

Mortalidad hospitalaria asociada a medicamentos en un Servicio de Medicina Interna

Drug-related mortality among inpatients admitted in Internal Medicine

doi.org/10.23938/ASSN.0381

A.J. Pardo-Cabello¹, V. Manzano-Gamero², E. Del-Pozo³, F.J. Gómez-Jiménez⁴, J.D. Luna-del Castillo⁵, E. Puche-Cañas⁶

RESUMEN

Fundamento. Analizar la mortalidad asociada a fármacos, los medicamentos más implicados y los factores de riesgo asociados en pacientes ingresados en Medicina Interna.

Material y métodos. Estudio retrospectivo, observacional. Se revisaron las historias clínicas de los adultos fallecidos consecutivamente en el servicio de Medicina Interna de un hospital universitario durante veintidós meses. La variable principal fue la mortalidad hospitalaria sospechosa de estar relacionada con medicamentos administrados durante el ingreso.

Resultados. De las 455 muertes analizadas, el 22,2% estuvieron relacionadas con los medicamentos recibidos; en 55 casos (12,1%) los medicamentos fueron considerados sospechosos de ser la causa de la muerte y en 46 casos (10,1%) de contribuir a ello. Los diagnósticos más frecuentes en los casos de muerte asociada a medicamentos fueron arritmia cardíaca (23,7%), hemorragia grave (19,8%) y neumonía aspirativa (12,8%). Los medicamentos implicados con mayor prevalencia en las muertes relacionadas con el tratamiento farmacológico fueron los anti-trombóticos (23,7%), la digoxina (21,7%), los antipsicóticos (17,8%) y las benzodiazepinas (14,8%). El único factor de riesgo independiente de mortalidad asociada a tratamiento fue el número de medicamentos administrados (OR=1,25; IC95%: 1,14-1,37). No se encontró asociación significativa con la edad, sexo, número de patologías o duración de la estancia hospitalaria.

Conclusiones. Un alto porcentaje de las muertes de pacientes ingresados en Medicina Interna se consideran relacionadas con los medicamentos recibidos. Los anti-trombóticos, digoxina y psicofármacos fueron los agentes más frecuentemente implicados. Dicha mortalidad se asocia de manera independiente y significativa con el número de medicamentos administrados.

Palabras clave. Reacción adversa a medicamentos. Mortalidad hospitalaria. Medicina Interna. Farmacoepidemiología.

ABSTRACT

Background. To analyze the mortality associated with prescriptions, the drugs most frequently involved and the associated risk factors in patients admitted to Internal Medicine.

Methods. A retrospective, observational study. The clinical records of adult patients who died consecutively in the department of Internal Medicine in a Spanish tertiary hospital over twenty-two months were reviewed. The main variable was the prevalence of hospital death suspected of being related to the medications administered during admission.

Results. Out of the 455 deaths analyzed, 22.2% were related to the medications received; in 55 cases (12.1%) the drugs were suspected of being the cause of death and in 46 cases (10.1%) of contributing to it. The most frequent diagnoses in cases of death associated with drugs were cardiac arrhythmia (23.7%), severe hemorrhage (19.8%) and aspiration pneumonia (12.8%). The drugs with the highest prevalence in deaths related to pharmacological treatment were antithrombotic drugs (23.7%), digoxin (21.7%), antipsychotics (17.8%) and benzodiazepines (14.8%). The only independent risk factor for mortality associated with treatment was the number of medications administered (OR=1.25, 95%CI: 1.14-1.37). No significant association was found with age, sex, number of pathologies or duration of hospital stay.

Conclusion. A high percentage of deaths of patients admitted to Internal Medicine were considered related to the medications received. Antithrombotic drugs, digoxin and psychotropic drugs were the agents most frequently implicated. This mortality is independently and significantly associated with the number of medications administered.

Keywords. Adverse drug reactions. Hospital mortality. Internal Medicine. Pharmacoepidemiology.

An. Sist. Sanit. Navar. 2018; 41 (3): 339-346

1. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.
2. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
3. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Instituto de Investigación Biomédica IBS. Universidad de Granada. Granada.
4. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada.
5. Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada.
6. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada.

Correspondencia:

Alfredo José Pardo-Cabello
Servicio de Medicina Interna
Hospital Clínico San Cecilio
Avenida de la Investigación s/n
18016 Granada
Email: apardoc05@yahoo.es

Recepción: 28/05/2018

Aceptación provisional: 27/06/2018

Aceptación definitiva: 02/11/2018

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son definidas por la OMS como *la respuesta nociva y no intencionada a la administración de un fármaco a dosis usadas habitualmente en humanos para profilaxis, diagnóstico o tratamiento*, y constituyen un problema clínico con consecuencias sanitarias y económicas que afectan a pacientes hospitalizados y ambulatorios¹⁻⁵. En relación a la mortalidad asociada a RAM, se han publicado diferentes tasas (0,3-19%) dependiendo de la metodología empleada para su detección y análisis⁶⁻¹⁷. Se ha estimado a través de un meta-análisis que, en España, alrededor del 13% de los pacientes adultos hospitalizados sufrieron alguna RAM, especialmente aquellos de mayor edad y polimedicados, siendo causa de muerte en el 0,1% de los pacientes hospitalizados¹⁸. Un estudio observacional, realizado en un hospital de nuestro medio sobre una muestra de 289 pacientes adultos fallecidos durante su estancia hospitalaria en diferentes servicios médicos y quirúrgicos, mostró que el 5,9% de las muertes se relacionaron con los tratamientos farmacológicos administrados¹⁹.

Por tanto, dado que no disponemos de suficientes datos sobre la mortalidad relacionada con RAM en servicios de Medicina Interna, nos propusimos realizar un estudio con el objetivo de analizar la mortalidad asociada a medicamentos y los factores de riesgo asociados a la misma en una muestra de pacientes fallecidos durante su ingreso en un servicio de estas características.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, sobre el total de pacientes adultos (mayores de 18 años) de ambos sexos que habían fallecido entre el 1 enero de 2009 y el 31 de octubre de 2010 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, que cuenta con 502 camas y atiende 151.000 urgencias al año. El servicio de Medicina Interna reci-

bió 3.203 ingresos hospitalarios durante el período de estudio.

Los criterios de inclusión fueron: adultos de ambos sexos fallecidos a partir de las 24 horas de su ingreso en el servicio de Medicina Interna de dicho hospital durante el período de estudio. Los criterios de exclusión fueron el consumo de fármacos con intención autolítica; los errores de medicación (la dosis de medicamento que recibe el paciente difiere de la recetada o de la establecida por las políticas y procedimientos del hospital²⁰) y las historias clínicas incompletas o no disponibles. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio recogiendo datos sobre edad, sexo, antecedentes personales, diagnósticos al ingreso, evolución clínica, causas de la muerte, estancia hospitalaria, datos de laboratorio, resultados de pruebas de imagen y tratamiento farmacológico recibido durante la estancia hospitalaria. Cinco investigadores revisaron, independientemente y por separado, todas las historias clínicas de forma exhaustiva, incluyendo las evoluciones de enfermería, y evaluaron la asociación de los medicamentos administrados con la muerte de los pacientes. Posteriormente, se reunieron periódicamente para decidir y consensuar el grado de relación de los medicamentos con la muerte tras una discusión individualizada de cada caso. Previamente a la valoración se realizó un test de concordancia entre los evaluadores sobre la evaluación individual de los casos obteniéndose un nivel de concordancia aceptable ($\kappa = 0,78$). La decisión final se incluyó en una base de datos junto a las demás variables de estudio.

Los investigadores evaluaron la probabilidad de que la administración de un medicamento estuviera asociado al fallecimiento del paciente basándose en su juicio clínico y atendiendo a los criterios de Ebbesen y col⁹ para clasificar el grado de causalidad: sin relación con el fallecimiento, que fuese causa directa de la muerte (causante), o que pudiese contribuir a la

misma (contribuyente). Se definieron como “casos” los pacientes en los que los medicamentos fueron causantes o contribuyentes a la muerte y como “no casos” los pacientes cuya muerte no se relacionó con los efectos deletéreos de la administración de medicamentos durante el ingreso.

La variable resultado principal fue la mortalidad sospechosa de estar relacionada con el tratamiento farmacológico; las variables secundarias fueron los principios activos medicamentosos asociados con posibles RAM mortales. Las variables predictivas fueron la edad, sexo, número de principios activos administrados, número de enfermedades y estancia hospitalaria. Los diagnósticos se codificaron según la 9ª edición de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9) y los principios activos según la clasificación *Anatomical Therapeutic Chemistry* (ATC).

En primer lugar, se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables cuantitativas mediante la media (desviación típica) o la mediana y el rango intercuartílico (RIC); las variables categóricas se describieron mediante frecuencias. Posteriormente, se analizó la asociación entre presencia/ausencia de muerte relacionada con RAM con las variables del estudio con las pruebas *chi-cuadrado* (para variables categóricas) y *t* de Student para muestras independientes (para las variables numéricas). La asociación independiente de las

diferentes covariables con la presencia de muerte relacionada con RAM se analizaron mediante un modelo explicativo de regresión logística múltiple, estimando la odds ratio (OR) y su correspondiente intervalo de confianza (IC95%) para cada variable del estudio. Con el objeto de determinar la presencia de multicolinealidad entre las variables del modelo se empleó el factor de inflación de la varianza (VIF) para cada una de ellas; un valor superior a 3 podría indicar indicios de multicolinealidad, lo que no ocurrió en ningún caso. Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS para Windows versión 20.0. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Del total de los 3.203 pacientes ingresados en Medicina Interna en el período de estudio, se incluyeron todos los pacientes adultos fallecidos en dicho servicio durante esos 22 meses ($n=455$). La edad media fue de 80,9 (10,7) años (rango 23 a 101) y el 51,6% fueron mujeres. La estancia hospitalaria media fue de 9,5 (9,1) días (rango 1 a 65) y la mediana del número de medicamentos por paciente fue de 10 (RIC: 7-12), (Tabla 1). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres al comparar el número

Tabla 1. Características de los pacientes fallecidos en el servicio de Medicina Interna durante el período de estudio, según su probable relación con reacciones adversas a medicamentos (RAM)⁹

	Total	Sin relación	Causantes	p	Contribuyentes	p*
N	455	354	55		46	
Edad (años) ^a	80,9 (10,7)	80,7 (11,1)	81,9 (6,9)	0,255	81,2 (11,6)	0,741
Sexo (mujer) ^b	235 (51,6)	179 (50,6)	31 (56,4)	0,423	25 (54,3)	0,629
Patologías /paciente ^a	5,4 (1,7)	5,2 (1,7)	6,2 (1,6)	<0,001	5,9 (1,4)	0,011
Estancia hospitalaria (días) ^a	9,5 (9,1)	9,5 (9,3)	8,9 (8,0)	0,704	10,8 (9,2)	0,351
Principios activos / paciente ^c	10 (7-12)	9 (6-12)	11 (8-13)	0,019	12 (10-14)	<0,001

*: comparación entre pacientes con RAM contribuyentes a la muerte *vs* no relacionadas; a: media (desviación típica); b: n (%); c: mediana (rango intercuartílico)

Tabla 2. Casos de reacciones adversas medicamentosas mortales (RAM) más frecuentemente detectadas (afectando a más del 1% del total de los pacientes incluidos en el estudio) y principios activos sospechosos de causar o contribuir a la muerte del paciente

RAM	Código CIE-9	N (%) ^a	Medicamentos implicados	N
Arritmia cardiaca	427	24 (5,3)	Digoxina Agonistas β -2 adrenérgicos inhalados Betabloqueantes	18 5 1
Hemorragias		20 (4,4)		
Digestivas	5789	11 (2,4)	Antiagregantes HBPM AINE ACO	7 5 2 1
No traumáticas	459	7 (1,5)	HBPM ACO Fibrinolítico	3 3 1
Cerebral intraparenquimatosa	431	2 (0,4)	ACO	2
Neumonía aspirativa	507	13 (2,9)	Neurolépticos Benzodiazepinas Opioides	11 9 1
Insuficiencia respiratoria aguda	786	11 (2,4)	Opioides Neurolépticos Benzodiazepinas	7 4 2
Insuficiencia cardiaca	428 5184 78551	10 (2,2)	Digoxina Sueros salinos Betabloqueantes Agonistas β -2 adrenérgicos inhalados	4 2 2 2
Trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido/base	276	7 (1,5)	Diuréticos Metformina	7 1

a: sobre el total de muertes incluidas en el estudio; HBPM: heparinas bajo peso molecular; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ACO: anticoagulante oral dicumarínico.

ro de patologías concurrentes ($p=0,171$), número de principios activos ($p=0,373$) o estancia hospitalaria ($p=0,459$) aunque la edad de las mujeres fue superior a la de los hombres [81,9 (10,0) *vs* 79,8 (11,3) años, $p=0,035$).

Las principales causas de muerte registradas en la muestra fueron: insuficiencia cardiaca (CIE 428) en el 12,7% de los casos, insuficiencia respiratoria (CIE 786.09) en el 11,2%, sepsis (CIE 383) en el 8,0%, síndrome hepatorenal en el 7,4% (CIE 5724) y shock séptico (CIE 785.59) en el 6,8%.

Se detectaron un total de 111 RAM sospechosas de haber estado implicadas en un total de 101 muertes (22,2% de los pacientes; IC95%: 18,4-26,0%). De las 101 muertes relacionadas con medicamentos recibidos,

los fármacos fueron considerados sospechosos de haber sido causa directa de la muerte en 55 casos (12,1%) y sospechosos de haber contribuido a la misma en los 46 casos restantes (10,1%). En la tabla 1 se muestran los resultados comparativos entre los pacientes cuya muerte no estuvo relacionada con los medicamentos frente a aquellos en los que los medicamentos fueron catalogados como causa directa o contribuyente del fallecimiento.

Entre los 101 pacientes fallecidos por causas relacionadas con fármacos, los diagnósticos de muerte más frecuentemente detectados fueron arritmia cardiaca en 24 casos (23,7%), hemorragias mortales en 20 (19,8%) y neumonía aspirativa en 13 (12,8%) (Tabla 2).

Tabla 3. Análisis de regresión logística de los factores de riesgo asociados a mortalidad relacionada con reacciones adversas medicamentosas

Variable	Modelo no ajustado	Modelo ajustado ^a	
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	p
Sexo (mujer)	1,14 (0,67-1,96)	1,26 (0,72-2,22)	0,418
Edad (años)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,97-1,02)	0,926
Patologías/paciente	1,20 (1,02-1,42)	1,08 (0,91-1,29)	0,352
Principios activos/paciente	1,26 (1,15-1,38)	1,25 (1,14-1,37)	<0,001
Estancia hospitalaria (días)	1,01 (0,98-1,04)	1,01 (0,98-1,04)	0,363

a: modelo ajustado por edad, sexo, número de patologías, estancia hospitalaria y número de principios activos por paciente; OR: *odds ratio*; IC95%: Intervalo de confianza al 95%

Los medicamentos que más frecuentemente se asociaron con una RAM mortal fueron los anticoagulantes [heparinas (B01AB) o dicumarínicos (B01AA)] y antiagregantes plaquetarios (B01AC), en 24 casos (23,7 %); la digoxina (C01AA02) en 22 (21,7 %) con digoxinemias $\geq 2\text{ngml}^{-1}$; los antipsicóticos (N05AD, N05AH, N05AL, N05AX) en 18 casos (17,8%); las benzodiacepinas (N05BA) en 15 (14,8%) y los opioides (N02A) en 11 (10,9%) (Tabla 2).

El análisis de regresión logística univariante mostró un mayor riesgo de muerte relacionada con una RAM en aquellos pacientes con mayor número de patologías previas y que recibieron un mayor número de principios activos durante su estancia hospitalaria (Tabla 3). El modelo multivariante obtenido tras el ajuste por las variables incluidas en el estudio (edad, sexo, número de patologías y estancia hospitalaria) identificó el número de principios activos prescritos como único factor de riesgo independiente para la mortalidad por RAM en la muestra estudiada.

DISCUSIÓN

Existen pocos datos sobre la mortalidad asociada a RAM en pacientes de Medicina Interna en hospitales de nuestro entorno. Si la dificultad para identificar las RAM y la imputación de los posibles principios acti-

vos implicados constituyen un reto en pacientes vivos, en los fallecidos es altamente difícil, dada la ausencia de información tras la retirada del fármaco y su re-administración del mismo, criterios considerados cruciales para la imputación definitiva del fármaco en la RAM, según las escalas usadas habitualmente en pacientes vivos como la de Naranjo²¹; además no existe un método de referencia (*gold standard*) para ello. La importancia de nuestro estudio radica en haber analizado la mortalidad asociada a medicamentos recibidos mediante una metodología previamente utilizada⁹ en un intento por aproximarnos al problema.

En nuestro estudio, la mortalidad entre los pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna (14,2%) en el periodo de estudio incluido (2009-2010) fue similar a la tasa bruta de mortalidad media (11,3%) en servicios de Medicina Interna españoles informada²² en el estudio RECALMIN-II. Por otro lado, detectamos una elevada mortalidad (22,2%) hospitalaria asociada a la medicación recibida, sospechosa de haber sido causa directa o contribuyente a la muerte de los pacientes. Esta mortalidad es similar a la informada previamente (18,2%) por Ebbesen y col⁹ en el servicio de Medicina Interna de un hospital de Noruega usando la misma metodología que la empleada en nuestro estudio.

Según nuestros resultados, los fármacos más frecuentemente implicados en muertes atribuibles probablemente a una RAM

fueron los antitrombóticos, la digoxina y los psicofármacos (incluyendo antipsicóticos y benzodiacepinas) de manera similar a lo publicado en otros trabajos^{9,10,19}. Los diagnósticos de las RAM mortales más frecuentemente detectadas fueron arritmias cardíacas en relación con una intoxicación digitálica, como ya se observó en el estudio DIG²³; cuadros de hemorragias digestivas y cerebrales graves en pacientes que habían recibido antitrombóticos solos o asociados con otros medicamentos capaces de inducir una hemorragia digestiva como los AINE y/o corticoides, como se había reportado previamente^{10,16,19}; cuadros de neumonías por broncoaspiración²⁴ relacionada con la administración de psicofármacos solos o combinados²⁵ y cuadros de insuficiencia respiratoria agravada en pacientes tratados con medicamentos depresores del centro respiratorio, siendo éste un hecho ampliamente conocido.

Destacamos que el único factor de riesgo independiente hallado para la mortalidad asociada a una RAM fue el número de principios activos recibidos por el paciente como se indica en nuestro análisis de regresión, resultado coincidente con lo previamente informado en otros trabajos^{9,14,26}. En nuestro caso, la edad, sexo o número de patologías no fueron factores de riesgo de mortalidad asociada a medicamentos a diferencia de lo reportado por otros artículos^{9,19}.

La fortaleza de nuestro trabajo radica en su importante tamaño muestral y en la utilización de un método previamente validado⁹. A ella también contribuye el hecho de haber realizado una clasificación de las muertes como relacionadas o no con medicamentos basándonos en el análisis exhaustivo y caso por caso de las historias clínicas de los pacientes por un equipo multidisciplinar con experiencia previa en este tipo de estudios, que alcanzó la decisión final de manera consensuada tras reuniones periódicas del comité de expertos siguiendo los criterios de Ebbesen y col⁹ en el que además hubo una aceptable concordancia entre evaluadores ($\kappa = 0,78$). Este método contrasta con aquellos otros estudios basados únicamente en da-

tos administrativos en los que hay un mayor riesgo de infraestimar^{27,28,29} el porcentaje de RAM, mortales o no, en pacientes hospitalizados.

Nuestro estudio, pese al interés de los resultados obtenidos, presenta algunas limitaciones como la naturaleza retrospectiva del mismo, que podría infraestimar la tasa de RAM mortales; la recogida de información en la historia clínica, que podría ser incompleta o imprecisa, y el carácter unicéntrico del estudio que, pese a incluir un amplio tamaño muestral, podría limitar su validez externa.

Consideramos que los resultados son interesantes a pesar de sus limitaciones pues pensamos que poseen doble utilidad, por un lado en la práctica clínica aportando información sobre las RAM mortales y, por otro, en la formación de médicos y personal de enfermería en un intento de mejorar la prescripción y administración de medicamentos en un servicio de Medicina Interna.

En conclusión, este trabajo aporta la evidencia de una alta mortalidad hospitalaria probablemente asociada al tratamiento farmacológico recibido en pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna. El único factor de riesgo independiente para muerte asociada a una RAM fue el número de medicamentos administrados, por lo que el control de la polifarmacia debería de ser un objetivo terapéutico. Se necesitan mayores esfuerzos para la investigación centrada en las muertes relacionadas con fármacos entre pacientes hospitalizados, debido a la magnitud y relevancia de este problema en la práctica clínica diaria.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dras. Eloísa Casado Fernández y Carmen Laraño Díaz del Servicio de Documentación Clínica del Hospital Clínico San Cecilio de Granada y a D^a Ana García Velasco y D^a María Soriano Segura, investigadoras de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, su colaboración en la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. BOEKER EB, DE BOER M, KIEWIET JJ, LIE-A-HUEN L, DIJKGRAAF MG, BOERMEESTER MA. Occurrence and preventability of adverse drug events in surgical patients: a systematic review of literature. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 364. doi: 10.1186/1472-6963-13-364.
2. HUG BL, KEOHANE C, SEGER DL, YOON C, BATES DW. The costs of adverse drug events in community hospitals. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2012; 38: 120-126.
3. KALISCH ELLETT LM, PRATT NL, RAMSAY EN, BARRATT JD, ROUGHEAD EE. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 1916-1922.
4. KHAN LM. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1985-1996.
5. LEPORINI C, DE SARRO G, RUSSO E. Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link? *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13 (Suppl 1): 41-55.
6. BLIX HS, VIKTIL KK, REIKVAM A, MOGER TA, HJEMAAS BJ, PRETSCH P et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 651-658.
7. DAVIES EC, GREEN CF, MOTTRAM DR, PIRMOHAMED M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 335-341.
8. DAVIES EC, GREEN CF, TAYLOR S, WILLIAMSON PR, MOTTRAM DR, PIRMOHAMED M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS one* 2009; 4: e4439. doi: 10.1371/journal.pone.0004439.
9. EBBESEN J, BUAJORDET I, ERIKSEN J, BRØRS O, HILBERG T, SVAAR H et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2317-2323.
10. JUNTTH-PATINEN L, NEUVONEN PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 479-482.
11. KELLY WN. Potential risks and prevention, part 1: fatal adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1317-1324.
12. LAZAROU J, POMERANZ BH, COREY PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 12001205.
13. MOORE TJ, COHEN MR, FURBERG CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration 1998-2005. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1752-1759.
14. MOUTON JP, MEHTA U, PARRISH AG. Mortality from adverse drug reactions in adult medical inpatients at four hospitals in South Africa: a cross-sectional survey. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 818-826.
15. RIVKIN A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1840-1843.
16. WESTER K, JÖNSSON AK, SPIGSET O, DRUID H, HÄGG S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 573-579.
17. ZOPPI M, BRAUNSCHWEIG S, KUENZI UP, MAIBACH R, HOIGNÉ R. Incidence of lethal adverse drug reactions in the comprehensive hospital drug monitoring, a 20-year survey, 1974-1993, based on the data of Berne/St. Gallen. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 427-430.
18. PUCHE CAÑAS E, LUNA DEL CASTILLO JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An Med Interna* 2007; 24: 574-578.
19. PARDO CABELLO AJ, GONZÁLEZ CONTRERAS LG, MANZANO GAMERO MV, GÓMEZ JIMÉNEZ FJ, PUCHE E. Prevalence of fatal adverse drug reactions in hospitalized patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47: 596-602.
20. American Society of Health-System Pharmacists. Best practices for health-system pharmacy: positions and practice standards of ASHP 1999-2000. Bethesda, EE. UU. 1999.
21. NARANJO CA, BUSTO U, SELLERS EM. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.
22. ZAPATERO-GAVIRIA A, BARBA-MARTÍN R, CANORA-LEBRATO J, FERNÁNDEZ-PÉREZ C, GÓMEZ-HUELGAS R, BERNAL-SOBRINO JL et al. RECALMIN II. Eight years of hospitalisation in Internal Medicine Units (2007-2014). What has changed? *Rev Clin Esp* 2017; 217: 446-453.
23. RATHORE SS, WANG Y, KRUMHOLZ HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403-1411.
24. VAN DER MAAREL-WIERINK CD, VANOBBERGEN JN, BRONKHORST EM, SCHOLS JM, DE BAAT C. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12: 344-354.

25. ZETIN M. Psychopharmacohazardology: major hazards of the new generation of psychotherapeutic drugs. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 58-68.
26. BUAJORDET I, EBBESEN J, ERIKSEN J, BRØRS O, HILBERG T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med* 2001; 250: 327-341.
27. LESSING C, SCHMITZ A, ALBERS B, SCHRAPPE M. Impact of sample size on variation of adverse events and preventable adverse events: systematic review on epidemiology and contributing factors. *Qual Saf Health Care* 2010; 19: e24. doi: 10.1136/qshc.2008.031435.
28. MORIMOTO T, GANDHI TK, SEGER AC, HSIEH TC, BATES DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care* 2004; 13: 306-314.
29. LAU HS, FLORAX C, PORSIUS AJ, DE BOER A. The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 597-603.