos años ha acaparado la atención de profesionales, organizaciones y administraciones sanitarias¹. Este interés se ha suscitado en gran medida por la publicación de dos informes elaborados por el Institute of Medicine en EE.UU. (*To err is human: Bulding a safer health system*² y *Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century*³). El primero de ellos, que trata sobre la falta de seguridad de la asistencia sanitaria, dio a conocer la importante repercusión asistencial y económica de los acontecimientos adversos causados por los errores clínicos, y abordó en extensión los acontecimientos asociados al uso de medicamentos, por ser uno de los tipos de errores más prevalentes. Después de revisar la información de varios estudios publicados en la década de los años noventa del siglo xx, destacó que los acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) prevenibles, que son los causados por errores de medicación, ocasionaban en EE.UU. más de 7.000 muertes anuales, cifra que supera a las causadas por los accidentes de trabajo². También indicó, recogiendo los resultados del ADE Prevention Study⁴, que casi un 2% de los pacientes en el medio hospitalario presenta AAM prevenibles durante su estancia, hecho que incrementaba el coste medio del ingreso en 4.700 dólares, lo que extrapolado a la totalidad de EE.UU. suponía un coste anual de dos mil millones de dólares. Estas cifras, que reflejan la dimensión de este problema, ponen de manifiesto la necesidad de abordar medidas de prevención para evitar que el sistema dañe a los pacientes, cuando paradójicamente, les ofrece justo lo contrario². El mensaje fundamental de estos informes, así como de otros muchos documentos y publicaciones que les han sucedido, es que estos sucesos son prevenibles y que se producen porque hay múltiples fallos en los componentes del complejo sistema sanitario actual. En consecuencia, se acepta que la mejora de la seguridad clínica, en general, y de la seguridad de la utiliza-

ción de los medicamentos, en particular, pasa necesariamente por identificar estos fallos; esto es, conocer dónde y por qué se producen los errores, para así desarrollar e implementar las intervenciones necesarias dirigidas a evitar que se vuelvan a producir. Por ello, investigadores en calidad y en seguridad clínica⁵, sociedades científicas y organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Consejo de Europa, están fomentando el estudio de los AAM prevenibles^{6,7}.

En España, hay poca información disponible acerca de este tema. Se han llevado a cabo algunos estudios sobre la incidencia, las características y el coste de los AAM prevenibles que motivan la atención en los servicios de urgencias, o que motivan el ingreso hospitalario⁸⁻¹⁰, pero la información sobre los AAM prevenibles que ocurren en el medio hospitalario es muy limitada. Los objetivos de este estudio han sido: a) estimar la incidencia de los AAM en pacientes hospitalizados y la proporción de los que son potencialmente prevenibles; b) analizar su gravedad y los medicamentos implicados, y c) identificar los tipos de errores asociados a los AAM prevenibles.

Pacientes y método

El estudio, de tipo observacional y de 6 meses de duración (20 de octubre de 1999 a 20 de abril de 2000), incluyó a los pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna, Neumología, Gastroenterología, Nefrología y Neurología de un hospital universitario de 722 camas. El número de pacientes hospitalizados en estos servicios durante el período indicado fue de 2.643, lo que permitió obtener una estimación de la incidencia de los AAM con una diferencia entre el valor estimado y el verdadero valor de la población del 2%, con una confianza del 95% y un valor de p esperado de 0,05.

El estudio se centró en la detección y el análisis de los AAM que ocurrieron cuando los pacientes se encontraban hospitalizados. No se incluyeron los AAM que presentaban los pacientes a su llegada al hospital y que pudieran motivar o contribuir al ingreso hospitalario. Se consideró como AAM a «cualquier daño grave o leve asociado al uso clínico (o falta de uso) de un medicamento»¹¹, definición que supone incluir tanto los daños derivados de los errores de comisión, como los derivados de los errores por omisión de un medicamento necesario para el paciente¹². Siguiendo la metodología utilizada en los estudios de este tipo^{4,13,14}, los AAM se diferenciaron en dos grupos: prevenibles y no prevenibles. Se consideraron AAM prevenibles los causados por errores de medicación (daño y error) y AAM no prevenibles, los que ocurren cuando los medicamentos se utilizan correctamente (daño sin error) y que se corresponden con las reacciones adversas a medicamentos¹¹. Los AAM se detectaron mediante:

1. *Notificación fomentada.* Un investigador acudía diariamente a los servicios indicados anteriormente para recabar información de los profesionales sanitarios sobre la posible presencia de AAM en los pacientes a su cargo. En caso de sospecha de AAM, revisó detenidamente la historia clínica del paciente y valoró con el equipo médico correspondiente los AAM detectados. Asimismo, efectuó un seguimiento del paciente con el fin de conocer la evolución clínica y el desenlace del AAM.

2. *Diagnósticos al alta.* Se revisaron todas las historias clínicas al alta de los pacientes que presentaban como diagnósticos secundarios códigos asociados a efectos adversos por medicamentos según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC) (códigos E870-E876, E930-E949, E980-E989 y 972.1). A través de la historia clínica se comprobó si los pacientes habían presentado un AAM y, en caso afirmativo, se cotejaron estos AAM con los detectados previamente mediante notificación voluntaria para comprobar si se encontraban ya registrados. En los pocos AAM detectados sólo por este procedimiento, se obtuvo la información sobre estos mediante la historia clínica y, en caso necesario, se contactó con los médicos que habían atendido al paciente para completarla.

En ambos casos se recogió la información siguiente de cada AAM: características demográficas del paciente (edad, sexo, peso), antecedentes personales (enfermedad subyacente, alergias, y otros), información sobre el medicamento o medicamentos sospechosos (vía de administración, pauta de dosificación, indicación, fecha de inicio del tratamiento y controles realizados, entre otros), medicamentos concomitan-

tes, manifestaciones clínicas del efecto adverso (inicio, sintomatología y pruebas diagnósticas realizadas), tratamiento requerido y desenlace.

Los medicamentos implicados se ordenaron según la clasificación utilizada en el catálogo del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Las manifestaciones clínicas de los AAM se codificaron y se agruparon por órganos y sistemas utilizando el Diccionario de Reacciones Adversas del programa internacional de la OMS.

Los AAM detectados fueron evaluados por dos investigadores (un médico y un farmacéutico clínico) para determinar la relación de causalidad entre el medicamento y el episodio, la gravedad y la evitabilidad. En caso de discrepancia, se recurrió a un tercer investigador (médico).

La relación de causalidad entre el medicamento sospechoso y el acontecimiento adverso se estableció aplicando el algoritmo de Karch-Lasagna modificado¹⁵. Se excluyó del estudio a los AAM categorizados como condicionales o improbables.

La gravedad de los acontecimientos adversos se clasificó en los grados siguientes: leve (efecto adverso banal que no afecta a la vida del paciente), moderada (motiva baja laboral, escolar o ingreso hospitalario), grave (amenaza la vida del paciente) y mortal¹⁵.

Como se ha mencionado anteriormente, los AAM se clasificaron en dos tipos, según sus posibilidades de prevención: prevenibles y no prevenibles. Para evaluar la evitabilidad se utilizó una adaptación del cuestionario de Schumock y Thorton^{1,16} (tabla 1). Cuando los AAM resultaron ser prevenibles, posteriormente se procedió a realizar un análisis de los errores de medicación asociados a ellos, utilizando la Taxonomía Española del Grupo Ruiz-Jarabo 2000¹⁷, con el fin de establecer los procesos de la cadena terapéutica donde se habían producido y categorizar los tipos de errores. Con frecuencia, los AAM prevenibles están causados por más de un error (que pueden haberse producido en este o en distintos procesos de la cadena terapéutica), y en estas ocasiones a cada caso de AAM se le adscribieron dos o más tipos de errores.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de la muestra calculando porcentajes y medias con sus IC del 95%, mediante el método de aproximación por la distribución normal, en el primer caso, y asumiendo el teorema central del límite, en el segundo. La relación entre las diferentes variables categóricas entre los casos de AAM prevenibles y no prevenibles se estudió mediante la prueba de la χ^2 y la relación de las variables categóricas con las variables continuas mediante la t de Student. Para evaluar la posible existencia de una relación entre la edad y la evitabilidad de los AAM, se calculó la prueba de la χ^2 de tendencia lineal. En todos los contrastes de hipótesis efectuados se asumió un error $\alpha = 0,05$. El análisis de los datos se efectuó con el programa SPSS 10.0.

Resultados

Un total de 2.643 pacientes ingresaron en las unidades médicas objeto de estudio durante el período de recogida de datos y se sospechó la existencia de AAM en 195 pacientes. De éstos, se excluyeron a 4 porque la relación de causalidad fue condicional, por lo que el estudio incluyó finalmente a 191 pacientes, lo que supone una incidencia de AAM del 7,2%, con un IC del 95% de 6,2-8,2. Por otra parte, el personal de enfermería notificó 65 casos de flebitis que no se incluyeron en el estudio por la dificultad que entrañaba en numerosas ocasiones discernir entre los fármacos implicados y evaluar la evitabilidad, y por considerar que podían distorsionar los resultados globales del estudio. Después de aplicar los criterios

TABLA 1

Crterios utilizados para clasificar los acontecimientos adversos causados por medicamentos (AAM) según su evitabilidad (adaptación del cuestionario de Schumock y Thorton^{1,16})

Un AAM se puede considerar potencialmente prevenible, cuando es posible contestar afirmativamente a una o más de las siguientes preguntas:
1. Considerando la situación clínica del paciente, ¿el medicamento implicado en el AAM es inapropiado?
2. Considerando la edad, el peso o la enfermedad subyacente del paciente, ¿la dosis, la vía o la frecuencia de administración son inapropiadas?
3. ¿La duración del tratamiento es inferior o superior a la establecida para la indicación que se trata?
4. ¿Se ha omitido la realización de los controles clínicos necesarios para el seguimiento del tratamiento?
5. ¿El paciente había presentado previamente una reacción alérgica o un efecto adverso similar con el medicamento o con otros con los que presente reactividad cruzada o que tengan el mismo mecanismo de acción?
6. ¿El AAM se produjo como consecuencia de algún tipo de interacción?
7. ¿Se determinaron concentraciones séricas del medicamento potencialmente tóxicas o valores anormales en otras pruebas de laboratorio utilizadas para controlar el tratamiento?
8. ¿Se ha prescindido del tratamiento preventivo necesario para evitar la aparición del efecto adverso, cumpliendo el paciente criterios para recibirlo?
9. ¿El AAM se produjo por un cumplimiento errático de la prescripción?
10. ¿El AAM se ha producido por un error en la administración del medicamento?
11. ¿El AAM deriva de una automedicación incorrecta?
12. ¿El AAM se ha producido por alguna otra circunstancia que pueda ser considerada un error?

de evitabilidad, se clasificaron 153 casos de AAM como no prevenibles, mientras que se consideraron 38 (19,9%) como potencialmente prevenibles. Por tanto, la incidencia de los AAM debidos a errores de medicación resultó ser del 1,4% (IC del 95%, 1,0-1,9).

La detección de los AAM se realizó en su mayor parte mediante notificación fomentada (95,3%, n = 182), mientras que se detectaron 9 casos mediante revisión de diagnósticos según códigos CIE-9-MC, y 8 fueron detectados por ambos métodos. La relación de causalidad fue probable en la mayoría de los casos (82,7%), definida en el 8,9% y posible en el 8,4%.

Las características de los pacientes que presentaron AAM potencialmente prevenibles y AAM no prevenibles se recogen en la tabla 2. La distribución por sexo fue similar y la edad media (DE) del total de la población de estudio fue de 71,7 (15) años (extremos 18-93). Los datos sugieren que hay una relación entre la edad y la evitabilidad de los AAM, de forma que a medida que aumenta la edad sería mayor la frecuencia de AAM prevenibles, pasando de un 11,9% en el grupo de 65 años o menos a un 23,5%, en pacientes de edad mayor o igual 75 años. Sin embargo, las diferencias observadas no llegaron a ser significativas (p = 0,291) y tampoco se observó tendencia lineal (p = 0,123), si bien la potencia resultante fue del 28%. También se observó que entre los AAM prevenibles había una mayor proporción de pacientes que recibían más de 4 medicamentos. Aunque la potencia que se obtuvo fue baja (56,2%), cabe destacar que las diferencias alcanzaron el nivel de significación (p = 0,046). La mediana del número de medicamentos prescritos a los pacientes en el momento de la detección del AAM fue de 6 y la media (DE) de 5,6 (2,3) fármacos (extremos 1-13).

Globalmente, los agentes antimicrobianos fueron el grupo terapéutico relacionado con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos (30,4%, n = 68); no obstante, una elevada proporción de estos casos (83,8%, n = 57) fueron considerados no prevenibles. Los subgrupos de antimicrobianos asociados con mayor frecuencia con acontecimientos adversos prevenibles fueron macrólidos, quinolonas y aminoglucósidos, mientras que entre los subgrupos asociados a los no prevenibles, además de macrólidos y quinolonas, destacaron las penicilinas más los inhibidores de las betalactamasas y los antituberculosos, que causaron diarreas por *Clostridium difficile*, así como erupciones cutáneas y otras reacciones de hipersensibilidad (tabla 3). Después de los antiinfecciosos (22,9%), los principales fármacos implicados en los acontecimientos adversos prevenibles fueron los diuréticos (18,8%)

TABLA 2

Características de los pacientes con AAM incluidos en el estudio

	AAM prevenibles (n = 38; 19,9%)	AAM no prevenibles (n = 153; 80,1%)	Total de pacientes con AAM (n = 191)	p
Sexo				0,858
Varones	18 (47,4)	70 (45,8)	88 (46,1)	
Mujeres	20 (52,6)	83 (54,2)	103 (53,9)	
Edad (años)				0,291
≤ 65	5 (13,2)	37 (24,2)	42 (22,0)	
66-74	10 (26,3)	41 (26,8)	51 (26,7)	
≥ 75	23 (60,5)	75 (49,0)	98 (51,3)	
N.º de medicamentos				0,046*
≤ 4	7 (18,4)	54 (35,3)	61 (31,9)	
> 4	31 (81,6)	99 (64,7)	130 (68,1)	

Valores expresados como n (%).

AAM: acontecimientos adversos causados por medicamentos.

*Diferencias estadísticamente significativas para un nivel de p = 0,05.

TABLA 3

Medicamentos implicados en los AAM detectados en el estudio en pacientes hospitalizados

Grupo/fármaco	AAM prevenibles (n = 38; 19,9%)	AAM no prevenibles (n = 153; 80,1%)	Total AAM (n = 191)
Antiinfecciosos	11 (22,9)	57 (32,4)	68 (30,4)
Macrólidos	4 (8,3)	6 (3,4)	10 (4,5)
Quinolonas	3 (6,3)	9 (5,1)	12 (5,4)
Aminoglucósidos	2 (4,2)	0	2 (0,9)
Glucopéptidos	1 (2,0)	2 (1,1)	3 (1,3)
Penicilinas + IB	0	23 (13,1)	23 (10,3)
Antituberculosos	0	6 (3,4)	6 (2,7)
Otros antiinfecciosos	1 (2,1)	11 (6,3)	12 (5,3)
Diuréticos	9 (18,8)	19 (10,8)	28 (12,5)
Digoxina	8 (16,7)	3 (1,7)	11 (4,9)
IECA	3 (6,2)	7 (4,0)	10 (4,5)
Benzodiazepinas	3 (6,2)	3 (1,7)	6 (2,7)
Insulina + ADO	3 (6,2)	3 (1,7)	6 (2,7)
Glucocorticoides sistémicos	2 (4,2)	29 (16,5)	31 (13,8)
ACO + heparina	2 (4,2)	5 (2,8)	7 (3,1)
AINE	2 (4,2)	1 (0,6)	3 (1,3)
Broncodilatadores inhalados	1 (2,0)	19 (10,8)	20 (8,9)
Otros*	4 (8,3)	30 (17,0)	34 (15,2)
Total	48	176	224

Resultados expresados en número (%) de medicamentos implicados. En algún AAM estuvo implicado más de un medicamento.

AAM: acontecimientos adversos causados por medicamentos; ACO: anticoagulantes orales; ADO: antidiabéticos orales; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IB: inhibidores de betalactamasas; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

*Otros grupos o fármacos implicados con frecuencia = 2% en los AAM prevenibles y ≤ 2,2% en el total de AAM.

y la digoxina (16,7%). Otros acontecimientos adversos prevenibles estuvieron asociados al uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (n = 3), benzodiazepinas (n = 3), antidiabéticos (n = 3), glucocorticoides (n = 2) y anticoagulantes (n = 2). Por otra parte, entre los fármacos que motivaron frecuentemente acontecimientos adversos

no prevenibles cabe señalar los corticoides sistémicos, los broncodilatadores inhalados y los diuréticos.

Los AAM prevenibles más frecuentes fueron de tipo metabólico (28,3%), mayoritariamente alteraciones electrolíticas causadas por diuréticos y/o IECA (tabla 4). Otras manifestaciones clínicas observadas fueron, por orden de frecuencia: alte-

TABLA 4

Sistemas/órganos afectados por los AAM detectados en el estudio

Sistema/órgano afectado	AAM prevenibles (n = 38; 19,9%)	AAM no prevenibles (n = 153; 80,1%)	Total AAM (n = 191)
Metabolismo	15 (28,3)	32 (19,8)	47 (21,9)
Digestivo	12 (22,6)	31 (19,1)	43 (20,0)
Cardiovascular	10 (18,9)	7 (4,3)	17 (7,9)
Hematología	5 (9,4)	3 (1,9)	8 (3,7)
SNC	4 (7,5)	18 (11,1)	22 (10,2)
Urinario	3 (5,7)	5 (3,1)	8 (3,7)
Respiratorio	2 (3,8)	9 (5,6)	11 (5,1)
Piel y anejos	0	16 (9,9)	16 (7,4)
Resistencia	0	11 (6,8)	11 (5,1)
Hepático	0	6 (3,7)	6 (2,8)
Otros	2 (3,8)	24 (14,8)	26 (12,1)
Total	53	162	215

Resultados expresados en número (%) de órganos o sistemas afectados. Algunos casos de AAM afectaron a más de un órgano o sistema.

Resto de órganos o sistemas afectados con frecuencia ≤ 1,9% respecto a los AAM prevenibles y ≤ 2,3% respecto al total de AAM. AAM: acontecimientos adversos causados por medicamentos; SNC: sistema nervioso central.

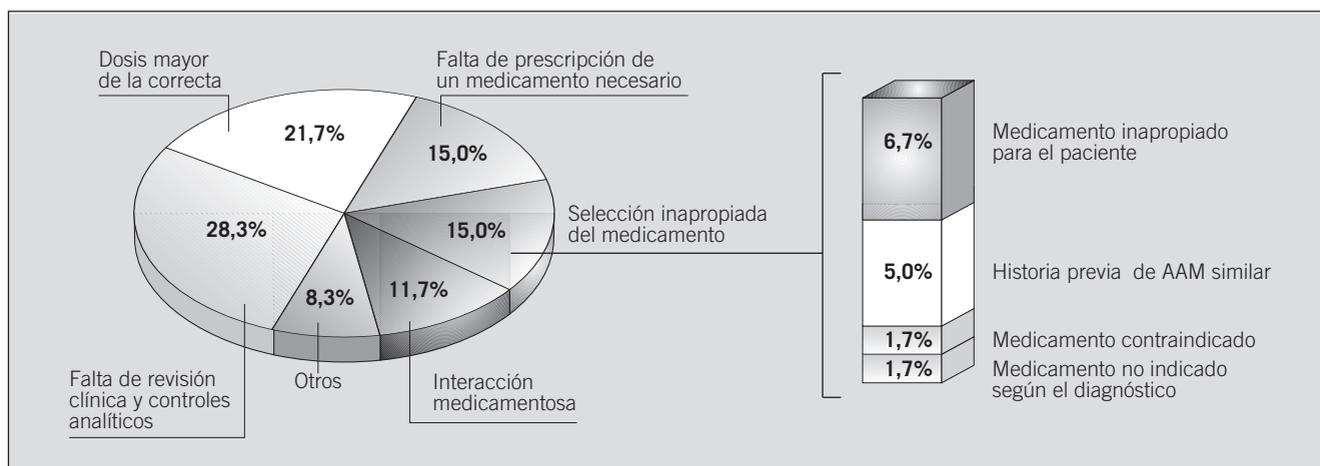


Fig. 1. Principales tipos de errores asociados a los acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) prevenibles.

raciones del aparato digestivo (22,6%) y cardiovasculares (17,0%), fundamentalmente por sobredosificación de digoxina, así como alteraciones hematológicas (9,4%) y del sistema nervioso central (SNC) (7,5%). Por otro lado, los AAM no prevenibles más frecuentes fueron también los de tipo metabólico (19,8%) y digestivo (19,1%), seguidos por alteraciones del SNC (11,1%) y reacciones dermatológicas (9,9%).

Con respecto a la gravedad, se observó una mayor proporción de AAM moderados y graves cuando éstos eran prevenibles y una mayor proporción de efectos leves cuando eran no prevenibles. Así, un 18,4% de los AAM prevenibles fueron graves o potencialmente mortales, frente a un 3,3% de los AAM no prevenibles, mientras que la proporción se invirtió (21,1% frente a 73,9%) en la categoría de gravedad leve (tabla 5).

Se identificó un total de 60 tipos de errores asociados con la aparición de los 38 AAM prevenibles. Estos errores se habían originado en los procesos de prescripción (70,0%, n = 42) y de seguimiento del tratamiento farmacológico (28,3%, n = 17). Sólo se detectó un error originado en la administración. La figura 1 recoge los principales tipos de errores identificados por orden de frecuencia. Los errores de prescripción más frecuentes fueron la prescripción de medicamentos en dosis más altas que las recomendadas (21,7%, n = 13), la selección inapropiada del medicamento (15,0%, n = 9) y la falta de prescripción de un medicamento necesario para tratar la enfermedad de base o para prevenir el efecto adverso (15,0%, n = 9). Los errores de seguimiento consistieron en un control analítico inadecuado del tratamiento o en una respuesta retrasada a los síntomas clínicos o a los datos de laboratorio sugerentes de toxicidad, y afectaron principalmente a los diuréticos y a la digoxina. La tabla 6 recoge una con-

TABLA 5

Distribución de los AAM detectados según su gravedad

Gravedad	AAM prevenibles (n = 38; 19,9%)	AAM no prevenibles (n = 153; 80,1%)	Total AAM (n = 191)	p
Leve	8 (21,1%)	113 (73,9%)	121 (63,3%)	< 0,01
Moderada	23 (60,5%)	35 (22,9%)	58 (30,4%)	
Grave	7 (18,4%)	5 (3,3%)	12 (6,3%)	

Resultados expresados como n (%).
AAM: acontecimientos adversos causados por medicamentos.

cisa descripción de los AAM prevenibles y de los problemas identificados en cada caso, en función del fármaco que motivó el efecto adverso.

Discusión

La morbilidad atribuida al uso de los medicamentos en pacientes hospitalizados es elevada. Lazarou et al¹⁸, en un polémico metaanálisis de 18 estudios prospectivos realizados antes de 1996, estimaron que la incidencia de AAM en pacientes hospitalizados era del 10,9%. Los resultados de nuestro estudio muestran que al menos un 7,2% de los pacientes presenta AAM durante su ingreso hospitalario, lo que indica que en nuestro medio los AAM son una causa importante de morbilidad. Es difícil hacer comparaciones, ya que las frecuencias referidas, tanto en los estudios incluidos en el metaanálisis de Lazarou et al¹⁸, como en otros estudios posteriores en pacientes adultos hospitalizados, oscilan ampliamente (0,86-27,7%)^{14,19-22} debido a que están muy condicionadas por varios factores, principalmente el método de detección empleado, el tipo de incidente adverso recogido y las características de la población estudiada. No obstante, la incidencia registrada en nuestro estudio es comparable a la obtenida por Bates et al⁴ en el ADE Prevention Study, que es el estudio de referencia sobre AAM en pacientes hospitalizados, en el que a lo largo de un período de 6 meses se registró un total

de 247 AAM (6,5%) en 4.031 pacientes ingresados, probablemente porque tanto el tipo de incidente recogido como la metodología empleada han sido similares.

De los 191 AAM, el 95,3% se detectó mediante notificación fomentada y sólo el 8,9%, a través de los diagnósticos al alta según los códigos CIE-9-MC. Ello indica un bajo rendimiento de este último método para detectar los AAM en pacientes hospitalizados y pone de manifiesto la posible falta de sensibilización de los clínicos para consignar la iatrogenia por medicamentos en la historia clínica. En nuestra experiencia, el rendimiento del método basado en los diagnósticos al alta es superior cuando se utiliza para detectar los AAM que motivan el ingreso hospitalario⁹, probablemente porque, si el clínico al ingreso considera que éste se debe a iatrogenia por medicamentos, lo consigna como diagnóstico principal inicial y es más fácilmente reconocido por los codificadores.

Como ya se ha mencionado, diversos estudios realizados en los últimos años, fundamentalmente en el ámbito hospitalario, se han centrado en identificar los AAM prevenibles, esto es, los asociados a errores de medicación^{4,14,19,22,23}. En el ADE Prevention Study⁴, un 28% del total de los AAM registrados fueron prevenibles y la incidencia global de AAM prevenibles en pacientes hospitalizados fue del 1,7%. En otros estudios realizados en adultos se ha estimado una proporción de AAM preve-

TABLA 6

Breve descripción de los AAM prevenibles (n = 38) detectados en el estudio*

Fármaco/AAM		Casos
Digoxina/ Alteraciones del ritmo	Intoxicación digitálica por interacción con claritromicina y falta de seguimiento y monitorización de las concentraciones séricas de digoxina	4
	Intoxicación digitálica en pacientes con IR, por falta de ajuste de la dosis según la función renal y falta de control de las concentraciones séricas	3
	Intoxicación por administración de dosis altas en paciente con episodio previo similar	1
Diuréticos del asa/ Hipopotasemia, Hiponatremia	Alteraciones electrolíticas por falta de realización de controles analíticos y/o falta de aporte de potasio. Un caso agravado por administración de cloxacilina y otro, por diarrea asociada a ofloxacino	7
Antagonistas de la aldosterona/ Hipertensión	Hipertensión por administración de suplementos de potasio en paciente tratado con diurético ahorrador de potasio	1
	Hipertensión en paciente con IR previa y diurético ahorrador de potasio al que se le prescribió un IECA	1
Aminoglucósidos/ IR aguda	IR tras administración de gentamicina y amikacina en dosis elevadas por falta de ajuste de la dosis a la función renal en pacientes función renal deteriorada. Uno de los pacientes estaba también tratado con vancomicina	2
Quinolonas/ Convulsiones	Crisis convulsivas en pacientes que recibieron quinolonas, a pesar de presentar patología predisponente	2
IECA/ HTA Fallo renal agudo	Crisis hipertensiva por interrupción de tratamiento antihipertensivo por omisión al ingreso hospitalario	1
	Fallo renal agudo en paciente con IR al que se prescribió un IECA a dosis altas para tratamiento de la HTA en lugar de otro fármaco alternativo	1
Benzodiazepinas/ Insuficiencia respiratoria Estupor	Pacientes con reagudización de insuficiencia respiratoria que se agravó tras recibir benzodiazepinas a dosis elevadas	2
	Paciente que recibió benzodiazepinas a dosis altas al no considerar su patología subyacente (apnea del sueño e insuficiencia respiratoria)	1
Antidiabéticos orales/ Hipoglucemia	Hipoglucemia en paciente en tratamiento con ADO que tras gastroenteritis aguda permaneció en dieta absoluta manteniéndose el mismo tratamiento antidiabético	1
	Hipoglucemia en paciente que inició tratamiento con corticoides y se le administró un ADO por haber presentado previamente episodios ocasionales de hiperglucemia	1
Insulina/ Hipopotasemia	Paciente con hipopotasemia que se agravó tras recibir insulina sin aporte de potasio	1
Anticoagulantes orales/ Epistaxis	Sobredosificación por ACO por falta de controles de INR	1
Heparina/ Hemotórax	Falta de supresión de tratamiento anticoagulante previo a la realización de biopsia pleural	1
AINE/ HDA	Hemorragia digestiva alta en pacientes en tratamiento con piroxicam + corticoide o con indometacina, que no recibieron profilaxis para gastropatía estando indicada	2
Anticolinérgicos inhalados/ Retención urinaria	Paciente con hipertrofia prostática que recibe anticolinérgicos a dosis altas para patología no indicada	1
Glucocorticoides/ DM	Agravamiento de DM en paciente tratado con glucocorticoides que no se le ajustó el tratamiento antidiabético por falta de realización de controles de glucemia	1
Lactulosa/ Diarrea	Mantenimiento de laxante en paciente que desarrolló diarrea como consecuencia de éste	1
Haloperidol/ Coreoatetosis	Prescripción de haloperidol en paciente con historia previa de este efecto adverso tras el mismo tratamiento	1
Metotrexato/ Aplasia medular	Aplasia medular en paciente en tratamiento con metotrexato semanal al que se le administró por error cada día la dosis indicada para la semana	1
		38

AAM: acontecimientos adversos causados por medicamentos; ACO: anticoagulantes orales; ACV: accidente cerebrovascular; ADO: antidiabéticos orales; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DM: diabetes mellitus; HDA: hemorragia digestiva alta; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; INR: International Normalized Ratio; IR: insuficiencia renal.

* Los fármacos se describen según el fármaco principal causante del acontecimiento adverso. En algunos casos en que estuvo asociado más de un fármaco al acontecimiento adverso, no se repite la descripción.

nibles, respecto al total de AAM, que oscila entre el 15 y el 25%^{14,19,22,23} y una incidencia global de AAM prevenibles del 0,35 al 1,6%^{14,22,23}. En nuestro estudio, un 19,9% (n = 38) de los AAM resultaron ser prevenibles, lo que referido a la población analizada supone una incidencia global de AAM prevenibles del 1,4%. Ello indica que la magnitud de este problema es comparable a la de nuestro entorno. Es importante destacar que, en general, la proporción de acontecimientos prevenibles respecto al total de AAM es inferior en los estudios efectuados en pacientes hospitalizados que en los estudios sobre AAM que motivan la atención en urgencias o el ingreso hospitalario¹⁴. En estudios llevados

a cabo por nuestro grupo de trabajo con una metodología similar, se ha encontrado que el 43,3% de los AAM detectados en un servicio de urgencias⁸ y el 70,6% de los AAM que motivaron el ingreso hospitalario⁹ eran potencialmente prevenibles, datos que coinciden con los obtenidos en estudios de otros países. Así, en una revisión sistemática sobre ingresos hospitalarios causados por medicamentos, la proporción de AAM prevenibles presentó una mediana similar, del 59% (intervalo intercuartílico, 47,0-66,8%)²⁴, y en 2 estudios más recientes publicados en el Reino Unido sobre el mismo tipo de incidentes, la proporción de AAM prevenibles fue del 67%²⁵ y del 80%²⁶, respectivamente.

Aunque el porcentaje de AAM prevenibles observado en este estudio pueda parecer bajo, dado el número de hospitalizaciones que se producen en España, la repercusión sanitaria de este problema es realmente muy importante. Así, si simplemente extrapolamos los resultados obtenidos en nuestro estudio al número de altas en los hospitales españoles en el año 2002²⁷, cabría prever que aproximadamente 323.123 pacientes que ingresan cada año presentarían AAM, de los que 64.624 serían potencialmente prevenibles (causados por errores de medicación), y, de estos últimos, 11.955 serían graves o potencialmente mortales. Estas cifras, a pesar de las limitaciones que ob-

viamente tiene esta extrapolación, pueden dar una idea de la gran trascendencia sanitaria que representan los AAM prevenibles y de la necesidad de desarrollar programas de prevención de errores de medicación en el ámbito hospitalario. Este problema tiene aún, si cabe, mayor importancia si se considera, además, la tendencia observada en el estudio entre la gravedad y la evitabilidad. En este sentido, un 58,3% de los AAM graves y un 40% de los moderados fueron prevenibles, mientras que tan sólo un 6,6% de los AAM leves fueron prevenibles. Esta tendencia concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios sobre AAM en pacientes hospitalizados⁴ o en otros emplazamientos^{8,13,28}.

Los errores de prescripción supusieron el 70% de los errores detectados en el estudio, cifra similar a la referida por Senst et al¹⁴ (71%) y superior a la indicada por Bates et al⁴ (56%). Le siguieron los errores de seguimiento (28,3%), mientras que sólo se identificó un AAM debido a un error en la administración. Entre los errores de prescripción destacaron la prescripción de dosis altas para el paciente, especialmente en pacientes geriátricos, la selección inapropiada del medicamento y la falta de prescripción de un medicamento necesario para el paciente, errores que han sido también subrayados por otros autores^{4,19,29}. De hecho, en un metaanálisis efectuado por Kanjanarat et al³⁰, los tipos de errores más frecuentes asociados a los AAM prevenibles fueron también la prescripción de un medicamento inapropiado o de una dosis incorrecta y la falta de seguimiento de los tratamientos.

Este estudio tiene varias limitaciones. Primero, se ha efectuado en varias unidades médicas de un hospital, lo cual, y más considerando la gran variabilidad de la práctica asistencial, limita la generalización de los resultados obtenidos a otros hospitales y, por supuesto, a otros ámbitos asistenciales. No obstante, los resultados son coherentes con los obtenidos en otros estudios, lo que indica que los principales problemas identificados son generalizables. Segundo, indudablemente algunos AAM no se han detectado, debido a que ningún método de detección permite captar todos los AAM. Otro aspecto, inherente a este tipo de estudios, es la debilidad potencial en la evaluación de la evitabilidad de los AAM, ya que depende en gran medida del juicio clínico. Para soslayar este problema se establecieron unos criterios explícitos y todos los casos se evaluaron de forma independiente por dos investigadores entrenados, y se obtuvo un alto grado de concordancia. Por último, hay que destacar que no se pudieron llegar a analizar con rigurosidad en todos los casos las causas de los

errores detectados, por lo que se optó por no incluir este apartado en el estudio, aspecto que sería deseable en un análisis de errores de medicación.

La principal aportación de nuestro estudio es proporcionar información sobre la incidencia de los errores de medicación y de los AAM prevenibles en pacientes hospitalizados en España, por supuesto con las limitaciones mencionadas. Con ello, pretendemos contribuir al conocimiento y concienciar de la importancia de un problema poco estudiado en nuestro medio y, posiblemente por ello, infravalorado. Precisamente, la OMS acaba de lanzar un proyecto denominado «Alianza mundial para seguridad de los pacientes» y uno de los seis puntos incluidos en él es fomentar la investigación en la seguridad clínica⁶. Este proyecto destaca la necesidad de disponer de estudios epidemiológicos sobre la incidencia y los tipos de errores en los distintos ámbitos asistenciales en los diferentes países, ya que, como señala, «aunque siempre se puede decir que se dispone ya de algunas publicaciones de referencia y que no hay necesidad de realizar más estudios, la realidad es que la ejecución de estos estudios en un país o en una institución sanitaria ha supuesto el compromiso y la responsabilidad de actuar en la mejora de la seguridad clínica. Aunque las autoridades sanitarias o los profesionales puedan estar dentro de una “posición cómoda” si los estudios se han realizado en otros emplazamientos, no pueden hacer lo mismo si un estudio válido muestra que su sistema sanitario tiene los mismos problemas de seguridad».

La información obtenida en el estudio señala que es necesario actuar para mejorar la seguridad de la utilización de los medicamentos en el ámbito hospitalario español. Esta mejora sólo puede llevarse a la práctica si los profesionales sanitarios y todos los implicados en la cadena terapéutica del medicamento se concientizan del problema y abordan de forma multidisciplinaria un cambio global en el sistema de utilización de los medicamentos, incorporando prácticas de reducción de errores en todos y cada uno de sus procesos³¹. Estas prácticas consisten principalmente en la creación de una cultura de seguridad en las organizaciones, en la incorporación de las tecnologías de la información, en la mejora de la organización y de los procesos, considerando los principios de los factores humanos, como por ejemplo la simplificación y la normalización de los procedimientos, y en la formación de los profesionales.

Considerando los tipos de errores detectados en este estudio, en términos de mejora de la prescripción sería aconsejable implantar un programa de prescripción electrónica con sistemas expertos de

ayuda a la prescripción. Estos programas han demostrado reducir hasta en un 81% los errores de medicación³² y son efectivos fundamentalmente para disminuir los relacionados con la prescripción de dosis o intervalos posológicos incorrectos, interacciones medicamentosas y alergias^{32,33}, así como para ajustar la dosificación y reducir los AAM en pacientes con insuficiencia renal³⁴. Algunas aplicaciones también ofrecen la posibilidad de facilitar el seguimiento de los tratamientos a través de avisos que recuerden al prescriptor cuándo debe realizar las pruebas analíticas³⁵, por ejemplo, cuando se prescriben anticoagulantes, insulina, antiepilépticos, digoxina o IECA.

Cabe señalar que estos sistemas expertos de ayuda a la toma de decisiones pueden implementarse en las redes informáticas del hospital, aunque no se disponga de prescripción electrónica. El grupo de Classen y Evans, pionero en el desarrollo de estos sistemas, consiguió reducir en un 70% los acontecimientos adversos asociados al uso de agentes antimicrobianos en el hospital LDS de Salt Lake City, EE.UU., con una aplicación dirigida a mejorar el uso de estos agentes antimicrobianos³⁶, precisamente el grupo de fármacos implicado en un mayor porcentaje de AAM prevenibles en nuestro estudio.

Otra de las posibilidades que ofrecen las nuevas tecnologías de la información son los sistemas automatizados de detección y alerta de los AAM^{12,37,38}. Estos sistemas se pueden utilizar para detectar precozmente los AAM y evitar una toxicidad mayor (p. ej., la detección de convulsiones en un paciente en tratamiento con imipenem o quinolonas) y también para prevenir los AAM (p. ej., la detección de concentraciones altas de potasio en un paciente que está recibiendo un diurético ahorrador de potasio, IECA o suplementos de potasio).

El seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes es una práctica de mejora de la seguridad menos tecnológica, pero muy eficaz³⁹. Hay estudios que evidencian una reducción de los AAM prevenibles del 66% en una unidad de cuidados intensivos⁴⁰ y del 78% en una unidad de medicina interna⁴¹, en pacientes hospitalizados, especialmente de los causados por errores de prescripción, y en España forma parte de las recomendaciones del Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud⁴².

Finalmente, hay que señalar que si bien las nuevas tecnologías de la información y otras medidas de prevención ofrecen muchas posibilidades de mejorar la seguridad, el paso obvio y fundamental es llevarlas a la práctica asistencial¹³. Para ello es necesario que los gestores sanitarios asuman su liderazgo en la resolución de este problema y consideren que la segu-

ridad de los pacientes es un objetivo prioritario, y que los profesionales sanitarios perciban la frecuencia y la gravedad de los errores que suceden en su propio ámbito de trabajo, ya que si no difícilmente podrán comprender la necesidad de tomar medidas para prevenirlos⁴³. Sin embargo, hay evidencias suficientes para que se reconozcan los importantes fallos que subyacen en los sistemas de utilización de medicamentos actuales y se establezcan prácticas efectivas para mejorarlos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp*. 2000;24:258-66.
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editores. *To err is human: building a safer health system*. Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. Washington (DC): National Academy Press; 1999.
- Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. *Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century*. Washington (DC): National Academy Press; 2001.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. *JAMA*. 1995;274:29-34.
- Aranaz JM, Aibar C, Gea MT, León MT. Efectos adversos en la asistencia hospitalaria. Una revisión crítica. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:21-5.
- World Health Organization. *World Alliance for Patient Safety*. Forward Programme 2005. (Accedido 2 Enero 2005) Disponible en: www.who.int/patientsafety
- Council of Europe and WHO Regional Office for Europe. *Consensus document. Expert Meeting on Medication Safety*, The Hague, 22 November 2002. (Accedido 2 Ene 2005) Disponible en: www.coe.int/T/E/Social_Cohesion/soc-sp/Proceedings_Medications%20Safety_Nov02.pdf
- Otero López MJ, Bajo A, Maderuelo Fernández JA, Domínguez-Gil Hurlé A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. *Rev Clin Esp*. 1999;199:796-805.
- Alonso Hernández P. Acontecimientos adversos por medicamentos como causa de ingreso hospitalario: incidencia, evitabilidad y coste. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca; 2002.
- Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)*; 2002;118:205-10.
- Leape LL, Kabacnel A, Berwick DM, Roessner J. *Breakthrough Series Guide: Reducing adverse drug events*. Boston: Institute for Healthcare Improvement; 1998.
- Committee on Data Standards for Patient Safety. Institute of Medicine. *Patient Safety. Achieving a new standard for care*. Washington (DC): National Academy Press; 2004.
- Gurtwiz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003; 289:1107-16.
- Senst BL, Achusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, et al. Practical approach to determine costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health-Syst Pharm*. 2001;58:1126-32.
- Centros Autónomos de Farmacovigilancia. *Manual de Codificación*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1994.
- Schumock GT, Thornton JP. Focusing on preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm*. 1992;27:538.
- Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez Encinas M, en representación del Grupo de Trabajo Ruiz-Jarabo 2000. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. *Farmacia Hosp*. 2003;27:137-49.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
- Seeger JD, Kong SX, Schumock GT. Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalized patients. *Pharmacotherapy*. 1998;18:1284-9.
- Suh DC, Wooddall BS, Shin SK, Hermes-De Santis ER. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother*. 2000;34:1373-9.
- Van den Bemt PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, Van der Pol WS, et al. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci*. 2000;22:62-6.
- Baune B, Kessler V, Patris S, Descamps V, Casalino E, Quenon JL, et al. *Introgénie médicamenteuse à l'hôpital*. Enquête un jour donné. *Presse Med*. 2003;32:683-8.
- Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med*. 1995;10:199-205.
- Alonso Hernández P, Otero López MJ, Maderuelo Fernández JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farmacia Hosp*. 2002;26:77-89.
- Howard RL, Avey AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admission unit: observational study. *Qual Saf Health Care*. 2003;12:280-5.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as a cause of admissions to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*. 2004; 329:15-9.
- Instituto Nacional de Estadística. *Encuesta de Morbilidad Hospitalaria 2002*. Notas de Prensa. (Accedido 2 Enero 2005) Disponible en: www.ine.es/prensa/np352.pdf
- Gholami K, Shalviri G. Factors associated with preventability, predictability and severity of adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*. 1999;33:236-40.
- Lesar TS, Lomaestro BM, Pohl H. Medication-prescribing errors in a teaching hospital. A 9-year experience. *Arch Intern Med*. 1997;157:1569-76.
- Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: A literature review. *Am J Health-Syst Pharm*. 2003;60:1750-9.
- Otero López MJ. Nuevas iniciativas para mejorar la seguridad de la utilización de los medicamentos en los hospitales. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:323-39.
- Bates DW, Teich JM, Lee J, Seger D, Kuperman GJ, Ma'Luff N, et al. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Assoc*. 1999;281:213-21.
- Teich JM, Marchia PR, Schmitz JL, Kuperman GJ, Spurr CD, Bates DW. Effects of computerized physician order entry on prescribing practices. *Arch Intern Med*. 2000;160:2741-7.
- Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, Horsky J, Seger DL, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA*. 2001;286:2839-44.
- Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision supports systems on medication safety. A systematic review. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1409-16.
- Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF Jr, et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med*. 1998; 338:232-8.
- Gandhi TK, Bates DW. Computer adverse drug event (ADE) detection and alerts. En: *Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, July 2001. AHRQ publication n.º 01-E058.
- Silverman JB, Stapinski CD, Huber C, Ghandi TK, Churchill WW. Computer-based system for preventing adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:1599-603.
- Baena Parejo MI, Faus Dáder MJ, Marín Iglesias R, Zarzuelo Zurita A, Jiménez Martín J, Martínez Olmos J. Problemas de salud relacionados con los medicamentos en un servicio de urgencias hospitalario. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:250-5.
- Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacists participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999; 282:267-70.
- Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med*. 2003; 163:2014-8.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. «Por un uso racional del medicamento». Plan estratégico de política farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud Español. Madrid, 23 de noviembre de 2004.
- Berwick DM. Errors today and errors tomorrow. *N Engl J Med*. 2003;348:25:2570-2.