

Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias

M. J. Otero López*, A. Bajo Bajo**, J. A. Maderuelo Fernández*** y A. Domínguez-Gil Hurlé*
 Servicios de *Farmacia y **Urgencias y ***Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Salamanca.

Objetivo. Determinar la incidencia y evaluar la evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos (AAM) que ocasionan las consultas a un Servicio de Urgencias y subsecuentes ingresos hospitalarios.

Métodos. Estudio observacional realizado durante 6 meses (15 de octubre de 1995 a 15 de abril de 1996) en un Servicio de Urgencias de un hospital universitario. Las variables que influyen en la evitabilidad se identificaron mediante un análisis de regresión logística múltiple.

Resultados. De 33.975 pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias, se detectaron AAM en 766 (2,25%), de los que 178 precisaron ingreso. Un total de 332 casos (43,3%) se clasificaron como prevenibles y fueron en un 37,1% leves, en un 32,5% moderados, en un 27,4% graves y en un 3% mortales. El análisis de regresión logística mostró que la evitabilidad estaba relacionada con medicamentos de margen terapéutico estrecho (MTE) (*odds ratio* [OR]: 10,12; intervalo de confianza [IC] 95%: 5,36-19,07), AAM tipo A (OR: 4,65; IC95%: 2,79-7,78), edad ≥ 65 años (OR: 3,04; IC95%: 1,32-3,65). En los pacientes que ingresaron, los anticoagulantes orales, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), digoxina, diuréticos e insulina causaron acontecimientos adversos considerados prevenibles en más de un 50% de los casos. Una falta de seguimiento del tratamiento (22,5%), dosis elevadas en medicamentos con MTE (22,3%), falta de tratamiento preventivo (14,3%), dosis excesiva en función de las características del paciente (13,4%) y automedicación inapropiada (10%) fueron los tipos de errores asociados con mayor frecuencia a la aparición de los AAM prevenibles.

Conclusiones. La incidencia de AAM prevenibles (errores de medicación) es alta y su gravedad es superior a la de los AAM inevitables. Es preciso desarrollar medidas dirigidas a evitar los errores de prescripción y la falta de seguimiento de los tratamientos que son los factores identificados como responsables de la aparición de los AAM prevenibles.

PALABRAS CLAVE: terapia farmacológica-efectos adversos, errores de medicación, incidencia, evitabilidad, acontecimientos adversos, patología yatrogénica-epidemiología.

Preventable adverse drug events in a hospital Emergency Department

Objective. To determine the incidence and evaluate the preventability of adverse drug events (ADE) associated with visits to the Emergency Department at our hospital and subsequent hospital admissions.

Methods. A six-month observational study was conducted at an Emergency Department in a University Teaching Hospital (October 15th, 1995, to April 15th, 1996). The parameters influencing the preventability were identified by means of a multivariate logistic regression analysis.

Results. A total of 776 ADEs (2.25%) were detected out of a total of 33,975 patients attended at the Emergency Department; 178 patients were admitted. A total of 332 cases (43.3%) were classified as preventable and were graded as mild (37.1%), moderate (32.5%), severe (27.4%), and fatal (3%). The logistic regression analysis showed that preventability was related to drugs with a narrow therapeutic index (NTI) (OR: 10.12; 95%CI: 5.36-19.07), type A ADE (OR: 4.65; 95%CI: 2.79-7.78), age ≥ 65 years (OR: 3.04; 95%CI: 2.13-4.34) and self-administered medication (OR: 2.2; 95%CI: 1.32-3.65). Among admitted patients, oral anticoagulants, NSAIDs, digoxin, diuretics, and insulin caused adverse events which were considered as preventable in more than 50% of cases. The errors most frequently associated with preventable ADEs included inappropriate therapy monitoring (22.5%), increased doses with NTI drugs (22.3%), absence of preventive therapy (14.3%), excessive dose according to patient's characteristics (13.4%), and inappropriate self-administered medication (10%).

Conclusions. The incidence of preventable ADEs (medication errors) is high and its severity is higher than that of non-preventable ADEs. A prompt development and implementation of measures leading to avoiding prescription errors and inappropriate treatment monitoring, the factors identified as responsible for preventable ADEs, is clearly warranted.

KEY WORDS: Drug therapy/adverse effects, medication errors, incidence, preventability, adverse drug events, iatrogenic disease/epidemiology.

(Rev Clin Esp 1999; 199:796-805)

Correspondencia: M. J. Otero.
 Servicio de Farmacia.
 Hospital Universitario de Salamanca.
 Paseo de San Vicente, 58-182.
 37007 Salamanca.
 e-mail: mjotero@gugu.usal.es

Aceptado para su publicación el 17 de junio de 1999.

Introducción

La morbilidad e incluso la mortalidad derivadas del uso clínico de los medicamentos son elevadas. Se ha estimado que los efectos adversos provocados por

medicamentos motivan entre el 0,86% y el 3,9% de las visitas a los Servicios de Urgencias^{1,7} y causan, como mediana, un 4,9%⁸ o un 5,8%⁹ de los ingresos hospitalarios a servicios médicos. Asimismo, un metaanálisis publicado recientemente ha calculado que la patología yatrogénica por medicamentos es responsable del 0,32% de la mortalidad en pacientes hospitalizados, cifrando en 106.000 las muertes producidas en el año 1994 en EE.UU. por esta causa, lo que sitúa a esta patología entre una de las primeras seis causas de muerte en ese país¹⁰.

En estos últimos años algunos estudios han revelado que un porcentaje importante de estos efectos nocivos se debe a fallos o errores que se producen durante el proceso de utilización de los medicamentos. Ello implica que si hubiera sido posible actuar sobre dicho proceso e interceptar el error antes de que ocurriera, estos efectos podrían haberse evitado. Los efectos adversos potencialmente prevenibles suponen entre el 19% y el 66% del total de los efectos nocivos detectados en algunos estudios^{5,11-15}.

Por ello, en la actualidad se considera que es preciso realizar estudios que aborden de forma global el análisis de los acontecimientos adversos por medicamentos (AAM)^{16,17}, término más amplio que el de reacciones adversas a medicamentos (RAM), que incluye tanto las RAM, en su acepción más tradicional según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁸ o de Karch-Lasagna¹⁹, como aquellos efectos no deseados que se producen como consecuencia de errores de medicación (EM). Mientras que las RAM se producen cuando los medicamentos se utilizan de forma apropiada y son con frecuencia difícilmente prevenibles, los EM son la expresión de errores que se producen en el proceso de utilización de los medicamentos y constituyen el área sobre la que es posible planificar con más facilidad estrategias dirigidas a su prevención.

Los Servicios de Urgencias hospitalarios han constituido el ámbito seleccionado en nuestro país para la realización de estudios o programas de detección de reacciones adversas^{1-3,7,20}, ya que por su situación dentro del sistema sanitario permiten recoger un número elevado de casos y éstos reflejan la problemática derivada del uso de los medicamentos que se genera tanto en la atención primaria como en la especializada, incluyendo los problemas relacionados con la automedicación. No obstante, estos estudios no han abordado la detección de los acontecimientos adversos prevenibles, ni el análisis de los factores asociados a los mismos. Cabe mencionar, sin embargo, que De Abajo et al² estimaron que un 32% de las reacciones adversas que motivaron la atención en un Servicio de Urgencias podrían haberse evitado, si bien esta valoración sólo pudo realizarse en el 51,4% de los casos recogidos en su serie.

En el presente estudio se ha abordado la detección y evaluación de los AAM que generan atención en un Servicio de Urgencias hospitalario, con los objetivos de: a) determinar la incidencia de los AAM que ocasionan las consultas a dicho Servicio y subsecuentes ingresos hospitalarios, y b) caracterizar los AAM pre-

venibles, identificando las variables relacionadas con su evitabilidad, los grupos de medicamentos implicados y los tipos de errores asociados a su aparición.

Material y métodos

Recogida de datos

El estudio, de tipo observacional, se llevó a cabo durante un período de 6 meses (15 de octubre de 1995 a 15 de abril de 1996) en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Salamanca (Unidad Clínica), cuya área de cobertura comprende toda la población de la provincia de Salamanca (356.752 habitantes). Se incluyeron en el mismo los pacientes cuya atención en Urgencias había sido motivada por un AAM, definido como «cualquier efecto indeseable asociado con el uso clínico de los medicamentos»¹⁶.

La detección de los AAM se realizó a través de:

1) *Notificación voluntaria*. Para ello se elaboró un impreso de notificación de los posibles AAM, que se cumplimentaba por los médicos del Servicio de Urgencias ante cualquier caso de sospecha de AAM. Este impreso de notificación se analizaba en las 24 h siguientes junto con la historia clínica del paciente. Se realizó un estudio piloto de 15 días (del 1 al 15 de octubre de 1995) durante el cual los médicos del Servicio de Urgencias fueron entrenados para reconocer la patología yatrogénica y motivados para cumplimentar correctamente el impreso de notificación. Los casos recogidos se discutieron individualmente con los notificadores con el fin de subsanar posibles defectos en la cumplimentación del impreso.

2) *Revisión sistemática de las historias clínicas de Urgencias*. Diariamente, antes de pasadas 24 h de la asistencia en Urgencias del paciente, se revisaron las historias clínicas de Urgencias y el listado informático de los ingresos desde dicho servicio, y se seleccionaron aquellos casos correspondientes a diagnósticos alertantes, es decir, susceptibles de estar producidos por medicamentos²⁰. Las historias clínicas seleccionadas fueron analizadas posteriormente para comprobar las que se correspondían realmente con un AAM.

En ambos casos se recogió la siguiente información de cada AAM: características demográficas del paciente (sexo, edad, peso y hábitos tóxicos), manifestaciones clínicas del efecto adverso (inicio, sintomatología, pruebas diagnósticas realizadas, tratamiento requerido, desenlace, etc.), información sobre el medicamento sospechoso (nombre comercial, vía de administración, pauta de dosificación, fecha de inicio del tratamiento, información sobre si se procedió a la retirada del medicamento y si hubo una exposición anterior al mismo, etc.), medicamentos concomitantes, información sobre la prescripción (prescriptor, motivo de la prescripción y si se habían realizado controles clínicos o analíticos del tratamiento) y otros datos de la historia clínica que se consideraron de interés (patología subyacente, antecedentes de alergias, etc.). Asimismo se efectuó un seguimiento de los pacientes que precisaron ingresar con el fin de conocer su evolución clínica y registrar los datos relativos a estancia, procedimientos realizados y desenlace.

La relación de causalidad entre medicamento sospechoso y acontecimiento adverso fue verificada aplicando el algoritmo de Karch-Lasagna modificado por el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV)²¹.

Se excluyeron del estudio: a) aquellos casos cuya consulta no había sido motivada directamente por un AAM, aunque el paciente lo presentara secundariamente; b) los problemas asociados al uso de drogas de abuso y las intoxicaciones accidentales y voluntarias; c) los AAM derivados de falta de cumplimiento y los fracasos terapéuticos, ya que la

verificación de ambos aspectos comportaba dificultades en el Servicio de Urgencias, y d) los AAM categorizados como condicionales o improbables tras la aplicación del algoritmo de causalidad.

Crterios de evaluación de los AAM

Una vez verificado que el acontecimiento adverso estaba inducido por un medicamento, éste se evaluó conforme a sus características de evitabilidad, mecanismo de producción y gravedad.

Con respecto a la evitabilidad, los AAM fueron clasificados, en primer lugar, como prevenibles o inevitables, aplicando una adaptación del cuestionario de Schumock y Thornton²². Se incorporaron tres preguntas al mismo para considerar: a) si el paciente estaba recibiendo o no tratamiento profiláctico para evitar la aparición del efecto adverso, cumpliendo criterios para recibirlo (por ejemplo, profilaxis de lesiones digestivas secundarias a antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o aspirina, o de trastornos extrapiramidales por neurolépticos); b) si el AAM derivaba de una automedicación inapropiada, y c) si el AAM era consecuencia de un error en la administración del medicamento por el paciente.

Los AAM que resultaron ser prevenibles se consideraron errores de medicación¹⁷ y fueron analizados posteriormente con el fin de determinar los tipos de errores asociados a su aparición. La tabla 1 recoge los tipos de errores que fueron establecidos por nosotros para realizar este análisis en el estudio. Con frecuencia los AAM son multifactoriales, por lo que en muchos casos se adscribieron dos o más errores a la aparición de un determinado caso. Finalmente se estimó el grado de evitabilidad del AAM utilizando una adaptación de los criterios de Nelson y Talbert¹³ (tabla 1), aunque a efectos del análisis estadístico los AAM sólo se diferenciaron en prevenibles e inevitables.

Según el mecanismo farmacológico implicado en su producción, los AAM se clasificaron en los siguientes dos tipos²³: tipo A (efectos adversos predecibles relacionados con el mecanismo de acción del medicamento y dependientes de la dosis) y tipo B (efectos impredecibles que no se pueden explicar por las propiedades farmacológicas del medicamento ni suelen tener relación con la dosis; incluyen las reacciones alérgicas).

La gravedad del AAM se valoró utilizando la clasificación adoptada por el SEFV²¹ que diferencia cuatro grados: leve (efecto adverso banal que no afecta la vida del paciente), moderada (motiva baja laboral o escolar o bien ingreso hospitalario), grave (amenaza la vida del paciente) y mortal. Las hemorragias digestivas se consideraron graves, de acuerdo con el SEFV, cuando precisaron soporte transfusional.

Las manifestaciones clínicas de los AAM se agruparon por órganos y sistemas utilizando el diccionario de reacciones adversas de la OMS²⁴. Los medicamentos implicados se clasificaron según la clasificación anatómica oficial de medicamentos²⁵. Por otra parte, éstos se clasificaron también en dos grupos dependiendo de si se podían considerar o no medicamentos con margen terapéutico estrecho (MTE)²⁶.

La evaluación de los AAM se realizó por dos observadores y en caso de discrepancia se recurrió a un tercer evaluador.

Análisis estadístico

La incidencia acumulada de los AAM se estimó utilizando como población de referencia la población censal de 1991 de la provincia de Salamanca. La comparación de proporciones de las variables categóricas se realizó mediante la prueba de Chi cuadrado y la comparación de las medias de

TABLA 1
Evaluación de la evitabilidad de los AAM

Clasificación del AAM en prevenible o en inevitable

Aplicación de los criterios de Schumock y Thornton²², adaptados al estudio

Análisis de los tipos de errores asociados a la aparición de los AAM prevenibles

Errores de prescripción o de seguimiento médico del tratamiento

1. Medicamento no recomendado para la indicación clínica que se pretende tratar
2. Historia previa de reacción alérgica o de efecto adverso similar con el medicamento o con otros con los que presente reactividad cruzada o tengan el mismo mecanismo de acción
3. Medicamento contraindicado por interacción o por las características o patología subyacente del paciente
4. Medicamento inapropiado para el paciente por sus características o patología subyacente
5. Dosis o frecuencia de administración excesivas en relación al peso, edad o situación clínica del paciente
6. Dosis elevadas en medicamentos con estrecho margen terapéutico (confirmado por determinación analítica)
7. Dosis menores de las establecidas para la indicación clínica que se trata
8. Duración del tratamiento mayor de la recomendada
9. Duración del tratamiento menor de la recomendada o interrupción precoz del mismo
10. Administración de dos o más medicamentos con el mismo principio activo o con principios activos del mismo grupo farmacológico
11. Interacción medicamentosa no contraindicada
12. Falta de tratamiento preventivo, cumpliendo criterios para recibirlo
13. Error de escritura en la prescripción médica
14. Falta de control y seguimiento del tratamiento

Errores relacionados con el paciente

15. Automedicación incorrecta
16. Falta de cumplimiento
17. Errores en la administración

Grado de evitabilidad de los AAM

AAM inevitable

Se prescribió, administró y controló el tratamiento correctamente. Ninguna medida razonable o factible hubiera evitado la aparición del AAM

AAM seguramente prevenible

Se produjo por los factores: 1, 2, 3, 10, 13, 16 ó 17

Se produjo por la concurrencia de los factores 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 ó 12 con el factor 14, o por otros 2 o más factores

AAM posiblemente prevenible

Se produjo por los factores 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 ó 12

AAM: acontecimientos adversos por medicamentos.

las variables continuas mediante la de la «t» de Student. En todos los contrastes de hipótesis efectuados se asumió un error $\alpha = 0,05$.

Para identificar las variables relacionadas con la evitabilidad de los AAM se realizó una regresión logística múltiple. Las covariables candidatas a definir el modelo fueron el sexo, el grupo de edad, el número de medicamentos consumidos por el paciente, el prescriptor, el tipo de AAM (A o B) y el margen terapéutico del medicamento implicado (MTE o no). Para su inclusión en el modelo, las variables grupo de edad y prescriptor fueron previamente transformadas en dos variables *dummy*. La edad se transformó en las dos variables edad < 15 años y edad \geq 65 años y se utilizó como categoría de referencia el grupo de adultos de edad = 15-64 años. Con respecto al prescriptor, se consideraron las variables *dummy* prescripción por médico especialista y automedicación, y como referencia se utilizó la prescripción por médico generalista. La construcción del modelo se realizó mediante el método «paso a paso ascendente». Para la inclusión y la exclusión de las variables del modelo se fijó

un nivel de significación del test de la razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) de 0,05 y 0,10, respectivamente. El ajuste del modelo se verificó mediante el test de Hosmer-Lemeshow. El análisis de los datos se efectuó con los programas EpiInfo 6.04 y SPSS 7.5.

Resultados

Durante el período de estudio se atendieron en el Servicio de Urgencias un total de 33.975 pacientes, de los cuales ingresaron 5.466 (16%). En 825 pacientes se sospechó que el motivo de consulta había sido uno o más AAM (fig. 1). De éstos, se excluyeron 59 (7,2%) porque el AAM no fue el motivo principal de la consulta (n = 25) o porque la relación de causalidad con los medicamentos sospechosos se consideró como condicional o improbable (n = 34). En definitiva, el estudio se realizó sobre 766 pacientes, de los que precisaron ingresar 178. Ello supone que los AAM motivaron un 2,25% del total de atenciones en el Servicio de Urgencias y un 3,3% de los ingresos urgentes del hospital.

Después de aplicar los criterios de evitabilidad se consideró que de los 766 pacientes con AAM, 332

(43,3%) presentaban AAM posiblemente o seguramente prevenibles. Estos AAM prevenibles fueron responsables del 66,9% del total de ingresos por AAM.

Respecto al sexo, 421 (55%) pacientes fueron mujeres y 345 (45%) hombres. La incidencia acumulada de AAM en el período estudiado, tomando como referencia la población censal de Salamanca en 1991, fue del 2‰. Al determinar la frecuencia por sexos, se observó una frecuencia de AAM en mujeres del 2,2‰ (intervalo de confianza [IC] 95%: 2,0-2,4‰), mientras que en hombres fue del 1,9‰ (IC95%: 1,7-2,1‰), diferencias que están en el límite de la significación estadística (p < 0,043). El riesgo relativo resultante fue de 1,16 (IC95%: 1,00-1,33). La edad media de los pacientes afectados fue de 52 años (IC95%: 50,2-53,7), siendo la mediana de 59 años. La incidencia acumulada en cada uno de los tres grupos de edad definidos fue del 1‰ para la edad < 15 años, del 1,6‰ para la edad = 15-64 años y del 4,3‰ para la edad ≥ 65 años, presentando diferencias estadísticamente significativas.

Las características de los pacientes y su distribución según la evitabilidad de los AAM se recogen en la tabla 2. La frecuencia de evitabilidad de los AAM con

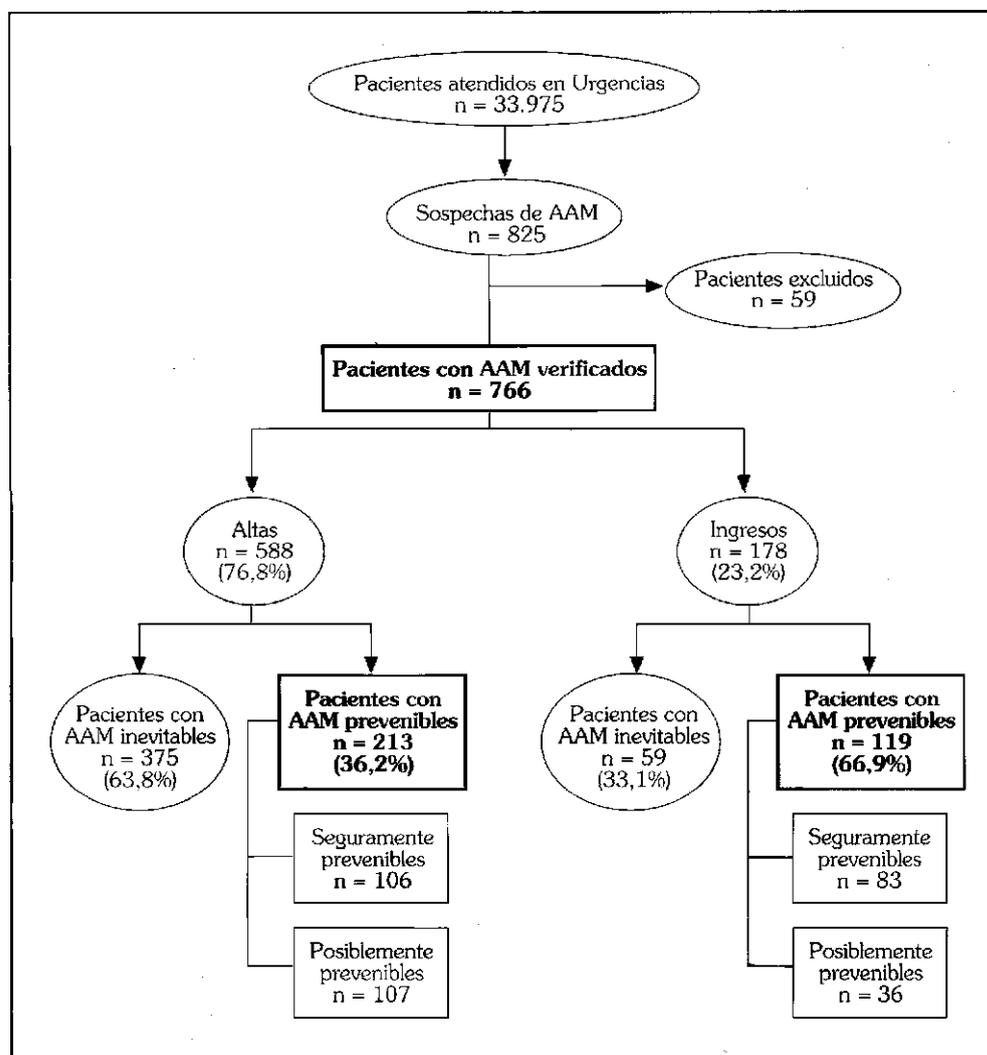


Fig. 1. Pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias por presentar acontecimientos adversos por medicamentos (AAM).

TABLA 2
Características de los pacientes, prescriptor, tipo y gravedad de los AAM

	Total pacientes con AAM (n = 766)	AAM inevitables (n = 434; 56,7%)	AAM prevenibles (n = 332; 43,3%)	P
Sexo n (%)				
Hombres	345 (45,0)	190 (55,1)	155 (44,9)	NS
Mujeres	421 (55,0)	244 (58,0)	177 (42,0)	
Edad n (%)				
< 15 años	63 (8,2)	54 (85,7)	9 (14,3)	p < 0,0001
15-64 años	388 (50,7)	269 (69,3)	119 (30,7)	
≥ 65 años	315 (41,1)	111 (35,2)	204 (64,8)	
Número de medicamentos, n (%)				
1 medicamento	286 (37,3)	201 (70,3)	85 (29,7)	p < 0,0001
2-3 medicamentos	253 (33,1)	135 (53,4)	118 (46,6)	
≥ 4 medicamentos	227 (29,1)	98 (43,2)	129 (56,8)	
Prescriptor, n (%)				
Especialista	366 (47,8)	172 (47,0)	194 (53,0)	p < 0,0001
Médico general	264 (34,5)	177 (67,0)	87 (33,0)	
Automedicación	136 (17,7)	85 (62,5)	51 (37,5)	
Tipo de AAM, n (%)				
Tipo A	580 (75,7)	274 (47,2)	306 (52,8)	p < 0,0001
Tipo B	186 (24,3)	160 (86,0)	26 (14,0)	
Margen terapéutico estrecho, n (%)				
No	648 (84,6)	420 (64,8)	228 (33,2)	p < 0,0001
Sí	118 (15,4)	14 (11,9)	104 (88,1)	
Gravedad, n (%)				
Leve	434 (56,7)	311 (71,7)	123 (28,3)	p < 0,001
Moderada	189 (24,7)	81 (42,9)	108 (57,1)	
Grave	128 (16,7)	37 (28,9)	91 (71,1)	
Mortal	15 (1,9)	5 (33,3)	10 (66,7)	

AAM: acontecimientos adversos por medicamentos.

relación al sexo no presentó diferencias estadísticamente significativas. Por grupos de edad se observó un incremento en la frecuencia de AAM prevenibles al aumentar la edad de los pacientes, de manera que el porcentaje de AAM prevenibles se duplicó al pasar de una categoría de edad a la siguiente. Con respecto al número de medicamentos se observó también un aumento en el porcentaje de AAM prevenibles conforme aumentó el número de medicamentos consumidos. En este caso en los pacientes que refirieron tomar 4 o más medicamentos el porcentaje de AAM se duplicó en relación a los que tomaban un sólo medicamento. Por lo que se refiere al prescriptor, mientras que un 33% de los AAM causados por medicamentos prescritos por los médicos generalistas fueron prevenibles, esta frecuencia se incrementó a más del 50% cuando las prescripciones fueron realizadas por especialistas. Por otra parte, un 17,7% del total de los AAM se debieron a automedicación. La mayoría de los AAM prevenibles fueron de tipo A, es decir, predecibles y relacionados con la dosis, mientras que los de tipo B o impredecibles fueron en su mayoría inevitables. Respecto al margen terapéutico, los medicamentos con MTE produjeron en un 88% de los casos AAM evaluados como prevenibles. A medida que fue mayor la gravedad de los AAM detectados se observó un aumento en la frecuencia de AAM prevenibles; cabe destacar que un 71,1% de los AAM graves fueron potencialmente prevenibles,

TABLA 3
Modelo final de regresión logística múltiple para la evitabilidad

Covariable	OR multivariado (IC95%)
Margen terapéutico estrecho	10,12 (5,36-19,07)
AAM tipo A	4,65 (2,79-7,78)
Edad < 15 años	0,69 (0,31-1,51)
Edad ≥ 65 años	3,04 (2,13-4,34)
Prescriptor: especialista	0,97 (0,65-1,44)
Prescriptor: automedicación	2,20 (1,32-3,65)

AAM: acontecimientos adversos por medicamentos; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

lo cual contrasta con que un 71,7% de los AAM leves fueron considerados como inevitables.

La tabla 3 recoge los resultados obtenidos para el modelo de regresión logística múltiple de evitabilidad. Las variables que finalmente se incorporaron en dicho modelo fueron medicamentos con MTE, tipo de AAM, edad y prescriptor, mientras que las variables sexo y número de medicamentos consumidos no se incluyeron en el mismo. El modelo mostró un ajuste aceptable según la prueba de Hosmer-Lemeshow ($p > 0,15$). Los resultados obtenidos indican que la población de edad ≥ 65 años tiene un riesgo 3,04 veces superior de aparición de AAM evitables que el de la población adulta de 15-64 años, categoría considerada como referencia. Por el contrario, la población infantil no parece demostrar un riesgo diferente de la población adulta. Con respecto a la variable prescriptor, mientras que la automedicación supone un riesgo 2,2 veces mayor que la prescripción por el médico generalista, utilizado como grupo de referencia, la prescripción por especialista no presenta diferencias significativas con respecto a este último.

Las tablas 4 y 5 recogen la distribución de los AAM según su localización y los medicamentos implicados en los mismos en los 588 pacientes que no precisaron ingreso hospitalario. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron de tipo dermatológico (23,5%), digestivo (23,0%) y neurológico (19,3%), representando estos tres tipos aproximadamente el 65% del total de síntomas registrados. Las manifestaciones dermatológicas fueron generalmente de naturaleza alérgica y constituyeron la mayoría de los acontecimientos de tipo B que se detectaron en estos pacientes. En su mayor parte se consideraron inevitables (86,3%), excepto en algunos casos que se clasificaron como prevenibles por tratarse de la administración del mismo medicamento o de un medicamento del mismo grupo farmacológico en un paciente con historia previa de alergia. Los acontecimientos de tipo digestivo también se consideraron inevitables en un 72,6% de los casos, mientras que los neurológicos fueron inevitables sólo en aproximadamente la mitad de los pacientes. Las manifestaciones metabólicas fueron consideradas prevenibles en un elevado porcentaje (91,5%), al igual que las hematológicas (82,9%), las cuales consistieron en su mayoría en complicaciones hemorrágicas por anticoagulantes orales (ACO).

TABLA 4
Manifestaciones clínicas* y tipos de AAM en los pacientes que no precisaron ingreso hospitalario (n = 588)

	Total AAM altas (n = 588)	AAM inevitables (n = 375; 63,8%)	AAM prevenibles (n = 213; 36,2%)
Sistema/órgano afectado*, n (%)			
Piel	168 (23,5)	145 (86,3)	23 (13,7)
Aparato digestivo	164 (23,0)	119 (72,6)	45 (27,4)
Sistema nervioso	138 (19,3)	68 (49,3)	70 (50,7)
Metabolismo	47 (6,6)	4 (8,5)	43 (91,5)
Generales	35 (4,9)	28 (80,0)	7 (20,0)
Sangre	35 (4,9)	6 (17,1)	29 (82,9)
Cardiovascular	34 (4,8)	22 (64,7)	12 (35,3)
Respiratorio	25 (3,5)	18 (72,0)	7 (28,0)
Otros**	68 (9,5)	41 (60,3)	27 (39,7)
Total	714	451	263
Tipo de AAM, n (%)			
Tipo A	405 (69,0)	218 (53,8)	187 (46,2)
Tipo B	183 (31,0)	157 (85,8)	26 (14,2)

*Resultados expresados en número de órganos o sistemas afectados. Los pacientes presentaron una media de 1,2 localizaciones afectadas por consulta al Servicio de Urgencias. **Resto de órganos o sistemas afectados con frecuencia ≤ 3%. AAM: acontecimientos adversos por medicamentos.

Los medicamentos implicados en estos acontecimientos adversos (tabla 5) fueron antiinfecciosos en un 27,2% (n = 160), principalmente betalactámicos (n = 98) y macrólidos (n = 30), que motivaron reacciones de hipersensibilidad (cutáneas) y diarreas y otros efectos de tipo GI de carácter leve. Los AINE y analgésicos no opioides ocuparon la segunda posición. Los medicamentos asociados con los AAM preveni-

TABLA 5
Fármacos implicados en los AAM de los pacientes que no precisaron ingreso hospitalario (n = 588)

n (%)	Total altas (n = 588)	AAM inevitables (n = 375; 63,8%)	AAM prevenibles (n = 213; 36,2%)
Grupo/fármaco			
Antiinfecciosos (excepto vacunas)	160 (27,2)	138 (86,3)	22 (13,8)
Betalactámicos	98 (61,2)	80 (81,6)	18 (18,4)
Macrólidos	30 (18,8)	28 (93,3)	2 (6,7)
Otros	32 (20,0)	30 (93,8)	2 (6,2)
AINE y analgésicos no opioides	83 (14,1)	55 (66,3)	28 (33,7)
Neurolépticos	42 (7,1)	19 (45,2)	23 (54,8)
Anticoagulantes orales	34 (5,8)	5 (14,7)	29 (85,3)
Diuréticos	22 (3,7)	1 (4,5)	21 (95,5)
Antidepresivos	22 (3,7)	14 (63,6)	8 (36,4)
Insulina	20 (3,4)	4 (20,0)	16 (80,0)
Benzodiacepinas	16 (2,7)	6 (37,5)	10 (62,5)
Calcioantagonistas	14 (2,4)	12 (85,7)	2 (14,3)
Vacunas	13 (2,2)	13 (100)	0 (0)
Otros SNC	36 (6,1)	26 (72,2)	10 (27,8)
Otros cardiológicos	30 (5,1)	17 (56,7)	13 (43,3)
Otros*	96 (16,3)	65 (67,7)	31 (34,3)

*Restantes grupos farmacológicos implicados con frecuencia ≤ 2%. AAM: acontecimientos adversos por medicamentos; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; SNC: sistema nervioso central.

TABLA 6
Manifestaciones clínicas* y tipos de AAM en los pacientes que precisaron ingreso hospitalario (n = 178)

	Total AAM ingresos (n = 178)	AAM inevitables (n = 59; 33,1%)	AAM prevenibles (n = 119; 66,9%)
Sistema/órgano afectado*, n (%)			
Aparato digestivo	109 (44,0)	33 (30,3)	76 (69,7)
Sistema nervioso	35 (14,1)	8 (22,9)	27 (77,1)
Sangre	32 (12,9)	14 (43,8)	18 (56,2)
Cardiovascular	24 (9,7)	3 (12,5)	21 (87,5)
Metabolismo	17 (6,9)	3 (17,6)	14 (82,4)
Generales	10 (4,0)	0 (0)	10 (100)
Respiratorio	7 (2,8)	1 (14,3)	6 (85,7)
Aparato urinario	4 (1,6)	4 (100)	0 (0)
Otros	10 (4,0)	5 (50,0)	5 (50,0)
Total	248	71	177
Tipo de AAM, n (%)			
Tipo A	175 (98,3)	56 (32,0)	119 (66,8)
Tipo B	3 (1,7)	3 (100)	0 (0)

*Resultados expresados en números de órganos o sistemas afectados. Los pacientes presentaron una media de 1,4 localizaciones afectadas por consulta al Servicio de Urgencias. AAM: acontecimientos adversos por medicamentos.

bles fueron por orden de frecuencia: ACO (n = 29), AINE y analgésicos no opioides (n = 28), neurolépticos (n = 23), antiinfecciosos (n = 22), diuréticos (n = 21) e insulina (n = 16). Cabe destacar que los acontecimientos adversos motivados por diuréticos, ACO, insulina, benzodiacepinas y neurolépticos fueron en un más del 50% de los casos considerados prevenibles.

En las tablas 6 y 7 se relacionan las manifestaciones clínicas y los medicamentos sospechosos de haber producido los acontecimientos adversos en los 178 pacientes que precisaron ingreso hospitalario. Las

TABLA 7
Fármacos implicados en los AAM de los pacientes que precisaron ingreso hospitalario (n = 178)

n (%)	Total AAM ingresos (n = 178)	AAM inevitables (n = 59; 33,1%)	AAM prevenibles (n = 119; 66,9%)
Grupo/fármaco			
AINE y analgésicos no opioides	70 (39,3)	22 (31,4)	48 (68,6)
Anticoagulantes orales	23 (12,9)	2 (8,7)	21 (91,3)
Digoxina	18 (10,1)	1 (5,6)	17 (94,4)
Antiinfecciosos	12 (6,7)	10 (83,3)	2 (16,7)
Corticoides	11 (6,2)	6 (54,5)	5 (45,5)
Diuréticos	7 (3,9)	3 (42,9)	4 (57,1)
Antineoplásicos	7 (3,9)	5 (71,4)	2 (28,6)
Insulina	6 (3,4)	1 (16,7)	5 (83,3)
Neurolépticos	4 (2,2)	2 (50,0)	2 (50,0)
Otros cardiológicos	7 (3,9)	2 (28,6)	5 (71,4)
Otros SNC	6 (3,4)	3 (50,0)	3 (50,0)
Otros	7 (3,9)	2 (28,6)	5 (71,4)

AAM: acontecimientos adversos por medicamentos; SNC: sistema nervioso central.

manifestaciones clínicas fueron en una importante proporción (44%) de tipo digestivo, fundamentalmente hemorragias digestivas altas (HDA). También destacaron por su incidencia las manifestaciones de tipo neurológico (14,1%), hematológico (12,9%) y cardiovascular (9,7%). El 98,3% del total de AAM fueron de tipo A, así como todos los AAM catalogados como prevenibles.

Entre los grupos de fármacos asociados a los acontecimientos adversos que motivaron ingreso hospitalario destacan los AINE y analgésicos no opioides que, junto con los corticoides, fueron responsables de los ingresos por HDA. Les siguen los ACO y la digoxina, fármacos que estuvieron asociados con acontecimientos adversos clasificados como prevenibles en la mayoría de los casos. También los AINE, diuréticos e insulina causaron acontecimientos adversos potencialmente prevenibles en más de un 50% de los casos.

Un total de 462 errores se consideraron implicados en la aparición de los 332 casos de AAM prevenibles (fig. 2). En 104 pacientes se observó una falta de control o seguimiento del tratamiento y en 103 se objetivó una dosis elevada en medicamentos de estrecho margen terapéutico. Otros errores detectados con frecuencia fueron la falta de tratamiento preventivo (n = 66), la prescripción de una dosis excesiva en relación a las características del paciente (n = 62) y una automedicación incorrecta (n = 46).

Discusión

En los últimos años estamos asistiendo a una nueva etapa en el área de la seguridad de los medicamen-

tos²⁷, etapa de reconocimiento de que éstos, además del riesgo de producir reacciones adversas cuando se utilizan en condiciones apropiadas, son capaces de causar también efectos nocivos por fallos o errores que se producen durante el proceso de su utilización clínica. Es decir, al referirse a la seguridad de los medicamentos es preciso detectar y diferenciar los efectos nocivos que se producen por los denominados errores de medicación, también llamados *drug-use-system errors*. En este contexto se habla de uso «sin fallos de seguridad» (*fail-safe*) que va más allá del uso «seguro» (*safe*) de los medicamentos e implica el desarrollo de medidas que garanticen no sólo la seguridad del medicamento en sí, sino también la seguridad en el proceso de su utilización²⁸.

Los estudios sobre evitabilidad de AAM se orientan al análisis del proceso de utilización clínica de los medicamentos. Con ellos se trata no sólo de detectar los efectos nocivos que provocan los medicamentos, sino de identificar los errores del sistema y analizar las causas que los motivan^{29,30} para, en definitiva, planificar medidas dirigidas a evitar que los EM vuelvan a producirse. Estos estudios han introducido también un nuevo enfoque en el análisis de los errores³¹ que supone asumir el concepto de que éstos se producen fundamentalmente por fallos del propio sistema y no se deben considerar como fallos humanos pensando que la solución se limita a encontrar al individuo «culpable» del error.

En este estudio se han evaluado los AAM detectados en un Servicio de Urgencias, analizando los debidos a EM y los tipos de errores asociados a su aparición. Presenta la limitación metodológica de no haber sido posible analizar las causas de los EM, motivada por

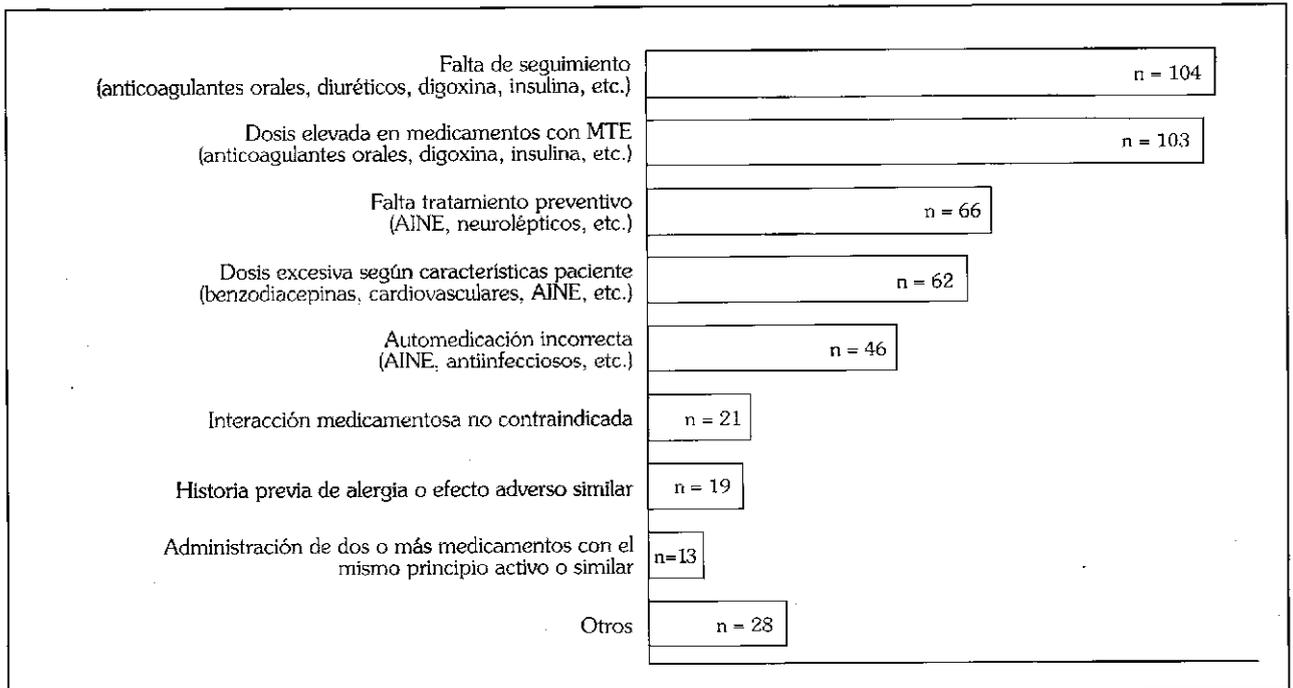


Fig. 2. Factores implicados (n = 462) en la aparición de los 332 acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) prevenibles. MTE: margen terapéutico estrecho; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

el lugar de realización del estudio, un Servicio de Urgencias, lo que supone que con frecuencia el origen de la prescripción y administración de los medicamentos tiene lugar fuera del hospital.

La frecuencia de AAM (2,25%) se sitúa dentro de las cifras (0,86-3,9%) referidas en otros estudios sobre el total de pacientes atendidos en Servicios de Urgencias^{1,7}, basados en RAM^{1,4,7} o en otro tipo de efectos nocivos^{5,6}. En nuestra opinión no hay grandes diferencias entre el tipo de efectos negativos producidos por medicamentos que se han recogido en los estudios sobre RAM o sobre AAM, sino que las diferencias estriban principalmente en la aproximación metodológica. Así, en muchos estudios sobre RAM no se han excluido algunos efectos resultantes de EM, como, por ejemplo, los producidos por interacciones farmacológicas conocidas. Afortunadamente en el momento actual se está precisando la terminología relacionada con la patología yatrogénica causada por medicamentos¹⁷, lo cual permitirá estandarizar la metodología, contrastar los resultados de los diferentes estudios, reducir la variabilidad y, en definitiva, dar robustez a los resultados obtenidos.

Un 43,3% de los AAM detectados fueron clasificados como prevenibles, cifra alta aunque comparable a las recogidas en la bibliografía^{5,11-15}, que revela la magnitud del problema de los EM. Este problema tiene, si cabe, una mayor trascendencia sanitaria cuando se considera que los AAM graves fueron prevenibles en una mayor proporción de casos en relación a los inevitables, aspecto que ya ha sido observado también en otros estudios^{11,12}.

El modelo de regresión logística (tabla 3) mostró que el margen terapéutico del medicamento, el tipo de AAM, la edad y el origen de la prescripción son las variables asociadas con un mayor riesgo de que se produzca un AAM potencialmente prevenible.

Aunque se observó una mayor frecuencia de AAM en mujeres que en hombres, al igual que en otros estudios^{1,4,6,7}, la evitabilidad de los AAM no mostró relación con el sexo, ni en el análisis univariado ni en el multivariado. Una posible explicación de la mayor frecuencia de AAM en mujeres es que en el medio ambulatorio éstas utilizan los medicamentos más frecuentemente y en mayor número que los hombres, según refleja la Encuesta Nacional de Salud de España de 1993³²; sin embargo, como se desprende del estudio, esta variable no favorece la aparición de AAM prevenibles.

La variable número de medicamentos consumidos no mostró influencia significativa en el modelo de regresión, a pesar de que en el análisis univariado (tabla 2) el número de medicamentos consumidos fue mayor en los pacientes con AAM prevenibles. Ello se puede atribuir a que la edad avanzada y la politerapia son variables interrelacionadas. De hecho, un tema controvertido^{33,34} es si el envejecimiento representa por sí mismo un factor de riesgo independiente para la aparición de efectos indeseables o bien si la mayor frecuencia de éstos en pacientes de edad avanzada está determinada por la situación habitual de pluripatología y el mayor número de medicamentos consu-

midos por estos pacientes. No obstante, es importante resaltar que el análisis de regresión efectuado en el presente estudio lo que demuestra es que los pacientes mayores de 65 años presentan un mayor riesgo de sufrir AAM prevenibles.

La asociación de la variable prescriptor con la evitabilidad, en el sentido de una mayor frecuencia de aparición de AAM prevenibles por las prescripciones efectuadas por los médicos especialistas (tabla 2), se modificó al incorporarse al modelo la variable MTE, lo que se puede explicar por el hecho de que la totalidad de los medicamentos con MTE fueron prescritos por especialistas. Así se pudo comprobar que el MTE es realmente la variable predictora del riesgo de aparición de AAM prevenibles, pudiendo jugar un papel de variable intermedia entre el prescriptor y la evitabilidad.

La evitabilidad de los AAM mostró estar relacionada con los efectos tipo A, es decir, dependientes de la dosis y predecibles, lo que concuerda con los tipos de errores que se observó que causaban con más frecuencia los AAM prevenibles.

La automedicación fue responsable de un número elevado de AAM (17,7% del total) y la probabilidad de que ocasionara un AAM prevenible resultó ser de más del doble que la de la prescripción por el médico generalista. Al igual que ha sido observado por otros autores^{32,35}, en este estudio se detectó que los pacientes se automedican con medicamentos que precisan receta médica para su dispensación en oficinas de farmacia. Considerando las graves consecuencias que se derivan de la automedicación, las autoridades sanitarias deberían adoptar medidas para promocionar la educación sanitaria de la población, así como para hacer cumplir la normativa vigente en materia de dispensación de medicamentos. En nuestra opinión actualmente el significado de la receta médica se ha desvirtuado y el usuario vincula la misma o bien a la seguridad de los medicamentos, en cuyo caso considera que sólo los psicotrópicos y estupefacientes son fármacos tóxicos y los demás son seguros y fiables, o bien a la financiación del medicamento por el Sistema Nacional de Salud, por lo que no valora lo que supone el acto médico de la prescripción.

Las manifestaciones clínicas y los grupos de medicamentos implicados no difieren de los encontrados en otros estudios llevados a cabo en Servicios de Urgencias hospitalarios. Ello confirma el comentario de que el tipo de efectos indeseables recogido en muchos estudios sobre AAM y RAM son similares, así como la tendencia existente a identificar principalmente los efectos adversos que habitualmente se consideran inducidos por medicamentos, como es el caso de las reacciones alérgicas de afectación dermatológica y las hemorragias digestivas. Este sesgo de detección constituye una de las limitaciones del presente estudio, ya que la elevada presión asistencial del Servicio de Urgencias motiva un bajo índice de sospecha de AAM nuevos o poco conocidos.

El análisis realizado permitió identificar los grupos de medicamentos y los tipos de errores que dieron lugar a la aparición de AAM prevenibles (tablas 5 y 7 y fig. 2).

Estos resultados constituyen el objetivo más importante del estudio, ya que dan a conocer los fallos que ocurren en la utilización de los medicamentos, sobre los que habría que actuar en términos de prevención. Los tipos de errores considerados fueron establecidos por nosotros a partir de la experiencia adquirida en programas de control de calidad de la prescripción dado que los encontrados en la bibliografía^{29,30} se centran más en otros tipos de errores, como, por ejemplo, los errores en la administración, al estar dirigidos a la caracterización de los AAM prevenibles en pacientes hospitalizados. Es preciso mencionar que aunque la falta de cumplimiento del tratamiento es un error incluido en nuestra relación por provocar con frecuencia AAM potencialmente prevenibles^{5,6,8,13,36,37}, los casos de AAM debidos a incumplimiento no fueron incluidos en el estudio por dificultades de evaluación.

Los AINE y analgésicos no opioides fueron el grupo de fármacos asociados a una mayor proporción de AAM prevenibles (22,9%) y de mayor gravedad, siendo responsables de un 39,3% de los ingresos por AAM prevenibles. Les siguieron los ACO que motivaron el 12,9% de los ingresos por AAM prevenibles. Sin embargo, aunque los antiinfecciosos causaron el 22,4% de la totalidad de los AAM detectados, sólo produjeron el 7,3% de los prevenibles, no precisando ingreso en su mayoría. Los errores observados en la utilización de AINE incluyeron, entre otros, la administración de dosis altas en pacientes de edad avanzada, una automedicación inapropiada y la falta de tratamiento preventivo.

La falta de seguimiento del tratamiento solo o asociado a una prescripción inapropiada fue uno de los tipos de errores más frecuentemente asociados con la evitabilidad de los AAM como se describe en otros estudios^{36,38}. Este error afectó principalmente a grupos de medicamentos como los ACO y los diuréticos. Las causas que motivan esta falta de seguimiento no se han podido determinar, pero posiblemente habría que considerar que el inicio de estos tratamientos se efectúa en el hospital y posteriormente distintos motivos como la dificultad de acceso a los servicios sanitarios, una inadecuada formación de los generalistas, la falta de educación sanitaria de los pacientes y, sobre todo, las deficiencias organizativas del sistema sanitario conducen a una falta de control de estos tratamientos en el medio ambulatorio. Estos problemas son los que se tratan de subsanar para mejorar el control de los ACO^{39,40}.

Los errores más habituales en la prescripción consistieron en la utilización de dosis elevadas, especialmente en pacientes geriátricos, por no adaptarse a la edad o situación clínica del paciente, tanto en medicamentos con MTE como en otros (benzodiazepinas, AINE, etc.). Este tipo de errores se cita como el más frecuente en pacientes hospitalizados^{11,29,30,38} y se atribuye fundamentalmente a un desconocimiento por parte del prescriptor de algunas propiedades del medicamento y a una falta de apreciación de la importancia de ajustar la dosis en función de las características del paciente^{29,30}.

Respecto a los errores asociados a los pacientes, el problema más frecuentemente identificado fue una automedicación incorrecta con fármacos como antiinfecciosos y AINE, problema mencionado por otros autores^{35,41}, y que concuerda con que son grupos de medicamentos muy consumidos por automedicación³². Los AAM por su magnitud y trascendencia constituyen un verdadero problema de salud pública y en otros países se está adquiriendo conciencia de ello. Un ejemplo es el informe Al Gore⁴² sobre mejora de la calidad de la sanidad, el cual utiliza a los AAM prevenibles como ejemplo de problema de mala calidad de la asistencia sanitaria. Los datos aportados por el presente estudio ponen de manifiesto que en nuestro país los AAM prevenibles tienen también una importante repercusión sanitaria. El conocimiento de estos hechos debe servir para que se desarrollen y apliquen procedimientos de control con objeto de detectar y evitar los EM, procedimientos que deben ser acometidos de forma multidisciplinaria por profesionales sanitarios, pacientes, industria farmacéutica y gestores sanitarios, ya que todos ellos están implicados en el complejo proceso del uso de los medicamentos.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a todos los miembros del Servicio de Urgencias su importante colaboración, sin la cual no hubiera sido posible realizar este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Mundet X, Ibáñez L, Díez J, Bundó M, Fandos JM, Ferrán M. Reacciones adversas a medicamentos en un servicio de urgencias. *Aten Primaria* 1988; 5:263-268.
- De Abajo FJ, Frias J, Lopo CR, et al. Las reacciones adversas a medicamentos como un motivo de consulta al servicio de urgencias de un hospital general. *Med Clin (Barc)* 1989; 92:530-535.
- San Miguel MT, Vila MN, Azorín MD, et al. Atenciones en puerta de urgencias por reacciones adversas a medicamentos. *Farm Clin* 1992; 9:672-677.
- Stoukides CA, D'Agostino PR, Kaufman MB. Adverse drug reaction surveillance in an emergency room. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50:712-714.
- Dennehy CE, Kishi DT, Louie C. Drug-related illness in Emergency Department patients. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53:1.422-1.426.
- Schneitman-McIntire O, Farnen TA, Gordon N, Chan J, Toy WA. Medication misadventures resulting in emergency department visits at an HMO medical center. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53:1.416-1.422.
- Muñoz MJ, Ayani I, Rodríguez-Sasiain JM, Gutiérrez G, Aguirre C. Monitorización en un Servicio de Urgencias de reacciones adversas causadas por medicamentos en niños y adultos. *Med Clin (Barc)* 1998; 111:92-98.
- Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993; 27:832-839.
- Muehlberger N, Scheneweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring-cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997; 6 (suppl 3):71-77.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1.200-1.205.
- Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes T, Vigliotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51:2.268-2.272.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274:29-34.
- Nelson KM, Talbert RL. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy* 1996; 16:701-707.
- Goettler M, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reactions monitoring-cost and benefit considerations. Part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997; 6 (suppl 3):79-90.
- Seeger JD, Kong SX, Schumock GT. Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalized patients. *Pharmacotherapy* 1998; 18:1.284-1.289.
- 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.

17. American Society of Health-System Pharmacists. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55:165-166.
18. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia farmacológica internacional. Función del hospital. Serie de Informes Técnicos, 425. Ginebra, 1969.
19. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA* 1975; 234:1.236-1.241.
20. Ibáñez L, Laporte JR, Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Safety* 1991; 6:450-459.
21. Anónimo. Centros Autónomos de Farmacovigilancia. Manual de Codificación Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1994.
22. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27:538.
23. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. En: Davis DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions* (4th ed). Oxford: Oxford University Press, 1991; 18-45.
24. WHO. Collaborating Centre for International Drug Monitoring. International monitoring of adverse drug reactions. Ginebra, 1988.
25. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 1995.
26. Williams RL. FDA position on product selection for «narrow therapeutic index» drugs. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54:1.630-1.632.
27. Otero MJ, Bajo A, García Gutiérrez JF, Domínguez-Gil A. ¿Prevenible o inevitable?: una nueva etapa en el tema de la seguridad de los medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1999; 112:398-399.
28. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP strategic-planning report for 1998-9. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55:1.717-1.721.
29. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. System analysis of adverse drug events. *JAMA* 1995; 274:35-43.
30. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA* 1997; 277:312-317.
31. Leape LL. Error in medicine. *JAMA* 1994; 272:1.851-1.857.
32. Del Rio MC, Prada C, Álvarez J. The use of medication by the Spanish population. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997; 6:41-48.
33. Hoigné R, Lawson DH, Weber E. Risk factors for adverse drug reactions epidemiological approaches. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39:321-325.
34. Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1991; 114:956-966.
35. González Núñez J, Ripoll Lozano MA, Prieto Prieto J. Automedicación con antibióticos. *Med Clin (Barc)* 1998; 111:182-185.
36. Bigby J, Dunn J, Goldman L, et al. Assessing the preventability of emergency hospital admissions. A method for evaluating the quality of medical care in a primary care facility. *Am J Med* 1987; 83:1.031-1.036.
37. Hallas J, Gram LF, Grodum E, et al. Drug related admission to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33:61-68.
38. Leape LL, Brennan TA, Laird N, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324: 377-384.
39. Alonso Roca R, Barroso Muñoz C, Álvarez Solanes I, Puche López N, Alcaraz Bethencourt. Anticoagulación oral en Atención Primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1997; 21:89-96.
40. Ansell JE, Buttaro ML, Voltis Thomas O, Knowlton CH, and the Anticoagulation Guidelines Task Force. Consensus Guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. *Ann Pharmacother* 1997; 31:604-615.
41. Laporte JR. Automedicación: ¿la información de los usuarios aumenta al mismo tiempo que el consumo? *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 795-796.
42. The Challenge and Potential for Assuring Quality Health Care for the 21st Century. Pub. No. OM 98-0009. Department of Health and Human Services for the Domestic Policy Council, Washington, DC, June 17, 1998. Available from: <http://www.ahrp.gov/qual/21stcena.htm>