

Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste

P. ALONSO HERNÁNDEZ, M. J. OTERO LÓPEZ¹, J. A. MADERUELO FERNÁNDEZ²

Servicio de Medicina Interna. ¹Servicio de Farmacia. ISMP-España. ²Unidad de Investigación. Hospital Universitario. Salamanca

Resumen

Objetivo: Revisar los estudios sobre ingresos hospitalarios motivados por incidentes por medicamentos publicados en la década de los noventa y analizar los resultados de incidencia, los fármacos asociados, la proporción de incidentes evitables y su repercusión económica.

Fuentes de información y selección de estudios: Se efectuó una búsqueda en la base de datos *Medline* (1/90 a 3/01) de los estudios sobre ingresos hospitalarios motivados por medicamentos. Se seleccionaron aquéllos que: a) analizaran uno o más tipos de incidentes derivados del uso clínico de los medicamentos (RAM, AAM, PRM, etc.); b) incluyeran entre sus resultados la incidencia de ingresos causados por dichos incidentes; y c) estuvieran realizados en pacientes adultos.

Resultados: La incidencia de ingresos por medicamentos referida en los 22 estudios revisados, presentó una gran dispersión, oscilando entre 1,0% y 28,2%, con una mediana del 4,2% (RIQ: 2,5-11,0%) y una media metaanalítica del 7,2%. Al analizar la influencia de varios factores que podrían condicionar los valores de incidencia, se observó un incremento de la mediana al 7,9% (RIQ: 2,7-15,6%) en 12 estudios que utilizaron un criterio amplio de registro de incidentes, al 10,4% (RIQ: 4,7-15,6%) en 12 estudios con métodos de detección intensivos y al 6,3% (RIQ: 3,7-12,7%) en 8 estudios realizados en unidades médicas. La proporción de incidentes potencialmente prevenibles valorada en 7 estudios osciló entre un 32 y un 80%, con una mediana del 58,9% (RIQ: 47,0-66,8%). Estos incidentes generaron un importante coste para el hospital.

Conclusión: La magnitud de los ingresos hospitalarios motivados por incidentes por medicamentos es muy elevada y aproximadamente la mitad son prevenibles. La detección y análisis de los incidentes prevenibles y la posterior implantación de actuaciones dirigidas a su prevención, además de aumentar la seguridad de los pacientes, puede suponer una reducción del gasto sanitario.

Palabras clave: Efectos adversos. Epidemiología. Errores de medicación. Coste. Ingresos hospitalarios. Patología yatrogénica.

Summary

Objective: To review studies on drug-induced hospital admissions published in the 1990's and to analyze the results obtained about the incidence, the proportion considered preventable, and their economic impact.

Data sources and study selection: A search in the MEDLINE databases (from 1/90 to 3/01) was performed for studies on drug-related hospital admissions. Studies were selected if they: a) analyzed one or more types of incidents derived from the clinical use of drugs (ADR, ADE, DRP, etc.); b) included in their results data on the incidence of hospital admissions caused by such events; and c) were carried out on adult patients.

Results: The incidence of drug-induced hospitalizations found in 22 studies reviewed was widely dispersed, ranging from 1.0% to 28.2%, with a median of 4.2% (IQR 2.5-11.0%) and a meta-analytic estimated average of 7.2%. Upon analyzing the effect of various factors that may have influenced the incidence, there was observed to be an increase in the median to 7.9% (IQR 2.7-15.6%) in those studies that applied broader criteria for registering events, to 10.4% (IQR 4.7-15.6%) in those using intensive detection methods and to 6.3% (IQR 3.7-12.7%) when the studies were restricted to patients admitted to medical wards. Based on the results of 7 studies, the percentage of these incidents that could be considered potentially preventable varied from 32 to 80%, with a median value of 58.9% (IQR: 47.0-66.8). The economic repercussions of these events are significant.

Conclusions: Drug-related hospital admissions are a significant health problem and approximately half are potentially preventable. This suggests that the detection and analysis of preventable adverse events, followed by the implementation of prevention programs, will lead not only to an improvement in healthcare and patient safety, but also a reduction in overall healthcare expenditures.

Key words: Drug therapy. Adverse effects, drug therapy. Economics, iatrogenic disease. Epidemiology, medication errors, cost and cost analysis. Hospitalization. Patient admission.

Recibido: 20-11-2001
Aceptado: 10-01-2002

Correspondencia: Dra. María José Otero. ISMP-España. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca. Paseo de San Vicente 58-182. 37007 Salamanca. Telf.: 923 29 11 72 - Fax: 923 29 11 74. e-mail: mjotero@usal.es

INTRODUCCIÓN

Los acontecimientos adversos producidos por medicamentos constituyen en los países desarrollados una patología emergente, con una gran repercusión asistencial y económica (1). Por mencionar algunos datos, se estima que la patología yatrogénica por medicamentos causa entre el 0,86 y el 3,9% de las visitas a los Servicios de Urgencias (2) y es responsable del 0,32% de la mortalidad en pacientes hospitalizados, siendo una de las primeras seis causas de muerte en EE.UU. (3). En términos económicos, cabe citar el estudio de Johnson y Bootman (4) quienes, utilizando un modelo de coste de enfermedad, estimaron que en el ámbito ambulatorio en EE.UU., el coste de la morbilidad y la mortalidad causadas por los medicamentos suponía 76,6 billones de dólares en 1994, coste que resultaba similar al de los medicamentos adquiridos por receta médica (73 billones de dólares). Es lo que se ha denominado "dólar por dólar": por cada dólar gastado en medicamentos se gasta otro dólar para tratar las nuevas complicaciones derivadas de su utilización.

Entre las causas de este problema se encuentran, la cada vez mayor disponibilidad de medicamentos de elevada complejidad científica y técnica y, fundamentalmente, el extenso uso de los mismos por la población, tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio. Así, sólo en el medio ambulatorio en EE.UU. se dispensaron en 1998 casi 2.500 millones de prescripciones, con un coste aproximado de 92 billones de dólares (5). En España, en ese mismo año, se dispensaron 562 millones de recetas con cargo al Sistema Nacional de Salud, por un importe total de 1.026.070 millones de pesetas (6). Aun admitiendo que el porcentaje de efectos adversos graves causados por los medicamentos no sea muy alto, estas cifras permiten explicar fácilmente los datos que se observan sobre patología yatrogénica por medicamentos. Es más, permiten deducir que las estimaciones son probablemente bajas, porque muchos incidentes no se notifican o registran.

Se han realizado diversos estudios dirigidos a evaluar los incidentes por medicamentos que motivan el ingreso hospitalario, ya que son un indicador de los efectos adversos de mayor gravedad derivados de la utilización de los medicamentos en el medio ambulatorio, en el cual se consumen más del 90% de los medicamentos en los países desarrollados. Einarson (7), en una revisión exhaustiva de los estudios de este tipo realizados de 1966 a 1989, estimó que entre el 2,9 y el 6,7% de los ingresos hospitalarios eran provocados por efectos adversos relacionados con medicamentos, con una mediana del 4,9%, y que aproximadamente un 5% de ellos tenían un desenlace mortal. Muehlberger y cols. (8) en una revisión posterior, estimaron también que un 5,8% como mediana de los ingresos hospitalarios está causado por reacciones adversas a medicamentos, con un rango intercuartil del 4,2 al 6,0%.

En este trabajo se revisan los estudios sobre incidencia de ingresos hospitalarios motivados por incidentes por

medicamentos publicados en la década de los noventa, es decir, con posterioridad a los recogidos en la revisión de Einarson, y se analizan otros aspectos nuevos que abordan estos estudios más recientes, como son la valoración de la posible evitabilidad de estos incidentes y su repercusión económica.

MÉTODOS

Se efectuó una búsqueda en la base de datos *Medline* desde enero/90 hasta marzo/01 de los estudios sobre ingresos hospitalarios motivados por medicamentos, utilizando como descriptores los siguientes términos: *drug therapy/adverse effects, pharmaceutical preparations/adverse effects, drug therapy/economics, iatrogenic disease/epidemiology, adverse drugs reaction reporting systems, medication errors, cost and cost analysis, hospitalization and patient admission*. A partir de los artículos encontrados se localizaron otros artículos adicionales que se consideraron de interés, correspondientes a publicaciones no indexadas en estas bases de datos o a artículos no recuperados a través de los descriptores utilizados.

Fueron incluidos en esta revisión los estudios que cumplieran los siguientes criterios: a) especificar entre sus resultados la incidencia de ingresos hospitalarios por medicamentos; b) analizar incidentes derivados del uso clínico de los medicamentos, siendo excluidos los estudios realizados sobre ingresos por intoxicaciones voluntarias o intencionadas o por drogas de abuso; y c) considerar como población objeto de estudio a pacientes adultos. No fueron seleccionados para la revisión los estudios centrados en un fármaco o en un grupo determinado de fármacos (ej: digoxina, antiinflamatorios no esteroideos-AINEs-), y tampoco los realizados sólo en una unidad de hospitalización que incluyera una población muy específica de pacientes (ej: Cardiología). En caso de encontrarse más de una publicación del mismo estudio, se seleccionó la que englobara una mayor casuística.

En la bibliografía sobre patología yatrogénica por medicamentos, se pueden encontrar un gran número de términos diferentes para denominar a los efectos negativos causados por los medicamentos e incluso en ocasiones un mismo término se ha utilizado con diferentes acepciones, debido a que no se dispone de una terminología estandarizada. En esta revisión se incluyeron todos los estudios que hubieran registrado uno o más tipos de efectos negativos de los medicamentos, entre ellos los siguientes: a) reacción adversa a medicamentos (RAM), según las definiciones de la OMS (10) u otras (11-13), aunque en ocasiones los autores no especificaron la definición utilizada; b) fracaso terapéutico (14); c) acontecimiento adverso por medicamentos (AAM) (15); y d) problemas relacionados con los medicamentos (PRM) (16). Todos estos efectos fueron englobados bajo la denominación de "incidentes por medicamentos", para facilitar la descripción de resultados en esta revisión.

El análisis de los estudios se enfocó a contestar las siguientes preguntas: a) ¿cuál es la incidencia de ingresos motivados por incidentes por medicamentos?; b) ¿qué fármacos suelen estar implicados con mayor frecuencia?; c) ¿qué proporción de los incidentes que originan un ingreso hospitalario podrían haberse evitado y qué tipos de errores de medicación se encuentran asociados?; y d) ¿cuál es el coste generado por estos ingresos?

Para determinar la incidencia de ingresos motivados por incidentes por medicamentos se calculó la media, la mediana, los percentiles 25 y 75 y el rango intercuartil (RIQ). Asimismo se realizó una estimación metaanalítica del porcentaje de ingresos según el método propuesto por Laird y Mosteller (17). Por otra parte, dada la gran dispersión encontrada en los resultados reportados por los estudios revisados, se consideró conveniente analizar la influencia de algunos factores que podrían influir en dicha incidencia, como son el tipo de incidente registrado y el método de detección empleado. Atendiendo a estos factores, los estudios revisados se clasificaron en los siguientes grupos:

A. Tipo de incidente recogido en el estudio. Se diferenciaron dos grupos:

—Grupo A1. Incluyó aquellos estudios que habían registrado solamente RAM, según la definición de la OMS u otras.

—Grupo A2. Incluyó los estudios que además de RAM habían registrado otro tipo de incidentes, como el fracaso terapéutico, la sobredosificación o el incumplimiento, o bien que habían registrado AAM o PRM, los cuales por definición son términos más amplios que incluyen tanto a las RAM como a otros efectos negativos relacionados con el uso de los medicamentos.

B. Método de detección. Según este factor se establecieron dos grupos:

—Grupo B1. Incluyó los estudios que habían utilizado métodos no intensivos de detección (notificación voluntaria, diagnósticos alertantes al ingreso, revisión de informes de urgencias sin valoración posterior del ingreso, etc.), así como los estudios de diseño retrospectivo.

—Grupo B2. Incluyó los estudios que habían utilizado métodos intensivos y prospectivos, consistentes en la revisión de todos los ingresos o de una muestra aleatoria de la población de estudio, con el fin de detectar la existencia de un incidente por medicamentos, independientemente de que se sospechara o no la presencia de patología yatrogénica. Estos estudios se acompañaron de una entrevista con el paciente o sus familiares o con el médico responsable del paciente durante su ingreso.

También se analizó la relación de la incidencia de ingresos con los siguientes factores: a) emplazamiento del estudio:

se diferenciaron los estudios en dos grupos, dependiendo de si habían sido realizados en unidades médicas o en la totalidad del hospital, incluidas unidades quirúrgicas; y b) contribución del incidente al ingreso: se clasificaron los estudios en dos grupos, en función de si habían considerado sólo los casos de ingresos motivados exclusivamente por incidentes por medicamentos o bien habían añadido otros casos en que dichos incidentes habían contribuido al ingreso sin ser la causa exclusiva del mismo.

Para estimar la proporción de incidentes prevenibles que motivan el ingreso hospitalario, se seleccionaron los estudios que especificaran en sus resultados dicho porcentaje, aunque no hubieran analizado los tipos de errores de medicación o las causas asociadas a los mismos. Sobre estos porcentajes, se calculó la media, la mediana, los percentiles 25 y 75 y el rango RIQ, siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para la incidencia.

Por lo que se refiere a la repercusión económica derivada de los incidentes por medicamentos, se incluyeron en la revisión los estudios que estimaran el coste medio de los incidentes y/o el coste total generado durante el periodo de estudio o anual para el hospital. Con el fin de facilitar la comparación de los resultados entre países y con el tiempo, los valores del coste medio de los incidentes encontrados en los diferentes estudios se actualizaron a pesetas del año 2000. Para ello, se convirtieron primero en pesetas del mismo año, aplicando el tipo de cambio internacional, y después se actualizaron a pesetas del 2000 utilizando el Índice de Precios del Consumo (IPC).

RESULTADOS

Incidencia de ingresos causados por incidentes por medicamentos

Desde enero de 1990 hasta marzo del 2001 fueron recuperadas 30 publicaciones sobre ingresos hospitalarios motivados por incidentes por medicamentos que cumplían los criterios de inclusión mencionados (14,18-46). Dos aportaban los resultados del análisis económico de estudios previos (41,43). Se excluyeron tres por recoger resultados parciales que estaban englobados en otras publicaciones posteriores de casuística más amplia (14, 20, 36), y tres por no aportar la información necesaria para la estimación de la incidencia de ingresos hospitalarios (24, 28, 33).

En la tabla I se recogen los 22 estudios incluidos en la estimación de la incidencia de ingresos hospitalarios, así como la información sobre los tipos de incidentes recogidos en dichos estudios y las características metodológicas de los mismos (18-19,21-23,25-27,29-32,34-35,37-40,42,44-46). La figura 1 muestra la incidencia estimada de ingresos hospitalarios por incidentes por medicamentos en la totalidad de los estudios seleccionados y en los distintos grupos establecidos, en función del tipo de incidente registrado y del método de detección.

Tabla I. Resumen de los estudios revisados sobre incidentes por medicamentos que motivan el ingreso hospitalario. Incidencia, características metodológicas y medicamentos implicados con mayor frecuencia

REFERENCIA/ localización	Tipo de incidente	Población de estudio • Métodos de detección Tipo de estudio/evaluación	Total de ingresos n	Ingresos por incidentes (%)	Medicamentos implicados (%)
Col y cols. 1990 (18) EE.UU.	RAM, IC	Ingresos no electivos en unidades médicas (>65 años) • Revisión exhaustiva de todas las historias y entrevista Prospectivo/evaluación por dos observadores independientes	315	89 ^a (28,2) ^b RAM: 53 IC: 36 (16,8) (11,4)	Diuréticos Teofilina Warfarin Corticoides
Garijo y cols. 1991 (19) España	RAM-OMS	Ingresos en unidades médicas desde el Servicio de Urgencias • Revisión de informes de urgencias y notificación voluntaria Prospectivo/ -----	1.847	72 (3,9)	Analgésicos-AINEs. Hipoglucemiantes Digoxina
Ibáñez y cols. 1991 (21) España	RAM	Ingresos hospitalarios desde el Servicio de Urgencias • Revisión de historias con diagnósticos alertantes de ingreso Prospectivo/ -----	48.678	554 (1,1)	Cardiovasculares Analgésicos-AINEs Antinfeciosos
Chan y cols. 1992 (22) Hong-Kong	RAM OMS	Ingresos urgentes en unidades médicas • Revisión exhaustiva de todas las historias Prospectivo/evaluación por dos observadores (médico y farmacólogo)	1.701	74 (4,4)	Hipoglucemiantes AINEs-aspirina Diuréticos
Hallas y cols. 1992 (23) Dinamarca	RAM-OMS, FT	Ingresos en unidades médicas • Revisión exhaustiva de todas las historias Prospectivo/evaluación por equipo multidisciplinar	1.999	212 ^a (10,6) ^b RAM: 157 FT: 55 (7,9) (2,8)	Analgésicos-AINEs Diuréticos Psicotrónicos Hipoglucemiantes
Lin y Lin 1993 (25) Taiwán	RAM-OMS	Ingresos en unidades médicas • Revisión exhaustiva de todas las historias al alta Retrospectivo/evaluación por dos observadores (médico y farmacólogo)	2.695	109 ^a (4,0) ^b	AINEs Hipoglucemiantes Plantas medicinales Corticoides
Planells y cols. 1993 (26) España	RAM-OMS	Ingresos hospitalarios desde Urgencias • Revisión de historias con diagnósticos alertantes de ingreso Prospectivo/ -----	10.883	274 (2,52)	Sistema Nervioso Central Cardiovascular Locomotor (AINEs) Respiratorio
Huic y cols. 1994 (27) Croacia	RAM-OMS	Ingresos urgentes en Medicina Interna • Revisión de historias de urgencias Prospectivo/ -----	5.227	130 (2,5)	Analgésicos-AINEs Cardiovasculares Antinfeciosos Hipoglucemiantes

Tabla I. Resumen de los estudios revisados sobre incidentes por medicamentos que motivan el ingreso hospitalario. Incidencia, características metodológicas y medicamentos implicados con mayor frecuencia (continuación)

REFERENCIA/ localización	Tipo de incidente	Población de estudio • Métodos de detección Tipo de estudio/evaluación	Total de ingresos	Ingresos por incidentes n	Ingresos por incidentes (%)	Medicamentos implicados (%)
Stanton y cols. 1994 (29) Australia	RAM, IC, interacciones, reducción dosis, interrupción tto ^c	Ingresos no electivos en unidades médicas • Revisión exhaustiva de todas las historias Prospectivo/evaluación por equipo multidisciplinar	691	39 ^c	(5,6) ^c	No descritos
Courtman y Stallings 1995 (30) Canadá	PRM	Ingresos no electivos en unidades médicas (≥65 años) • Revisión exhaustiva de todas las historias Prospectivo/evaluación por un farmacéutico clínico	150	21	(14)	Diuréticos-antihipertensivos (24) Hipoglucemiantes (16) Digoxina (13) AINES (8)
Moore y cols. 1995 (31) Francia	RAM, IC, SD	Ingresos hospitalarios • Revisión de historias de ingreso ----- / -----	1.760	45 RAM: 13 IC: 23 SD: 9	(2,5) (0,7) (1,3) (0,5)	Digoxina Anticoagulantes orales Insulina Antiepilépticos
Dartnell y cols. 1996 (32) Australia	RAM OMS, IC, prescripción inapropiada	Ingresos hospitalarios desde Urgencias • Revisión de informes de urgencias y notificación voluntaria Prospectivo/evaluación por al menos dos observadores (médico y farmacéutico)	965	55	(5,7)	Cardiovasculares (18,1) Diuréticos (8,4) Corticoides (7,2) AINES (6,0) Antiepilépticos (6,0) Antiasmáticos (6,0)
Nelson y Talbert 1996 (34) EE.UU.	RAM, FT, SD	Ingresos en coronarias, UMI y Medicina Interna • Revisión exhaustiva de todas las historias de ingreso Prospectivo/evaluación por farmacéuticos clínicos	452	73 ^a RAM: 40 FT: 24 SD: 9	(16,2) ^a (8,9) (5,3) (2,0)	Hipoglucemiantes (15,8) Diuréticos (13,2) Antiinfecciosos (11,2) Cardiovasculares (10,5)
Schneitman-McIntire y cols. 1996 (35) EE.UU.	RAM, IC, prescripción inapropiada	Visitas al Servicio de Urgencias • Revisión de las historias de urgencias Retrospectiva/-----	15.260	152	(1,0)	AINES-aspirina (34,9) Digoxina (10,5) Anticoagulantes orales (9,2) Insulina (7,9)
Major y cols. 1998 (37) Libano	RAM, FT	Ingresos no electivos en unidades médicas • Revisión de historias y entrevista de una muestra seleccionada aleatoriamente de los ingresos Prospectivo/evaluación por equipo multidisciplinar	(3.426) ^a 1.745 ^e	177 177 ^e RAM: 122 FT: 55	(5,2) ^a (10,2) ^e (7,0) (3,2)	Cardiovasculares (22,0) AINES-aspirina (14,8) Antineoplásicos (14,3) Endocrino-metabolismo (8,8)
Moore y cols. 1998 (38) Francia	RAM	Ingresos en Medicina Interna • Revisión de todos los ingresos Prospectivo/evaluación por dos observadores	329	10	(3)	No descritos

Tabla I. Resumen de los estudios revisados sobre incidentes por medicamentos que motivan el ingreso hospitalario. Incidencia, características metodológicas y medicamentos implicados con mayor frecuencia (continuación)

REFERENCIA/ localización	Tipo de incidente	Población de estudio • Métodos de detección Tipo de estudio/ Evaluación	Total de ingresos n	Ingresos por incidentes (%)	Medicamentos implicados (%)
Ng y cols. 1999 (39) Australia	PRM	Ingresos hospitalarios no electivos • Revisión exhaustiva de todos los ingresos Prospectivo/evaluación por al menos tres observadores (médicos y farmacéuticos)	172	31 ^a (18) ^a	Cardiovasculares (39) Sistema Nervioso Central (19) Analgésicos-AINEs (10) Gastrointestinales (10)
Otero y cols. 1999 (40) España	AAM	Ingresos hospitalarios desde el Servicio de Urgencias • Revisión de historias con diagnósticos alertantes de ingreso y notificación voluntaria Prospectivo/evaluación por al menos dos observadores (médico y farmacéutico)	5.466	178 (3,3)	AINEs-analgésicos (39,3) Anticoagulantes orales (12,9) Digoxina (10,1) Antiinfeciosos (6,7)
Raschetti y cols. 1999 (42) Italia	AAM (RAM, FT, interacciones)	Ingresos hospitalarios desde el servicio de urgencias • Revisión de informes de urgencias Prospectivo/evaluación por al menos dos observadores	1.833	45 (2,4)	Antidiabéticos orales (27) Cardiovasculares (16) Diuréticos (9)
Lagnaoui y cols. 2000 (44) Francia	RAM	Ingresos en Medicina Interna • Revisión exhaustiva de todos los ingresos Prospectivo/evaluación por equipo multidisciplinario	444	31 (7)	Antiinfeciosos-vacunas (21,9) Antihipertensivos-diuréticos (12,5) Insulina (12,5) Psicotrópicos (9,4)
Miannesse y cols. 2000 (45) Holanda	RAM	Ingresos en unidades médicas (>70 años) • Revisión exhaustiva de los ingresos y entrevista Prospectivo/evaluación por un investigador	106	13 (12,3)	No descritos
Pouyanne P. y cols. 2000 (46) Francia	RAM-OMS	Ingresos en unidades médicas • Revisión exhaustiva de todos los ingresos Prospectivo/evaluación por equipo multidisciplinar y validación independiente	3.137	100 (3,2)	Cardiotónicos-antiarrítmicos (9) Antiepilepticos (8) Anticoagulantes (8) Antihipertensivos (8)

AAM= acontecimientos adversos por medicamentos; AINEs= antiinflamatorios no esteroideos; FT= fracaso terapéutico relacionado con la dosis; IC= incumplimiento; PRM= problemas relacionados con los medicamentos; RAM= reacción adversa a medicamentos; RAM-OMS= RAM según la definición de la OMS; SD= sobredosificación. *Incluye casos que contribuyeron al ingreso, pero no lo motivaron. **Incluye 5 casos de intoxicación intencional. Para esta revisión se han excluido 29 casos de intoxicaciones e ingresos por drogas de abuso de los 68 casos incluidos en el estudio. Para esta revisión se han recogido los resultados correspondientes a adultos (se han excluido los datos referentes a pediatría). El número total de adultos ingresados fue de 3.426, aunque los autores refieren los resultados sólo a la población de 1.745 pacientes que fue la que se analizó.

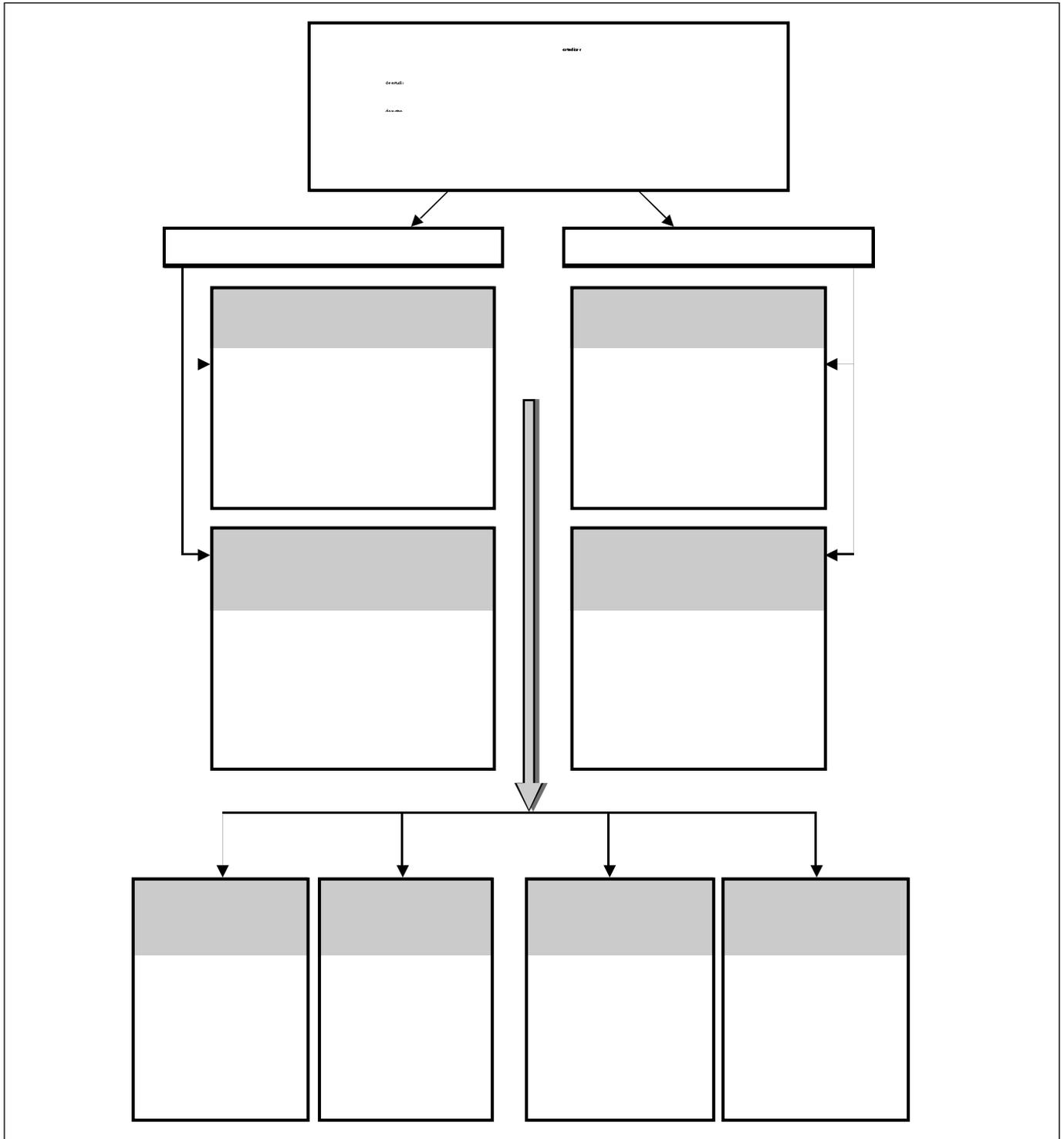


Fig. 1.- Incidencia de ingresos hospitalarios por medicamentos clasificando los estudios en grupos, según el tipo de incidente registrado y el método de detección utilizado.

La incidencia de ingresos por incidentes con medicamentos referida en la totalidad de los estudios revisados, osciló entre un 1,0% y un 28,2%, con una media metaanalítica del 7,2%, una mediana del 4,2% y un RIQ

del 2,5-11,0%. Estos resultados indican la presencia de valores extremos y de una importante heterogeneidad entre los estudios revisados, observándose que el 30% de los estudios presentan una incidencia inferior al 3% y

otro 30% superior al 10%. Por ello, en este caso la mediana y el RIQ son los estadísticos más apropiados para describir la incidencia de ingresos hospitalarios motivados por medicamentos, aspecto ya referido en revisiones previas (7,8).

Cuando se estimó la incidencia de ingresos en los distintos grupos establecidos, los valores obtenidos para la media metaanalítica y la mediana en cada grupo, fueron entre sí más próximos que en el análisis anterior sobre la totalidad de los estudios revisados, y el RIQ se redujo notablemente en los grupos en los que el tipo de incidente registrado fue exclusivamente RAM y en los que habían utilizado métodos de detección no intensivo. Estos resultados sugieren que los factores considerados para la definición de los grupos podrían condicionar la variabilidad de la incidencia. La mediana estimada en el grupo A1, que incluyó 10 estudios que registraron solamente RAM, fue del 3,5% y el RIQ del 2,5-5,0%. La mediana aumentó hasta el 7,9% con un RIQ del 2,7-15,6% en el grupo A2, que incluyó 12 estudios que utilizaron un criterio más amplio de registro de incidentes.

En el grupo B1, que incluyó 10 estudios que utilizaron métodos de detección no intensivos, la mediana fue del 2,5% y el RIQ del 2,1-3,9%, y se incrementó hasta el 10,4% con un RIQ del 4,7-15,6% en el grupo B2, que incluyó 12 estudios con métodos de detección intensivos. La tendencia a un mayor porcentaje de ingresos con los métodos de detección intensivos se mantuvo cuando los grupos establecidos, A1 y A2, se estratificaron en función de este último factor, alcanzando la mediana un valor máximo del 14,0% al combinarse un método de detección intensivo con un criterio amplio de registro de incidentes. Muehlberger y cols. (8), en una revisión de este tema, ya señalaron la importancia del método utilizado en la detección de efectos adversos por medicamentos, al observar también diferencias importantes entre la monitorización intensiva y otros métodos, concluyendo que este sistema es el que proporciona valores más altos de incidencia. Estos autores, que sólo incluyeron estudios que habían registrado RAM, estimaron que la mediana de ingresos por RAM en estudios de monitorización intensiva era del 5,7%. En esta revisión, la mediana observada para los estudios de monitorización intensiva que sólo registraron RAM (subgrupo A1-B2), presentó un valor del 4,3%, es decir, no muy alejado del estimado Muehlberger y cols., pero llegó al 14,0%, ya referido, cuando se incluyeron estudios que recogían otros incidentes relacionados con el uso de los medicamentos (subgrupo A2-B2). Estos datos ponen de manifiesto la importancia de los incidentes asociados con errores de medicación o en general con problemas asociados a un uso inapropiado de los medicamentos, los cuales exceden el concepto de RAM.

Al analizar la influencia del emplazamiento del estudio, se observó que cuando los ingresos se referían

a todo el hospital, incluidas unidades quirúrgicas (21,26,31,32,35,39,40,42), la mediana era del 2,5% y el RIQ del 1,5-5,0%, mientras que cuando el estudio se había llevado a cabo en unidades médicas (18,19,22,23,25,27,29,30,34,37,38,44-46), la mediana se incrementaba al 6,3% y el RIQ al 3,7-12,7%. Esta diferencia se puede atribuir a que la patología producida por medicamentos habitualmente es subsidiaria de tratamiento médico y no quirúrgico, por lo que el ingreso suele estar a cargo de una unidad médica. También puede contribuir el hecho de que por su propia patología los pacientes que ingresan en unidades médicas suelen estar polimedificados, lo que favorece la aparición de efectos adversos. Asimismo, los problemas de reagudización de enfermedades, asociados con el incumplimiento o el fracaso terapéutico, evaluados en algunos estudios, son tributarios también de ingreso en unidades médicas. En consecuencia, la incidencia de ingresos por incidentes por medicamentos, aumenta cuando los estudios se realizan en unidades médicas, aspecto ya señalado en otros estudios (8,47).

Finalmente, se estimó la incidencia de ingresos hospitalarios a partir de los resultados de cuatro estudios que incluyeron también, dentro del cómputo total de incidentes, aquéllos que habían contribuido al ingreso sin ser la causa del mismo (18,23,34,39). Se da la circunstancia de que estos cuatro estudios habían registrado, además de RAM, casos de incumplimiento o de fracaso terapéutico o bien PRM, y además habían utilizado métodos de detección intensivos y se habían realizado en unidades médicas. Como era previsible, la mediana se incrementó hasta el 17,1% con un RIQ del 11,9-25,7%. Cabe destacar que uno de estos estudios (18) realizado en una población de más de 65 años, refería la incidencia mayor de todos los estudios revisados (28,2%), lo que puede deberse a que en esta población, por sus características de pluripatología y polifarmacia, se suele registrar una incidencia más elevada de efectos adversos por medicamentos, que en pacientes más jóvenes o cuando se estudia la totalidad de la población (47,48). En este sentido, otros dos estudios incluidos en esta revisión que tuvieron como población de estudio pacientes mayores (30,45), presentaron valores elevados de incidencia (14 y 12,3%), si bien las conclusiones respecto a la influencia potencial de esta variable están necesariamente limitadas al número de estudios disponibles.

Medicamentos asociados a los incidentes que motivan ingreso hospitalario

Los medicamentos o grupos de medicamentos implicados con mayor frecuencia en los incidentes que motivaron el ingreso hospitalario en 19 de los estudios revisados se muestran en la tabla I (18,19,21-23,25-27,30-32,34,35,37,39,40,42,44,46).

En la mayoría de los estudios se observó que tres o cuatro grupos de medicamentos, que se corresponden con los recogidos en la tabla I, fueron los responsables de más del 50% de los incidentes detectados. Los medicamentos descritos fueron, por orden de frecuencia, los fármacos cardiovasculares en conjunto y/o la digoxina o los antihipertensivos citados en 15 estudios (19,21,26,27,30-32,34,35,37,39,40,42,44,46), los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o la aspirina citados en 13 (19,21-23,25-27,30,32,35,37,39,40), y la insulina y los antidiabéticos orales citados, bien de forma individual o global como hipoglucemiantes, en 12 estudios (19,22,23,25,27,30,31,34,35,37,42,44). Otros medicamentos también mencionados con frecuencia fueron los diuréticos, los anticoagulantes orales, los psicotrópicos y los corticoides.

Estos grupos de medicamentos no difieren de los encontrados por Einarson en su revisión de los estudios publicados con anterioridad a 1990 (7), aunque llama la atención que Einarson no mencionara los medicamentos hipoglucemiantes como uno de los grupos asociados con mayor frecuencia a los ingresos hospitalarios por patología yatrogénica. Ello podría reflejar la tendencia a una mayor utilización de estos agentes en la década de los 90, dado el aumento experimentado en los pacientes con diabetes en la población (49).

Cabe destacar que en los estudios que evalúan problemas de falta de cumplimiento o de fracaso terapéutico, y especifican los medicamentos asociados a dichos incidentes, se suelen mencionar como responsables de los mismos a los fármacos cardiovasculares y diuréticos, así como a los broncodilatadores y a los antiepilépticos (18,23,31,32,35,37,42), fármacos cuya administración disminuida o interrumpida motiva el ingreso por reagudización de insuficiencia cardíaca, por asma o por crisis convulsivas, respectivamente.

Evitabilidad de los incidentes registrados

La tabla II resume los resultados de los siete estudios incluidos en esta revisión que evaluaron la evitabilidad potencial de los incidentes por medicamentos (23,32,34,39,40,42,44). Se excluyó un estudio (30) en el que un 66% de los incidentes que se analizaban no habían causado el ingreso hospitalario. En cinco de estos estudios se había valorado el grado de evitabilidad de los incidentes, diferenciando entre casos seguramente prevenibles y posiblemente prevenibles (23,32,34,40,44), pero a efectos del análisis estadístico efectuado en esta revisión, todos ellos se consideraron como un único grupo de incidentes prevenibles.

Solamente en cuatro estudios se utilizaron criterios explícitos previamente definidos por los autores o un algoritmo para evaluar la evitabilidad (32,34,40,44), sistemas que presentan menos problemas de reproductibilidad que cuando se recurre exclusivamente a la opinión de

los investigadores. En cinco estudios la evaluación de los incidentes fue realizada de forma multidisciplinar (23,32,39,40,44), mientras que en un estudio el análisis fue realizado por dos investigadores sin precisar más (42) y en el otro restante se llevó a cabo sólo por un farmacéutico clínico (34).

La proporción de incidentes potencialmente prevenibles osciló entre un 32 y un 80%, con una media metaanalítica del 57,5%, una mediana del 58,9% y un RIQ del 47,0-66,8%, datos que revelan que una importante proporción de los ingresos por medicamentos se podrían llegar a evitar si se desarrollan y adoptan estrategias efectivas dirigidas a su prevención. Estos valores son superiores a los estimados por Goettler y cols. (9), quienes a partir de los resultados de 14 estudios publicados entre 1976 y 1996 determinaron una mediana de ingresos prevenibles del 30,7%. Ello podría deberse a la diferente época de realización de los estudios incluidos en dicha revisión, lo que influye en que los incidentes detectados fueran principalmente efectos adversos, sobre todo RAM, y que por tanto mayoritariamente resultaran ser no prevenibles. Asimismo la valoración de la posible evitabilidad de los incidentes no era un objetivo principal de muchos de estos estudios, utilizándose una metodología no muy bien definida.

Los tipos de errores o problemas de medicación asociados a los incidentes prevenibles, según se recoge en la tabla II, fueron fundamentalmente el incumplimiento, la dosificación incorrecta y el seguimiento insuficiente de los tratamientos.

La falta de cumplimiento estuvo asociado de un 20,9% a un 41,7% de los incidentes prevenibles en los estudios que lo evaluaron (23,32,39) o bien contribuyó en un alto grado a la aparición de los mismos, aunque no se determinara en qué proporción (34,42). En un estudio no se analizó por dificultades de evaluación (40). Dada su importancia, se insiste en la necesidad de desarrollar estrategias de educación dirigidas a los pacientes para mejorar el cumplimiento y también dirigidas a los médicos para que se conciencien de la trascendencia de este problema (32,34,39,42).

Los errores de prescripción más frecuentes consistieron en la utilización de dosis más elevadas que las necesarias por las características de los pacientes (23,32,39,40). Otero y cols. (40) observaron que un 22,3% de los errores detectados se debían a la administración de dosis elevadas de fármacos con margen terapéutico estrecho, porcentaje que llegaba a ser del 35,7% cuando se consideraban otros fármacos. Por este motivo, en todos los estudios se hace hincapié en la realización de programas de formación en materia de medicamentos a los prescriptores.

El seguimiento insuficiente de los tratamientos constituyó un problema asociado a un elevado porcentaje de los incidentes que motivaron el ingreso hospitalario (23,32,40). Las actuaciones que se proponen para

Tabla II. Resumen de los estudios sobre incidentes por medicamentos que motivan el ingreso hospitalario. Porcentaje de incidentes evitables, metodología y tipo de errores de medicación asociados

REFERENCIA/ localización	Ingresos por incidentes n (%)	Ingresos prevenibles n (%)	Evaluación de la evitabilidad	Errores de medicación Tipo (%)	Observaciones
Hallas y cols. 1992 (23) Dinamarca	212 ^a RAM: 157 FT: 55	Valorados sobre n=143 67 (47) SP= 26 (18) PP=41 (29)	Evaluación multidisciplinar	Seguimiento insuficiente (23,9) IC (20,9) Sobredosificación (17,9) Infradosificación (8,9) No reconocer la RAM (7,5) Indicación dudosa (5,9)	Incidentes prevenibles más frecuentes si el prescriptor es generalista. Proponen estrategias educativas dirigidas a generalistas
Dartnell y cols. 1996 (32) Australia	55	36 (65,5) SP= 3 (5,5) PP= 33 (60)	Criterios explícitos Evaluación multidisciplinar	IC (41,7) Dosis/control inapropiados (27,7) Uso no recomendado (11,1)	Proponen mejorar cumplimiento, facilitar comunicación entre atención primaria y especializada, prescripción asistida y formación sobre efectos adversos a médicos y farmacéuticos
Nelson y Talbert 1996 (34) EE.UU.	73 ^a RAM: 40 FTD: 24 SD: 9	43 (58,9) SP= 36 (49,3) PP= 7 (9,6)	Criterios explícitos Evaluación por un farmacéutico clínico	No analizados. Indican alto grado de IC	Proponen mejorar cumplimiento con información proporcionada por los farmacéuticos clínicos y médicos
Ng y cols. 1999 (39) Australia	31 ^a	10 (32)	Evaluación multidisciplinar	IC (38,5) Sobredosificación (38,5) Otros (23)	Proponen estrategias para reducir el IC y para educar a los profesionales sanitarios sobre prescripción y uso apropiado de medicamentos.
Otero y cols. 1999 (40) España	178	119 (66,8) SP= 83 (46,6) PP= 36 (20,2)	Criterios explícitos Evaluación multidisciplinar	^a Falta de seguimiento (22,5) Dosis elevada en MTE (22,3) Falta tto. preventivo (14,3) Dosis excesiva (13,4) Automedicación (10,0) (<i>excluye casos de IC</i>)	^b Son factores de riesgo de AAM preveni- bles: edad \geq 65 años, medicamentos con MTE y automedicación. Proponen estrategias para reducir los errores de prescripción y de seguimiento de los tratamientos.
Raschetti y cols. 1999 (42) Italia	45	25 (55,6)	Evaluación por 2 investigadores	No analizados. Indican alto grado de IC	Proponen educación sanitaria dirigida a reducir el IC y mejorar la relación médico-paciente.
Lagnaoui y cols. 2000 (44) Francia	31	24 (80) SP= 8 (25) PP= 17 (55)	Algoritmo Evaluación multidisciplinar	No analizados	Proponen información sobre farmacología y uso apropiado de medicamentos dirigida fundamentalmente a médicos generalistas.

AAM= acontecimiento adverso por medicamentos; FT= fracaso terapéutico relacionado con la dosis; IC= incumplimiento; MTE= margen terapéutico estrecho; PP= posiblemente prevenible; RAM= reacción adversa a medi-
camentos; SP= seguramente prevenible. ^aIncluye casos que contribuyeron al ingreso, pero no lo motivaron. ^bIncluye en el análisis de los tipos de errores 213 casos de AAM prevenibles en pacientes que acudieron a Urgen-
cias, pero no ingresaron.

mejorarlo, radican en mejorar la coordinación entre atención primaria y especializada, y en actuaciones educativas dirigidas sobre todo a los pacientes y a los profesionales que trabajan en la atención primaria de salud (23,32,40). Estrategias que, por otra parte, son comunes a las que de manera general se proponen para reducir los incidentes, que motivan el ingreso hospitalario y que principalmente son generados en el ámbito ambulatorio (23,40,44).

Repercusión económica de los ingresos por medicamentos

Son todavía escasos los estudios que han evaluado la repercusión económica de los ingresos motivados por incidentes con medicamentos. La tabla III resume los datos aportados por seis estudios que analizan este aspecto (31,32,38,41,43,44). Todos ellos determinaron solamente los costes directos desde la perspectiva del hospital, debido a las dificultades que supone la estimación de los costes indirectos e intangibles.

El coste directo de los incidentes para el hospital se corresponde con el coste completo ocasionado por el ingreso, por lo que en cuatro de los estudios revisados, realizados en Francia, se determina dicho coste multiplicando el número de estancias originadas por los incidentes por el coste estancia-día en dicho hospital (31,38,43,44). En tres de estos estudios el coste medio de los incidentes (ajustado a pesetas de 2000) presentó valores bastante próximos, a pesar de las diferencias registradas en la estancia media, oscilando entre 466.024 y 528.020 ptas (38,43,44). En un cuarto estudio se diferenció el coste generado por los casos de sobredosificación, que resultó también próximo al de los anteriores, del de los casos de incumplimiento, que presentaron una estancia más corta y consecuentemente un coste inferior (31).

Otros dos estudios, realizados en Australia y España (32,41), estiman el coste total generado por todos los incidentes a partir del coste individual de cada caso y proporcionan resultados sobre los incidentes prevenibles. En el estudio realizado en España el coste medio de los incidentes prevenibles fue de 623.927 ptas, siendo superior al generado por los incidentes inevitables (533.382 ptas). Esta diferencia se explica por la mayor gravedad de los primeros, que condiciona una estancia hospitalaria más prolongada (41), hecho que también ha sido referido en estudios llevados a cabo en pacientes hospitalizados (50).

A pesar de las diferencias entre los distintos estudios en la estimación del coste, así como de los costes de la asistencia sanitaria en los distintos países, se puede concluir con rotundidad que los ingresos motivados por medicamentos consumen una parte no desdeñable de los presupuestos destinados a la sanidad en los países desarrollados. En este sentido y a modo de ejemplo final, cabe citar el estudio realizado en una muestra

representativa de 62 unidades médicas de 33 hospitales franceses, que encontraron una incidencia de RAM del 3,2% con una estancia media de 9,7 días y un coste medio por RAM de 16.514 FF (valores de 1996) (43,46). Extrapolando estos resultados a la totalidad del país, estimaron que sólo las RAM motivarían 134.000 ingresos anualmente y supondrían a los hospitales franceses 2,2 millardos de FF, lo que representa el 1,2% del presupuesto total hospitalario francés (43).

CONCLUSIONES

Los incidentes por medicamentos constituyen un importante problema en los países desarrollados. Los datos aportados por los estudios realizados en la década de los 90 sobre ingresos hospitalarios motivados por este problema, indican una amplia dispersión en las tasas de incidencia, las cuales parecen depender, entre otras variables, del tipo de incidente registrado, método de detección utilizado y emplazamiento del estudio. No obstante, a pesar de las diferencias entre los diversos estudios, es evidente que todos revelan la gran dimensión de este problema. Según el análisis realizado en esta revisión, la incidencia de ingresos hospitalarios motivados por medicamentos estaría situada en un 3,5% (RIQ: 2,5-5,0%) cuando los incidentes registrados son RAM, llegando a ser de un 7,9% (RIQ: 2,7-15,6%) cuando se incluyen además otros efectos negativos derivados del uso clínico de los mismos. Prácticamente la mitad de estos ingresos hospitalarios por patología yatrogénica serían potencialmente prevenibles, por lo que, considerando su gran repercusión económica, una disminución de dichos incidentes, conseguiría no sólo mejorar la seguridad de los pacientes y la calidad de la asistencia sanitaria, sino también probablemente una reducción del gasto sanitario.

A pesar de las limitaciones propias de una revisión narrativa, los resultados observados ponen de manifiesto la magnitud de un problema que indudablemente nos afecta y cuya intervención se hace ineludible. El reto que se plantea ahora es conocer cuáles son las estrategias más efectivas para mejorar la seguridad de la utilización de los medicamentos e incorporar éstas a la práctica clínica habitual. Para ello es preciso disponer de estudios que evalúen los resultados de salud de las intervenciones que se realicen en este campo y evidencien su efectividad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración técnica de la Dra. Rosa Rodríguez-Monguió del Grup de Recerca en Economia de la Salut y Seguretat Social de la Universitat de Barcelona.

Tabla III. Resumen de los estudios sobre incidentes por medicamentos que motivan el ingreso hospitalario. Impacto económico desde la perspectiva del hospital

REFERENCIA/ localización	Ingresos por incidentes n (%)	Estancia media hospitalaria (días)	Coste medio de los incidentes	Coste medio de los incidentes (actualizado a ptas. de 2000) [#]	Coste anual estimado para el hospital
Moore y cols. 1995 (31) Francia	45 RAM: 13 (0,7) IC: 23 (1,3) SD: 9 (0,5)	RAM: 0,15 ^a SD: 7,9 IC: 4,8	RAM: 500 FF ^a SD: 20.300 FF IC: 9.500 FF (valores de 1992)	RAM: 13.334 ptas. ^a SD: 542.445 ptas. IC: 253.341 ptas. (valores de 1992)	9 millones FF (valores de 1992)
Dartnell y cols. 1996 (32) Australia	55 (5,7) 60% PP 5,5% SP	8,3	5.227 \$A (valores de 1994)	638.311 ptas.	Total incidentes: 3.496.956 \$A Incidentes PP: 1.673.245 \$A Incidentes SP: 194.217 \$A (valores de 1994)
Moore y cols. 1998 (38) Francia	10 (3)	13,9	17.488 FF ^b (valores de 1993)	528.020 ptas. ^b	1.084.310 FF ^b (Departamento de Medicina Interna) (valores de 1993)
Otero y cols. 1999 (41) España	178 (3,3) 66,8% prevenibles	Total AAM: 12,6 AAM prevenibles: 14,2	Total AAM: 468.743 ptas. AAM prevenibles: 560.926 ptas. (valores de 1996)	Total AAM: 533.382 ptas. AAM prevenibles: 623.927 ptas.	Total AAM: 167 millones ptas. AAM prevenibles: 134 millones ptas. (valores de 1996)
Lagnaoui y cols. 2000 (44) Francia	31 (7) 80% prevenibles	6,0	2.721 euros (valores de 1997)	495.784 ptas.	3.850.149 euros (valores de 1997)
Detournay y cols. 2000 (43) Francia	100 (3,2) Total ingresos Fran- cia/año: 1.34.000	8,94 Total estancias Fran- cia/año: 1.285.000	16.514 FF (valores de 1996)	466.024 ptas.	Extrapolado a total Francia/año: 2,2 millardos FF (valores de 1996)

AAM= acontecimiento adverso por medicamentos; FF= francos franceses; FJ= fracaso terapéutico relacionado con la dosis; IC= incumplimiento; PP= posiblemente prevenible; PTas = pesetas; RAM= reacción adversa a medicamentos; SD= sobredosificación; SP= seguramente prevenible; \$A= dólares australianos; #Tipo de cambio: FF= 19,3 ptas. de 1992; FF= 22,5 ptas. de 1993; FF= 24,8 ptas. de 1996; \$A= 97,9 ptas. de 1994; euros= 165,89 ptas. de 1997 (Fuente: Comisión Europea, Banco Central Europeo, Banco de España y Fondo Monetario Internacional). ^aLas RAM fueron reacciones alérgicas que se trataron de forma ambulatoria. ^bIncluye en la evaluación económica casos de RAM en pacientes hospitalizados.

Bibliografía

- Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp* 2000; 24: 258-66.
- Muñoz MJ, Ayani I, Rodríguez-Sasián 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: 92-8.
- 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.
- Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1949-56.
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. *To err is human: building a safer health system*. Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press, 1999.
- Indicadores de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud a través de receta. Año 1998. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1999; 23: 94.
- Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 832-9.
- Muehlberger N, Scheneeweiss 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 (Supl 3): 71-7.
- Goettler M, Scheneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring-Cost and benefit considerations. Part II: Cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997; 6 (Supl 3): 79-90.
- World Health Organization. *International drug monitoring: the role of the hospital*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1966. Technical Report Series No. 425.
- Cluff LE, Thornton GF, Seidl LG. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. I. Methods of surveillance. *JAMA* 1964; 188: 976-83.
- Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions: a critical review. *JAMA* 1975; 234: 1236-41.
- Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. 1. Background, description and instructions for use. *JAMA* 1979; 242: 623-32.
- Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Broesen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* 1990; 228: 83-90.
- 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.
- Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsan GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP Ann Pharmacother* 1990; 24: 1093-7.
- Laird NM, Mosteller F. Some statistical methods for combining experimental results. *Int J Technol Assess Health Care* 1990; 6: 5-30.
- Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalization of the elderly. *Arch Intern Med* 1990; 150: 841-5.
- Garijo B, de Abajo FJ, Castro MAS, Lopo CR, Carcas A, Frías J. Hospitalizaciones motivadas por fármacos: un estudio prospectivo. *Rev Clin Esp* 1991; 188: 7-12.
- Hallas J, Worm J, Beck-Nielsen J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, et al. Drug related events and drug utilization in patients admitted to a geriatric hospital department. *Dan Med Bull* 1991; 38: 417-20.
- Ibáñez L, Laporte JR, Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Safety* 1991; 6: 450-9.
- Chan TYK, Chan JCN, Tomlinson B, Critchley JAJH. Adverse reactions to drugs as a cause of admission to a general teaching hospital in Hong Kong. *Drug Safety* 1992; 7: 235-40.
- Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Broesen K, Haghfelt T, et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 61-8.
- Prince BS, Goetz CM, Rihn TL, Olsky M. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 1696-700.
- Lin SH, Lin MS. A survey on drug-related hospitalization in a community teaching hospital. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 66-9.
- Planells Herrero C, Rodríguez Sasián JM, Jiménez NV. Reacciones adversas a medicamentos que motivan la admisión hospitalaria detectados mediante el diagnóstico de ingreso. *Farm Hosp* 1993; 17: 133-43.
- Huic M, Mucolic B, Vrhovac I, Francetic I, Bakran I, Giljanovic S. Adverse drug reactions resulting in hospital admission. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 675-82.
- Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes ZT, Vigliotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 2268-72.
- Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, Cooper GM, Polack AE. Drug-related admissions to an Australian hospital. *J Clin Pharm Ther* 1994; 19: 341-7.
- Courtman BJ, Stallings SB. Characterization of drug-related problems in elderly patients on admission to a medical ward. *Can J Hosp Pharm* 1995; 48: 161-6.
- Moore N, Briffaut C, Noblet C, Normand CA, Thuillez C. Indirect drug-related costs. *Lancet* 1995; 345: 588-9.
- Dartnell JGA, Anderson RP, Chohan V, Galbraith KJ, Lyon MEH, Nestor PJ, et al. Hospitalisation for adverse events related to drug therapy: incidence, avoidability and costs. *Med J Aust* 1995; 164: 659-62.
- Dennehy CE, Kishi DT, Louie C. Drug-related illness in emergency department patients. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1422-6.
- Nelson KM, Talbert RL. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 701-7.
- Schneitman-McIntire O, Famen 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: 1416-22.
- Mannesse CK, Derkx FHM, de Ridder MAJ, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJM. Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission: cross sectional study. *Br Med J* 1997; 315: 1057-8.
- Major S, Badr S, Bahlawan L, Hassan G, Khoghooghlanian T, Khalil R, et al. Drug-related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: Incidence, associations, and relation to self-medicating behaviour. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 450-61.
- Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 301-8.
- Ng D, Cosh DG, Harris J, Whitehead C. Unplanned medication-related admission to an acute care general teaching hospital. *Aust J Hosp Pharm* 1999; 29: 84-7.
- 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 Clín Esp* 1999; 199: 796-805.
- Otero MJ, Bajo A, Morán D, Domínguez-Gil A. Economic study of preventable adverse drug events in an emergency department. 59th International Congress of FIP. Barcelona, 5-10 September 1999.
- Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F, Belisari A, Rossignoli A, Longhini P, et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 959-63.
- Detournay B, Fagnani F, Pouyanne P, Haramburu F, Bégaud B, Welsch M, et al. Coût des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux. *Thérapie* 2000; 55: 137-9.
- Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct cost and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55: 181-6.
- Mannesse CK, Derkx FHM, De Ridder MAJ, Man In 't Veld AJ, Van Der Cammen TJM. Contribution of adverse drug reaction to hospital admissions of older patients. *Age Ageing* 2000; 29: 35-9.
- Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. For the French Pharmacovigilance Centres. *Br Med J* 2000; 320: 1036.
- Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LIN. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust* 1998; 168: 405-8.
- Beard K. Adverse reactions as a cause of hospital admission in the aged. *Drugs Aging* 1992; 2: 356-67.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. For the Adverse Drug Events Prevention Study Group. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 307-11.