



ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso  
como Académico Correspondiente

**MEDICAMENTOS Y  
SEGURIDAD  
DEL PACIENTE**

ILMO. SR. D. ALFORSO DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ



Santiago de Compostela, Junio de 2006



ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso

**MEDICAMENTOS Y SEGURIDAD  
DEL PACIENTE**

ILMO. SR. ALFONSO DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ

Santiago de Compostela

2006

Imprime: ARTES GRÁFICAS VICUS, S.A.L.  
c/ Segovia, 19 - 36205 VIGO

Depósito Legal: VG-

# ÍNDICE

Prólogo .....	7
Introducción .....	11
Terminología sobre efectos adversos de los medicamentos .....	17
El nuevo concepto de seguridad en Medicina .....	21
Acontecimientos adversos por medicamentos .....	25
Evaluación de los acontecimientos adversos por medicamentos .....	31
Detección de los acontecimientos adversos por medicamentos .....	37
Prevención de efectos adversos por medicamentos .....	43
Conclusión .....	53
Bibliografía .....	55



## PRÓLOGO

Ilmo. Sr. Presidente,

Ilmos. Sres. Académicos,

Sras. y Sres.,

Estar hoy aquí, en la sede la Academia de Farmacia de Galicia para pronunciar mi discurso de ingreso como académico correspondiente es, para mí, un motivo de orgullo y de satisfacción. No es ésta una simple fórmula de cortesía académica sino la sincera expresión de mis sentimientos después de una larga carrera profesional de compromiso con la Farmacia y de una íntima relación con la ciudad de Santiago y con la universidad compostelana.

Llegué a esta ciudad en los primeros días de octubre de 1962, hace casi 44 años, para cursar mis estudios de licenciatura en la Facultad de Farmacia. Vine entonces acompañado de mi padre, químico, farmacéutico y antiguo alumno de Fonseca. Él estaba contento de volver a Santiago y orgulloso de que su hijo se hiciera farmacéutico, mientras que yo estaba abrumado por las dudas y temores propios de quien se enfrenta a las primeras responsabilidades. Mi estancia en Santiago se prolongó durante 13 años que fueron transcendentales tanto para mi vida profesional como en el ámbito personal y familiar. Mi trayectoria académica no se entendería sin el apoyo decidido del profesor D. Rafa-

el Cadórniga, entonces catedrático de Farmacia Galénica en la Facultad de Farmacia y una de sus figuras más destacadas en los casi 150 años de historia. Conocí al Prof. Cadórniga en 1965 cuando era estudiante de 5º curso y como a muchos de mis compañeros la figura de D. Rafael nos cautivó desde el principio. Era como un soplo de aire fresco en el viejo caserón de Fonseca, cuando próximos a finalizar nuestros estudios de licenciatura teníamos las primeras inquietudes sobre nuestro futuro profesional. De aquellas primeras clases aún recuerdo cuando nos hablaba de una nueva Farmacia que se anunciaba en las escasas publicaciones estadounidenses que llegaban a la Facultad en tiempos de extrema penuria. Faltaban casi 20 años para la explosión de la literatura científica internacional pero recuerdo a D. Rafael leyendo con avidez los primeros números del *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*, una publicación entonces insólita en la Facultad de Farmacia. El Prof. Cadórniga fue pionero en el desarrollo de la Biofarmacia y Farmacocinética en España y esta aportación ha sido reconocida en múltiples ocasiones por destacadas personalidades del mundo universitario y de la sanidad española. Sin embargo, a comienzo de los años 70 su espíritu innovador le trajo dificultades al considerar algunos componentes del claustro que sus enseñanzas se apartaban de la línea tradicional que había seguido la Facultad. Se postuló incluso entonces que la actividad profesional del farmacéutico finalizaba con la preparación y control de los medicamentos. ¿Qué pensarían ahora cuando después de 30 años nuestros alumnos estudian Fisiopatología, Inmunología, Biofarmacia, Farmacología y Terapéutica o Farmacocinética Clínica? ¿Cómo interpretarían las nuevas actividades del farmacéutico en la atención primaria, los hospitales o incluso en la oficina de farmacia? ¿Entenderían la corriente desatada por la atención farmacéutica entre los jóvenes profesionales?

Rafael Cadórniga fue, sobre todo, un profesor universitario. Creyó en una idea, tenía capacidad para desarrollarla, ilusionó a un grupo de investigadores, impulsó un objetivo común y creó una escuela. Su trabajo justificó su vida universitaria y forjó su capacidad de lucha por todo aquello en lo que creía y que transmitió a cuantos estábamos a su lado. Era, en palabras de Nietzsche, “*una piedra en el estanque de nuestra vida*”, el círculo reducido iba creando ondas cada vez mayores. El Prof. Cadórniga volcó su generosidad especialmente hacía sus discípulos, muchos de los cuales ejercen hoy cargos de res-



ponsabilidad en diversas universidades, en diferentes áreas del mundo sanitario o en la industria farmacéutica.

El apoyo del Prof. Cadórniga me permitió llegar a la Universidad de Salamanca ligero de equipaje pero con una idea muy clara de la labor que debía desarrollar como profesor universitario. Por todo ello, quiero expresarle mi agradecimiento que adquiere mayor trascendencia al tratarse de este acto en la Academia de Farmacia de Galicia. Mi agradecimiento también a todos los compañeros del Departamento de Farmacia Galénica de la Universidad de Santiago que me transmitieron conocimientos y estilo universitario, y muy especialmente a José Luis Vila, Berta Cuña e Isaac Arias.

Desde un punto de vista personal los años vividos en Santiago fueron inolvidables. Aquí conocí a mi mujer, y dos de nuestros cuatro hijos nacieron en esta ciudad. Situaciones como ésta son muy adecuadas para manifestar el apoyo que me ha prestado Mari Carmen desde aquellos tiempos ya lejanos cuando éramos compañeros de curso. A lo largo de los años sus palabras de ánimo fueron para mí una gran ayuda y sus opiniones, muy valiosas, me fueron de gran utilidad cuando la situación lo requería.

No quisiera finalizar estas primeras palabras sin expresar mi agradecimiento a los miembros de esta Corporación por su apoyo a mi candidatura. Mi designación como académico correspondiente la considero más que un reconocimiento a mi trayectoria profesional un compromiso permanente con la Academia de Farmacia de Galicia.



## INTRODUCCIÓN

Los efectos perjudiciales producidos por los medicamentos han constituido un motivo de preocupación desde los orígenes de la terapéutica (1). Ya los griegos en el siglo V a.C., conscientes de este problema, utilizaban el vocablo *phármakon* para denominar a las sustancias que utilizaban con fines terapéuticos, término que para ellos tenía un doble sentido: el de “remedio” y el de “veneno” (2).

La seguridad de los medicamentos no es un concepto estático. La percepción de lo que se acepta como seguro y consecuentemente las exigencias de seguridad de los medicamentos se han ido modificando en el siglo XX conforme se han producido avance en los conocimientos farmacológicos y también, desgraciadamente, a raíz de los desastres terapéuticos que pusieron de manifiesto las consecuencias negativas que se derivan del empleo de los medicamentos. Ejemplo de ello es el desastre del elixir de sulfanilamida ocurrido en Estados Unidos en 1937, donde 105 personas murieron al utilizar el “elixir de sulfanilamida Massengill”, una formulación líquida de esta sulfamida que contenía dietilenglicol como excipiente. Este grave accidente condujo a promulgar en 1938 la *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, primera disposición legal que exigió la realización de ensayos de toxicidad, hasta entonces no requeridos, para autorizar la comercialización de un nuevo medicamento y que modificó las competencias de la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana, organismo que, de ocuparse hasta entonces de confiscar los alimentos y medicamentos adulterados, pasó a estar encargado de supervisar la evaluación de la

seguridad de los nuevos medicamentos y productos sanitarios antes de ser introducidos en el mercado (3).

A comienzos de la década de los sesenta la tragedia de la talidomida reveló los daños que pueden causar los medicamentos en el embrión, que hasta entonces se consideraba perfectamente protegido por la barrera placentaria (4), y produjo una gran sensibilización a nivel internacional sobre la toxicidad potencial de los medicamentos. En la figura 1 se recoge una copia de 1961 de la carta de WG. McBride al *Lancet* y la relación entre las ventas de talidomida y las comunicaciones sobre alteraciones embrionarias. Esta catástrofe, además de promover los ensayos de teratogenidad, llevo a promulgar las normas reguladoras sobre los aspectos metodológicos de los ensayos clínicos que se realizan para valorar la seguridad y la eficacia de los nuevos medicamentos destinados al ser humano, como la *Kefauver-Harris amendment*, aprobada en Estados Unidos en 1962, y la *Medicines Act*, promulgada en 1968 en Gran Bretaña (5). También dio lugar al desarrollo de la Farmacovigilancia como conjunto de actividades dirigidas a detectar y valorar las reacciones adversas a los medicamentos una vez comercializados. En 1964 se inició en Gran Bretaña el sistema de la “tarjeta amarilla”(5), que sirvió de base para el programa internacional de notificación voluntaria de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

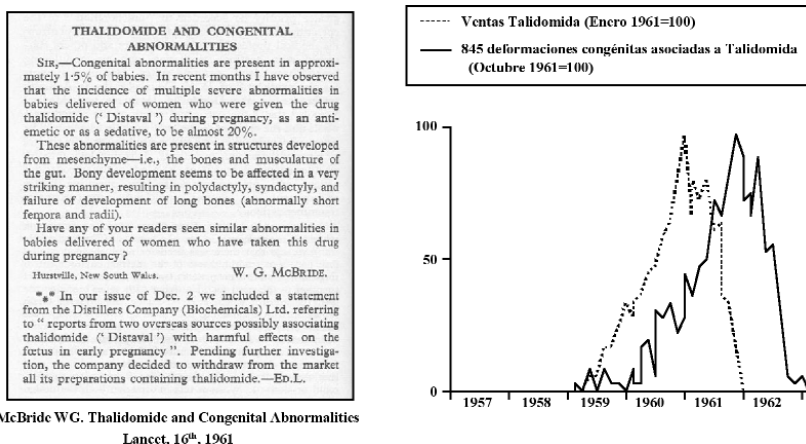


Figura 1.- Efectos teratogénicos provocados por la talidomida.

Los programas de Farmacovigilancia tienen como objetivo fundamental la identificación de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos y la confirmación de la relación de causalidad con el fin de completar el estudio de su perfil de seguridad y evaluar la relación riesgo-beneficio de los mismos. La OMS y otros organismos sanitarios han publicado distintas definiciones de reacción adversa a medicamentos, aunque todas ellas se centran en los efectos nocivos que producen los medicamentos cuando se utilizan en condiciones apropiadas.

En la década de los noventa hemos asistido a una nueva etapa en la seguridad de los medicamentos (6) que ha supuesto un cambio en el enfoque metodológico de los estudios de vigilancia de los efectos adversos. Esta nueva etapa implica el reconocimiento de que los medicamentos, además del riesgo intrínseco de producir reacciones adversas cuando se utilizan en condiciones apropiadas, provocan también numerosos efectos nocivos por fallos o errores que se producen durante el complejo proceso de su utilización clínica. En distintos estudios (7-11) se ha cuantificado que los efectos adversos causados por errores suponen entre un 19 y un 56% del total de los efectos adversos que se detectan. Por ello, en la actualidad se comienza a señalar que las exigencias sobre seguridad de los medicamentos deben incluir la utilización de los mismos en sistemas “sin fallos de seguridad” (*fail-safe*), exigencia que va más allá del uso “seguro” (*safe*) y supone el diseño y la adopción de medidas que permitan garantizar no sólo la seguridad del medicamento en sí, sino también la seguridad del proceso de su utilización (12).

Manasse (13, 14) publicó un análisis de los estudios sobre accidentes medicamentosos, referencia obligada sobre este tema, cuyo título, *Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy*, expresa el interés del autor por destacar dos aspectos claves: primero, los medicamentos se utilizan en un medio imperfecto, por lo que a lo largo de todo el proceso secuencial de acciones y decisiones que abarca la denominada “cadena terapéutica del medicamento” tal como se recoge en la figura 2, donde se producen errores en la prescripción, dispensación, administración, etc., que contribuyen a incrementar su potencialidad de dar lugar a efectos adversos; segundo, este tema, por su enorme importancia, constituye un problema de política sanitaria. Manasse concluyó en su análisis que “los acci-

dentos con medicamentos constituyen un grave problema de salud pública, cuya magnitud no puede ser descrita con exactitud y cuyas consecuencias no son bien conocidas”.

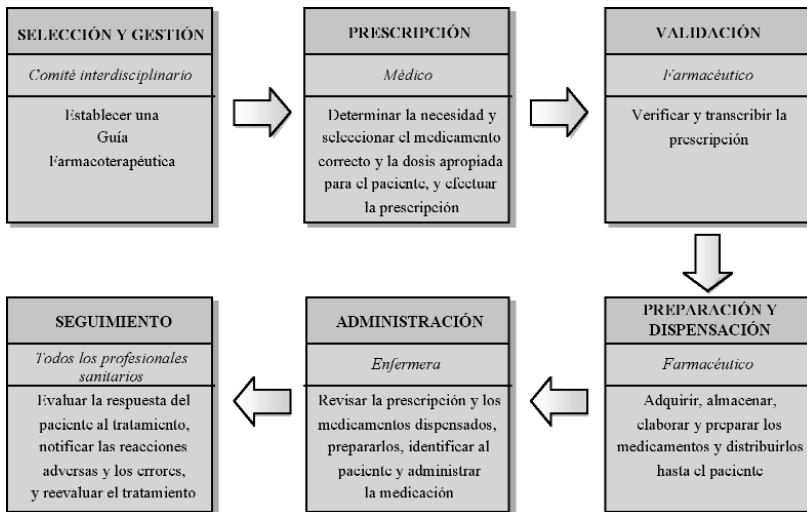


Figura 2. Procesos del sistema de utilización de medicamentos en los hospitales.

En 1994, en el transcurso de la conferencia multidisciplinar sobre *Understanding and Preventing Drug Misadventures*, que agrupó a la *American Medical Association (AMA)*, a la *American Society of Hospital Pharmacy (ASHP)* y a la *American Nurses Association (ANA)*, se estableció la necesidad de realizar estudios sobre acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) (*adverse drug events*). Este término es más amplio que el de reacción adversa a medicamentos e incluye a éstas, en su acepción más tradicional según la definición de la OMS, y también a los efectos nocivos producidos por los errores de medicación (15).

Los estudios sobre AAM se orientan al análisis de los errores de medicación y tratan fundamentalmente de identificar las causas y los tipos de errores que se han producido en la cadena terapéutica y han dado lugar a los acontecimientos adversos prevenibles (16, 17). Es decir, su objetivo radica no sólo en detectar el tipo de efectos nocivos provocados por los medicamentos, sino en identificar aquellos produ-

cidos por errores y llegar a conocer los fallos que han permitido que sucedieran, con el fin de desarrollar estrategias dirigidas a prevenirlos. Estos estudios han introducido también un nuevo enfoque en el análisis de los errores 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 (18). No se trata de buscar **quién** causó el error, sino de analizar **dónde** y **cómo** se produjo el error.





## TERMINOLOGÍA SOBRE EFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS

En la actualidad existe bastante confusión en las publicaciones con los términos utilizados para denominar a los distintos efectos negativos derivados de la utilización clínica de los medicamentos. Ello dificulta enormemente el conocimiento de la incidencia real de dichos efectos y la comparación de los resultados obtenidos en los diferentes estudios.

Afortunadamente en los últimos años se está tratando de llegar a un consenso y de establecer una terminología estandarizada. El *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCCMERP) publicó recientemente una taxonomía de los errores de medicación (19). Por otra parte, la *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) en 1998 propuso a debate un documento con las definiciones y relaciones entre los accidentes con medicamento, errores de medicación, acontecimientos adversos y reacciones adversas (20), documento que se encuentra en proceso de revisión. Recientemente la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria a través del Grupo Ruíz-Jarabo a dado un importante impulso a favor de la normalización terminológica. Teniendo en cuenta que es un tema no resuelto definitivamente, exponemos a continuación la terminología utilizada por nosotros en la actualidad.

## ACCIDENTES CON MEDICAMENTOS (*MEDICATION MISADVENTURES*).

Es el término que engloba todos los incidentes, problemas o sucesos, inesperados o no deseados, que se producen por error o no durante el proceso de utilización de los medicamentos y que pueden o no causar daños al paciente tal como se refleja en la figura 3.

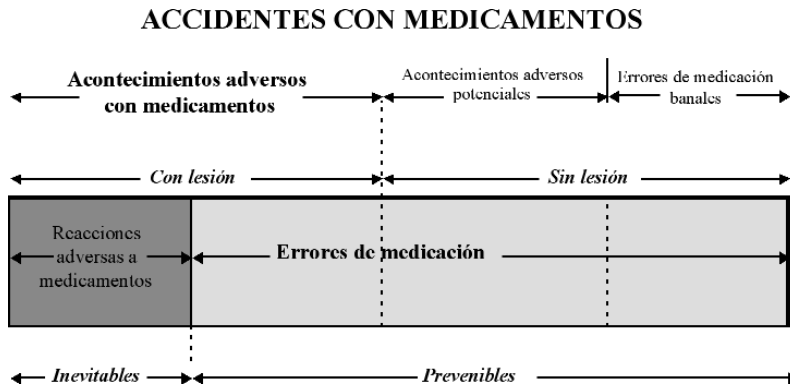


Figura 3. Relación entre accidentes con medicamentos, acontecimientos adversos por medicamentos, reacciones adversas a medicamentos y errores de medicación.

## ACONTECIMIENTO ADVERSO POR MEDICAMENTOS (*AAM*) (*ADVERSE DRUG EVENT, ADE*).

Se define como “un daño grave o leve causado por el uso (incluyendo la falta de uso) de un medicamento” (21).

Los AAM pueden clasificarse en dos tipos:

- AAM prevenibles. Son aquellos AAM causados por errores de medicación. Suponen, por tanto, daño y error.
- AAM no prevenibles. Son aquellos AAM que se producen a pesar de un uso apropiado de los medicamentos (daño sin error) y se corresponden con las denominadas reacciones adversas (RAM).

## **REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS RAM (*ADVERSE DRUG REACTION, ADR*).**

Se define por la Organización Mundial de la Salud como “todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o con objeto de modificar una función biológica” (22).

Como se han mencionado anteriormente, se considera que la RAM no supone un mal uso de los medicamentos, es decir, que no se produce por un error. Sin embargo, con frecuencia se ha empleado y se sigue empleando este término como sinónimo de AAM, lo cual da lugar a equívocos y no permite delimitar claramente las diferencias que existen entre ambos términos en lo que se refiere a las posibilidades de prevención.

## **ERROR DE MEDICACIÓN (EM) (*MEDICATION ERROR, ME*).**

Es cualquier error que se produce en el proceso de utilización de los medicamentos (*drug-use-system errors*). El NCCMERP define a los errores de medicación como “cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los procedimientos o con los sistemas incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización” (19).

Algunas definiciones anteriores consideraban sólo como errores de medicación a las desviaciones o diferencias entre la orden médica y la medicación recibida realmente por el paciente, y se centraban principalmente en los errores de comunicación, dispensación y administración. Sin embargo, la definición actual incluye los errores de prescripción y seguimiento, puesto que además éstos suponen aproximadamente la mitad de todos los errores que se detectan y son los responsables de los acontecimientos adversos de mayor gravedad para los pacientes (21).

Un error de medicación puede no producir un acontecimiento adverso; es decir, muchos errores no ocasionan daños a los pacientes, aunque son un indicador de una baja calidad de la terapéutica.

**ACONTECIMIENTO ADVERSO POTENCIAL (*POTENTIAL ADVERSE DRUG EVENT, PADE*).**

Es un error de medicación grave que podría haber causado un daño, pero que no lo llegó a causar, bien por suerte (por ejemplo, el paciente no tuvo una reacción alérgica a un medicamento que recibió a pesar de que estaba anotado en la historia clínica que sí era alérgico) o bien porque fue interceptado antes de que llegara al paciente (por ejemplo, la enfermera se dio cuenta de que estaba prescrito un medicamento al que el paciente era alérgico y llamó al médico para que lo cambiara) (21). El análisis de los AAM potenciales es útil porque permite identificar tanto los puntos donde falla el sistema y se producen los errores como los puntos donde funciona y los errores se consiguen interceptar y evitar.

Cabe precisar que todos los acontecimientos adversos potenciales y los AAM prevenibles se producen por errores de medicación, pero que afortunadamente la mayoría de los errores de medicación son banales y no llegan a producir efectos nocivos a los pacientes (15).

## **EL NUEVO CONCEPTO DE SEGURIDAD EN MEDICINA**

La introducción del nuevo concepto de seguridad en Medicina se ha favorecido por el éxito de su aplicación en diversos sectores industriales (centrales nucleares, aeronáutica, etc.) y por la necesidad de actuar ante el aumento progresivo, especialmente en el último cuarto del siglo XX, del número de demandas por negligencia o imprudencia médica (23, 24). La Anestesiología fue una de las especialidades pioneras en aplicar este concepto, con la nueva metodología que supone, dentro del sector sanitario y ha conseguido reducir el número de incidentes y la mortalidad asociada a los procedimientos anestésicos. Sin embargo, su ejemplo no se ha seguido con igual interés en otras disciplinas (25).

Los principios en los que se basa este nuevo enfoque para conseguir mejorar la seguridad en Medicina son los siguientes (24, 26, 27):

- El error es inherente a la naturaleza humana. Lo realista es asumirlo y, por tanto, tratar de mejorar las condiciones en las que las personas trabajan.
- Hay que crear sistemas seguros que sean resistentes a los errores humanos, es decir, que ayuden a prevenirlos o, si suceden, a identificarlos y minimizar sus consecuencias.
- Para crear buenos sistemas de seguridad es imprescindible que los profesionales comuniquen los fallos que detectan durante su trabajo.
- La investigación de los errores debe realizarse desde una perspectiva de sistema. Un error se suele producir por la sincronía de múlti-

ples factores; es más eficaz identificar las causas y cómo se produjo que quién intervino en el mismo.

La aceptación de esta nueva cultura de seguridad entre los profesionales sanitarios no está siendo fácil. Como dice Leape: “la paradoja es que se ha pedido la perfección sabiendo que el error es inevitable. Se ha supuesto que el profesional sanitario entrenado no comete errores y que, si suceden, es culpa suya” (28).

En la consolidación de este nuevo pensamiento sobre seguridad clínica, en el campo concreto de la seguridad de los medicamentos se considera clave la publicación de los siguientes trabajos (29, 30):

- En 1989, después de evaluar los estudios sobre accidentes por medicamentos, Manasse estableció, por primera vez, que se utilizaban en un medio imperfecto, lo cual favorecía la posibilidad de cometer errores. La importancia de este estudio hizo que por primera vez pasara a considerarse esta cuestión un problema de política sanitaria (31).
- En 1991, un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas realizado en diferentes hospitales de Nueva York mostró los primeros resultados sobre la incidencia y los tipos de acontecimientos adversos causados por cualquier tipo de intervención médica (23, 32).
- En 1995, también en Estados Unidos, la publicación del estudio realizado por el grupo de trabajo conocido como el “*ADE Prevention Study Group*” proporcionó el marco conceptual y metodológico para el análisis de los acontecimientos adversos por medicamentos (27, 33).
- En 1999 la publicación en Estados Unidos del informe del Instituto de Medicina “*To err is human. Building a safer health system*” (34) alcanzó una gran repercusión en los medios de comunicación y originó una gran sensibilización en la opinión pública, convirtiendo el tema de la seguridad en la asistencia sanitaria en una cuestión fundamental dentro de la política americana. El informe, que se refería a los errores asistenciales en general, estimó que las muertes achacables a éstos oscilaban entre 44.000 y 98.000 decesos anuales. Los errores médicos originaban más muertes que los accidentes de tráfico o el cáncer de mama. Los errores de medicación fueron los más frecuentes, calculándose que causaban unas 7.000

muertes anuales. Posteriormente se han realizado estudios que han cuestionado los resultados mostrados en el informe del Instituto de Medicina de Estados Unidos. Así por ejemplo, otros trabajos (35) han cifrado la tasa real de mortalidad por errores médicos entre 5.000 y 15.000 muertes anuales.

- Por último, en mayo de 2006, el Ministerio de Sanidad y Consumo hace público los resultados del Estudio Nacional de Efectos Adversos (ENEAS) cuyos resultados son comparables con los encontrados en estudios similares realizados en Canadá y Reino Unido. Se trata de la primera iniciativa de las autoridades españolas en la prevención de acontecimientos adversos prevenibles en la asistencia sanitaria. Así mismo entre los objetivos del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud promovido desde el Ministerio de Sanidad y Consumo de España se destaca la necesidad de desarrollar el conocimiento y la cultura de seguridad del paciente entre los profesionales en cualquier nivel de atención sanitaria.





## **ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS (AAM)**

La incidencia de acontecimientos adversos está creciendo progresivamente. Según diferentes autores las causas que lo explican son, por una parte, la mayor complejidad de la Medicina, con la incorporación de nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos (entre ellos una gran disponibilidad de medicamentos) y, por otra, la falta de la incorporación de las nuevas tecnologías de la información en los procedimientos de trabajo (24).

En la pasada década se ha producido un importante incremento del número de publicaciones sobre los incidentes por medicamentos. Aunque la utilización de diferentes conceptos y métodos han originado una gran heterogeneidad en sus resultados, es importante destacar que todos coinciden en los siguientes puntos (36):

- El daño originado durante el uso de los fármacos provoca un aumento de la morbilidad y en algunos casos de la mortalidad.
- El coste asistencial y económico que suponen es grande. Así, la hospitalización es una consecuencia relativamente común.
- Muchos de estos incidentes pueden evitarse.

Respecto a los estudios centrados en los AAM, es decir, aquellos incidentes en los que el paciente sufre un daño, se debe mencionar que sus resultados muestran la “punta del iceberg” del problema.

Los primeros datos sobre la incidencia de AAM fueron ofrecidos en 1991 por el “*Harvard Medical Practice Study*”. Este estudio analizó los acontecimientos adversos sufridos durante la hospitalización en varios hospitales de Nueva York, obteniendo que la incidencia de acontecimientos adversos derivados de la realización de cualquier práctica médica era del 3,7% (23). La causa más frecuente, dentro del grupo no relacionado con la cirugía, fueron los fármacos. En sus conclusiones, los autores de este trabajo expresaron la necesidad de realizar análisis más concretos (32).

Desde entonces se han realizado muchos estudios sobre los efectos adversos derivados de la utilización de los medicamentos, sin embargo, su comparación es muy difícil por la diversidad de métodos empleados. Para facilitar esta tarea es útil diferenciarlos según el lugar y la población en que se hayan realizado porque las características que tienen los pacientes ingresados en un hospital son diferentes de las que presentan los enfermos crónicos que realizan su tratamiento de forma ambulatoria o la de aquellas personas que acuden a un Servicio de Urgencias.

Los estudios de AAM realizados en hospitales, a su vez, distinguen entre los AAM que se producen durante la hospitalización, aquellos que son motivo de ingreso o ambos. En 1995, el trabajo realizado por el “*ADE Prevention Study Group*”, considerado de referencia para entender la metodología de este tipo de estudios, obtuvo una incidencia de AAM durante la hospitalización en adultos del 6,1% (intervalo de confianza (IC) del 95%, 5,4-6,9) (33).

Respecto a la incidencia de AAM como causa de ingreso en población adulta, una revisión de los estudios publicados durante la década de los noventa concluyó que los estadísticos más apropiados para describirla, debido a la amplitud de los resultados, eran la mediana y el rango intercuartil. En este trabajo los resultados obtenidos fueron del 4,2% para la mediana y del 2,5-11,0% para el rango intercuartil (37).

Se debe mencionar también el meta-análisis realizado por Lazarou y cols. sobre trabajos prospectivos que habían estudiado la incidencia de los AAM en hospitales de 1966 a 1996. En este trabajo, la incidencia de AAM, si se valoraban todos los AAM ocurridos durante la estancia hospitalaria, fue del 10,9% (IC del 95%, 7,9-13,9). Sin

embargo, considerando exclusivamente los AAM graves durante la hospitalización, se obtuvo una incidencia del 2,1% (IC del 95%, 1,9-2,3). En relación a la incidencia de AAM como causa de ingreso en el hospital se obtuvo un resultado del 4,7% (IC del 95%, 3,1-6,2) (38).

Lo que sucede en el medio ambulatorio se conoce menos porque el número de estudios realizados es inferior y la variabilidad de los resultados muy grande. Lógicamente, la incidencia de los AAM detectados en el medio ambulatorio es mayor que la de los hospitales pero su gravedad es menor. Así, en el año 2003 se publicaron los resultados de un estudio prospectivo realizado en Estados Unidos en el año 2000 donde se obtuvo una incidencia de AAM en el medio ambulatorio del 25% (IC del 95%, 20-29) (39).

En los Servicios de Urgencias la patología iatrogénica por medicamentos es una causa frecuente de consulta. Se estima que la carga asistencial que genera representa entre un 0,86 a un 3,9% del número total de pacientes que acuden a Urgencias (40).

En España, aunque el número de estudios realizados es todavía escaso, se supone que el alcance del problema es similar al de países de nuestro nivel de desarrollo como Gran Bretaña o Estados Unidos (30). En 1995 un estudio realizado en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Salamanca detectó una incidencia de AAM del 2,25% de los pacientes atendidos (40). En 1999, en este mismo centro se llevó a cabo un estudio en diferentes unidades médicas para valorar la incidencia de AAM como causa de ingreso hospitalario, obteniéndose un resultado del 9,3% si se valoraban todos los AAM relacionados con el ingreso y del 6,7% si sólo se consideraban los casos en que los AAM eran la única causa del ingreso (41). Un trabajo similar realizado en el Hospital Clínico de Barcelona en este mismo año obtuvo una incidencia de AAM como causa de ingreso en el hospital del 7,7% (42).

Un estudio realizado por el ISMP-España en Salamanca y publicado recientemente (43), tenía como objetivo determinar la incidencia de acontecimientos adversos causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. Las principales conclusiones de este trabajo han sido las siguientes: 1) Al menos el 1,44% de los pacientes hospitalizados en unidades médicas sufrió AAM prevenibles durante su ingreso; 2) Todos los acontecimientos prevenibles fueron de tipo A (prescripción de dosis excesivas e interacciones); 3) Los medicamentos asociados con mayor

frecuencia a los AAM prevenibles fueron los antibióticos, diuréticos y digoxina; 4) Las principales manifestaciones clínicas fueron de tipo metabólico, principalmente alteraciones electrolíticas por diuréticos y/o IECA; 5) Los principales tipos de errores fueron los siguientes: falta de seguimiento clínico o analítico, prescripción de dosis elevadas, prescripción de un medicamento inapropiado, falta de prescripción de un medicamento necesario e interacciones medicamentosas. La figura 4 recoge los tipos de errores asociados a AAM prevenibles en pacientes hospitalizados.

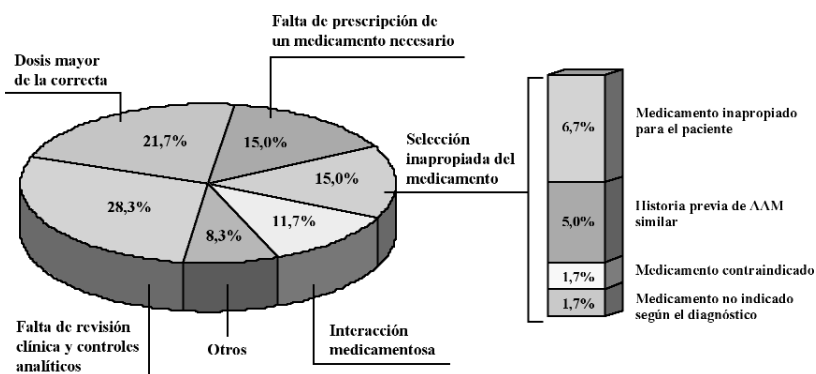


Figura 4.- Errores de medicación en pacientes hospitalizados.

Un objetivo fundamental de los estudios sobre AAM es conocer y analizar aquellos que podrían haberse evitado. Sobre esta cuestión, la mayoría de los trabajos realizados sobre AAM que son causa de hospitalización coinciden en sus resultados: más de la mitad de los AAM podrían haberse evitado y los acontecimientos que provocan una clínica más grave son los que con mayor frecuencia podrían prevenirse. Así por ejemplo, en el estudio de revisión de los estudios publicados durante la década de los noventa, previamente comentado, se estimó que la proporción de ingresos hospitalarios causados por medicamentos potencialmente prevenibles tiene una mediana del 58,9% y un rango intercuartil del 47,0-66,8% (37).

La repercusión económica originada por los AAM es otro aspecto que hay que considerar. Su estimación tiene la dificultad de tener que

diferenciar entre el gasto directo derivado del AAM y el propio originado por la enfermedad que provocó la indicción del medicamento. La mayor parte de estos estudios se han realizado en Estados Unidos. El realizado por Jonson y Bootman en 1994 es considerado de referencia en este tema (44). Estos autores crearon un modelo de coste de enfermedad y estimaron que la morbilidad y la mortalidad causada por los medicamentos en Estados Unidos en el año 1994 suponían un gasto de 76,6 billones de dólares (\$), siendo el principal componente del mismo el derivado de los ingresos hospitalarios (62%); paradójicamente el gasto originado por los medicamentos adquiridos por receta médica fue de 73 billones de dólares. Esto 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 (30). En el año 2000, otro trabajo que utilizó el mismo modelo de estimación de coste de enfermedad empleado por Jonson y Bootman obtuvo un resultado global de 177,4 billones de dólares (45).

Recientemente se ha publicado una revisión sobre los estudios que desde 1990 habían valorado el coste económico originado por los efectos adversos por medicamentos (46). Según sus resultados, durante el ingreso hospitalario el gasto medio por paciente ocasionado por efectos adversos por medicamentos es de 2.284 a 3.093 \$. En los servicios de urgencias, cuando el incidente por medicamentos no provoca la hospitalización el coste estimado es de 329 a 422 \$, mientras que cuando el efecto producido por el medicamento se relaciona con el ingreso el coste económico se estima superior a 3.066 \$ pudiendo llegar, en algunos casos, a 7.062 \$. Se debe precisar que en esta revisión la cuantía económica se expresa en dólares americanos actualizados a valores del año 2000.

En el estudio, en el que el coste de los AAM que motivaron el ingreso hospitalario se cuantificó aplicando el cuadro de tarifas del hospital el año 2000, el coste estimado de los ingresos por AAM de pacientes ancianos en Medicina Interna II en un periodo de 6 meses fue de 188.777,1 €. Por tanto, si se extrapola este resultado a un periodo de un año el coste sería de 377.554,2 €. Cada AAM considerado motivo de ingreso originó un gasto medio de 3.254,8 €, no detectándose diferencias entre el coste de los AAM prevenibles y los no prevenibles. Especialmente se debe resaltar que los antitrombóticos (antiagregantes y

anticoagulantes) fueron los fármacos asociados a los incidentes prevenibles que ocasionaron un mayor coste económico.

De los trabajos seleccionados en la revisión únicamente el de Chan y cols. (47) realizó un análisis económico de los incidentes prevenibles relacionados con el ingreso en el hospital. Este estudio estimó un coste total de 157.700 \$ y un gasto medio por ingreso de 3.942,5 \$. Como la incidencia de efectos adversos por medicamentos detectada fue alta, el 30% de todos los ingresos se relacionó con incidentes por medicamentos, al extrapolar el resultado obtenido a un año se estimó un coste de 946.200 \$.

En varios estudios llevados a cabo en la población general se ha calculado que el coste de los incidentes por medicamentos asociados a la hospitalización es superior a 3.066 \$ pudiendo llegar a 7.062 \$ (46). En España hay que señalar el estudio realizado en 1998 por Alonso y cols. (41), también en el Hospital Universitario de Salamanca, que calculó un coste medio de los ingresos por AAM actualizado a valores de 2001 de 3.372,8 \$.

## **EVALUACIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS**

La evaluación de los AAM se realiza en todos nuestros estudios por un equipo formado por dos médicos internistas (uno de los cuales fue el investigador principal) y dos farmacéuticos clínicos. En aquellos estudios realizados en el Servicio de Urgencias participan dos médicos de dicho Servicio. De forma paralela a la recogida de datos, este equipo evaluador se reúne periódicamente para analizar cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. La simultaneidad de las dos fases favorece la resolución de la mayor parte de las dudas que surgieron, porque el enfermo no había recibido el alta y se dispuso fácilmente de la historia clínica o se consultó con los facultativos que le atendían o con el propio paciente para resolverlas.

Tras las situaciones sospechosas de AAM se analizan detenidamente para establecer la relación de causalidad entre el efecto adverso y el medicamento, según el algoritmo de Karch-Lasagna (48). Una vez verificado que el acontecimiento adverso estaba asociado a un determinado medicamento, el AAM detectado se evalúa para establecer las siguientes características: contribución del AAM al ingreso, mecanismo de producción, gravedad, evitabilidad del AAM y análisis de los errores asociados a los AAM prevenibles.

Además, las manifestaciones clínicas se codificaron utilizando el diccionario de reacciones adversas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (49) que codifica las reacciones adversas en dos niveles, según el órgano/sistema afectado y los síntomas o signos.

Los medicamentos implicados se clasifican según la clasificación ATC, utilizando el Catálogo del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos del año 2002 (50). Por otra parte, se diferencian los medicamentos en dos tipos dependiendo de si tienen o no un margen terapéutico estrecho. De los medicamentos que reciben los pacientes incluidos en el estudio se consideraron medicamentos con margen terapéutico estrecho los siguientes: aminoglucósidos, anticoagulantes, anti-diabéticos, antiepilépticos, citostáticos, digoxina, inmunosupresores, preparados tiroideos y teofilina.

### **CATEGORÍA DE CAUSALIDAD.**

La relación de causalidad entre el acontecimiento adverso y el medicamento sospechoso se establece según el algoritmo de Karch-Lasagna (48) modificado por el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) en 1994 (51). Este método, al igual que otros similares, tiene la limitación de haber sido ideado para ser utilizado para analizar reacciones adversas y no para AAM, concepto más amplio que aquél. Sin embargo, suele utilizarse también en este tipo de estudios porque permite codificar fácilmente la información indispensable para valorar la imputabilidad. El algoritmo se basa en dar una categoría de probabilidad a la reacción adversa en función de la puntuación que se asigna a cada uno de los siete criterios: secuencia temporal (STEMP), conocimiento previo (CPREF), efecto de la retirada del medicamento sospechoso (RETI), efecto de la reexposición al medicamento sospechoso (REEX), existencia de causas alternativas (ALTER), factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad (FACON) y exploraciones complementarias (XPLO).

La puntuación total resultante de la consideración de cada uno de los campos anteriores permite determinar la categoría de probabilidad de la relación causal entre el medicamento y la aparición de la reacción adversa.

### **CONTRIBUCIÓN DEL AAM AL INGRESO.**

Después de confirmada la relación de causalidad entre el medicamento sospechoso y el acontecimiento adverso, se evalúa su relación con la hospitalización según dos posibilidades:



- AAM es motivo del ingreso: incluye todos aquellos AAM que por su gravedad determinaron el ingreso hospitalario del paciente, independientemente de la existencia o no de otros diagnósticos asociados.
- AAM es contribuyente al ingreso: incluyen los AAM que se encontraban presentes en el momento del ingreso y que contribuyeron en alguna medida al mismo, pero que no se constituyeron su causa principal.

### **MECANISMO DE PRODUCCIÓN.**

Existen distintas clasificaciones para catalogar a las reacciones adversas en función de los mecanismos farmacológicos implicados en su producción (52). En nuestros estudios se adopta la clasificación descrita por Rawlins en 1981 (53), que distingue dos grandes tipos de reacciones adversas, A y B, a las cuales, en revisiones posteriores (54, 55) se añadieron los tipos C y D. Actualmente se ha diferenciado un último tipo de reacciones, el tipo E (56).

Así, en función de su mecanismo de producción, los AAM se clasifican en los cinco tipos que se describen a continuación:

- Tipo A (del inglés *Augmented*). Respuesta “aumentada” o exagerada a un medicamento, relacionada primaria o secundariamente con su mecanismo de acción. Sin, por tanto, efectos adversos predecibles y usualmente dependientes de la dosis. Su incidencia es alta, sobre todo cuando se administran a dosis elevadas, y tienden a presentarse con mayor frecuencia en ciertos subgrupos de población con factores predisponentes (ancianos, pacientes con enfermedades concurrentes, etc.). Ejemplos de este tipo serían la hemorragia por anticoagulantes o la hipopotasemia por diuréticos.
- Tipo B (del inglés *Bizarre*). Reacciones “extrañas” que no se pueden explicar a partir del perfil farmacológico del medicamento, por lo que son impredecibles. No suelen tener relación con la dosis administrada y su aparición en relación con el momento de la exposición al fármaco es variable. Incluyen las reacciones de hipersensibilidad y las determinadas genéticamente. Ejemplos de tipo B serían la urticaria o las reacciones anafilácticas causadas por medicamentos.

- Tipo C (del inglés *Chronic*). Reacciones asociadas con tratamientos “crónicos” que aparecen tras la administración mantenida durante meses o años de un medicamento. Dentro de este grupo se encuadraría la osteoporosis por corticoides o la fibrosis pulmonar por amiodarona.
- Tipo D (del inglés *Delayed*). Efectos “diferidos” provocados por los medicamentos o sus metabolitos. A diferencia de las anteriores, la exposición al fármaco puede ser ocasional y no continuada. Incluyen la carcinogénesis y la teratogénesis.
- Tipo E (del inglés *End of treatment*). Se incluyen en este tipo los efectos de rebote o supresión que se desencadenan como respuesta a la interrupción brusca de algunos tratamientos farmacológicos, como puede ser la insuficiencia suprarrenal que se origina al interrumpir de forma brusca un tratamiento mantenido con corticoides.

#### **GRAVEDAD.**

Se sigue la clasificación de la OMS, adoptada por el Sistema Español de Farmacovigilancia en 1994 (51), que establece las siguientes cuatro categorías, bien definidas de gravedad para las reacciones adversas: mortal, grave, moderada y leve.

#### **EVITABILIDAD DE LOS AAM.**

Uno de los principales objetivos de los estudios de AAM es diferenciar y caracterizar los AAM prevenibles, ya que éstos son la expresión de errores que se producen en el proceso de utilización de los medicamentos y, por tanto, constituyen un área sobre la que es posible planificar con relativa facilidad estrategias dirigidas a su prevención (29).

Para clasificar los AAM según su evitabilidad se pueden utilizar dos tipos de métodos: la opinión de un panel de expertos y la aplicación de criterios previamente definidos. Nosotros recurrimos a los criterios definidos por Schumock y Thornton en 1992 (57) adaptados por Otero y cols. (29); son doce preguntas de las que al menos una debe tener una respuesta afirmativa para que los AAM sean considerados prevenibles. En la tabla 1 se recoge el cuestionario aplicado.

- Considerando la situación clínica del paciente, ¿el medicamento implicado en el AAM es inapropiado?
- Considerando la edad, el peso o la enfermedad subyacente del paciente, ¿la dosis, la vía o la frecuencia de administración son inapropiadas?
- ¿La duración del tratamiento es inferior o superior a la establecida para la indicación que se trata?
- ¿Se ha omitido la realización de los controles clínicos necesarios para el seguimiento del tratamiento?
- ¿El paciente había presentado previamente una reacción alérgica o un efecto adverso similar con el medicamento o con otros con los que presente reactividad cruzada o que tengan el mismo mecanismo de acción?
- ¿El AAM se produjo como consecuencia de algún tipo de interacción?
- ¿Se determinaron concentraciones séricas del medicamento potencialmente tóxicas o valores anormales en otras pruebas de laboratorio utilizadas para controlar el tratamiento?
- ¿Se ha prescindido del tratamiento preventivo necesario para evitar la aparición del efecto adverso, cumpliendo el paciente criterios para recibirlo?
- ¿El AAM se produjo por un cumplimiento errático de la prescripción?
- ¿El AAM se ha producido por un error en la administración del medicamento?
- ¿El AAM deriva de una automedicación incorrecta?
- ¿El AAM se ha producido por alguna circunstancia que pueda ser considerada un error?

Tabla 1.- Criterios utilizados para clasificar los acontecimientos adversos causados por medicamentos (AAM) según su evitabilidad.

Para contestar convenientemente a la primera pregunta, teniendo en cuenta las especiales características de la población de estudio, se consultaron los criterios definidos por grupos de consenso sobre fármacos cuya utilización es inapropiada en diversos grupos de población

(58-62). Por otra parte, cabe destacar que uno de los tipos de error que específicamente se trató de evaluar al revisar la historia clínica del paciente fueron los errores de omisión de la prescripción de un medicamento necesario, en pacientes con diagnóstico bien establecido de determinadas enfermedades crónicas, como por ejemplo hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. A efectos de codificación, en el caso de pacientes con diagnóstico establecido de insuficiencia cardíaca que no estuvieran tratados con un inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) se asignó como medicamento de referencia el enalapril. De igual forma, aquellos pacientes con indicación de recibir tratamiento anticoagulante que no lo recibían, se asignó como medicamento de referencia el acenocumarol.

Análisis de los AAM prevenibles. Los AAM prevenibles están causados por errores de medicación y su conocimiento es imprescindible para poder establecer medidas de prevención. Los AAM catalogados como prevenible según la evaluación anterior fueron analizados posteriormente respecto al proceso de la cadena terapéutica donde se originaron y los tipos de errores asociados, utilizando la taxonomía española de los errores de medicación que fue establecida en el año 2000 por el grupo Ruiz-Jarabo (63).

## **DETECCIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS**

En el ámbito hospitalario se utilizan varios métodos de detección de AAM, algunos de los cuales se describen brevemente a continuación. Es necesario resaltar que estos métodos se deben considerar como opciones complementarias no excluyentes. Cada hospital, dependiendo de sus características y de los medios de que disponga, seleccionará y adaptará aquellos métodos que le resulten más rentables y que le permitan identificar sus problemas y valorar el efecto de las medidas que adopte para reducir los EM y prevenir los AAM.

**Notificación voluntaria.** Es el método básico. Consiste en la notificación espontánea por parte de los profesionales sanitarios de todos aquellos AAM o AAM potenciales que observan en su práctica profesional.

La principal ventaja de este método radica en su sencillez y facilidad de aplicación; requiere pocos medios e incluso en los hospitales en que ya se dispone se puede aprovechar el sistema de notificación de RAM (21).

Su principal inconveniente reside en que su éxito depende fundamentalmente de la voluntad de notificar por los profesionales sanitarios, por lo que su eficacia es muy baja (64).

**Revisión de historias clínicas.** Consiste en la revisión exhaustiva de la información contenida en la historia clínica de los pacientes (evolución clínica, hoja de enfermería, órdenes de tratamiento, resultados

de laboratorio, etc.) por personal entrenado (farmacéuticos, médicos, DUE) con el fin de detectar sucesos susceptibles de ser AAM (16, 64). La revisión prospectiva de historias clínicas es el único método que permite obtener información válida sobre la frecuencia de AAM en un determinado ámbito (65). Esta revisión se puede realizar sobre una muestra aleatoria de historias de un tamaño suficiente para obtener estimaciones precisas (64). Este método permite detectar todo tipo de incidentes (AAM y AAM potenciales), pero tienen el inconveniente de que precisa mucho tiempo y se necesita disponer de recursos humanos importantes, por lo que resulta demasiado costoso para ser realizado de forma rutinaria. Una técnica alternativa, que puede resultar más eficiente, consiste en efectuar un cribaje previo de las historias clínicas, seleccionando aquellas correspondientes a diagnósticos alertantes sospechosos de estar causados por AAM (11, 66).

Otro método utilizado para detectar AAM consiste en la revisión retrospectiva de historias clínicas de los pacientes con diagnósticos al alta de efectos adversos por medicamentos, según los códigos CIE-9-MC (67, 68). Este método presenta las limitaciones propias de que adolecen los estudios retrospectivos, especialmente en este caso la incompleta documentación de los AAM en las historias que impide caracterizar ciertos aspectos de los mismos, como los relacionados con su posible evitabilidad. Asimismo, el número de AAM detectados puede ser escaso, ya que en numerosas ocasiones los incidentes causados por medicamentos no se codifican como tales (67).

Monitorización de señales de alerta. Este método se basa en el seguimiento de determinadas señales de alerta cuya presencia puede ser un indicador de que se ha producido un AAM, como son la utilización de determinados antídotos o tratamientos sintomáticos, o la presencia de valores anormales en algunas pruebas analíticas (21, 68).

La aplicación de este método puede ser muy útil y factible en servicios de farmacia. Por ejemplo, en la sección de farmacocinética clínica, el análisis de los pacientes que presenten concentraciones tóxicas de fármacos permite identificar acontecimientos adversos causados por distintos tipos de errores (errores de dosificación o de administración, falta de seguimiento clínico, interacciones, etc.) y acometer el desarrollo de medidas preventivas para evitarlos (68).

También puede ser un método práctico para detectar problemas específicos que se produzcan en un determinado hospital o servicio (por ejemplo, problemas en la utilización de anticoagulantes orales o de opioides) y para valorar el resultado de las intervenciones que se realicen para subsanarlos (21).

Monitorización automatizada. En el ámbito hospitalario se han desarrollado sistemas informáticos que contienen las historias clínicas informatizadas e integran los registros de los pacientes procedentes de distintas fuentes, fundamentalmente la historia clínica y los datos de farmacia y de laboratorio. A su vez estos sistemas incorporan también bases de datos con información sobre terapéutica, programas de dosificación basados en parámetros farmacocinéticos de población, programas de interacciones, etc., y trabajan relacionando esta información con los datos individuales de cada paciente.

Estos sistemas expertos se han desarrollado principalmente para mejorar la prescripción médica, ya que ayudan en la selección de los medicamentos, proporcionan pautas de dosificación individualizadas en función de las características de los pacientes, avisan sobre posibles interacciones medicamentosas y efectos adversos y facilitan también información sobre alternativas terapéuticas y coste (69-72).

Esta estrategia se utiliza también para detectar AAM en pacientes hospitalizados. Para ello en la base de datos del sistema informático se incorporan programas específicos de detección de posibles AAM, los cuales consisten en:

- Inclusión de señales de alerta de posibles AAM para su detección automática, como son manifestaciones clínicas sugerentes de AAM, interrupción brusca de tratamientos, reducción de la dosis, prescripción de algunos antidotos o tratamientos sintomáticos y valores anormales en concentraciones séricas de fármacos o ciertas pruebas analíticas (73, 74).
- Especificación de AAM diana para su identificación rápida. Por ejemplo, inclusión de posibles síntomas alertantes de toxicidad y de fármacos o grupos farmacológicos frecuentemente implicados en su aparición (75).

La gran ventaja de estos sistemas radica en que se pueden utilizar no sólo para detectar AAM, sino también para prevenirlos (70). En este

sentido se han desarrollado programas dirigidos a corregir errores de prescripción que pueden dar lugar a la aparición de AAM (prevención primaria) y programas para conseguir la detección precoz de AAM antes de que hayan llegado a producir el máximo daño y prevenir que se agraven más las manifestaciones clínicas de toxicidad (prevención secundaria) (74, 75). Entre los primeros figuraría el instaurar un control diario automatizado de los tratamientos, identificando aquellos pacientes que tengan prescrita una dosis inapropiada o un medicamento inapropiado en función de sus características fisiopatológicas (por ejemplo, prescripción de una dosis excesiva de un aminoglicósido en un paciente con la función renal deteriorada o de benzodiazepinas en pacientes de edad avanzada). Entre los segundos se puede citar el seguimiento de determinados efectos adversos diana y la revisión de fármacos concomitantes habitualmente implicados en su producción (por ejemplo, detección de convulsiones en pacientes en tratamiento con imipenem o quinolonas).

Considerando los tipos de errores detectados en los estudios realizados en pacientes hospitalizados, en términos de mejora de la prescripción sería aconsejable implantar un programa de prescripción electrónica con sistemas expertos de ayuda a la prescripción. Estos programas han demostrado reducir hasta en un 81% los errores de medicación (76) y son efectivos fundamentalmente para disminuir los relacionados con la prescripción de dosis o intervalos posológicos incorrectos, interacciones medicamentosas y alergias (76, 77), así como para ajustar la dosificación y reducir los AAM en pacientes con insuficiencia renal. (78). Algunas aplicaciones también ofrecen la posibilidad de facilitar el seguimiento de los tratamientos a través de avisos que recuerden al prescriptor cuándo debe realizar las pruebas analíticas (79), por ejemplo, cuando se prescriben anticoagulantes, insulina, antiepilépticos, digoxina o IECA.

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



antimicrobianos (80), precisamente el grupo de fármacos implicado en un mayor porcentaje de AAM prevenibles en nuestro estudio.

Otra de las posibilidades que ofrecen las nuevas tecnologías de la información son los sistemas automatizados de detección y alerta de los AAM (81-83). Estos sistemas se pueden utilizar para detectar precozmente los AAM y evitar una toxicidad mayor (p. Ej., la detección de convulsiones en un paciente en tratamiento con imipenem o quinolonas) y también para prevenir los AAM (p. Eje., la detección de concentraciones altas de potasio en un paciente que está recibiendo un diurético ahorrador de potasio, IECA o suplementos de potasio).

El seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes es una práctica de mejora de la seguridad menos tecnológica, pero muy eficaz (84). Hay estudios que evidencian una reducción de los AAM prevenibles del 66% en una unidad de cuidados intensivos (85) y del 78% en una unidad de medicina interna (86), en pacientes hospitalizados, especialmente de los causados por errores de prescripción, y en España forma parte de las recomendaciones del Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud (87).

Finalmente, hay que señalar que si bien las nuevas tecnologías de la información y otras medidas de prevención ofrecen muchas posibilidades de mejorar la seguridad, el paso obvio y fundamental es llevarlas a la práctica asistencial (88). Para ello es necesario que los gestores sanitarios asuman su liderazgo en la resolución de este problema y consideren que la seguridad de los pacientes es un objetivo prioritario, y que los profesionales sanitarios perciban la frecuencia y la gravedad de los errores que suceden en su propio ámbito de trabajo, ya que si no difícilmente podrán comprenderla necesidad de tomar medidas para prevenirlos (89). Sin embargo, hay evidencias suficientes para que se reconozcan los importantes fallos que subyacen en los sistemas de utilización de medicamentos actuales y se establezcan prácticas efectivas para mejorarlos.



## **PREVENCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS**

Finalmente, el objetivo común de los estudios sobre AAM prevenibles es caracterizar los errores de medicación asociados, con el fin de desarrollar medidas para disminuirlos o, al menos, detectarlos antes de que alcancen al paciente (33). A partir del conocimiento que ha proporcionado este tipo de investigaciones, diferentes autores e instituciones han planteado diversas estrategias dirigidas a prevenir los AAM que, de forma general, se podrían englobar en las siguientes líneas de actuación (27, 90-92):

- Las autoridades sanitarias y los directivos de las instituciones deben liderar la implantación de una nueva cultura de seguridad. Los errores son inevitables y la mejor forma de prevenirlos es analizarlos desde una perspectiva del sistema. El desafío es encontrar la forma de proporcionar el apoyo necesario a la persona que sufre el error y aprender del incidente, tanto los profesionales como los sistemas (93).
- Se debe mejorar la comunicación entre los niveles asistenciales y conseguir que los profesionales, en cualquier momento, puedan informarse correctamente acerca del tratamiento farmacológico que están realizando sus pacientes. Para ello, hasta el desarrollo definitivo de los sistemas informáticos que lo permitan, podría ser conveniente la implantación de una tarjeta de medicación crónica.

- Todos los profesionales que intervienen en la cadena terapéutica del medicamento (médicos, farmacéuticos, enfermeras, pacientes, gestores, etc.) deben colaborar entre sí y estandarizar y simplificar todos los procedimientos de trabajo con el fin de disminuir los errores. Por ejemplo, se debe favorecer el uso de protocolos, implantar la receta electrónica, estandarizar los equipos, seleccionar y simplificar el número de medicamentos, etc.
- Los pacientes deben participar activamente en su tratamiento y para ello es necesario que reciban una educación sanitaria en términos claros. También se deben instaurar medidas que ayuden en el cumplimiento correcto de la medicación, como pueden ser la revisión periódica del mismo, intentando su simplificación, enseñar a relacionar la toma del medicamento con alguna actividad diaria, el uso de pastilleros, alarmas, etc.
- Se debe favorecer la introducción de las nuevas tecnologías de la información que permitan informatizar las prescripciones médicas con programas que alerten sobre posibles interacciones, alergias o sobre la necesidad de realizar controles analíticos y, por otra parte, que faciliten el acceso y la comunicación de la información clínica esencial de los pacientes.

Los resultados de los estudios sobre detección de AAM, indican el gran desafío al que se deben enfrentar los sistemas sanitarios de los países desarrollados para crear sistemas de utilización de medicamentos seguros. Las autoridades sanitarias, organizaciones profesionales y sociedades científicas deberían asumir este problema como prioritario a todos los niveles y esforzarse en crear una cultura de seguridad que permita implementar medidas eficaces para prevenir los errores de medicación y, en definitiva, mejorar la seguridad de los pacientes. En comunidades como la nuestra, con una amplia proporción de ancianos en su población, es especialmente importante tener presente la elevada frecuencia de AAM en este grupo de edad. Se requiere un esfuerzo de la administración sanitaria, y de los propios profesionales, para poner en marcha mecanismos de control de este problema utilizando las nuevas tecnologías de la información y la comunicación y desarrollando un modelo fluido de relación de los profesionales médicos, farmacéuticos y de enfermería así como entre atención primaria y especializada.

El único sistema de notificación de incidentes de ámbito nacional establecido en España es el programa nacional de notificación de errores de medicación del Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos, delegación en España del *Institute for Safe Medication Practices*, establecida en el Hospital Universitario de Salamanca (94-96). Cuenta con el apoyo técnico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y coopera a nivel internacional con los programas del *Institute for Safe Medication Practices* de EE.UU. y Canadá, con el fin de intercambiar información y coordinar esfuerzos, ya que es frecuente observar que los mismos problemas ocurren en distintos países.

Merece la pena señalar que, según el informe emitido recientemente por la *World Alliance for Patient Safety* sobre sistemas de notificación de incidentes (97), el sistema del *Institute for Safe Medication Practices* es el que ha mostrado ser más beneficioso para la detección de riesgos referentes a medicamentos (por ejemplo, envasado y nombres de medicamentos similares) y para proponer soluciones y evitar errores similares.

El ISMP-España ha desempeñado una función muy importante en la mejora de las condiciones de seguridad del uso de los medicamentos (98-106). La información generada por el programa se ha utilizado para elaborar alertas y boletines en la página web y en distintas revistas, con información sobre los incidentes ocurridos y con recomendaciones para evitar futuros errores de característica similares, las cuales han tenido repercusión en la práctica profesional. El conocimiento adquirido se ha utilizado para proponer cambios en el etiquetado y envasado de los medicamentos por la industria farmacéutica, mejorándose con ello la seguridad en el manejo de las especialidades farmacéuticas. También se ha utilizado para diseñar otros proyectos en materia de prevención de errores.

En este sentido, tanto el primer informe IOM como los publicados por otras organizaciones, recomiendan que las instituciones sanitarias establezcan programas de prevención de incidentes por medicamentos (107). Estos programas deberían registrar los incidentes que se producen, analizar sus causas e identificar los fallos y problemas existentes en el sistema de utilización de medicamentos de la institución, adoptar medidas para reducirlos y comprobar el resultado de

las intervenciones que se realicen. Desde 1998, el desarrollo de estos programas en los hospitales es un requisito indispensable para lograr la acreditación por la *Joint Comisión on Accreditation of Helathcare Organizations* (JACO) (108).

El primer paso para abordar estos programas de notificación y prevención de errores en los hospitales es la constitución de grupos de trabajo multidisciplinarios, integrados por médicos, farmacéuticos, personal de enfermería y técnicos de dirección, que establezcan, analicen y coordinen el desarrollo de los mismos, implementando medidas de prevención de errores en la institución. El Hospital Universitario de Salamanca ha creado por iniciativa de la Comisión de Farmacia y Tera-péutica el Grupo de Trabajo para la Seguridad del Uso de los Medicamentos cuyos objetivos son los siguientes:

- Mejorar la calidad en el proceso de utilización de medicamentos del hospital, con el fin de prevenir los errores de medicación y los acontecimientos adversos por medicamentos y, en definitiva, mejorar la seguridad de los pacientes.
- Concienciar al personal sanitario de la trascendencia clínica de los errores de medicación y generar la cultura necesaria para reconocer y abordar este problema.

Las funciones a acometer por el Grupo de Trabajo para la Seguridad del Uso de los Medicamentos son:

- Sensibilizar al personal sanitario de la trascendencia clínica de los errores de medicación y de su responsabilidad para prevenirlos.
- Promover en el hospital un ambiente no punitivo en el que se incentive la comunicación de errores.
- Establecer un programa de notificación y análisis de incidentes que permita identificar los fallos o puntos débiles en el sistema de utilización de los medicamentos.
- Analizar los errores que se producen con la perspectiva de sistema, para identificar las causas de los mismos.
- Implantar en el hospital medidas efectivas de mejora de la seguridad en el uso de los medicamentos, priorizando en función de los fallos detectados.

- Revisar proactivamente información sobre errores de medicación que han ocurrido en otros centros y tomar medidas para prevenirlos.
- Establecer mecanismos para difundir información destinada a la prevención de errores de medicación y para comunicar a los profesionales los progresos que se vayan consiguiendo, con el fin de fomentar su colaboración.
- Fomentar a los profesionales sanitarios sobre los errores, sus causas y sobre medidas generales de prevención.
- Establecer los procedimientos a seguir cuando se producen los errores de medicación en el hospital, incluyendo los cauces para asesorar a los profesionales sanitarios y para informar a los pacientes.

Es conveniente que este Grupo de Trabajo tenga un compromiso multidisciplinar con representación de la Dirección e incluirse profesionales vinculados directamente con la asistencia, de forma que los objetivos de la comisión afecten a su ámbito de actividad diaria en el centro y se correspondan con sus propios intereses de trabajo.

Teniendo las recomendaciones existentes y las características del Hospital Universitario de Salamanca, sería conveniente que el grupo de trabajo inicialmente contara con los siguientes miembros: dos farmacéuticos, dos médicos, una enfermera, un representante de la Dirección de Enfermería y un representante de la Dirección Médica.

Durante los últimos años se han elaborado procedimientos normalizados para la mejora de la seguridad en el uso de los medicamentos. La tabla 2 recoge las direcciones electrónicas de algunas de ellas.

- Agency for Healthcare Research and Quality – [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov)
- American Hospital Association – [www.aha.org](http://www.aha.org)
- American Society of Health-System Pharmacists – [www.ashp.org](http://www.ashp.org)
- Australian Council for Safety and Quality in Health Care – [www.safetyandquality.org](http://www.safetyandquality.org)
- Institute for Healthcare Improvement – [www.ihp.org](http://www.ihp.org)
- Institute for Safe Medication Practices – [www.ismp.org](http://www.ismp.org)
- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations – [www.jcho.org](http://www.jcho.org)
- National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention – [www.nccmerp.org](http://www.nccmerp.org)
- National Patient Safety Agency – [www.npsa.nhs.uk](http://www.npsa.nhs.uk)
- Massachusetts Coalition for the Prevention of Medical Errors – [www.macoalition.org](http://www.macoalition.org)
- The California Institute for Health Systems Performance – [www.cihsp.org](http://www.cihsp.org)
- Florida Society of Health-System Pharmacist – [www.fha.org](http://www.fha.org)
- Pharmacy Society of Wisconsin – [www.pswi.org](http://www.pswi.org)

Tabla 2.- Organizaciones, sociedades e instituciones que han publicado prácticas, estándares o recomendaciones de mejora de la seguridad en el uso de los medicamentos.

El Ministerio de Sanidad y Consumo presentó, el 16 de Mayo de 2006, el Estudio Nacional de Efectos Adversos (ENEAS) en el marco de la jornada científica sobre calidad y seguridad del paciente en la atención sanitaria. Por la magnitud de la investigación, el estudio ENEAS es el segundo más completo sobre esta materia realizado hasta la fecha en Europa y el quinto en el mundo.

Además de la presentación del estudio ENEAS, en la sesión se han dado a conocer diversas iniciativas llevadas a cabo hasta el momento en el terreno de la seguridad del paciente, tanto a nivel nacional como internacional.

Por otro lado, se ha consensuado una declaración conjunta por parte de las sociedades científicas en defensa de la mejora de la calidad y seguridad del paciente en el Sistema Nacional de Salud.



La seguridad de los pacientes se considera hoy día un aspecto clave de las políticas de calidad de los sistemas de salud, y, por ello, es un objetivo fundamental de los gestores sanitarios. Las principales organizaciones internacionales, como la OCDE, el Consejo de Europa, la Unión Europea o la Organización Mundial de la Salud, entre otras, han incluido este tema en su agenda de prioridades. La propia OMS creó en 2004 la llamada “Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente”, en la que el Ministerio de Sanidad y Consumo colabora activamente. Por otra parte, recientemente la consultoría *Pricewaterhouse & Coopers* ha publicado el informe *HealthCast 2020* presentado en Madrid el día 11 de Mayo de 2006 donde la seguridad para el pacientes está incluida entre los objetivos prioritarios de los sistemas de salud en los países desarrollados.

En España, el Ministerio ha situado la seguridad de los pacientes como una prioridad para la legislatura. Durante el año 2005 más de 500 profesionales sanitarios recibieron formación sobre este tema y, para el año 2006, se espera ofrecer formación a más de 1.000. Además, la seguridad de los pacientes figura también como línea estratégica dentro de las actuaciones del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, presentado recientemente.

El estudio ENEAS representa un hito y un importante avance en el conocimiento de los efectos adversos de la atención sanitaria en nuestro país. Los resultados aportados evidencian la seguridad del Sistema Nacional de Salud, con unos indicadores similares a los de los países más avanzados. Sin embargo, y a pesar de estos buenos datos, la información recopilada servirá para no bajar la guardia en este terreno y para que las administraciones y los profesionales adopten las medidas oportunas para evitar los efectos adversos y para mejorar, aún más, resultados en salud.

Los resultados del estudio indican que un 8,4% de los pacientes ingresados en los hospitales españoles presenta algún efecto adverso relacionado directamente con la asistencia hospitalaria. Esta cifra aumenta al 9,3% si se incluyen todos los efectos relacionados con la asistencia sanitaria. Estos resultados son comparables a los encontrados en otros estudios similares realizados en el Reino Unido, Francia, Dinamarca, Nueva Zelanda y Canadá, con lo que los hospitales públi-

cos españoles se sitúan en este terreno a la altura de los de algunos de los países más desarrollados del mundo.

En el estudio se observa que una cuarta parte de los problemas que se definen como efectos adversos tienen que ver con el tipo de enfermedad que padece el paciente y las otras tres cuartas partes son achacables al modo en el que se aplican los tratamientos, se realizan las pruebas diagnósticas o se organiza la atención sanitaria que recibe el paciente.

Otro hallazgo del estudio es que las tres causas principales de efectos adversos en los hospitales están relacionadas con el uso de los medicamentos (37,4%), con las infecciones hospitalarias (25,3%) y con la aplicación de procedimientos quirúrgicos (25%), en particular si requieren anestesia. Estos efectos, además de perjuicios a los pacientes, ocasionan un mayor gasto sanitario ya que suponen ingresos hospitalarios adicionales, más días de estancia en el hospital y pruebas y tratamientos que se podrían haber evitado, al menos, en casi la mitad de los casos. De hecho, se estima que el 42,8% de los efectos adversos son evitables.

La publicación del Estudio ENEAS supone una herramienta de gran valor para la puesta en marcha de la Estrategia para la mejora de la seguridad del paciente que elabora actualmente el Ministerio de Sanidad y Consumo, y cuyas líneas generales han sido presentadas también en la jornada de hoy.

Esta Estrategia se llevará a cabo en estrecha colaboración con las Comunidades Autónomas y las sociedades científicas, y siguiendo las recomendaciones de los expertos y las directrices de las organizaciones internacionales, e incidirá en los siguientes aspectos:

- Garantizar que la seguridad del paciente se desarrolle en el Sistema Nacional de Salud como uno de los fundamentos de las políticas de mejora de la calidad.
- Promover una cultura de la seguridad en todos los niveles de la atención sanitaria, con un enfoque de gestión proactiva, preventiva y de aprendizaje.
- Potenciar el conocimiento y análisis de eventos adversos mediante el estudio de bases de datos existentes y la elaboración de sistemas para la comunicación de los incidentes relacionados con la seguri-

dad del paciente. En este sentido, se ha realizado un análisis de los diferentes sistemas de notificación existentes en el mundo con el fin de diseñar el futuro sistema de notificación de efectos adversos para el SNS y para el desarrollo de sistemas similares a nivel autonómico y de centros sanitarios.

- Fomentar la elaboración de programas de educación para todo el personal de atención sanitaria afectado, incluidos los gestores, con el fin de mejorar la comprensión de los procesos de toma de decisiones.
- Promover la investigación sobre la situación de nuestro país en materia de seguridad del paciente.



## CONCLUSIÓN

El riesgo que en la actualidad entraña la prestación de asistencia sanitaria es un grave problema que está siendo abordado de forma prioritaria por las autoridades y organizaciones sanitarias de numerosos países desarrollados y también por organismos internacionales, como la Unión Europea, el Consejo de Europa y la Organización Mundial de la Salud (109-115). Los errores asistenciales tienen consecuencias inaceptables para los pacientes y sus familias, generan un coste asistencial y económico muy elevado, erosionan la confianza de los pacientes en el sistema y dañan a las instituciones y a los profesionales sanitarios que son, sin duda, su segunda víctima. Numerosos estudios e informes han expuesto la importante magnitud de este problema y especialmente han evidenciado que hay soluciones efectivas para prevenir los errores y que, por tanto, es posible mejorar la seguridad e los pacientes introduciendo los cambios pertinentes en los complejos sistemas sanitarios actuales.

En todos los proyectos de mejora emprendidos, la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos se contempla como uno de los aspectos fundamentales, ya que los errores de medicación son los tipos más frecuentes de errores y de los que se dispone de más información, fundamentalmente de aquellos que suceden en el ámbito hospitalario.

Los estudios realizados en España han puesto de manifiesto que los errores de medicación tienen una repercusión asistencial y económica similar a la de otros países de nuestro entorno. Así se ha observa-

do que los errores de medicación pueden causar acontecimientos adversos en el 1,4% de los pacientes hospitalizados (116) y que motivan entre un 4,7% (117) y un 5,3% (118) de los ingresos hospitalarios, con un coste medio por estancia próximo a 3.000 (117). La incidencia aumenta en pacientes mayores de 65 años, en los que los errores de medicación llegan a causar el 9,7% de los ingresos hospitalarios y contribuyen al 3,2% de los mismos (119). Estos datos dan idea de la gran trascendencia sanitaria que representan los errores de medicación en nuestro país y de la necesidad de desarrollar programas de prevención para evitar que los pacientes sean dañados por un sistema que, paradójicamente, les ofrece lo contrario.

Una herramienta indispensable para mejorar la seguridad clínica es la creación de sistemas de notificación de incidentes que permitan “aprender de los errores”, es decir, que recojan los errores que los profesionales detectan en el curso de su actividad, los analicen constructivamente para conocer los fallos latentes de los sistemas, y planifiquen las prácticas de mejora de seguridad que interesa implantar, con el fin de evitar que vuelvan a producirse errores similares (110). Estos sistemas de notificación de incidentes han sido utilizados con éxito por la aviación y la industria química, sectores que han conseguido alcanzar un objetivo de calidad de seis sigma (menos de 3,4 errores por millón de oportunidades).

La creación de programas de notificación de incidentes por medicamentos es una de las estrategias esenciales para mejorar la calidad y la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos. Todas las sociedades, organismos u organizaciones que han emitido recomendaciones dirigidas a mejorar la seguridad de los pacientes destacan la necesidad de que cada país establezca un centro estatal que desarrolle y fomente prácticas para mejorar la seguridad del uso de los medicamentos, y que recoja los incidentes por medicamentos que puedan ser de interés general, analice sus causas y difunda información para evitar que vuelvan a suceder.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vallvé C. Seguridad y medicamentos. Reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas de la Farmacovigilancia. Barcelona: JR Prous; 1987.
2. Albarracín A. El fámaco en el mundo antiguo. En: Gracia Guillén D, et al, eds. Historia del medicamento. Madrid: Harcourt Brace, 1997; 41-71.
3. Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med* 1995; 122: 456-61.
4. Dally A. Thalidomide: was the tragedy preventable? *Lancet* 1998; 351: 1197-9.
5. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet* 1998; 351: 1200-1.
6. 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: 398-9.
7. Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalised adults. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 289-94.
8. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 29-35.
9. Goettler M, Schneewiss 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.
10. Seeger JD, Kong SX, Schumock GT. Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalised patients. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1284-9.
11. Otero López MJ, Bajo A, Maderuelo Fernández JA, Domínguez-Gil Hurlé A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un servicio de urgencias. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 796-805.
12. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP strategic-planning report for 1998-1999. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55: 1717-21.
13. Manasse HR. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, part 1. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 929-44.
14. Manasse HR. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, part 2. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 1141-52.
15. Leape LL. Preventing adverse drug events. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 379-82.

16. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. System analysis of adverse drug events. *JAMA* 1995; 274: 35-43.
17. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA* 1997; 277: 312-7.
18. Leape LL. Error in medicine. *JAMA* 1994; 272: 1851-7.
19. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCCMERP taxonomy of medications errors, 1998. Available from: <http://www.nccmerp.org/aboutmede-rors.htm>.
20. 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: 165-6.
21. Leape LL, Kabcenell A, Berwick DM, Roessner J. Breakthrough Series Guide: Reducing adverse drug events. Boston: Institute for Healthcare Improvements; 1998.
22. World Health Organization. Requirements for adverse reaction reporting. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 1975.
23. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio R, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalised patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991; 334: 370-6.
24. Otero MJ. Errores de medicación y gestión de riesgos. *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77: 527-40.
25. Leape LL, Epstein AM, Hamel MB. A series on patient safety. *N Engl J Med* 2002; 347: 1272-3.
26. Reason J. Human error. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 1990.
27. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. *JAMA* 1995; 274: 29-43.
28. Leape LL. Error in medicine. *JAMA* 1994; 272: 1851-7.
29. Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp*. 2000; 24: 258-66.
30. Otero MJ, Martín RM, Robles MD, Codina C. Errores de medicación. En: *Farmacia Hospitalaria*. 3ª Edición. SEFH 2002; 713-47.
31. Manasse HR. Medications use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, part 1. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 929-44.
32. Leape LL, Brennan TA, Laird NM, Lawthers AG, Localio R, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalised patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324: 377-84.
33. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petesen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 29-34.
34. 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.
35. McDonald CJ, Weiner M, Hui SL. Deaths due to medical errors are exaggerated in institute of medicine. *JAMA* 2000; 284: 93-5.
36. Ross SD. Drug-related adverse events. A readers' guide to assessing literature reviews and meta-analyses. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1041-6.
37. Alonso P, Otero MJ, Maderuelo JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farmacia Hosp (Madrid)* 2002; 26: 77-89.



38. 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.
39. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peteson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003; 348: 1556-64.
40. Otero MJ, Bajo A, Maderuelo JA, Domínguez-Gil A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. *Rev Clín Esp* 1999; 199: 796-805.
41. Alonso P. Acontecimientos adversos por medicamentos como causa de ingreso hospitalario: incidencia, evitabilidad y coste (tesis doctoral). Universidad de Salamanca. Departamento de Medicina; 2002.
42. Martín MT, Codeina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2002; 118 (6): 205-10.
43. Otero MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Domínguez-Gil A, Sánchez Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)* 2006; 126 (3): 81-7
44. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost of illness model. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1949-56.
45. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug related morbidity and mortality updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41: 192-9.
46. Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 623-50.
47. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Internal Medicine J* 2001; 31: 199-205.
48. Karch FE, Lasagna L. Evaluating adverse drug reactions. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 1976; 59: 204.
49. World Health Organization. Collaborating International monitoring of adverse drug reactions. Centre for International Drug Monitoring. Ginebra, 1988.
50. Colegios Oficiales de Farmacéuticos y Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Clasificación ATC 2002 (versión electrónica: <http://www.portalfarma.com>)
51. Sistema Español de Farmacovigilancia. Centros Autónomos de Farmacovigilancia. Manual de Codificación. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1994.
52. Otero MJ, Bajo A, Domínguez-Gil A. Mecanismos implicados en las reacciones adversas a medicamentos. *Aten Farm* 1999<sup>a</sup>; 1: 152-66.
53. Rawlins MD. Adverse drug reactions. *Br Med J* 1981; 282: 974-6.
54. Park BK, Coleman JW. The immunological basis of adverse drug reactions. A report on a symposium held in Liverpool on 6th April 1988. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 491-5.
55. Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. Idiosyncratic drug reactions: a mechanistic evaluation of risk factors. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 377-95.
56. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and managements. *Lancet* 2000; 356: 1255-9.
57. Schumock GT, Thorton JP. Focusing on preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27: 538.
58. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-6.
59. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997; 156: 385-91.

60. Zhan CH, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling. Findings from the 1996 medical expenditure panel survey. *JAMA* 2001; 286: 2823-9.
61. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, MacLean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-24.
62. Chutka DS, Takahashi PY, Hoel RW. Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 122-39.
63. Otero MJ, Codina C, Tamés MJ, Pérez M en representación del grupo de trabajo Ruiz-Jarabo 2000. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. *Farm Hosp*. (Madrid) 2003; 27: 137-49.
64. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio R, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324: 377-84.
65. Heinrich J. Adverse drug events. Substantial problem but magnitude uncertain. United States General Accounting Office, 2000. Available from: <http://www.gao.gov>.
66. Ibáñez L, Laporte JR, Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Safety* 1991; 6: 450-9.
67. Schumock GT, Thornton JP, Witte KW. Comparison of pharmacy-based concurrent surveillance and medical record retrospective reporting of adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 1974-6.
68. Madsen JJ. Comparison of concurrent and retrospective methods of detecting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 2556-7.
69. Cullen DJ, Bates DW, Small SD, Cooper JB, Nemeskal AR, Leape LL. The incident reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvements. *Jt Comm J Qual Improv* 1995; 21: 541-8.
70. Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ* 2000; 320: 788-91.
71. Codina C, Corominas N, Roca M, Tuset M, del Cacho E, Soy D, et al. Estudio comparativo de la aplicación de un sistema experto en la prescripción de medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 538-41.
72. Schiff GD, Rucker TD. Computerized prescribing. Building the electronic infrastructure for better medication usage. *JAMA* 1998; 279: 1024-9.
73. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991; 266: 2847-51.
74. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Horn SD, Bass SD, Burke JP. Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 523-7.
75. Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, Guirdry JR, Leibowitz AI, Peirce JC, et al. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events. Development and evaluation in a community teaching hospital. *JAMA* 1998; 280: 1317-20.
76. Bates DW, Teich JM, Lee J, Seger D, Kuperman GJ, Ma Luff N, et al. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 313-21.
77. Teich JM, Marchia PR, Schmitz JL, Kuperman GJ, Spurr CD, Bates DW. Effects of computerized physician order entry on prescribing practices. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2741-7.
78. Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, Horsky J, Seger DL, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA* 2001; 286: 2839-44.

79. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision supports systems on medication safety. A systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1409-16.
80. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF Jr, et al. A computer-as-sisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998; 228: 232-8.
81. Committee on Data Standards for Patient Safety. Institute of Medicine. Patient Safety. Achieving a new standard for care. Washington (DC): National Academy Press; 2004.
82. Gandhi TK, Bates DW. Computer adverse drug event (ADE) detection and alerts. En: Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, July 2001. AHRQ publication n°. 01-E058.
83. Silverman JB, Stapinski CD, Huber C, Ghandi TK, Churcill WW. Computer-based system for preventing adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1599-603.
84. Baena Parejo MI, Faus Dáder MJ, Marín Iglesias R, Zarzuelo Zurita A, Jiménez Martín J, Martínez Olmos J. Problemas de salud relacionados con los medicamentos en un servicio de urgencias hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 250-5.
85. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacists participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999; 282: 267-70.
86. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2014-8.
87. Ministerio de Sanidad y Consumo. "Por un uso racional del medicamento". Plan estratégico de política farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud Español. Madrid, 23 de noviembre de 2004.
88. Otero López MJ. Nuevas iniciativas para mejorar la seguridad de la utilización de los medicamentos en los hospitales. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 323-39.
89. Berwick DM. Errors today and errors tomorrow. *N Engl J Med* 2003; 348: 25: 2570-2.
90. Shojania KG, Wald H, Gross R. Understanding medical error and improving patient safety in the inpatient setting. *Med Clin N Am* 2002; 86: 847-67.
91. Otero MJ. Errores de medicación y gestión de riesgos. *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77: 527-40.
92. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 1998; 280: 1311-6.
93. Vincent Ch. Understanding and responding to adverse events. *N Engl J Med* 2003; 348: 1051-6.
94. Otero MJ, Domínguez-Gil A. Institute for Safe Medication Practices-Spain. En: DiPiro JT, ed. *Encyclopedia of Clinical Pharmacy*. Marcel Dekker New York, 2002; 478-9.
95. ISMP-España. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. [www.usal.es/ismp](http://www.usal.es/ismp)
96. Institute for Safe Medication Practices. [www.ismp.org](http://www.ismp.org)
97. World Health Organization. World Alliance for Patient Safety. WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems. 2005. Disponible en: [http://www.who.int/patientsafety/events/05/Reporting\\_Guidelines.pdf](http://www.who.int/patientsafety/events/05/Reporting_Guidelines.pdf)
98. Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez Encinas M en representación del Grupo de Trabajo Ruíz-Jarabo 2000. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. Resultados de la beca Ruíz-Jarabo 2000. *Farmacia Hosp.* 2003; 27: 137-49.

99. Otero López MJ, Martín Muñoz R, Santos Ramos B, Puigventós Latorre F, Delgado Sánchez O. Importancia del proceso de selección de medicamentos en la prevención de errores de medicación. *Farm Hosp.* 2003; 27: 264-70.
100. Valverde Merino MP, Martín Muñoz R, Domínguez-Gil Hurlé A. Seguridad de Medicamentos. Prevención de errores de medicación. *Farm Hosp.* 2003; 27: 396-400.
101. Otero López MJ, Martín Muñoz R, Domínguez-Gil Hurlé A. Abreviaturas, símbolos y expresiones de dosis asociados a errores de medicación. *Fam Hosp.* 2004; 28: 305-9.
102. Otero López MJ, Garrido Corro B, Domínguez-Gil Hurlé A. Seguridad de Medicamentos. Prevención de errores de medicación. *Farm Hosp.* 2004; 28: 305-9.
103. Valverde Merino MP, Otero López MJ, Garrido Corro B, Domínguez-Gil Hurlé A, Beléndez Gutiérrez E. Mejora de la seguridad del etiquetado y envasado de los medicamentos a través del programa del ISMP-España. XXIV Symposium of la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria, Córdoba 18-19 noviembre 2004.
104. Otero López MJ. Nuevas iniciativas para mejorar la seguridad de la utilización de los medicamentos en los hospitales. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 323-39.
105. Otero MJ. El papel del farmacéutico en la prevención de los errores de medicación. En: Formación Continuada para Farmacéuticos de Hospital II. Módulo 3. Barcelona: Fundación Pro-med, 2004; p. 5-44.
106. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Campaña de Prevención de errores de Medicación causados por Similitud en los Nombres de los Medicamentos. Madrid, 2005.
107. Otero López MJ. Errores de medicación y gestión de riesgos. *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77: 527-40.
108. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO). Facts about patient safety. Disponible en: [www.jacho.org/accredited+organizations/ patient+safety/facts\\*about+patient+safety.htm](http://www.jacho.org/accredited+organizations/ patient+safety/facts*about+patient+safety.htm)
109. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editores. To err is human: Building a safer health system. Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. Washington (DC): National Academy Press; 1999.
110. Expert Group on Learning from Adverse Events in the NHS. An organisation with a memory. London: Stationery Office, 2000. Disponible en: [www.doh.gov.uk/orgmemreport/index.htm](http://www.doh.gov.uk/orgmemreport/index.htm)
111. Australian Council for Safety and Quality in Health Care. Second national report on patient safety. Improving medication safety. Safety + Quality Cjouncil. July 2002.
112. National Steering Committee on Patient Safety. Building a Safer System: A National Integrated Strategy for Improving Patient Safety in Canadian Health Care. September 2002.
113. World Health Organization. Quality of care: patient safety. WHA55.18. Fifty-fifth World Health Assembly. Geneva, 18 May 2002. Disponible en: [www.who.int/multimedia](http://www.who.int/multimedia).
114. Council of Europe and WHO Regional Office for Europe. Consensus document. Expert Meeting on Medication Safety. The Hague, 22 November 2002. Disponible en: [www.coe.int/T/E/Social\\_Cohesion/socsp/Proceedings\\_Medication%20Safety\\_Nov02.pdf](http://www.coe.int/T/E/Social_Cohesion/socsp/Proceedings_Medication%20Safety_Nov02.pdf)
115. European Comisión. DG Health and Consumer Protection. Patient safety- Making it Happen! Luxembourg Declaration on Patient safety, April 5, 2005. Disponible en: [hht://www.cpme.be](http://www.cpme.be)
116. Otero MJ, Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Garrido Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clín (Barc)* 2006; 126: 81-7.
117. Otero MJ, Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Ceruelo Bermejo J, Domínguez-Gil A, Sánchez Rodríguez A. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario. *Farm Hosp.* En prensa.

118. Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 205-10.
119. Valverde MP, De Dios S, Otero MJ, Fuertes A, Domínguez-Gil A. Medication errors detected in elderly patients at admissions to an internal medicine ward. 38th ASHP Midyear Clinical Meeting and Exhibits, December 7-11, 2003 New Orleans (LA).





