

Factores asociados a eventos adversos en pacientes hospitalizados en una entidad de salud en Colombia

Factors associated with adverse events in hospitalized patients in a health institution of Colombia

ARLEX URIEL PALACIOS-BARAHONA¹, JOSÉ BAREÑO SILVA²

Forma de citar: Palacios-Barahona AU, Bareño-Silva. Factores asociados a eventos adversos en pacientes hospitalizados en una entidad de salud en Colombia. Rev CES Med 2012; 26(1):19-28

RESUMEN

I*ntroducción:* los eventos adversos entendidos como un "daño o complicación no intencionada causado por el tratamiento de una enfermedad que resulta en discapacidad, muerte o prolongación de la estancia hospitalaria y no obedece a la enfermedad o estado subyacente del paciente" ocurren de manera frecuente en los hospitales. Se ha evidenciado que un 50 % de los casos son evitables, incrementan el costo del sistema de salud y producen discapacidad y muerte en algunos pacientes. Este estudio constituye un punto de partida para la mejora de la calidad asistencial de los pacientes.

Objetivo: determinar si algunos factores de riesgo, tales como el tipo de tratamiento, sexo, edad y la estancia, se relacionan con la presencia de eventos adversos hospitalarios en instituciones de salud adscritas a una aseguradora en Antioquia y el Eje Cafetero (Manizales, Risaralda y Quindío) durante el segundo semestre de 2008.

1 Magíster en Epidemiología y Especialista en Auditoría en Salud. Grupo de investigación: Evaluación de Tecnologías en Salud CES. uripala@hotmail.com

2 Magíster en Epidemiología y Especialista en Estadística Auditoría en Salud. U CES. Grupo de investigación en Salud Mental CES.

Recibido: noviembre de 2011. Revisado: mayo de 2012. Aceptado: julio 6 de 2012.

Metodología: se realizó un estudio de casos y controles en pacientes hospitalizados con y sin eventos adversos durante su estancia de julio 1 a diciembre 31 de 2008. Se utilizó prueba de chi cuadrado y un modelo logístico multivariado.

Resultados: entre los 21 219 pacientes atendidos en las clínicas y hospitales de Antioquia y Eje Cafetero de la institución aseguradora, 6,8 % presentaron eventos adversos. Se observó que la edad mayor de 45 años, el tratamiento quirúrgico, la estancia en UCE, estancia en UCI y estancia general igual o superior a cinco días se comportaron como factores de riesgo asociados a eventos adversos hospitalarios.

Conclusión: la presencia de eventos adversos hospitalarios es una situación común en los hospitales de Antioquia y Eje Cafetero.

PALABRAS CLAVE

Evento adverso
Factor de riesgo
Hospitalización
Servicios de salud
Colombia

ABSTRACT

Introduction: adverse events, understood as "unintentional complications or injuries caused by the treatment of a particular disease that result in incapacity, death or prolonged intrahospital stay and that are not a consequence of the disease or the patient's underlying status" occur frequently in hospitals. It has been shown that 50 % of the cases of adverse events can be avoided, also increase the health system's financial

costs and produce incapacity and death in some patients. This study might be the basis for the improvement of the quality of care in Colombia.

Objective: To determine if some risk factors, such as type of treatment, gender, age and intrahospital stay, are related with the presence of intrahospital adverse events in some health institutions ascribed to a health insurance company in Antioquia and Eje Cafetero (Manizales, Risaralda and Quindío) during the second semester of 2008.

Materials and methods: a case-control study was performed in intrahospital patients with and without adverse effects during a six months (from July 1st to December 31st, 2008). A Chi square test and a multivariate logistic model were used.

Results: Of 21,219 patients were seen in clinics and hospitals from Antioquia and Eje Cafetero. 6,8 % of these patients presented with adverse effects. It was observed that an age over 45 years, surgical treatment, a stay in the SCU or the ICU, and a stay equal to or over five days were risk factors associated intrahospital adverse events.

Conclusion: the presence of adverse events is a common situation in hospitals from Antioquia and Eje Cafetero.

KEY WORDS

Adverse event
Patient safety
Risk factors
Medical injury
Colombia

INTRODUCCIÓN

El evento adverso (EA) se ha definido como "el daño no intencional o complicación que resulta en estancia hospitalaria prolongada, discapacidad al momento del alta o muerte y es causado por el manejo de la atención en salud más que de la enfermedad subyacente del paciente" (1-6).

Se ha estimado que uno de cada diez pacientes ingresados a hospitalización sufre alguna forma de daño evitable que puede provocar discapacidad grave o incluso la muerte (1). La incidencia de EA en hospitales es de 9,2 %, de los cuales el 43,5 % se consideran evitables (1). Los estudios de incidencia de EA han reportado cifras en Australia de 16,6 % (7), Nueva Zelanda de 12,9 % (8), Canadá de 7,5 % (9), España de 9,3 % (10), Holanda 5,7 % (3), Suecia 12,3 % (11) y Estados Unidos 3,7 % (12).

En Latinoamérica, el Estudio Iberoamericano de Efectos Adversos (IBEAS) encontró una incidencia de EA de 19,8 % (13); en Brasil, Mendes y cols. encontraron una incidencia de 7,6 % (14), lo cual evidencia que los EAs ocurren con frecuencia en los hospitales y clínicas de nuestra región.

En Colombia, los estudios son escasos. Un trabajo realizado por Gaitán y cols. en tres instituciones hospitalarias encontró una incidencia acumulada de EA de 4,6 % durante la hospitalización, de los cuales se consideró que eran evitables el 61 % y se produjo discapacidad permanente en 1,3 % de los pacientes. La mortalidad asociada al EA fue de 6,4 % y se incrementó la hospitalización, como consecuencia del EA, un total de 1 072 días (15).

En Colombia, contamos con un sistema de información de EA (16), pero no aborda los factores de riesgo asociados en pacientes hospitalizados. Con este estudio se pretende conocer algunos de los factores de riesgos asociados

al EA en pacientes hospitalizados, para una aproximación a la magnitud e impacto de estos, además de construir una línea de base para la gestión clínica del EA.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de casos y controles con pacientes internados en hospitales y clínicas de Antioquia y Eje Cafetero (Caldas, Quindío y Risaralda) que hacían parte de la red de atención de una aseguradora de salud entre julio a diciembre de 2008. Para el estudio fueron incluidos todos los pacientes hospitalizados en clínicas y hospitales vinculadas a la aseguradora, durante el período de estudio. Fueron excluidos los pacientes con datos incompletos en las variables de interés.

Se definió como caso al paciente que presentó EA durante la hospitalización y cumplía con la definición de EA, en el periodo del segundo semestre del 2008. Los controles fueron los pacientes que no presentaron EA durante la hospitalización en el periodo.

La información del paciente con EA fue recopilada por auditores hospitalarios, quienes identifican el EA, registran los datos en una base de datos que hace parte del archivo general de la aseguradora y establecen la gestión respectiva del mismo. Se tomó el registro del segundo semestre del 2008 porque contaba con la mayoría de las variables de interés; además, para este periodo se impulsó la detección y registro del EA en la entidad aseguradora.

Aquellas observaciones perdidas o con información no congruente se buscaron con los responsables del manejo de la información, para determinar la calidad del dato y reducir la pérdida del mismo. Se realizó análisis multivariado para controlar posibles variables confusoras.

Se utilizó el software Microsoft Excel 2007®, en donde se digitaron todo los datos de los seis

meses que fueron analizados, posteriormente se trasladó al paquete estadístico Stata, versión 10®. La relación entre las variables cualitativas se analizó mediante la prueba de chi cuadrado. La fuerza de la asociación se evaluó a través de la razón de disparidad y su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95%. Se utilizó un análisis multivariable tipo regresión logística incondicional para controlar posibles variables confusoras. Esta fue una investigación sin riesgo, basada en los principios fundamentales de la ética: autonomía, respeto por las personas, justicia y beneficencia.

RESULTADOS

En el 25,5 % de las instituciones adscritas a la aseguradora se presentaron EA. Entre los 21 219 pacientes hospitalizados en el segundo semestre del año 2008 en las clínicas y hospitales de Antioquia y Eje Cafetero, se observó una prevalencia de EA de 6,8 %, mientras que 33 % de tales pacientes presentó más de un EA en la misma hospitalización.

Del total de pacientes hospitalizados 14 338 (67,6 %) eran mujeres, de las cuales 5,9 % sufrieron al menos un EA; entre los hombres 8,7% presentó al menos un EA.

La edad promedio de los pacientes hospitalizados fue de $36,4 \pm 23,6$ años, Para los pacientes con EA, el promedio de edad fue de $42,8 \pm 25,0$ años. Entre los que no presentaron EA el promedio de edad fue $36,0 \pm 23,4$ años. Los pacientes de 80 y más años presentaron la mayor prevalencia de EA (11,3 %, del total de los casos), seguido del grupo de 60 a 69 años con 10,3% (cuadro 1).

Los EA más frecuentes fueron la infección hospitalaria (28 %), re-hospitalización (25 %), complicaciones quirúrgicas (14 %), problemas relacionados con medicamentos que implican daño al paciente (7,4 %), complicaciones médicas (7 %) y otros en 18,6 %.

El 60,5% de los pacientes con EA, presentó incremento de la estancia hospitalaria con respecto al promedio de estancia del periodo, equivalente a 17 días.

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes con EA en Antioquia y Eje Cafetero de julio a diciembre de 2008

Grupo etáreo (años)	Pacientes con EA	Total hospitalizados	Prevalencia (%)
0 a 4	135	2,304	5,9
5 a 14	43	1,028	4,2
15 a 29	331	6,454	5,1
30 a 44	272	4,441	6,1
45 a 59	244	2,771	8,8
60 a 69	172	1,662	10,3
70 a 79	128	1,448	8,8
80 y +	126	1,111	11,3
Total	1,451	21,219	6,8

De los 1 451 pacientes con EA, 25,0 % estuvo hospitalizado en unidad de cuidados especiales (UCE) y 19 % requirió hospitalizado en unidad de cuidados Intensivos (UCI). Los tiempos de estancia se describen en el Cuadro 2.

Se observó, en el análisis bivariado, que ser hombre se comportó como factor de riesgo para presentar un EA (odds ratio -OR- 1,5; IC 95 % 1,35-1,68), al igual que la edad superior a 45 años (OR 1,82; IC 95 % 1,63 - 2,03) (Cuadro 3).

Cuadro 2. Estancia (días) de pacientes hospitalizados en Antioquia y Eje Cafetero de julio a diciembre de 2008

Descriptivos	Estancia General		UCE		UCI	
	Sin EA	Con EA	Promedio	Con EA	Promedio	Con EA
Media	3,7	11,4	3,6	11,0	7,3	17,2
Desviación estándar	6,0	15,0	4,1	14,0	11,1	17,9
Mediana	2,0	6,0	2,0	6,0	3,0	11,0
Rango Intercuartil	1 - 4	3 - 14	2 - 4	3,0 -13,0	2 - 7	6,0 - 22,0

Cuadro 3. Distribución de pacientes con y sin EA

Variables	Tuvo EA				OR* (IC 95%)	
	Casos	(%)	Controles	(%)		
Edad	>= 45 años	670	46,2	6 322	32,0	1,82 (1,63 - 2,03)
	<= 44 años	781	53,8	13 446	68,0	
Sexo	Hombre	600	41,4	6 281	31,8	1,51 (1,35-1,68)
	Mujer	851	58,6	13 487	68,2	
Tipo tratamiento	Quirúrgico	768	52,9	9 042	45,7	1,33 (1,19-1,48)
	Médico	683	47,1	10 726	54,3	
Tuvo UCE	Si	365	25,2	1 692	8,6	3,59 (3,1-4,08)
	No	1 086	74,8	18 076	91,4	
Tuvo UCI	Si	270	18,6	674	3,4	6,47 (5,5-7,5)
	No	1 181	81,4	19 094	96,6	
Días estancia general	>=5 días	878	60,5	4 485	22,7	5,22 (4,6-5,8)
	<=4 días	573	39,5	15 283	77,3	

* OR=Odds ratio cruda

En el análisis multivariable de tipo logístico, se incluyeron las variables: sexo, edad, tipo de tratamiento, estancia general, estancia en UCI y

UCE. Se observó asociación para las variables edad mayor de 45 años, sexo, tratamiento Qx. y estancias en sala general, UCI o UCE (Cuadro 4).

Cuadro 4. Variables asociadas a pacientes con al menos un EA

Variable	OR aj*	IC 95%	
		LI**	LS***
Edad	1,5	1,4	1,7
Sexo	1,1	1,0	1,3
Tipo tratamiento	1,3	1,1	1,4
Tuvo UCE	1,8	1,5	2,1
Tuvo UCI	2,7	2,1	3,3
Días estancia general	3,7	2,7	5,0

OR aj* = Odds ratio ajustada **LS= límite superior ***LI= límite inferior

DISCUSIÓN

Hay aspectos metodológicos que pueden haber afectado nuestro estudio, p.e. el desconocimiento de la condición clínica de los pacientes hospitalizados, ya que el estado del paciente generalmente está ligado a la enfermedad. De igual forma las comorbilidades, al no contar con esta variable no se pudo realizar ajustes por estos factores. Así mismo, el estudio se realizó con la información consignada en la base de datos, un sub-registro puede haber llevado a infraestimar la asociación de los factores estudiados. Al tomar todos los pacientes que no presentaron EA como control, se afectó la amplitud del intervalo de confianza, pero no cambia la OR estimada.

Este estudio reporta la mayor descripción de pacientes con EA documentados hasta el momento en Latinoamérica (13), en los cuales se miden algunos factores de riesgo asociados a eventos adversos, por lo cual esperamos que sea un referente que ayude a orientar la política de seguridad de los pacientes hospitalizados.

Los estudios de Australia (7), Canadá (9), España (10), IBEAS (13) y Gaitán-Duarte (15), encontraron que los mayores de 60 años sufren más EA. En nuestro estudio, de igual forma, se observó

mayor frecuencia de EA con el incremento de la edad; por tal razón consideramos que es importante adelantar nuevos estudios en este grupo poblacional para identificar factores de riesgo intrínsecos que incrementan la vulnerabilidad de estos pacientes.

En el estudio de Gaitán-Duarte, los EA más frecuentes fueron: complicaciones técnicas intraoperatorias (27,6 %), complicaciones no técnicas intraoperatorias (15,7 %), relacionados con procedimientos obstétricos de enfermería (16,4%), infección de la herida (12,5%) y relacionados con medicamentos (9,2 %).

En Utah y Colorado (17,18) se encontró que los EAs de origen quirúrgico representaron el 44,6 %, seguido por EA por medicamentos con el 19,3 %. En España, los más frecuentes fueron el uso de medicamentos (34,8 %), la infección nosocomial (17,8 %) y aquellos relacionados con un procedimiento quirúrgico (17,8 %).

Se puede apreciar como la infección nosocomial es un EA frecuente en las instituciones hospitalarias descritas, que al igual que las complicaciones de tipo quirúrgico son evitables hasta en el 50 % de los casos (19). De igual forma, se observó un elevado número de re-hospitalizaciones, en donde juega un papel importante las

comorbilidades, ya que las enfermedades crónicas son las que generan mayor reingreso de los pacientes (20) y en nuestro medio la escasez de camas hospitalarias puede favorecer egresos prematuros sin la recuperación completa de los pacientes.

Las complicaciones quirúrgicas están muy relacionadas con los procedimientos realizados de manera urgente, fenómeno no evaluado en esta investigación. Sin embargo, el trabajo de Gaitán-Duarte evidenció que las principales causas eran las complicaciones técnicas y no técnicas intraoperatorias (15). Generalmente los EA por medicamentos están ligados a los errores humanos y fallos del sistema (21), de allí la importancia de la gestión de procesos que permita establecer los componentes, sus relaciones y actividades para garantizar el éxito con seguridad para el paciente(22-28).

En nuestro estudio se encontró que los EA incrementaron la estancia hospitalaria superior a la reportada en el estudio IBEAS que fue de 13,2 días. Gaitán-Duarte encontró en su investigación que el 61% de los pacientes internados presentó incremento de la estancia equivalente a 1 072 días durante los tres meses del periodo de estudio, hallazgos consistentes con nuestro estudio en donde al 60,5% de los pacientes con EA se les incrementó la estancia.

En el estudio realizado en España, el 31,4% de los pacientes presentó incremento de la estancia, la mediana de la estancia de los pacientes con EA fue de 11 días y para los que no tuvieron EA la mediana fue de cuatro días. Baker, en Canadá, (9) observó que los EAS produjeron 1 521 días adicionales asociados al evento adverso y Vincent, en el Reino Unido, (29) encontró 999 días extra de hospitalizaciones.

Al momento de elaborar este manuscrito se evidenció que los EA registrados en la red hospitalaria son los que mayor impacto han tenido en términos de prolongación de la estancia,

probablemente derivado de los EA tipo infección intrahospitalaria. Es de tener en cuenta que al prolongarse la estancia hospitalaria se incrementa el costo derivado de la atención en el sistema de salud y se reduce la disponibilidad de camas hospitalarias.

En nuestro estudio se observó que la edad superior a 45 años se comportó como un factor asociado a la presencia de EA, de igual forma a la observada en España, en donde se observó que la edad superior a los 65 años se asoció con la presencia de EA. Guse y cols. (30), encontraron que la edad se asoció de forma débil como factor de riesgo para sufrir un EA (grupo de edad de 45 a 64 años OR 1,3 (IC 95 % 1,2 - 1,3), grupo de edad 65 a 80 años OR 1,3 (IC 95 % 1,2-1,4).

En el estudio IBEAS para Colombia, la edad no se asoció con la presencia de EA. Esto podría deberse a que generalmente los pacientes con edad superior a 45 años son sometidos a más procedimientos o presentan más comorbilidades, lo que incrementa su vulnerabilidad de sufrir un EA, como se evidenció en España y Guse. Si bien la edad es un factor de riesgo no modificable, sí podrían establecerse medidas que propendan por mitigar los EA en tales grupos poblacionales.

En nuestro estudio, el sexo no influyó en la aparición del EA, al igual que lo observado en España, IBEAS para Colombia y por Guse. El tipo tratamiento quirúrgico, en nuestro estudio, se asoció de forma leve con la presencia de EA, en contraste con el estudio IBEAS para Colombia, donde tanto las especialidades quirúrgicas como médicas, se asociaron con la presencia de EA. En España, no se observó asociación para EA según el tipo de servicio. Es probable que el incremento de la estancia esté asociado a la infección intrahospitalaria.

La estancia general superior a cinco días, fue la que mayormente se asoció con la presencia de EA, igualmente, se observó que la hospitaliza-

ción en UCE y UCI se asociaron con la presencia de EA en los hospitales y clínicas de Antioquia y Eje Cafetero, hecho similar al observado en España donde la estancia se asoció con la presencia de EA OR 5,07 (IC 95% 3,80 - 6,76). Se resalta el hecho que al incrementarse los días de estancia se incrementa la probabilidad de sufrir un EA (4,31) esto implica que las instituciones hospitalarias deben estar alerta en los casos de estancias prolongadas reforzando las medidas (tales como lavado de manos, monitoreo de temperatura) en estos pacientes para reducir el EA.

CONCLUSIÓN

La presencia de eventos adversos hospitalarios es una situación común en los hospitales de Antioquia y Eje Cafetero, los cuales se asociaron a la edad mayor de 45 años, la estancia general superior a 5 días, hospitalización en UCI, hospitalización en UCE y al tipo de tratamiento recibido durante la hospitalización.

AGRADECIMIENTOS

A EPS Sura por financiar esta investigación y facilitarnos las bases de datos y a las personas relacionadas con las mismas que resolvieron las dudas y las inquietudes generadas por las mismas y al Grupo IDEAS S.A.S por las sugerencias y colaboración en la revisión bibliográfica.

REFERENCIAS

1. de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2008 June 1; 17(3):216-223.

2. Michel P, Quenon JL, de Sarasqueta AM, Scemama O. Comparison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. *BMJ* 2004 Jan 24; 328(7433):199.
3. Zegers M, de Bruijne MC, Wagner C, Hoonhout LH, Waaijman R, Smits M, et al. Adverse events and potentially preventable deaths in Dutch hospitals: results of a retrospective patient record review study. *Qual Saf Health Care* 2009 Aug; 18(4):297-302.
4. Zhan C, Miller MR. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA* 2003 Oct 8; 290(14):1868-1874.
5. Zwaan L, de Bruijne M, Wagner C, Thijs A, Smits M, van der Wal G, et al. Patient record review of the incidence, consequences, and causes of diagnostic adverse events. *Arch Intern Med* 2010 Jun 28; 170(12):1015-1021.
6. Schioler T, Lipczak H, Pedersen BI, Mogenssen TS, Bech KB, Stockmarr A, et al. Incidence of adverse effects in hospitals. A retrospective study of medical records. *Ugeskr Laeger* 2001; 163:5370-8.
7. Wilson RM, Runciman WB, Gibber RW, Harrison BT, Newby L, Hamilton JD. The Quality in Australian Health Care Study. *Med J Aust* 1995; 163:458-71.
8. Davis P, Lay-Yee R, Briant R, Ali W, Scott A, Schug S. Adverse events in New Zealand public hospitals I: occurrence and impact. *N Z Med J* 2002 Dec 13; 115(1167):U271.
9. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, Brown A, Cox J, et al. The Canadian Adver-

se Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ* 2004 May 25;170(11):1678-1686.

10. Aranaz-Andres JM, Aibar-Remon C, Vitaller-Murillo J, Ruiz-Lopez P, Limon-Ramirez R, Terol-Garcia E, et al. Incidence of adverse events related to health care in Spain: results of the Spanish National Study of Adverse Events. *J Epidemiol Community Health* 2008 December 1; 62(12):1022-1029.
11. Soop M, Fryksmark U, Koster M, Haglund B. The incidence of adverse events in Swedish hospitals: a retrospective medical record review study. *Int J Qual Health Care* 2009 Aug; 21(4):285-291.
12. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. 1991. *Qual Saf Health Care* 2004 Apr; 13(2):145-51; discussion 151-2.
13. Estudio IBEAS: Prevalencia de efectos adversos en hospitales de Latinoamérica. 2010; Available at: http://new.paho.org/col/index.php?option=com_docman&task=doc_details&gid=258&Itemid=99999999. Accessed Agosto 20, 2010.
14. Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, Travassos C. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. *Int J Qual Health Care* 2009 Aug; 21(4):279-284.
15. Gaitán-Duarte H, Eslava-Schmalbac J, Rodríguez-Malagon N, Forero-Supelano V, Santofimio-Sierra D, Altahona H. Incidencia y evitabilidad de eventos adversos en pacientes hospitalizados en tres instituciones hospitalarias en Colombia. *Rev Salud Pública* 2008;10(2):215-226.
16. Ministerio de Salud. Resolución 1446 de 2006 por la cual se define el Sistema de Información para la Calidad y se adoptan los indicadores de monitoría del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención en Salud. 2006; Available at: <http://www.minproteccion-social.gov.co/VbeContent/library/documents/DocNews-No15504DocumentNo2887.PDF>. Accessed enero 15 de 200.
17. Thomas EJ, Studdert DM, Burstin HR, Orav EJ, Zeena T, Williams EJ, et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med Care* 2000 Mar;38(3):261-271.
18. Studdert DM, Thomas EJ, Burstin HR, Zbar BI, Orav EJ, Brennan TA. Negligent care and malpractice claiming behavior in Utah and Colorado. *Med Care* 2000 March;38(3):250-260.
19. Aranaz JM, Aibar C, Gea MT, León MT. Efectos adversos en la asistencia hospitalaria. Una revisión crítica. *Med Clin* 2004;123: 21-5.
20. Keith Kane, Susan Elste, Colleen Vrbi. PRHI Readmission Briefs. 2010; Available at: <http://www.prihi.org/docs/PRHI%20Readmission%20Brief%20Overview%20REVISED%2006-08-10.pdf>. Accessed Junio 2, 2011.
21. Aranaz JM, Aibar C, Vitaller J, Ruiz P. Estudio Nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 2006.
22. Campbell JS, Mikhael NZ, Napke E. Evidence and appraisal of adverse reactions to drugs and other preparations used in hospital practice: detection, validation, outlook for the future. *Methods Achiev Exp Pathol* 1981;10:221-243.

23. Edwards IR, Lindquist M, Wiholm BE, Napke E. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet* 1990 Jul 21; 336(8708):156-158.
24. Napke E. The Canadian drug adverse reaction reporting program. *Drug Inf J* 1975 May-Sep;9(2-3):224-232.
25. Napke E, Bishop J. The Canadian drug adverse reaction reporting program. *Can Med Assoc J* 1966 Dec 17; 95(25):1307-1309.
26. Napke E, Stevens DG. Excipients and additives: hidden hazards in drug products and in product substitution. *Can Med Assoc J* 1984 Dec 15; 131(12):1449-1452.
27. Napke E. Drug adverse reaction alerting program. *Can Fam Physician* 1968 May; 14(5):65-71.
28. Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, Haugbolle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007; 41(9):1411-1426.
29. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ* 2001 Mar 3; 322(7285):517-519.
30. Guse CE, Yang H, Layde PM. Identifying risk factors for medical injury. *Int J Qual Health Care* 2006 Jun; 18(3):203-210.
31. Morales IJ, Peters SG, Afessa B. Hospital mortality rate and length of stay in patients admitted at night to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003 Mar; 31(3):858-863.