

Tesis doctoral

Problemas relacionados con los medicamentos detectados en pacientes hospitalizados a través de una herramienta informática integrada en la orden médica informatizada

Olatz Urbina Bengoa

Tesis para acceder al grado de Doctor en Medicina
Barcelona 2015



Directores de la tesis:

Dr. Santiago Grau Cerrato
Servicio de Farmacia. Hospital del Mar

Dra. Olivia Ferrández Quirante
Servicio de Farmacia. Hospital del Mar

Dr. Pere Saballs Radresa
*Profesor titular del Departamento de Medicina
de la Universitat Autònoma de Barcelona*

Universitat Autònoma de Barcelona
Departamento de Medicina

PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS
DETECTADOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS A TRAVÉS DE
UNA HERRAMIENTA INFORMÁTICA INTEGRADA EN LA ORDEN
MÉDICA INFORMATIZADA

Tesis presentada por Olatz Urbina Bengoa para acceder al grado de

Doctor en Medicina

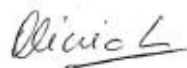


Directores de la tesis:

Dr. Santiago Grau Cerrato. Servicio de Farmacia. Hospital del Mar

Dra. Olivia Ferrández Quirante. Servicio de Farmacia. Hospital del Mar

Dr. Pere Saballs Radresa. Profesor titular del Departamento de Medicina de la
Universitat Autònoma de Barcelona



Barcelona 2015

El Dr. Santiago Grau Cerrato, profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), la Dra. Olivia Ferrández Quirante, profesora colaboradora del Departamento de Medicina de la UAB y el Dr. Pere Saballs Radresa, profesor titular del Departamento de Medicina de la UAB

HACEN CONSTAR

Que la tesis doctoral titulada

“Problemas relacionados con los medicamentos detectados en pacientes hospitalizados a través de una herramienta informática integrada en la orden médica informatizada”

presentada por Olatz Urbina Bengoa y dirigida por nosotros, representa una aportación relevante al tema y reúne méritos suficientes para ser presentada y defendida frente al tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firmamos la presente, en Barcelona a 20 de julio de 2015.

Dr. Santiago Grau Cerrato
Director

Dra. Olivia Ferrández Quirante
Directora

Dr. Pere Saballs Radresa
Director

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dedicar esta tesis a Esther Salas, en muestra de mi gratitud, cariño y admiración hacia ella. Muchas gracias Esther por las valiosas oportunidades que me has brindado, por tu comprensión y apoyo siempre que lo he necesitado, y por animarme siempre en todo, entre otras cosas, a embarcarme en esta tesis.

A Santiago Grau, por darme la oportunidad de aprender con él, por su apoyo incondicional, cariño y generosidad. Para mí, una persona y profesional ejemplar, una fuente de inspiración e ilusión por la profesión a la que me dedico y una persona muy importante en mi vida.

A Olivia Ferrández, por su seguimiento en esta tesis, por sus indicaciones y su trabajo codo con codo, su compañerismo, por haberme enseñado tanto, por su aliento en los momentos difíciles, por tanta complicidad y experiencias vividas y sobre todo, por su amistad.

Al Dr. Saballs por su valiosa ayuda y por ser un ejemplo de dedicación a la investigación y a los pacientes.

A mis queridas Alexia y Rosa, por haberme cuidado tanto.

A toda la plantilla de la Farmacia del Hospital del Mar, por su contribución en este trabajo y sobre todo, por los días de trabajo compartidos llenos de buenos momentos. Os llevo en mi corazón.

A Judit, a Gorka Aizpurua, a Gorka Intxausti y a Luisfer porque su apoyo técnico y moral ha sido de gran ayuda. A Lola Martinez por entenderme y apoyarme.

A mis padres, a Puri y Pablo porque siempre están a mi lado, y a toda mi familia, a los que están y a los que ya no, por ser parte de mi vida.

Por último, a Barcelona, que me ha dado tanto y que me enamoró para siempre...

ÍNDICE Y ABREVIATURAS

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción.....	13
1.1. Definiciones	15
1.2. Epidemiología de los eventos relacionados con los medicamentos.....	22
1.3. Impacto de los eventos relacionados con los medicamentos.....	24
1.4. Sistemas de detección de PRM.....	26
2. Hipótesis y Objetivos de la tesis	29
3. Material y métodos.....	33
3.1. Definición.....	35
3.2. Ámbito y periodo del estudio.....	35
3.3. Diseño de los estudios.....	36
3.4. Prescripción electrónica.....	36
3.5. Sistema de detección de PRM diseñado por el Servicio de Farmacia....	37
3.6. Recogida de datos.....	38
3.7. Criterios de inclusión y exclusión.....	38
3.8. Análisis de los datos.....	39
4. Resultados.....	41
4.1. Resultados para el objetivo 1.....	43
4.2. Resultados para el objetivo 2.....	55
5. Discusión.....	67
5.1. Discusión para el objetivo 1.....	69
5.2. Discusión para el objetivo 2.....	72
6. Conclusiones.....	77
6.1. Conclusión para el objetivo 1.....	79
6.2. Conclusión para el objetivo 2.....	79
6.3. Conclusión global	80

7. Referencias bibliográficas.....	81
8. Anexos.....	95
8.1. Anexo 1. Clasificación básica de los PRM según la Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) v6.2.....	97
8.2. Anexo 2. Clasificación de las causas de los PRM según la PCNE v6.2..	98
8.3. Anexo 3. Artículos publicados.....	99

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

1. Relación entre los diferentes tipos de PRM.....	17
1.1. Figura adaptada de Ackroid-Stolartz.....	17
1.2. Figura adaptada de Nebeker.....	18
1.3. Figura adaptada deBates.....	18

2. Ejemplo de alerta en la prescripción.....	27
--	----

Primer estudio

3. Diagrama de la inclusión de pacientes.....	43
4. Distribución del número de PRM por ingreso.....	44
5. Curva ROC del modelo (periodo de diseño).....	51
6. Curva ROC del modelo (periodo de validación).....	53
7. Tasa de PRM según la puntuación de riesgo de PRM en el periodo de diseño.....	54
8. Tasa de PRM según la puntuación de riesgo de PRM en el periodo de validación	54

TABLAS

Primer estudio

1.Principales causas de PRM detectados en la cohorte del periodo de diseño de la puntuación.....	46
2. Análisis bivariado de las características demográficas y clínicas de los pacientes ingresados que presentaron algún PRM frente a los que no.....	47
3. Variables asociadas a presentar algún PRM durante el ingreso.....	50
4. Puntuación de riesgo de presentar algún PRM durante el ingreso.....	52
5. Causasde PRM detectados en pacientes con patología cardiaca.....	56
6. Principales causas de PRM según el tipo de patología cardiaca.....	58

Segundo estudio

7. Características demográficas y clínicas de los pacientes ingresados con patología cardiaca que presentaron algún PRM frente a los que no.....	59
8. Análisis bivariado y multivariado de las características demográficas y clínicas de los ingresos con patología cardiaca que presentaron algún PRM frente a los que no.....	62

ABREVIATURAS

ATC	Sistema de Clasificación Anatómico Terapéutico Químico
CMD	Categoría Mayor Diagnóstica
DE	Desviación estándar
GRD	Grupos Relacionados por el Diagnóstico
<i>IQR</i>	Rango intercuartílico
Md	Mediana
<i>OR</i>	<i>Odds ratio</i>
<i>PCNE</i>	<i>Pharmaceutical Care Network Europe</i>
PE	Prescripción electrónica
PRM	Problemas relacionados con los medicamentos
<i>ROC</i>	Característica operativa del receptor
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
<i>USD</i>	Dólares americanos

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIONES

Existe un número elevado de términos y definiciones sobre seguridad y sobre los problemas de salud relacionados con la utilización de la medicación. Muchas de las definiciones utilizadas se solapan parcial o totalmente, lo que conduce con frecuencia a una interpretación errónea de las mismas.

-**Evento adverso**: daño que se produce en un paciente al que se le administra un fármaco pero no necesariamente producido por el fármaco.(1)

Ejemplo: muerte por traumatismo en un paciente que toma lovastatina.

- **Evento adverso a la medicación**: daño que resulta de la intervención médica relacionada con un medicamento.(1, 2) Para distinguirlo de un **evento adverso** en general es necesaria una relación causal con un fármaco.(1, 3) También denominado **acontecimiento adverso a la medicación**. Incluye eventos prevenibles y no prevenibles.(4)

Ejemplo: hematoma por una sobredosis de enoxaparina; insuficiencia renal aguda por una sobredosis de furosemida.

- **Reacción adversa a la medicación**: respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y ocurre a las dosis que se utilizan en humanos de forma habitual para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para modificar una función fisiológica,(5) excluyendo fallos terapéuticos, intoxicaciones accidentales o voluntarias y el abuso de fármacos.(6)

Ejemplo: ataque de gota en un paciente en tratamiento con furosemida, rabdomiolisis en un paciente en tratamiento con estatinas.

- **Error de medicación:** cualquier evento prevenible que puede causar o conducir al uso inapropiado de una medicación o a daño en el paciente cuando la medicación está bajo el control de un profesional sanitario, paciente o consumidor. Dichos eventos pueden estar relacionados con la práctica profesional, productos para el cuidado de la salud, sistemas y procedimientos incluyendo la prescripción, comunicación de órdenes, etiquetado de los productos y nomenclatura, elaboración, dispensación, distribución, administración, educación, monitorización y uso. (7)

Ejemplo: paciente con una sobredosificación de benzodiazepinas al que su médico prescribe verbalmente Anexate® (flumazenilo) entendiéndose el personal de enfermería Anectine® (suxametonio), precisando soporte ventilatorio.

- **Efecto secundario:** un efecto predecible o dosis dependiente de un determinado fármaco que no es el efecto principal para el que el fármaco ha sido seleccionado.(1)

Ejemplo: hipopotasemia en un paciente en tratamiento con furosemida, anemia en un paciente en tratamiento con ribavirina.

-**Problema relacionado con los medicamentos (PRM):** evento o circunstancia implicado en la farmacoterapia que, de forma real o potencial, interfiere con los resultados sanitarios deseados.(8) Otros términos encontrados en la literatura y referidos a este mismo concepto son **problemas relacionados con la medicación, problemas relacionados con la terapia y problemas relacionados con el tratamiento.**

Cualquiera de los ejemplos anteriores podría englobarse en esta definición.

- **Resultado negativo asociado al uso de un medicamento:** problema de salud relacionado con el uso (o falta de uso) de una medicación, independientemente

de la causa que lo genere (error de medicación, auto-medicación, falta de adherencia, interacción medicamento-medicamento).(9, 10)

Ejemplo: el daño provocado en los pacientes de los ejemplos mencionados anteriormente (gota, rabdomiolisis, paro respiratorio, hipopotasemia, anemia).

Varios autores han intentado representar gráficamente la relación entre los diferentes términos. La disparidad de criterio queda reflejada en la figura1.(1, 11, 12)

Figura1. Relación entre los diferentes términos

Figura 1a. Adaptada de Ackroyd -Stolarz.(11)



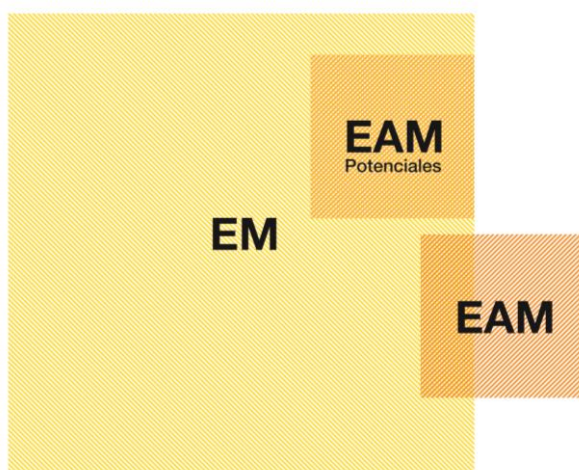
PRM, problemas relacionados con los medicamentos; EM, errores de medicación; EAM, eventos adversos a la medicación; RAM, reacciones adversas a la medicación

Figura 1b. Adaptada de Nebeker.(1)



EM, errores de medicación; EAM, eventos adversos a la medicación; RAM, reacciones adversas a la medicación

Figura 1 c. Adaptada de Bates.(12)



EM, errores de medicación; EAM, eventos adversos a la medicación

Algunos autores consideran que una parte de las reacciones adversas a la medicación están causadas por errores de medicación.(1, 11) Así, una reacción de síndrome de hombre rojo por una administración excesivamente rápida de vancomicina o la administración de amoxicilina a un paciente alérgico a penicilina son consideradas reacciones adversas por errores de medicación.

Sin embargo, otros autores consideran que la reacción adversa se produce bajo un uso adecuado de la medicación (12), por lo que los casos citados anteriormente no se clasificarían como reacciones adversas.

La elevada heterogeneidad en la terminología relacionada con la seguridad de la medicación se puso de manifiesto en el trabajo de Yu et al., los cuales realizaron una búsqueda en 160 páginas webs de organizaciones relacionadas con la seguridad de los medicamentos, hallando en 33 de ellas (20,6%), 119 definiciones diferentes para 25 términos (13). Esto puso en evidencia la existencia de "desorden" en esta materia.(13)

Recientemente, Bürkle et al. encontraron 12 definiciones diferentes para reacción adversa a la medicación, 9 para evento adverso a la medicación y 5 para error de medicación mediante una búsqueda sistemática en la literatura.(3)

De forma paralela, Pintor-Marmol et al. identificaron 189 definiciones diferentes relativas a seguridad, para definir 23 términos relacionados con el proceso de utilización de la medicación, 31 con resultados de utilización de la medicación y 13 sobre términos referidos a una combinación de proceso y resultado de utilización de medicación.(14)

Es fácil comprender que, ante esta falta de homogeneidad, diversos autores hayan intentado clarificar y unificar la terminología utilizada en la seguridad relacionada con la medicación.(1, 11, 14, 15) Así, el mayor grado de concordancia se ha alcanzado en las definiciones de reacción adversa a la medicación, evento adverso a la medicación , evento adverso y PRM.(1-3, 5, 8, 16)

A pesar de que no es el término utilizado con más frecuencia en la literatura, en estos trabajos se adoptó el término PRM por considerar que es el que mejor define el concepto de seguridad en el paciente de forma global e incluye los errores de medicación, las reacciones adversas a medicamentos y los eventos adversos a medicamentos. Además, el PRM puede generarse en los diferentes procesos de uso del fármaco (prescripción, dispensación, administración del fármaco) y siempre tiene un impacto potencial o real en el objetivo terapéutico de la farmacoterapia. Así, si no se asocia a un impacto potencial en el objetivo terapéutico no se considera un PRM.

Los conceptos de PRM y de Atención Farmacéutica se desarrollaron en los años 90 por Hepler y Strand.(17-19) Ésta última definió la atención farmacéutica como una mejora en la calidad del proceso de utilización del medicamento con el fin de obtener el máximo beneficio de la farmacoterapia. Para ello se detectan incidencias asociadas al tratamiento farmacológico con el objetivo de resolverlas y así evitar su derivación en resultados negativos.

Aunque el término PRM se adoptó de forma originaria para referirse al proceso de utilización de los medicamentos, con frecuencia se utiliza para denominar un resultado en salud. En este sentido ha existido y existe también una gran controversia. Algunos autores utilizan el término PRM para definir un resultado negativo como consecuencia de la farmacoterapia, por lo que son partidarios de sustituir el término PRM por Resultado Negativo a la Medicación (RNM) (9). Otros autores utilizan el término PRM tanto para hablar de la causa de un resultado negativo (PRM de utilización) como para hablar del resultado negativo en sí (PRM de resultado).(20) Esta diferencia de concepto conduce a una mayor dificultad en la interpretación y comparación de datos procedentes de diferentes estudios. La Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) diferencia entre causas de PRM y PRM, considerando a estos últimos como los resultados negativos.

En este trabajo se adoptó el criterio de la PCNE y se han identificado causas de PRM, es decir, PRM potenciales.

La identificación, resolución y prevención de PRM es una parte fundamental de la actividad del farmacéutico clínico dentro de la Atención Farmacéutica al paciente, dado que éstos derivan o pueden derivar en resultados clínicos negativos.

Por otra parte, la documentación y clasificación de las causas de los PRM es fundamental para desarrollar la actividad asistencial farmacéutica diaria, realizar investigación en este campo y poder comparar resultados de diferentes trabajos con el objetivo de establecer los estándares óptimos.(21) De forma paralela a los términos relacionados con la seguridad de la medicación, hasta el día de hoy no se ha adoptado un sistema de clasificación de PRM único.

Diversos trabajos han tenido como objetivo el análisis de los sistemas de clasificación.(22-24) Recientemente Basger et al. hallaron 20 sistemas diferentes de clasificación de los PRM en 268 estudios incluidos entre enero del 2000 y julio del 2013, de los cuales una cuarta parte (67/268) utilizaron un sistema de clasificación ya existente, el 46% (123/268) una variación de un sistema previo y el 29,5% (79/268) desarrollaron su propio sistema. La mayoría de ellos mezclaron el proceso de utilización del fármaco (causa de PRM) y el resultado negativo asociado al mismo. Este hecho puso de manifiesto la falta de consenso tanto en el sistema de clasificación óptimo como en la estructura del mismo.(25) Uno de los más utilizados es el desarrollado por la PCNE en el año 1999. Este sistema contempla 4 dominios principales para problemas y 8 dominios principales para causas (Anexo 1). Sin embargo, a día de hoy diferentes autores siguen desarrollando y validando nuevos sistemas de clasificación que intentan unificar aquellos descritos previamente.(26)

En los estudios incluidos en la presente tesis se ha utilizado la clasificación de la PCNE v 6.2 (Anexo 2) (8), dado que se consideró que es la que mejor se adecúa al tipo de incidencias detectadas durante la monitorización rutinaria del tratamiento farmacológico de los pacientes ingresados en nuestro hospital.

Adicionalmente se procedió a realizar un registro diario de los PRM y de las intervenciones que generaron así como del grado de aceptación.

La estandarización de la terminología y de los sistemas de clasificación es prioritaria a la hora de investigar y comparar resultados de estudios en materia de seguridad y garantizar la reproducibilidad de los mismos.

Actualmente todavía no existe consenso en la terminología utilizada y no se dispone de un sistema de clasificación aceptado de forma general.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS EVENTOS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS

La disparidad conceptual existente en la terminología utilizada sobre seguridad en el uso de la medicación tiene como consecuencia una gran variabilidad en los datos de prevalencia de eventos relacionados con los medicamentos reportados en la literatura, lo que dificulta el estudio y comparación entre diferentes trabajos.

Por una parte, los datos epidemiológicos varían en función de si el estudio ha evaluado eventos adversos, PRM o reacciones adversas. Por otra parte, el tipo de hospital, la población estudiada, el tipo de ingreso de los pacientes y el método utilizado para la detección o para la recogida de los datos contribuyen a esta variabilidad.(27, 28)

Eventos adversos a la medicación

Un estudio reciente reportó que el 58% de los pacientes hospitalizados desarrolló algún tipo de evento adverso a la medicación con una media de 3 eventos adversos por paciente. De éstos únicamente el 12% fueron errores de medicación prevenibles y el 88% se consideraron eventos adversos a la medicación no prevenibles (reacciones adversas a la medicación).(29)

Valores inferiores se reportaron en otros trabajos.(2, 30, 31) Así, el estudio de Bates et al. estimó tasas de 6,5 eventos adversos a la medicación y de 5, 5 eventos adversos potenciales a la medicación por cada 100 ingresos en un servicio diferente a Obstetricia-Ginecología.(2)

En otro estudio multicéntrico se observó una incidencia de eventos adversos a la medicación del 0,9% durante el ingreso hospitalario de 7.889 pacientes seleccionados al azar del total de pacientes ingresados en 21 hospitales holandeses. De ellos, el 0,2% fueron prevenibles (30).

Un estudio retrospectivo en 24 hospitales españoles incluyó 5.624 pacientes dados de alta entre el 4 y el 10 de junio de 2005 con el objetivo de evaluar los eventos adversos relacionados con la asistencia sanitaria. De acuerdo a los resultados, 525 pacientes presentaron 655 eventos adversos asociados directamente con la asistencia sanitaria. De ellos, el 37,4% estuvo relacionado con el uso de medicación.(31)

Reacciones adversas a la medicación

La amplia variabilidad mencionada anteriormente también se pone de manifiesto en un estudio que evaluó las reacciones adversas a medicación en pacientes ingresados, en el que éstas oscilaron entre el 1,5% y el 35%. (32)

Problemas relacionados con los medicamentos

Bedouch et al. reportaron una tasa de 33 PRM por cada 100 ingresos tras analizar 8.152 pacientes.(33) Valores superiores se reportaron en un estudio en unidades de Medicina Interna y Reumatología de 5 hospitales noruegos, en el que el 81% de los pacientes incluidos presentó algún PRM, con una tasa de 2,1 PRM por paciente.(34)

En una revisión sistemática realizada entre enero de 2000 y julio de 2013 el rango de las tasas de prevalencia de PRM en pacientes hospitalizados fue muy amplio, oscilando entre 0,03 y 18 PRM por paciente.(25)

1.3. IMPACTO DE LOS EVENTOS ADVERSOS

Los PRM constituyen una gran preocupación en pacientes hospitalizados por su elevado impacto en morbi-mortalidad. Así, se han asociado a un aumento en el número de visitas a Urgencias , de ingresos hospitalarios, prolongación de los mismos y mortalidad, además de asociarse a un importante impacto social y elevados costes evitables al Sistema Nacional de Salud.(35, 36) Por todo ello constituyen un importante problema de salud pública.

De acuerdo a la literatura, el número de visitas a Urgencias relacionadas con el uso de medicación oscila entre el 1,3% y el 35,7%.(37-39) Así, un estudio retrospectivo que incluyó 142.433 visitas de carácter urgente en dos hospitales de Canadá reportó que el 1,3 % de las mismas se debió a un evento adverso, siendo la medicación la causa en el 0,5% de éstas.(37) Otros estudios estiman que hasta el 28% de las visitas a Urgencias podrían estar causadas por un PRM, siendo prevenibles hasta un 70% de las mismas.(38) De forma similar, un estudio español reciente reportó que la prevalencia de resultados negativos a la medicación durante un periodo de 3 meses fue del 35,7% (IC: 33,3-38,1) en nueve Servicios de Urgencias , de los que el 81% fueron prevenibles.(10) La prevalencia de visitas a Urgencias relacionadas con la medicación se situó alrededor del 12,2% en otro trabajo que incluyó pacientes ancianos.(39)

Existen datos que demuestran que la tasa de hospitalización relacionada con la medicación oscila entre el 2 y el 4% de la totalidad de los ingresos hospitalarios y que esta cifra asciende hasta el 30% en pacientes ancianos, considerándose prevenibles hasta en tres cuartas partes de las ocasiones.(40, 41)

Tasas superiores se observaron en el estudio de Zargarzadeh et al., en el que el 11,5% de los ingresos hospitalarios estuvieron relacionados con la medicación, considerándose la mayoría de ellos prevenibles o potencialmente prevenibles (92%).(42)

En una revisión sistemática que incluyó 25 estudios se observaron tasas de prevalencia de ingresos relacionados con reacciones adversas a medicamentos que oscilaron entre el 0,16% y el 15,7%, con una mediana de 5,3%.(43). La elevada variabilidad reportada fue dependiente de la edad de los pacientes evaluados. Así, la prevalencia fue del 4,1 % (IQR 0,16-5,3%) para pacientes pediátricos, del 6,3% (IQR 3,9-9,0%) para adultos y del 10,7% (IQR 9,6-13,3%) para ancianos.

Los eventos adversos a la medicación contribuyen a la prolongación de la estancia hospitalaria, al aumento del coste de la hospitalización y de la mortalidad asociados a los pacientes hospitalizados que los presentan. Un estudio realizado en EEUU durante un periodo de 4 años (1990-1993) reportó que un evento adverso a la medicación se asoció a una prolongación de la estancia hospitalaria de 1,91 días, un incremento del coste de la misma de 2.262 de dólares americanos (USD) y un aumento del riesgo de muerte de 1,88 (IC95%1,54-2,22) en los pacientes que presentaron algún evento adverso a la medicación.(35)

Otro estudio estadounidense de casos y controles observó un aumento en la estancia hospitalaria de 2,2 días por cada evento adverso a la medicación y de 4,6 días por cada evento adverso a la medicación prevenible en 4.108 pacientes ingresados en servicios médicos y quirúrgicos de un hospital de 700 camas durante un periodo de 6 meses.(36) Los costes adicionales atribuidos fueron de 2.595 USD y 4.685 USD por cada evento adverso a la medicación y por cada evento adverso a la medicación prevenible, respectivamente. Basándose en estos datos los autores estimaron que el coste anual sería de 5,6 millones de USD en eventos adversos a la medicación y de 2,8 millones de USD en eventos adversos a la medicación prevenibles.

De forma similar, en noviembre del año 1999 el Instituto de Medicina estimó que en EEUU los errores médicos producían entre 44.000 y 98.000 muertes anuales, de las que aproximadamente 7.000 eran debidas a errores de medicación.(44)

1.4. SISTEMAS DE DETECCIÓN DE PRM

El impacto en morbi-mortalidad de los PRM (35) obliga a la adopción de estrategias para aumentar la seguridad en el proceso de utilización de la medicación.

La disponibilidad de herramientas informáticas y su aplicación en la validación rutinaria del tratamiento farmacológico de los pacientes ingresados facilita la detección e identificación de las causas de PRM potenciales.(33, 45, 46)

Diversos paneles de expertos en seguridad han establecido los puntos clave a tener en cuenta para desarrollar estas herramientas con el objetivo de optimizar y homogeneizar la monitorización del tratamiento farmacológico de los pacientes.(47-51)

La prescripción electrónica (PE) es uno de los sistemas que se ha asociado a una mayor efectividad y actualmente el grado de su implantación en el ámbito sanitario es muy elevado.

El término PE se utiliza para designar una aplicación informática a través de la cual se prescribe el tratamiento farmacológico del paciente. El grado de complejidad de esta aplicación es muy diverso. Por una parte, existen sistemas sencillos, como los que muestran un listado de medicamentos al médico prescriptor y éste ha de seleccionar aquellos medicamentos que conformarán la orden médica. Por otra parte, se han desarrollado sistemas de mayor complejidad como los que incluyen aplicaciones informáticas adicionales que permiten, además de realizar la prescripción farmacológica, aumentar la seguridad de la misma considerando características del fármaco y del paciente. Para ello es

necesario que tanto la PE como otras aplicaciones informáticas complementarias a la PE estén adecuadamente integradas en la historia clínica informatizada, de modo que se tenga acceso de forma automática a todo el historial del paciente (datos demográficos, antropométricos, pruebas de laboratorio, de imagen, tratamiento farmacológico, datos de administración, notas al curso clínico etc.).

Alguno de los sistemas más avanzados que se utilizan en la actualidad genera una serie de alertas para cada fármaco prescrito de forma automática en función de sus características farmacológicas (posología, interacciones, ajustes de dosis por condiciones que alteran su farmacocinética), datos demográficos y resultados de parámetros analíticos del paciente, indicando la presencia de alguna causa de PRM (Figura 2).

Figura 2. Ejemplo de alerta en la PE

PRESCRIPCIÓN MÉDICA	
ALERTA CRÍTICA	
!!! Prescripción de: ERITROMICINA !!!	
Interacción fármaco-fármaco	
!!!Mensaje de Alerta!!!	Realizar una nueva prescripción Seleccionar motivo
Paciente en tratamiento con: DILTIAZEM 120 mg/24 h VO Tratamiento concomitante con diltiazem y antibiótico macrólido - riesgo potencial de prolongación del intervalo QT y cardiotoxicidad. Riesgo de muerte para el paciente. Uso concomitante CONTRAINDICADO. Se recomienda suspender uno de los dos fármacos.	<ul style="list-style-type: none"> • Deseo modificar la prescripción

Prescripción de eritromicina en un paciente en tratamiento con diltiazem: asociación contraindicada por riesgo de prolongación del intervalo QT. Adaptada de Sah et al. (52)

2. HIPÓTESIS

Y OBJETIVOS DE LA TESIS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA TESIS

2.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL:

El desarrollo de una herramienta informática que disponga de información farmacológica relevante e integrada en la historia clínica informatizada permite la detección de causas de PRM en pacientes hospitalizados.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Objetivo del primer estudio

Primer artículo: Urbina O, Ferrández O, Grau S, Luque S, Mojal S, Marin-Casino M, Mateu-de-Antonio J, Carmona A, Conde-Estévez D, Espona M, González E, Riu M, Salas E. Design of a score to identify hospitalized patients at risk of drug-related problem. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(9):923-32.

Objetivo:

Diseñar una puntuación para identificar a los pacientes más susceptibles de padecer algún PRM durante el ingreso hospitalario.

Objetivo del segundo estudio

Segundo artículo: Urbina O, Ferrández O, Luque S, Grau S, Mojal S, Pellicer R, Riu M, Salas E, Comín-Colet J. Patient risk factors for developing a drug-related problem in a cardiology ward. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:9-15.

Objetivo:

Identificar el perfil de paciente de mayor riesgo de presentar algún PRM durante su ingreso en una Unidad de Cardiología.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El apartado de material y métodos es común para los dos estudios incluidos en la tesis. Únicamente varían los criterios de inclusión y de exclusión de ambos trabajos.

3.1. DEFINICIÓN

Errores de prescripción derivados de un uso inadecuado de la PE: son aquellos errores de prescripción debidos a la falta de conocimiento de la PE.

Un ejemplo es el de los fármacos que se pautan con frecuencias de administración diferentes a la de una vez al día (por ejemplo digoxina un comprimido al día de lunes a viernes). En algunas ocasiones los médicos, por falta de conocimiento de la herramienta, lo prescriben una vez al día y especifican en un comentario de texto libre que no se ha de administrar los sábados y domingos. De esta manera, en el gráfico de administración utilizado por enfermería aparece un comprimido al día todos los días de la semana a pesar de que al paciente no se le ha de administrar la digoxina los sábados y domingos. Esto podría derivar en un PRM. Este tipo de PRM se debe al desconocimiento de que la prescripción electrónica permite pautar frecuencias de administración diferentes a una unidad cada 24 horas.

3.2. ÁMBITO Y PERIODO DEL ESTUDIO

Ambos estudios se realizaron en el Hospital Universitario del Mar. Es un hospital de tercer nivel que cuenta con 431 camas (413 camas convencionales y 18 camas de críticos) y tiene un área de influencia de aproximadamente 300.000 habitantes pertenecientes a 2 distritos urbanos. Contiene servicios médicos y servicios quirúrgicos. Pertenece a un consorcio denominado Parc de Salut Mar.

Ambos estudios fueron realizados durante el año 2009.

3.3. DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

Estudios observacionales prospectivos, aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Parc de Salut Mar.

3.4. PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA

La PE comenzó a desarrollarse en el año 2007 de forma progresiva, por una comisión de la propia institución, integrada por médicos, farmacéuticos, personal de enfermería e informáticos. Previamente a su implantación, se realizaron cursos de formación sobre su funcionamiento a todos los profesionales sanitarios. Esta formación se ha establecido como un proceso continuado en el tiempo, tanto para los profesionales de nueva incorporación como de refuerzo para aquellos que ya habían recibido la formación previamente. Adicionalmente, se dispone de una comisión que actúa como consultora para cualquier cuestión relacionada con esta aplicación informática con el fin de introducir las mejoras que se consideran oportunas.

El médico es el responsable del registro informático de las prescripciones a través de la PE.

La PE se haya integrada en la historia clínica informatizada y permite el acceso a todos los profesionales implicados en el manejo del paciente. Adicionalmente permite el acceso al histórico de la totalidad de las prescripciones médicas y a toda la información referente a los pacientes, como características demográficas, datos analíticos, pruebas diagnósticas, visualización digitalizada de las pruebas radiológicas, informes médicos y/o quirúrgicos, anotaciones al curso clínico (médicas, farmacéuticas, de enfermería, de fisioterapeutas y de otros profesionales sanitarios), gráfico de administración de medicación y de actividades de enfermería (glicemias, diuresis, constantes vitales, dieta,...), información de otros ingresos y/o asistencias a Urgencias y visitas ambulatorias. Toda la información está disponible a tiempo real.

3.5. SISTEMA DE DETECCIÓN DE PRM DISEÑADO POR EL SERVICIO DE FARMACIA

El sistema de detección de PRM comenzó a diseñarse por el Servicio de Farmacia en el año 2003. La PE lleva integrada una aplicación informática diseñada para la introducción por parte del Servicio de Farmacia de las características farmacológicas de cada fármaco (dosis, frecuencia y vía de administración, dosificación en situaciones especiales, interacciones, efectos adversos), siguiendo las recomendaciones de la PCNE. El proceso de introducción de información se prioriza para aquellos fármacos con un mayor número de prescripciones, fármacos relacionados con una elevada incidencia de PRM o mayor gravedad de los mismos y para aquellos fármacos de incorporación reciente a la guía farmacológica. La selección de la información farmacológica a introducir en la herramienta informática se realiza por los farmacéuticos clínicos mediante la consulta de diversas fuentes bibliográficas (73-88), en función de su relevancia y por consenso. Esta información se complementa con revisiones actualizadas de artículos recientes.

En el año de realización de los estudios un total de 401 (82,3%) principios activos de la guía farmacológica disponían de la información farmacológica introducida en la herramienta informática. Estos principios activos generaron el 99,1% de las prescripciones farmacológicas realizadas durante ese año.

En el momento de la prescripción farmacológica el programa genera en el aplicativo del Servicio de Farmacia una serie de alertas (causas de PRM) atendiendo a la información farmacológica introducida y a las características demográficas y datos analíticos de cada paciente. Estas alertas, junto a la prescripción médica farmacológica completa, son revisadas diariamente por un equipo de farmacéuticos clínicos. Un total de 9 farmacéuticos adjuntos y 5 farmacéuticos residentes forman parte de este equipo. En caso de considerar clínicamente relevantes las causas de PRM detectadas, se informa de las mismas y de su manejo terapéutico mediante una anotación en el curso clínico visible para

el resto de profesionales sanitarios o mediante contacto directo con la enfermera o médico responsables del paciente cuando se considera oportuno.

3.6. RECOGIDA DE DATOS

Para cada paciente hospitalizado en el que se detectó algún PRM se recogió de forma prospectiva las siguientes variables: datos demográficos (género, edad), tipo de ingreso (urgente o programado), Categoría Mayor Diagnóstica (CMD), servicio de ingreso (quirúrgico o médico), comorbilidad medida por el índice Charlson, peso de los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD), presencia o no de patologías potencialmente relacionadas con un mayor riesgo de PRM (obesidad, caquexia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática), número de fármacos diferentes recibidos durante el ingreso, reingreso relacionado con un ingreso anterior, causas de PRM detectados durante la revisión de la orden médica farmacológica y su clasificación (PCNE v6.2).(8) Los fármacos se clasificaron de acuerdo al sistema de clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC).(89)

Para el segundo estudio se recogió adicionalmente la patología cardiaca principal que presentó el paciente en el que se detectó un potencial PRM.

3.7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Primer artículo: Urbina O, Ferrández O, Grau S, Luque S, Mojal S, Marin-Casino M, Mateu-de-Antonio J, Carmona A, Conde-Estévez D, Espona M, González E, Riu M, Salas E. Design of a score to identify hospitalized patients at risk of drug-related problem. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014, 23(9): 923-32.

En este estudio se incluyó el total de ingresos durante el 2009 en unidades de hospitalización que tenían implantada la PE, a excepción de pacientes menores de 18 años y pacientes que ingresaron directamente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), por tratarse de pacientes que presentan unas características muy específicas e individualizadas. Adicionalmente, no se incluyeron aquellos

pacientes que recibieron asistencia en el Servicio de Urgencias y no llegaron a ingresar en una unidad de hospitalización ni tampoco aquellos pacientes que ingresaron en la Unidad de Observación y Reanimación, por tratarse de servicios en los que la PE no estaba implantada en el año del estudio.

Segundo artículo: Urbina O, Ferrández O, Luque S, Grau S, Mojal S, Pellicer R, Riu M, Salas E, Comín-Colet J. Patient risk factors for developing a drug-related problem in a cardiology ward. *Ther Clin Risk Manag.* 2015,11:9-15.

Este estudio incluyó el total de ingresos en la Unidad de Cardiología durante el 2009. La Unidad de Cardiología tiene una dotación media de 30 camas. Se excluyeron pacientes menores de 18 años y pacientes que ingresaron directamente en la Unidad de Coronarias por tratarse de pacientes que presentan unas características muy específicas e individualizadas.

3.8. ANÁLISIS DE LOS DATOS

En ambos trabajos, para el análisis descriptivo de la muestra se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, y medias, desviación estándar, mediana y percentiles 25 y 75 para las variables cuantitativas.

Se realizó un análisis bivariado de los datos, comprobando si existía relación entre la presencia de al menos un PRM en el ingreso respecto a cada una de las variables analizadas. Para las variables categóricas se utilizó el test de Ji al cuadrado o el test exacto de Fisher según resultara apropiado, y para las variables cuantitativas se utilizó el test T de Student para datos independientes o el test no paramétrico de U de Mann-Whitney, dependiendo de si la variable analizada presentaba o no una distribución normal.

Con los resultados obtenidos se modelizó el riesgo de presentar al menos un PRM con un modelo multivariado de regresión logística binaria, introduciendo en

éste las variables que habían presentado significación estadística ("p" inferior a 0,1) en el análisis bivariado. Las variables se fueron eliminando del modelo si su exclusión no modificaba significativamente ni la verosimilitud ni los coeficientes de las variables que permanecían en el mismo. Posteriormente se obtuvo el modelo final, en el que se presentó para cada una de las variables resultantes la odds ratio y su intervalo de confianza del 95%. Se comprobó la capacidad de discriminación del modelo mediante el área bajo la curva Receiver Operating Characteristic (ROC) y la calibración del modelo fue comprobada mediante el test de Hosmer -Lemeshow.

Adicionalmente, en el primer artículo se incluyeron en una primera etapa aquellos pacientes que ingresaron entre enero y agosto de 2009 con el objetivo de desarrollar una puntuación de riesgo de presentar algún PRM. Las variables retenidas en el modelo final fueron utilizadas para construir la puntuación de riesgo de presentar un PRM , tal y como se había descrito en un artículo anterior.(90) Para ello, las variables edad y número de diferentes fármacos prescritos durante la estancia hospitalaria fueron categorizados, utilizando el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad.

Se les asignó una puntuación de 1 a todas las variables asociadas a presentar algún PRM con un OR entre 1,00 y 1,99, una puntuación de 2 a aquellas variables con un OR entre 2,00 y 2,99, una puntuación de 3 a aquellas con un OR entre 3,00 y 3,99 y una puntuación de 4 a aquellas con un OR de 4,00 o mayor.

Se consideraron como estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0,05.

En una segunda etapa se validó la puntuación desarrollada en los pacientes que ingresaron entre septiembre y diciembre de 2009 (periodo de validación).

4.RESULTADOS

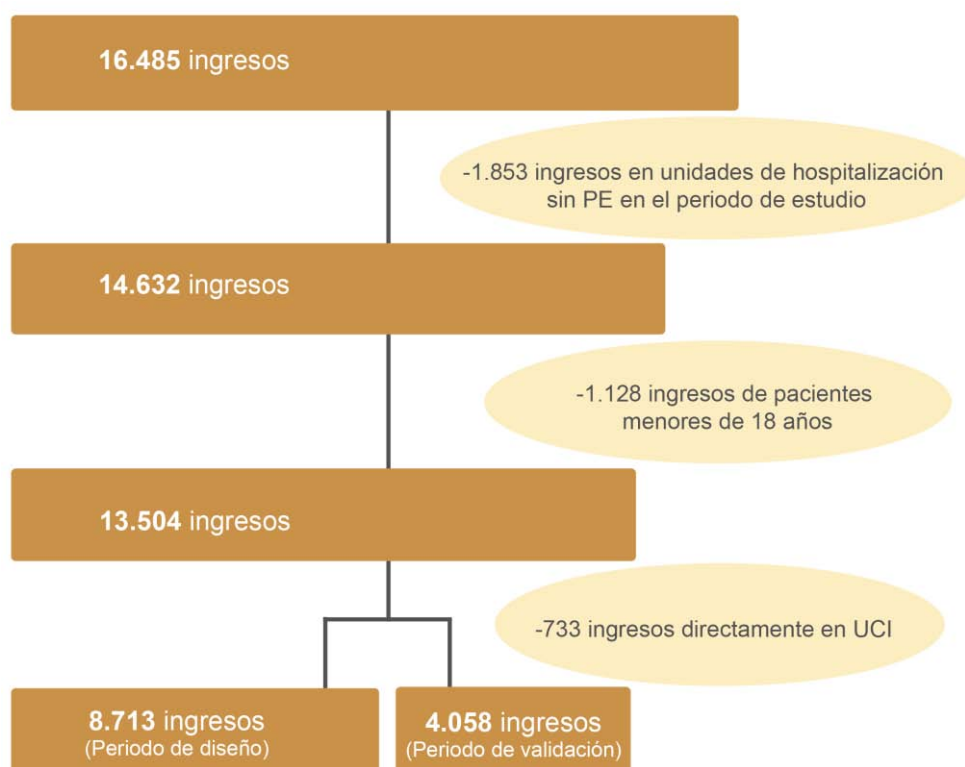
4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS PARA EL OBJETIVO 1

Primer artículo: Urbina O, Ferrández O, Grau S, Luque S, Mojal S, Marin-Casino M, Mateu-de-Antonio J, Carmona A, Conde-Estévez D, Espona M, González E, Riu M, Salas E. Design of a score to identify hospitalized patients at risk of drug-related problem. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(9):923-32 (Anexo 3).

Durante el periodo de estudio se registró un total de 16.485 ingresos. Tras aplicar los criterios de exclusión, se diseñó la puntuación de riesgo de presentar algún PRM en 8.713 ingresos y se validó en 4.058 ingresos (Figura 3).

Figura 3. Diagrama de inclusión de los pacientes en el estudio

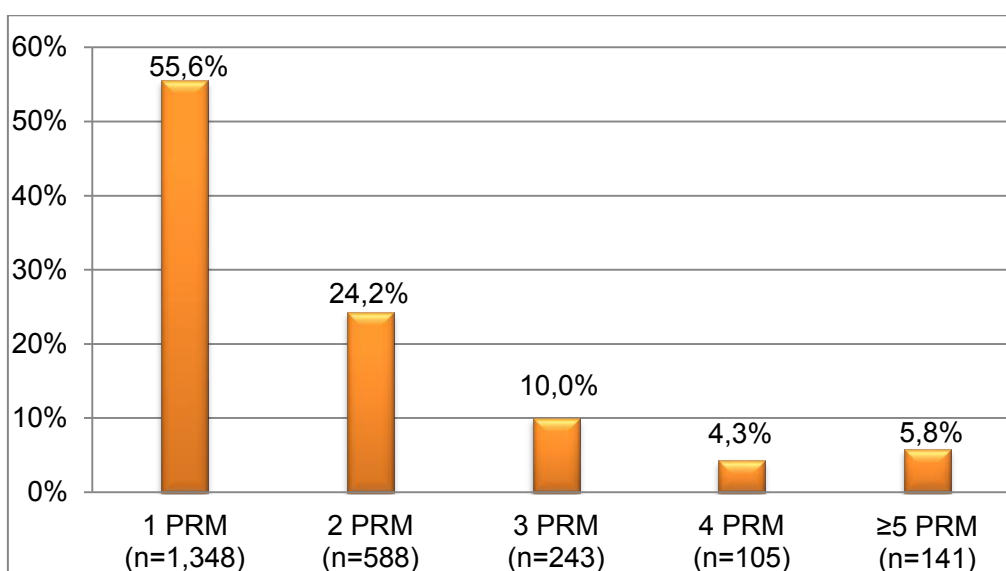


PE, prescripción electrónica; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos

Periodo de diseño de la puntuación:

El total de 8.713 ingresos correspondió a 7.202 pacientes (media: 1,21 ingresos/paciente). La media de edad de los pacientes fue de 58,9 años (DE: 20,4) (rango: 18-101) y 3.368 (46,8%) fueron hombres. Se detectó algún PRM en 2.425 (27,8%) de los ingresos. En estos, la media de PRM fue de 1,89 (DE: 1,49). En la figura 4 se muestra la distribución del número de PRM en los ingresos que presentaron algún PRM.

Figura 4. Distribución del número de PRM en los ingresos que presentaron algún PRM



Cuando se consideraron los 7.202 pacientes, se detectó algún PRM en 2.150 (29,9%) de los mismos. En los pacientes que presentaron algún PRM, la media fue de 2,13 PRM (DE: 1,91).

Durante el periodo de estudio se registraron 87.564 prescripciones, con una media de 10,05 prescripciones por ingreso (DE: 5,32). Se detectó algún PRM en 4.226 (4,83%) pautas farmacológicas. Entre los ingresos que tuvieron algún PRM, la media de prescripciones con PRM por ingreso fue 1,74 (DE: 1,16).

En total se detectaron 4.588 PRM, predominando los errores de prescripción derivados de un uso inadecuado de la PE, la prescripción de una dosis inadecuada de algún fármaco, combinación de fármacos o fármacos y alimentos inadecuada y los problemas farmacocinéticos que requirieron ajuste de dosis del fármaco (Tabla 1).

En la tabla 2 se muestra el análisis bivariado de las características demográficas y clínicas de los pacientes ingresados que presentaron algún PRM frente a los que no.

Tabla 1. Principales causas de PRM detectados en la cohorte del periodo de diseño de la puntuación

Dominio principal	Causa	Total PRM (%) n= 4.588
Selección del fármaco	Fármaco inadecuado (incl. contraindicación)	215 (4,7)
	Fármaco sin indicación	62 (1,4)
	Combinación inadecuada de fármacos o fármacos y alimentos	514 (11,2)
	Duplicidad inadecuada de grupo terapéutico o principio activo	181 (3,9)
	Indicación para el fármaco desconocida	115 (2,5)
	Fármacos más coste-efectivos disponibles	25 (0,5)
	Forma farmacéutica	Forma farmacéutica inadecuada
Selección de la dosis	Dosis de fármaco demasiado baja	364 (7,9)
	Dosis de fármaco demasiado alta	354 (7,7)
	Frecuencia en la administración insuficiente	66 (1,4)
	Frecuencia en la administración excesiva	265 (5,8)
	Sin monitorización del fármaco	224 (4,9)
	Problema farmacocinético que requiere ajuste del fármaco	457 (10)
	Deterioro /mejora de la enfermedad que requiere ajuste de la dosis	10 (0,2)
	Duración del tratamiento demasiado larga	56 (1,2)
Proceso de uso de fármaco	Momento de la administración y/o intervalo de dosis inadecuado	73 (1,6)
	Modo de administración inapropiado	178 (3,9)
	Ruta de administración subóptima	35 (0,8)
Lógica	Fármaco prescrito no disponible	216 (4,7)
Otros	Otras causas: error de prescripción debido al uso incorrecto de la PE	1.095 (23,9)

PE, prescripción electrónica

Tabla 2. Análisis bivariado de las características demográficas y clínicas de los pacientes ingresados que presentaron algún PRM frente a los que no.

Variable	Ingresos con PRM n= 2.425	Ingresos sin PRM n= 6.288	p
Género (%)			
Masculino	1.345 (55,5)	2.958 (47,0)	<0,001
Femenino	1.080 (44,5)	3.330 (53,0)	
Edad (años)			
Media (DE)	67,13 (16,83)	57,23 (20,20)	<0,001
Md (P25-P75)	72 (58-79)	60 (38-75)	
Índice Charlson (%)			
0	723 (29,8)	3.349 (53,3)	<0,001
1	307 (12,7)	759 (12,1)	
≥ 2	1.395 (57,5)	2.180 (34,7)	
Motivo de ingreso (%)			
Urgente	904 (37,3)	2.410 (38,3)	0,375
Programado	1.521 (62,7)	3.878 (61,7)	
Tipo de ingreso (%)			
Quirúrgico	1.043 (43,0)	2.345 (37,3)	<0,001
Médico	1.382 (57,0)	3.943 (62,7)	
Reingreso por un ingreso anterior (%)			

RESULTADOS

	273 (11,3)	453 (7,2)	<0,001
Peso GRD			
Media (DE)	2,51 (2,82)	1,65 (1,22)	
Md (P25-P75)	1,97 (1,25-3,15)	1,29 (0,82-2,17)	<0,001
Número de fármacos durante el ingreso			
Media (DE)	13,95 (6,08)	8,55 (4,11)	
Md (P25-P75)	13,00 (10,00-17,00)	8,00 (5,00-11,00)	<0,001
CMD (%)			
Sistema circulatorio	405 (16,7)	655 (10,4)	<0,001
Sistema digestivo	312 (12,9)	855 (13,6)	
Sistema musculoesquelético y tejido conectivo	296 (12,2)	461 (7,3)	
Sistema respiratorio	322 (13,3)	773 (12,3)	
Sistema renal y tracto urinario	209 (8,6)	344 (5,5)	
Sistema nervioso	165 (6,8)	388 (6,2)	
Sistema hepatobiliar y páncreas	156 (6,4)	507 (8,1)	
Embarazo, neonatología y puerperio	80 (3,3)	1.023 (16,3)	
Otros	480 (19,8)	1.282 (20,4)	
Obesidad (%)			
	157 (6,5)	306 (4,9)	0,003
Caquexia (%)			
	24 (1,0)	40 (0,6)	0,083

Insuficiencia renal (%)			
	30 (1,2)	40 (0,6)	0,005
Insuficiencia hepática (%)			
	158 (6,5)	324 (5,2)	0,013
Grupo ATC (%)			
A: Tracto Alimentario y Metabolismo	2.304 (95,0)	5.627 (89,5)	<0,001
B: Sangre y Órganos hematopoyéticos	2.215 (91,3)	5.210 (82,9)	
C: Aparato Cardiovascular	1.755 (72,4)	2.764 (44,0)	
D: Terapia Dermatológica	150 (6,2)	111 (1,8)	
G: Terapia Genitourinaria (incl. hormonas sexuales)	258 (10,6)	1.010 (16,1)	
H: Terapia Hormonal	752 (31,0)	1.144 (18,2)	
J: Terapia Antiinfecciosa, uso sistémico	1.652 (68,1)	2.509 (39,9)	
L: Terapia Antineoplásica y Agentes Inmunomoduladores	169 (7,0)	225 (3,6)	
M: Sistema Musculoesquelético	1.055 (41,4)	2.905 (46,2)	
N: Sistema Nervioso	2.246 (92,6)	5.587 (88,9)	
P: Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	11 (0,5)	12 (0,2)	
R: Sistema Respiratorio	1.942 (80,1)	3.856 (61,3)	
S: Órganos de los Sentidos	79 (3,3)	47 (0,7)	
V: Varios	176 (7,3)	116 (1,8)	

PRM, Problema Relacionado con la Medicación; GRD, Grupos Relacionados por el Diagnóstico; CMD, Categoría Mayor Diagnóstica; ATC, Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química; DE, desviación estándar; Md, mediana

Dentro del grupo "Varios" predominaron los fármacos pertenecientes al subgrupo V03, el cual fue utilizado en 170 (7,0%) de pacientes ingresados que presentaron algún PRM frente a 113 (1,8%) de pacientes ingresados que no presentaron PRM ($p < 0,001$) (datos no mostrados).

En el análisis de regresión logística se consideró la CMD de "Embarazo, parto y puerperio" como CMD de referencia, dado que presentó un número inferior de PRM frente al resto de CMD.

En la tabla 3 se muestran las variables de los pacientes ingresados que se asociaron de forma significativa a la presencia de algún PRM durante el ingreso en el análisis de regresión logística.

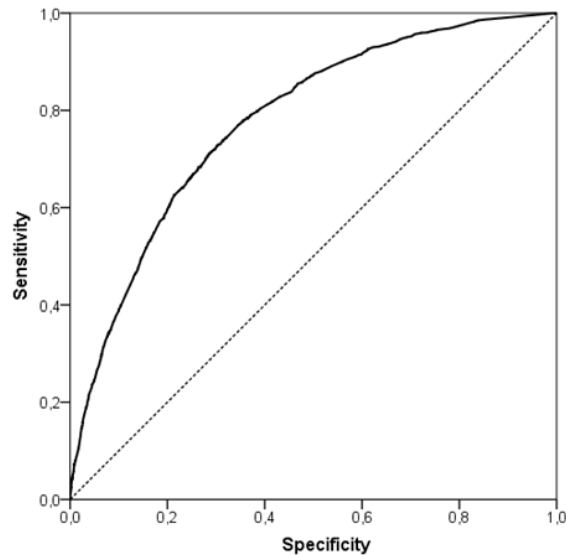
Tabla 3. Variables asociadas a presentar algún PRM durante el ingreso

Variable	OR (IC95%)	p
Edad > 60 años	1,197 (1,051-1,364)	0,007
Índice Charlson = 0	1 (categoría de referencia)	
Índice Charlson \geq 2	1,332 (1,183-1,499)	<0,001
Número de fármacos durante el ingreso > 10	3,335 (2,956-3,763)	<0,001
CMD embarazo, neonatología y puerperio	1 (categoría de referencia)	
CMD sistema nervioso	1,393 (1,002-1,937)	0,049
CMD sistema circulatorio	1,892 (1,400-2,557)	<0,001
CMD sistema digestivo	1,393 (1,042-1,863)	0,025
CMD sistema musculoesquelético y tejido conectivo	1,937 (1,432-2,619)	<0,001
CMD sistema renal y tracto urinario	1,616 (1,169-2,235)	0,004
CMD otros	1,393 (1,056-1,838)	0,019
ATC C: Sistema Cardiovascular	1,546 (1,352-1,769)	<0,001
ATC H: Terapia Hormonal	1,198 (1,050-1,367)	0,007
ATC J: Terapia Antiinfecciosa, uso sistémico	1,913 (1,696-2,157)	<0,001
ATC S: Órganos de los Sentidos	2,559 (1,717-3,814)	<0,001
ATC V: Varios	2,181 (1,679-2,834)	<0,001

CMD, Categoría Mayor Diagnóstica; ATC, Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química; OR, odds ratio

El valor del AUC de la curva ROC del modelo multivariado fue de 0,778 (IC95%: 0,768-0,789) (Figura 5).

Figura 5. Curva ROC (periodo de diseño)



La fórmula final fue la siguiente:

$$p = \frac{1}{1 + e^{(-2,768 + 0,180 * \text{edad} + 0,287 * \text{índice Charlson} + 1,205 * \text{número de fármacos} > 10 + 0,331 * \text{CMD sistema nervioso} + 0,331 * \text{CMD otros} + 0,638 * \text{CMD sistema circulatorio} + 0,332 * \text{CMD sistema digestivo} + 0,661 * \text{CMD sistema musculoesquelético y tejido conectivo} + 0,480 * \text{CMD riñón y tracto urinario} + 0,436 * \text{ATC C} + 0,648 * \text{ATC J} + 0,940 * \text{ATC S} + 0,780 * \text{ATC V} + 0,181 * \text{ATC H})}}$$

A partir del análisis multivariado se realizó la puntuación de riesgo de presentar algún PRM (Tabla 4).

Tabla 4. Puntuación de riesgo de presentar algún PRM durante el ingreso

Variable	OR (IC 95%)	Puntuación
Edad > 60 años	1,197 (1,051-1,364)	1
Índice Charlson \geq 2	1,332 (1,183-1,499)	1
Número de fármacos durante el ingreso > 10	3,335 (2,956-3,763)	3
CMD otros	1,393 (1,056-1,838)	1
CMD sistema nervioso	1,393 (1,002-1,937)	1
CMD sistema circulatorio	1,892 (1,400-2,557)	1
CMD sistema digestivo	1,393 (1,042-1,863)	1
CMD sistema musculoesquelético y tejido conectivo	1,937 (1,432-2,619)	1
CMD riñón y tracto urinario	1,616 (1,169-2,235)	1
ATC C: Sistema Cardiovascular	1,546 (1,352-1,769)	1
ATC H: Terapia Hormonal	1,198 (1,050-1,367)	1
ATC J: Terapia Antiinfecciosa, uso sistémico	1,913 (1,696-2,157)	1
ATC S: Órganos de los Sentidos	2,559 (1,717-3,814)	2
ATC V: varios	2,181 (1,679-2,834)	2

CMD, Categoría Mayor Diagnóstica; ATC: Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química; OR, odds ratio

Periodo de validación de la puntuación:

Posteriormente esta puntuación se aplicó en una cohorte de 4.058 ingresos consecutivos correspondientes a un periodo de 4 meses (septiembre-diciembre 2009).

El total de 4.058 ingresos correspondió a 3.598 pacientes (media: 1,13 ingresos/paciente). La media de edad de los pacientes fue de 59,0 años (DE: 20,1) (rango: 18-103) y 1.665 (46,3%) fueron hombres.

Se detectó algún PRM en 876 (21,6%) de los ingresos. La media de PRM fue de 1,70 por ingreso entre los ingresos que presentaron algún PRM.

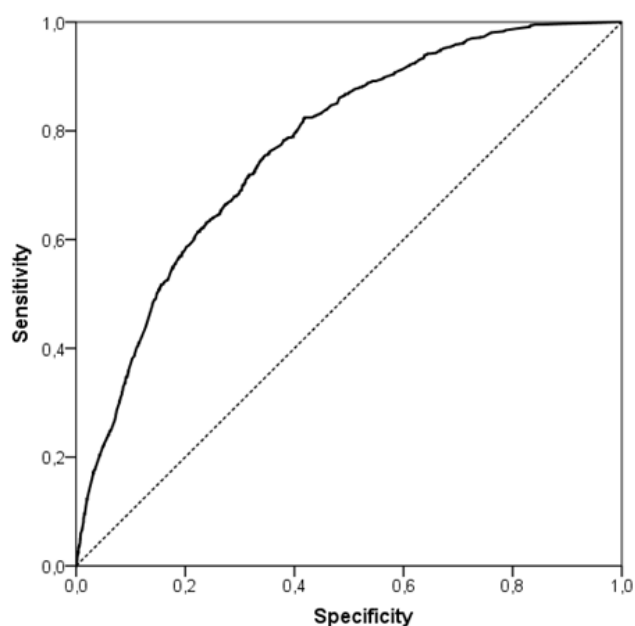
Durante este segundo periodo de validación de la puntuación se registraron 40.527 prescripciones correspondientes a los 4.058 ingresos, con una media de 9,99 por ingreso (DE: 5,10).

De forma paralela, se detectó algún PRM en 1.421 (3,50%) prescripciones. Entre los ingresos que tuvieron algún PRM, la media de prescripciones con PRM por ingreso fue de 1,62 (DE:1,01).

En total se detectaron 1.489 PRM.

El valor del AUC de la curva ROC fue de 0,776 (IC 95%: 0,759-0,792) en la cohorte de validación (Figura 6). El modelo no fue significativo según la prueba de Hosmer y Lemeshow (p : 0,131).

Figura 6. Curva ROC (periodo de validación)



En la figuras 7 y 8 se muestra la tasa de PRM observada en la cohorte de diseño y de validación en relación a la puntuación de riesgo de presentar algún PRM.

Figura 7. Periodo de diseño

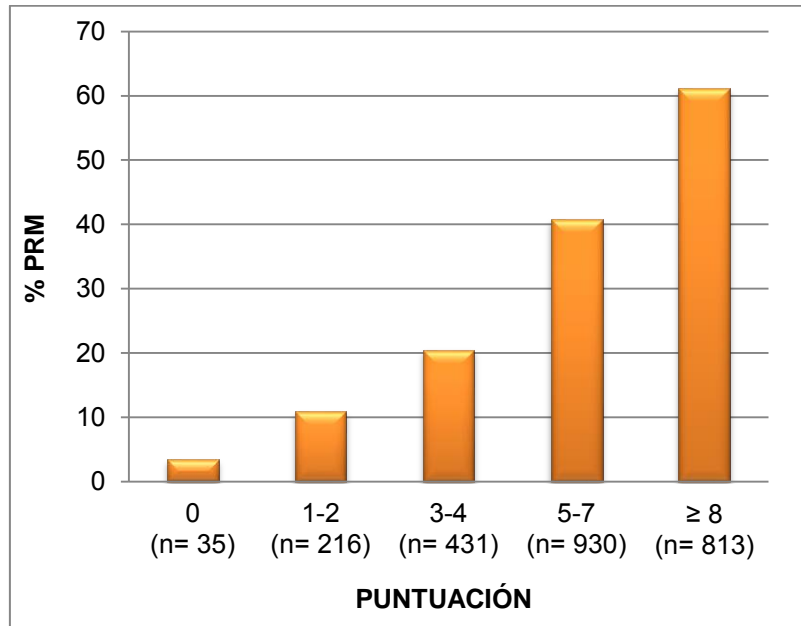
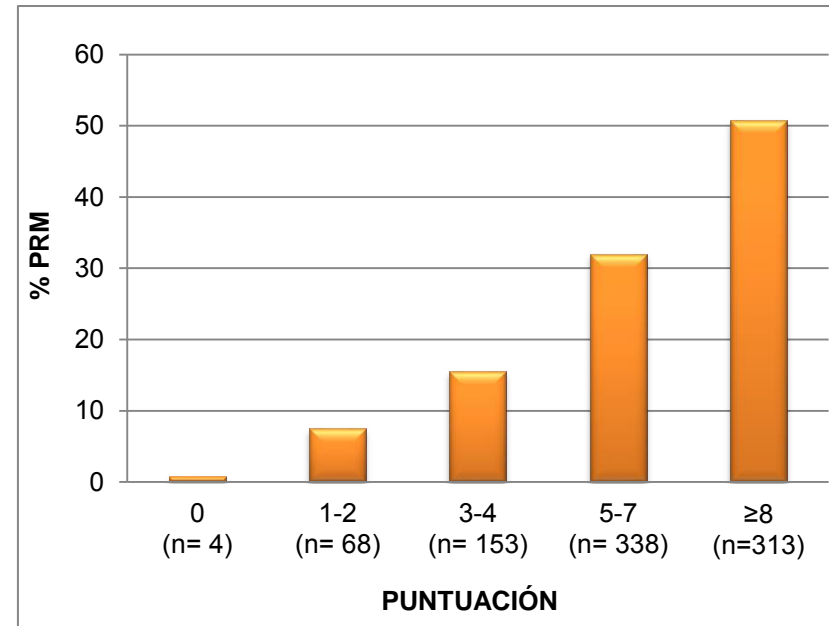


Figura 8. Periodo de validación



4.2. RESULTADOS PARA EL OBJETIVO 2

Segundo artículo: Urbina O, Ferrández O, Luque S, Grau S, Mojal S, Pellicer R, Riu M, Salas E, Comín-Colet J. Patient risk factors for developing a drug-related problem in a cardiology ward. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:9-15 (Anexo 4).

Durante el periodo de estudio se registraron 16.485 ingresos, de los que 1.233 (7,48%) ingresaron en la Unidad de Cardiología. De éstos, un total de 266 (21,57%) fueron ingresos directos en la Unidad de Coronarias y 3 (0,24%) presentaron una edad inferior a 18 años. Tras aplicar los criterios de exclusión, 964 (78,18%) ingresos fueron incluidos en el estudio.

El total de 964 ingresos correspondió a 842 pacientes (1,14 ingresos/paciente). La media de edad de los pacientes fue de 68,7 años (DE: 13,5) (rango: 20-95) y 588 (61,0%) fueron hombres. Se detectó algún PRM en 287 (29,8%) de los ingresos. En los ingresos que presentaron algún PRM, la media de PRM fue de 1,87 (DE: 1,19).

Cuando se consideraron los 842 pacientes, se detectó algún PRM en 259 (30,8%) de los mismos.

Durante el periodo de estudio se registraron 8.923 pautas farmacológicas, con una media de 9,25(DE: 4,99) pautas por ingreso. Se detectó algún PRM en 516 (5,78%) pautas farmacológicas, con una media de 1,80 (DE: 1,08) pautas con PRM por ingreso que presentó algún PRM.

En total se detectaron 448 PRM, predominando las interacciones fármaco-fármaco o fármaco-alimento, los errores de prescripción derivados de un uso inadecuado de la PE, la prescripción de una dosis inadecuada de algún fármaco, la frecuencia de administración inadecuada y el ajuste de dosis por deterioro/mejora de la función renal. (Tabla 5)

Tabla 5. Causas de PRM detectados en pacientes con patología cardiaca

Dominio principal	Causa	Total PRM n= 448 (%)
Selección del fármaco	Fármaco inadecuado (incl. contraindicación)	10 (2,23)
	Fármaco sin indicación	2 (0,45)
	Combinación inadecuada de fármacos o fármacos y alimentos	87 (19,42)
	Duplicidad inadecuada de grupo terapéutico o principio activo	8 (1,79)
	Nueva indicación no tratada	14 (3,13)
	Fármacos más coste-efectivos disponibles	5 (1,12)
	Forma farmacéutica	Forma farmacéutica inadecuada
Elección de la dosis	Dosis de fármaco demasiado baja	30 (6,70)
	Dosis de fármaco demasiado alta	41 (9,15)
	Frecuencia en la administración insuficiente	4 (0,89)
	Frecuencia en la administración excesiva	60 (13,39)
	Sin monitorización del fármaco	2 (0,45)
	Problema farmacocinético que requiere ajuste de la dosis	50 (11,16)
	Duración del tratamiento	Duración del tratamiento demasiado larga
Proceso de uso del fármaco	Momento de la administración y/o intervalo de dosis inadecuados	3 (0,67)
	Forma de administración del fármaco inadecuada	12 (2,68)
Logística	Errores de prescripción por la utilización inadecuada de la PE	78 (17,41)
Otros	No monitorización de parámetros analíticos susceptibles de ser alterados por el fármaco	1 (0,22)
	Alteración de parámetros analíticos por el fármaco	13 (2,90)
	Prescripción de un fármaco no incluido en la guía farmacoterapéutica del hospital	25 (5,58)

PE, prescripción electrónica; PRM, Problema Relacionado con la Medicación

En la tabla 6 se muestra la distribución de las principales causas de PRM en función de la patología cardíaca presentada por los ingresos.

En la tabla 7 se muestra el análisis bivariado y multivariado de las características demográficas y clínicas de los ingresos que presentaron al menos un PRM frente a los que no.

Tabla 6. Principales causas de PRM según el tipo de patología cardiaca

Tipo PRM	Insuficiencia cardíaca (n= 137)	Valvulopatías (n= 7)	Cardiopatía isquémica (n= 92)	Arritmias (n= 46)	Otras patologías cardiacas (n= 5)	p
Combinación inadecuada de fármacos o fármacos y alimentos	48 (22,1%)	1 (7,1%)	27 (19,4%)	10 (14,2%)	1 (14,3%)	0,530
Dosis de fármaco demasiado baja	13 (6,0%)	1 (7,1%)	11 (7,9%)	5 (7,1%)	0 (0%)	0,894
Dosis de fármaco demasiado alta	16 (7,3%)	0 (0%)	12 (8,6%)	12 (17,1%)	1 (14,3%)	0,102
Frecuencia en la administración excesiva	22 (10,1%)	0 (0%)	27 (19,4%)	11 (15,7%)	0 (0%)	0,053
Ajuste de dosis por insuficiencia renal	38 (17,4%)	2 (14,3%)	7 (5,0%)	4 (5,7%)	1 (14,3%)	0,002
Errores de prescripción por la utilización inadecuada de la PE	27 (12,4%)	4 (28,5%)	30 (21,6%)	15 (21,5%)	2 (28,6%)	0,049
Otros	54 (24,7%)	6 (43%)	25 (18,1%)	13 (18,7%)	2 (28,6%)	0,154
Total PRM	218 (100%)	14 (100%)	139 (100%)	70 (100%)	7 (100%)	-

PE, prescripción electrónica; PRM, Problema Relacionado con la Medicación

Tabla 7. Características demográficas y clínicas de los pacientes ingresados con patología cardíaca que presentaron algún PRM frente a los que no

Variable	Ingresos con PRM (n= 287)	Ingresos sin PRM (n= 677)
Género (%)		
Mujer	124 (43,2)	252 (37,2)
Edad		
Media (DE)	73,19 (11,74)	68,67 (13,53)
Md (P25-P75)	76 (66-82)	71 (60-79)
Índice Charlson (%)		
0	23 (8,0)	147 (21,7)
1	31 (10,8)	82 (12,1)
≥ 2	233 (81,2)	448 (66,2)
Motivo ingreso urgente (%)		
	85 (29,6)	326 (48,2)
Tipo GRD quirúrgico (%)		
	85 (29,6)	241 (35,6)
No haber presentado un ingreso previo (%)		
	184 (64,1)	493 (72,8)
Peso GRD		
Media (DE)	2,05 (1,38)	1,88 (1,36)
Md (P25-P75)	1,49 (1,44-2,51)	1,49 (1,17-2,35)

Número de fármacos durante el ingreso		
Media (DE)	12,59 (5,44)	7,84 (4,03)
Md (P25-P75)	12,00 (9,00-16,00)	7,00 (5,00-10,00)
Patología cardíaca (%)		
Valvulopatías	6 (2,1)	37 (5,5)
Insuficiencia cardíaca	129 (44,9)	224 (33,1)
Cardiopatía isquémica	96 (33,4)	229 (33,8)
Arritmias	51 (17,8)	160 (23,6)
Otros	5 (1,7)	27 (4,0)
Obesidad (%)		
	28 (9,8)	45 (6,6)
Insuficiencia renal (%)		
	73 (25,4)	78 (11,5)
Grupo ATC (%)		
A: Tracto Alimentario y Metabolismo	246 (85,7)	433 (64,0)
B: Sangre y Órganos Hematopoyéticos	273 (95,1)	568 (83,9)
C: Aparato Cardiovascular	283 (98,6)	623 (92,0)
D: Terapia Dermatológica	3 (1,0)	2 (0,3)
G: Terapia Genitourinaria (incl. hormonas sexuales)	30 (10,5)	30 (4,4)
H: Terapia Hormonal	34 (11,8)	44 (6,5)
J: Terapia Antiinfecciosa, uso sistémico	111 (38,7)	136 (20,1)
L: Terapia Antineoplásica	5 (1,7)	3 (0,4)

y Agentes Inmunomoduladores		
M: Sistema Musculoesquelético	43 (15,0)	50 (7,4)
N: Sistema Nervioso	231 (80,5)	457 (67,5)
P: Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	1 (0,3)	1 (0,1)
R: Aparato Respiratorio	137 (47,7)	133 (19,6)
S: Órganos de los Sentidos	9 (3,1)	6 (0,9)
V: Varios	12 (4,2)	5 (0,7)

PRM, Problema Relacionado con la Medicación; GRD, Grupos Relacionados por el Diagnóstico; CMD, Categoría Mayor Diagnóstica; ATC, Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química; DE, desviación estándar; Md, mediana.

Tabla 8. Análisis bivariado y multivariado de las características demográficas y clínicas de los ingresos con patología cardiaca que presentaron algún PRM frente a los que no

Variable	Modelo bivariado			Modelo multivariado		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Género (mujer)						
	1,283	0,969-1,699	0,082	1,496	1,026-2,180	0,036
Edad						
	1,029	1,017-1,041	<0,001	1,002	0,987-1,018	0,778
Índice Charlson						
0	1 (categoría de referencia)			1 (categoría de referencia)		
1	2,416	1,322-4,417	0,004	1,519	0,781-2,957	0,218
≥ 2	3,324	2,084-5,303	<0,001	1,481	0,847-2,592	0,169
Motivo ingreso urgente						
	0,453	0,337-0,608	<0,001	1,423	0,901-2,249	0,130
Tipo GRD quirúrgico						
	0,761	0,565-1,026	0,073	0,979	0,593-1,617	0,935
No haber presentado un ingreso previo						
	0,667	0,497-0,895	0,007	1,494	1,005-2,221	0,047
Peso GRD						
	1,090	0,990-1,200	0,080	0,982	0,841-1,148	0,824
Número de fármacos durante el ingreso						

	1,240	1,197-1,285	<0,001	1,228	1,153-1,308	<0,001
Patología cardíaca						
Valvulopatías	1 (categoría de referencia)			1 (categoría de referencia)		
Insuficiencia cardíaca	3,551	1,459-8,643	0,005	0,894	0,310-2,578	0,835
Cardiopatía isquémica	2,585	1,056-6,326	0,038	1,524	0,532-4,363	0,432
Arritmias	1,966	0,785-4,924	0,149	1,586	0,536-4,691	0,405
Otros	1,142	0,316-4,133	0,840	0,822	0,185-3,651	0,797
Obesidad						
	1,518	0,927-2,487	0,097	1,410	0,785-2,532	0,251
Insuficiencia renal						
	2,620	1,836-3,737	<0,001	1,186	0,762-1,846	0,449
Grupo ATC						
A: Tracto Alimentario y Metabolismo	3,381	2,345-4,875	<0,001	1,244	0,801-1,932	0,332
B: Sangre y Órganos Hematopoyéticos	3,742	2,106-6,649	<0,001	1,228	0,613-2,458	0,562
C: Aparato Cardiovascular	6,132	2,200-17,097	0,001	1,578	0,505-4,928	0,433
D: Terapia Dermatológica	3,565	0,593-21,451	0,165	-	-	-
G: Terapia Genitourinaria (incl. hormonas sexuales)	2,518	1,487-4,261	0,001	1,376	0,721-2,626	0,333
H: Terapia Hormonal	1,933	1,208-3,095	0,006	0,824	0,464-1,464	0,509
J: Terapia Antiinfecciosa, uso sistémico	2,509	1,853-3,397	<0,001	1,259	0,806-1,967	0,312
L: Terapia Antineoplásica y Agentes Inmunomoduladores	3,983	0,946-16,781	0,060	3,468	0,706-17,037	0,126

M: Sistema Musculoesquelético	2,210	1,432-3,410	<0,001	1,302	0,775-2,189	0,319
N: Sistema Nervioso	1,986	1,423-2,771	<0,001	0,944	0,621-1,436	0,788
P: Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	2,364	0,147-37,919	0,544	-	-	-
R: Aparato Respiratorio	3,736	2,769-5,039	<0,001	1,394	0,944-2,060	0,095
S: Órganos de los Sentidos	5,860	2,650-12,959	<0,001	3,201	0,845-12,130	0,087
V: Varios	5,865	2,047-16,804	0,001	0,948	0,160-5,600	0,953

PRM, Problema Relacionado con la Medicación; GRD, Grupos Relacionados por el Diagnóstico; CMD, Categoría Mayor Diagnóstica; ATC, Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química; OR, odds ratio

Ningún paciente presentó insuficiencia hepática o caquexia como patología de base. La media de estancia hospitalaria fue de 9,58 (DE: 8,21) días en los pacientes que presentaron algún PRM frente a 5,03 (DE: 4,96) días en el grupo que no ($p < 0,001$). Asimismo, fallecieron 7 (2,70%) de los pacientes que presentaron algún PRM frente a 8 (1,37%) de los que no ($p = 0,256$).

Cada fármaco adicional recibido (OR: 1,228; IC95%: 1,153-1,308), el ser mujer (OR: 1,496; IC95%: 1,026-2,180) y el tratarse de un primer ingreso (OR: 1,494; IC95%: 1,005-2,221) fueron las variables que se asociaron de forma significativa a la presencia de algún PRM durante el ingreso en la Unidad de Cardiología en el análisis de regresión logística.

El valor del AUC de la curva ROC del modelo multivariado fue de 0,788 (IC95%: 0,756-0,820).

La calibración del modelo por el test de Hosmer-Lemeshow no obtuvo ninguna significación estadística ($p = 0,458$), lo que indica que el modelo estaba correctamente calibrado.

5. *DISCUSIÓN*

5. DISCUSIÓN

5.1. DISCUSIÓN PARA EL OBJETIVO 1

Primer artículo: Urbina O, Ferrández O, Grau S, Luque S, Mojal S, Marin-Casino M, Mateu-de-Antonio J, Carmona A, Conde-Estévez D, Espona M, González E, Riu M, Salas E. Design of a score to identify hospitalized patients at risk of drug-related problem. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(9): 923-32.

Este es el primer estudio publicado que ha diseñado y validado una puntuación predictora para la detección de PRM en pacientes adultos ingresados.

Un estudio tuvo como objetivo identificar factores de riesgo de PRM en niños hospitalizados.(91) El número de prescripciones y el ingreso procedente de otro hospital o unidad de hospitalización se asociaron potencialmente a la presencia de PRM en esta población.(91) Estos resultados son difícilmente comparables a los observados en el presente estudio al tratarse de una población pediátrica.

Se han descrito algunas experiencias que han tenido como objetivo el diseño de un modelo de estratificación de riesgo de presentar alguna reacción o evento adverso a fármacos.(4, 90, 92, 93) En dos de ellas se observó que el uso de cada fármaco adicional durante el ingreso se asoció a un riesgo aumentado en 1,11-1,14 veces de sufrir una reacción adversa a fármacos (92, 93) y en otro estudio se identificó un número de fármacos ≥ 5 como factor de riesgo independiente de evento adverso a fármacos.(90) Por otra parte, los diuréticos, los opioides, los analgésicos y los anticoagulantes fueron los fármacos implicados con mayor frecuencia en una experiencia que analizó la aparición de reacciones adversas a fármacos,(92) mientras que el uso de fármacos del Sistema Cardiovascular y fármacos psicoactivos se identificaron como factores de riesgo de eventos adversos en otro estudio.(4) Esta información es difícilmente comparable a nuestra experiencia al tratarse específicamente de la identificación de eventos adversos a medicamentos y no de PRM en global.

El porcentaje de pacientes ingresados en el que se detectó algún PRM en nuestro estudio es similar al reportado en otro trabajo, en el que identificaron 33 PRM por cada 100 pacientes ingresados, con una media de 1,71 PRM por paciente en aquellos que presentaron algún PRM.(33) Otras experiencias han reportado una tasa de PRM muy superior, entre el 64,7% (94) y el 81,3% (95) aunque estos resultados proceden del análisis de un número reducido de servicios médicos y la inclusión de pacientes con un grado de comorbilidad que podría haber justificado estos valores. En estos estudios, la ratio de PRM se situó entre 3,17(95) y 6,5(96) PRM por paciente.

En el presente estudio la actuación del equipo clínico responsable del paciente condujo a una reducción de la tasa de PRM al10%.

De forma similar a nuestros resultados, la sobredosificación(19,0%-19,2%) y las interacciones farmacológicas (12,6%-15,4%) han resultado ser dos de los PRM observados con mayor frecuencia en dos estudios cuyo objetivo fue el análisis de las intervenciones farmacéuticas.(66, 97)

En el presente trabajo aproximadamente el 24% de los PRM fueron errores de prescripción relacionados con la PE. A pesar de que se ha descrito que este sistema puede reducir los errores de medicación,(46, 98-102) el desconocimiento del total de opciones de la PE por parte de los médicos y la incorporación periódica de nuevos facultativos pudo ser la causa de que la tasa de error observada se mantuviera a lo largo del periodo de estudio (datos no mostrados), de forma similar a otras experiencias.(101, 103-105) Asimismo, se observaron como factores independientemente asociados al riesgo de presentar como mínimo un PRM durante el ingreso la edad avanzada, una mayor comorbilidad, el tratamiento con un mayor número de fármacos y determinadas CMD y grupos ATC, entre los que destacaron los fármacos del Sistema Cardiovascular, hormonal, antimicrobianos, oftalmológicos y el grupo de "Varios".

Una experiencia efectuada en 5 hospitales noruegos mostró como factores de riesgo independientes de desarrollar un PRM el número de fármacos y una serie de factores clínicos farmacológicos predefinidos como la polifarmacia, insuficiencia renal y/o hepática, diabetes mellitus, fallo cardíaco, alergia o reacciones a fármacos, no adherencia al tratamiento y la utilización de fármacos de estrecho margen terapéutico.(34) Por cada fármaco adicional incluido en el tratamiento del paciente, se observó un riesgo aumentado en 1,16 veces de sufrir un PRM del tipo "indicación" mientras que el hecho de recibir asistencia por parte de determinados servicios médicos se asoció a un riesgo menor.

Una de las principales limitaciones para comparar los resultados de distintas experiencias radica en la utilización de diversas definiciones y términos en seguridad del paciente relacionada con la medicación.(14, 106)

Además, se ha propuesto que el término "Problema Relacionado con la Medicación" es ambiguo y debería sustituirse por otros que diferenciaron claramente causas de resultados.(20) En este estudio se han analizado las causas de PRM, dada la dificultad de su asociación a resultados en salud.

Otra limitación es la exclusión de pacientes ingresados directamente en la UCI y aquellos de edad inferior a los 18 años. Tanto la UCI como el Servicio de Pediatría son unidades especializadas y el objetivo de este estudio fue diseñar una puntuación de riesgo de presentar algún PRM en pacientes ingresados en servicios comunes a la mayoría de hospitales, de forma similar a lo efectuado en otros estudios.(92)

Finalmente, se desconoce si los resultados observados son reproducibles en otros hospitales dado que nuestro centro dispone de una PE diseñada por los profesionales del propio hospital y la validación del modelo se efectuó en una cohorte del mismo.

Una de las fortalezas del estudio radica en que la aplicación electrónica de alertas diseñado por Farmacia incluyó información de un elevado número de fármacos, pruebas diagnósticas y de laboratorio permitiendo una extensa monitorización de los pacientes de forma automática. Además, la herramienta permite una actualización rutinaria de la información. Por otra parte, se incluyó un total de 8.713 pacientes ingresados para la construcción del modelo y 4.058 para la validación del mismo, dos cohortes mucho más extensas que las incluidas en otros trabajos.

5.2. DISCUSIÓN PARA EL OBJETIVO 2

Segundo artículo: Urbina O, Ferrández O, Luque S, Grau S, Mojal S, Pellicer R, Riu M, Salas E, Comín-Colet J. Patient risk factors for developing a drug-related problem in a cardiology ward. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:9-15.

Este estudio tuvo como objetivo identificar los factores asociados a un riesgo superior de presentar algún PRM durante el ingreso hospitalario en pacientes con patología cardiovascular.

En nuestro estudio una de las variables asociadas a un mayor riesgo de presentar algún PRM fue el número de fármacos recibidos durante el ingreso hospitalario, observándose un aumento del riesgo de PRM del 22% por cada fármaco adicional recibido. Este hallazgo ha sido descrito en otras experiencias previas. Una de ellas incluyó 91 pacientes que recibieron asistencia en Urgencias con diagnóstico primario de insuficiencia cardiaca y halló una correlación significativa entre la polifarmacia y los errores de medicación ($p < 0,001$) y entre el número de fármacos prescritos y la presencia de interacciones fármaco-fármaco y necesidad de ajuste de fármacos por insuficiencia renal, insuficiencia hepática o ambas ($p < 0,001$). (107)

Otro estudio en 97 pacientes con insuficiencia cardiaca halló una correlación positiva entre el número de fármacos y el número de PRM ($p < 0,013$). (108)

Otros estudios, aunque no específicos de patología cardiovascular, han hallado una correlación significativa entre el número de fármacos y el riesgo de PRM en pacientes hospitalizados (34) o riesgo de reacciones adversas a fármacos en pacientes ancianos hospitalizados.(90)

En nuestro estudio determinadas patologías cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica, se asociaron a un riesgo superior de presentar algún PRM en el análisis bivariado. No obstante, esta asociación no se mantuvo en el análisis multivariado. A diferencia de nuestro trabajo, un estudio identificó una asociación entre presentar insuficiencia cardíaca y un riesgo superior de reacciones adversas a fármacos en pacientes ancianos (OR: 1,79; IC95%: 1,39-2,30).(90) Sin embargo, debe considerarse que en este trabajo no se comparó el riesgo de presentar algún PRM entre diferentes patologías cardiovasculares.

En cuanto a las variables demográficas, únicamente el ser mujer se asoció a un riesgo superior de presentar algún PRM en nuestra experiencia. De manera similar, un trabajo en 1.857 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica halló que las mujeres presentaron una menor frecuencia de uso de fármacos necesarios, como los Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECAs) o los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA-II) ($p= 0,021$), así como una menor prescripción de dosis adecuadas de beta-bloqueantes ($p= 0,021$).(109) Por el contrario, otros trabajos no han hallado ninguna relación entre el género o la edad y la frecuencia de PRM en pacientes trasplantados de corazón(110) o entre estas variables demográficas y un mayor número de fármacos en pacientes con insuficiencia cardíaca.(107)

Asimismo, el no haber presentado un ingreso previo fue otra de las variables asociadas a un riesgo superior de PRM en nuestro trabajo, lo cual podría explicarse por el hecho que los pacientes con ingresos previos han estado sometidos a una revisión exhaustiva de la medicación que podría haber prevenido algunos PRM. De forma paralela, un ensayo clínico controlado tuvo como objetivo evaluar el efecto de la revisión de la medicación y terapia conductual cognitiva

llevadas a cabo por farmacéuticos de la comunidad en la tasa de PRM en pacientes ancianos dados de alta de un hospital.(111) No obstante, todavía no se dispone de los resultados de este ensayo.

En cuanto al tipo de fármacos implicados, en nuestro estudio no se encontró una asociación entre el riesgo de PRM y la administración de determinados grupos terapéuticos. No obstante, un trabajo que evaluó eventos adversos a fármacos en pacientes hospitalizados en dos hospitales terciarios identificó como factores de riesgo la administración de diuréticos (OR: 1,7;IC95%: 1,0-2,6) y de concentrados de electrolitos (OR:1,7;IC95%: 1,1-2,5) en un análisis de cohortes en pacientes ingresados en uno de los hospitales y la exposición a fármacos psicoactivos (OR: 2,1;IC95%: 1,3-3,6) en un análisis caso-control en pacientes ingresados en ambos hospitales.(4) A pesar de que la administración de fármacos cardiovasculares fue un factor predictor independiente de eventos adversos graves en el análisis caso-control (OR: 2,4; IC95%:1,3-4,5), los autores consideraron este hallazgo consecuencia del azar dado que infrecuentemente se consideró que este grupo farmacológico fuera responsable de los eventos o bien su administración podría ser un marcador de una condición de base.

Un elevado número de trabajos ha demostrado que el manejo multidisciplinar de pacientes con patología crónica cardiovascular, como la insuficiencia cardiaca, se asocia a una reducción en la tasa de hospitalización y de mortalidad global.(112-117) En nuestro trabajo se observó una prolongación de 4 días de la estancia hospitalaria en el grupo de pacientes que presentó algún PRM frente al grupo que no. Esta situación debería estudiarse con mayor profundidad, principalmente por el impacto económico que conlleva una estancia hospitalaria más prolongada.(35, 36, 118)

En nuestro estudio se detectó algún PRM en aproximadamente el 30% de los ingresos. Este valor es inferior al reportado en otros trabajos en pacientes con patología cardiovascular.(108, 119) En uno de ellos el 69% de 85 pacientes ambulatorios con patología cardiovascular presentó al menos un PRM.(119)

En otro trabajo el 78% de 97 pacientes con insuficiencia cardiaca que recibieron asistencia en una clínica ambulatoria presentó algún resultado negativo relacionado con la medicación o riesgo del mismo.(108) Sin embargo, ambos estudios se llevaron a cabo en un ámbito ambulatorio y no en un hospital, en el cual se realiza a diario la validación de la medicación por parte de un farmacéutico. Otro estudio reportó que el 40% (19/48) de los reingresos en pacientes que previamente habían recibido un trasplante cardiaco estuvieron causados por PRM y que el 58% (11/19) de los mismos fueron prevenibles.(110) Estos valores se acercan más a los observados en nuestra experiencia.

En cuanto al tipo de PRM detectados en nuestro trabajo las interacciones, los errores de prescripción derivados de un uso inadecuado de la PE, la prescripción de una dosis o frecuencia de administración inadecuadas de algún fármaco y el ajuste de dosis por función renal fueron los más frecuentes. De forma paralela, la dosis, régimen farmacológico y/o duración inapropiados fue el PRM detectado con mayor frecuencia (32%) en un estudio en 97 pacientes con insuficiencia cardiaca(108) y la utilización de una dosis inadecuada (47,4%) fue el PRM mayoritario en un estudio en 19 trasplantados cardiacos que habían presentado un reingreso relacionado con fármacos.(110) En nuestro estudio el ajuste de dosis por función renal se observó en un número superior de ingresos que presentaron insuficiencia cardiaca frente al resto de patologías cardiovasculares. Por el contrario, los errores de prescripción derivados de un uso inadecuado de la PE se observaron en un número inferior de estos ingresos frente a los producidos por el resto de patologías cardiovasculares.

Una de las limitaciones de este trabajo es que no es posible conocer la asociación entre los PRM detectados y resultados en salud.

De forma similar al primer estudio, una de las fortalezas de este trabajo radica en que el sistema de detección de PRM incluyó información de un elevado número de fármacos, pruebas diagnósticas y de laboratorio. A diferencia de otros estudios, en nuestro trabajo se ha incluido, además de la función renal, el análisis de otras condiciones fisiológicas del paciente que pueden alterar la

farmacocinética de los fármacos utilizados en patología cardiovascular, como la insuficiencia hepática, caquexia y obesidad. Por otra parte, se incluyeron 964 pacientes ingresados con patología cardiovascular, muestra mucho más extensa que la incluida en otros trabajos.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

6.1. CONCLUSIÓN PARA EL OBJETIVO 1

Primer artículo: Urbina O, Ferrández O, Grau S, Luque S, Mojal S, Marin-Casino M, Mateu-de-Antonio J, Carmona A, Conde-Estévez D, Espona M, González E, Riu M, Salas E. Design of a score to identify hospitalized patients at risk of drug-related problem. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(9):923-32.

En el presente estudio se ha diseñado y validado un una puntuación que permite cuantificar el riesgo de presentar un PRM durante un ingreso hospitalario. Su aplicación en la práctica clínica diaria permite identificar aquellos pacientes más susceptibles de presentar un PRM.

6.2. CONCLUSIÓN PARA EL OBJETIVO 2

Segundo artículo: Urbina O, Ferrández O, Luque S, Grau S, Mojal S, Pellicer R, Riu M, Salas E, Comín-Colet J. Patient risk factors for developing a drug-related problem in a cardiology ward. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:9-15.

El aumento en la complejidad del tratamiento farmacológico de determinadas patologías cardiovasculares, como la insuficiencia cardiaca, pone de manifiesto la importancia de la adopción de estrategias para el seguimiento farmacoterapéutico de estos pacientes. En este estudio se han identificado el sexo femenino, el número de fármacos y la ausencia de un ingreso previo como factores de riesgo de presentar algún PRM en pacientes hospitalizados con patología cardiovascular. De acuerdo a otros autores(120), el conocimiento de estos factores permite la identificación del perfil de paciente de mayor riesgo y que, por tanto, precisa de una monitorización más estrecha del tratamiento farmacológico.

6.3. CONCLUSIÓN GLOBAL

La identificación de los factores de riesgo de sufrir un PRM en un ámbito de atención a pacientes agudos podría facilitar el diseño y posterior implementación de un modelo predictor específico en la historia clínica informatizada para poder identificar a estos pacientes de una manera ágil. La revisión diaria de prescripciones farmacológicas es un proceso que requiere de una inversión de tiempo considerable por parte de los farmacéuticos clínicos.

Por ello una herramienta eficiente para detectar a los pacientes más susceptibles de padecer algún PRM puede permitir la optimización de los recursos necesarios para la monitorización del tratamiento farmacológico.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med.* 2004;140(10):795-801.
2. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *Jama.* 1995;274(1):29-34.
3. Burkle T, Muller F, Patapovas A, Sonst A, Pfistermeister B, Plank-Kiegele B, et al. A new approach to identify, classify and count drug-related events. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76 Suppl 1:56-68.
4. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. *Arch Intern Med.* 1999;159(21):2553-60.
5. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000;356(9237):1255-9.
6. International drug monitoring. The role of the hospital. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1969;425:5-24.
7. NCC MERP. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention [Internet]. 2015. Available from: <http://www.nccmerp.org>.
8. Pharmaceutical Care Network Europe. The PCNE classification for drug-related problems V 6.2 [Internet]. 2010. Available from: <http://www.pcne.org>.
9. Fernandez-Llimos F, Faus MJ. From "drug-related problems" to "negative clinical outcomes". *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(22):2348, 50.
10. Baena MI, Fajardo PC, Pintor-Marmol A, Faus MJ, Marin R, Zarzuelo A, et al. Negative clinical outcomes of medication resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(1):79-87.
11. Ackroyd-Stolarz S, Hartnell N, Mackinnon NJ. Demystifying medication safety: making sense of the terminology. *Res Social Adm Pharm.* 2006;2(2):280-9.
12. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med.* 1995;10(4):199-205.

13. Yu KH, Nation RL, Dooley MJ. Multiplicity of medication safety terms, definitions and functional meanings: when is enough enough? *Qual Saf Health Care*. 2005;14(5):358-63.
14. Pintor-Marmol A, Baena MI, Fajardo PC, Sabater-Hernandez D, Saez-Benito L, Garcia-Cardenas MV, et al. Terms used in patient safety related to medication: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(8):799-809.
15. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf*. 2005;28(10):851-70.
16. Organization WH. Requirements for adverse drug reaction reporting. Geneva , Switzerland1.975.
17. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *Dicp*. 1990;24(11):1093-7.
18. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):533-43.
19. Hepler CD. The future of pharmacy: pharmaceutical care. *Am Pharm*. 1990;30(10):23-9.
20. Amariles P. Terminology for problems related to drug use. *Am J Health Syst Pharm*. 2006. 63(1); 616-17; author reply 7.
21. van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother*. 2004;38(5):859-67.
22. AbuRuz SM, Bulatova NR, Yousef AM. Validation of a comprehensive classification tool for treatment-related problems. *Pharm World Sci*. 2006;28(4):222-32.
23. Eichenberger PM, Lampert ML, Kahmann IV, van Mil JW, Hersberger KE. Classification of drug-related problems with new prescriptions using a modified PCNE classification system. *Pharm World Sci*. 2010;32(3):362-72.
24. Bjorkman IK, Sanner MA, Bernsten CB. Comparing 4 classification systems for drug-related problems: processes and functions. *Res Social Adm Pharm*. 2008;4(4):320-31.
25. Basger BJ, Moles RJ, Chen TF. Application of drug-related problem (DRP) classification systems: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(7):799-815.

26. Basger BJ, Moles RJ, Chen TF. Development of an aggregated system for classifying causes of drug-related problems. *Ann Pharmacother.* 2015;49(4):405-18.
27. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1890-6.
28. Brvar M, Fokter N, Bunc M, Mozina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol.* 2009;9:8.
29. Dequito AB, Mol PG, van Doormaal JE, Zaal RJ, van den Bemt PM, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Preventable and non-preventable adverse drug events in hospitalized patients: a prospective chart review in the Netherlands. *Drug Saf.* 2011;34(11):1089-100.
30. Hoonhout LH, de Bruijne MC, Wagner C, Asscheman H, van der Wal G, van Tulder MW. Nature, occurrence and consequences of medication-related adverse events during hospitalization: a retrospective chart review in the Netherlands. *Drug Saf.* 2010;33: 853-64.
31. Aranaz-Andres JM, Aibar-Remon C, Vitaller-Burillo J, Requena-Puche J, Terol-Garcia E, Kelley E, et al. Impact and preventability of adverse events in Spanish public hospitals: results of the Spanish National Study of Adverse Events (ENEAS). *Int J Qual Health Care.* 2009; 21:408-14.
32. Kramer MS. Difficulties in assessing the adverse effects of drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;11 Suppl 1:105s-10s.
33. Bedouch P, Allenet B, Grass A, Labarere J, Brudieu E, Bosson JL, et al. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34(2):187-95.
34. 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(9):651-8.
35. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Jama.* 1997;277(4):301-6.
36. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *Jama.* 1997;277(4):307-11.

37. Ackroyd-Stolarz S, MacKinnon NJ, Zed PJ, Murphy N. Use of an electronic information system to identify adverse events resulting in an emergency department visit. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(6):e53.
38. Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy*. 2002;22(7):915-23.
39. Nickel CH, Ruedinger JM, Messmer AS, Maile S, Peng A, Bodmer M, et al. Drug-related emergency department visits by elderly patients presenting with non-specific complaints. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21:15.
40. Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care*. 2003;15 Suppl 1:i49-59.
41. Singh H, Kumar BN, Sinha T, Dulhani N. The incidence and nature of drug-related hospital admission: A 6-month observational study in a tertiary health care hospital. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011;2(1):17-20.
42. Zargarzadeh AH, Emami MH, Hosseini F. Drug-related hospital admissions in a generic pharmaceutical system. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(5-6):494-8.
43. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1017-25.
44. To Err is Human: Building A Safer Health System - Institute of Medicine 2015. Available from: <https://www.iom.edu/Reports/1999/To-Err-is-Human-Building-A-Safer-Health-System.aspx>.
45. Roten I, Marty S, Beney J. Electronic screening of medical records to detect inpatients at risk of drug-related problems. *Pharm World Sci*. 1007;32(1):103-7.
46. Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Machan C, Siebert U. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc*. 2008;15(5):585-600.
47. ASHP guidelines on pharmacy planning for implementation of computerized provider-order-entry systems in hospitals and health systems. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(6):e9-31.
48. Riedmann D, Jung M, Hackl WO, Ammenwerth E. How to improve the delivery of medication alerts within computerized physician order entry systems: an international Delphi study. *J Am Med Inform Assoc*. 2011;18(6):760-6.

49. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc.* 2007;14(1):29-40.
50. Kuperman GJ, Diamente R, Khatu V, Chan-Kraushar T, Stetson P, Boyer A, et al. Managing the alert process at NewYork-Presbyterian Hospital. *AMIA Annu Symp Proc.* 2005:415-9.
51. Phansalkar S, Wright A, Kuperman GJ, Vaida AJ, Bobb AM, Jenders RA, et al. Towards meaningful medication-related clinical decision support: recommendations for an initial implementation. *Appl Clin Inform.* 2011;2(1):50-62.
52. Shah NR, Seger AC, Seger DL, Fiskio JM, Kuperman GJ, Blumenfeld B, et al. Improving acceptance of computerized prescribing alerts in ambulatory care. *J Am Med Inform Assoc.* 2006;13(1):5-11.
53. Bates DW, Kuperman G, Teich JM. Computerized physician order entry and quality of care. *Qual Manag Health Care.* 1994;2(4):18-27.
54. 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(15):1311-6.
55. Bates DW, Teich JM, Lee J, Seger D, Kuperman GJ, Ma'Luf N, et al. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Assoc.* 1999;6(4):313-21.
56. Bates DW, Pappius E, Kuperman GJ, Sittig D, Burstin H, Fairchild D, et al. Using information systems to measure and improve quality. *Int J Med Inform.* 1999;53(2-3):115-24.
57. Bedouch P, Sylvoz N, Charpiat B, Juste M, Roubille R, Rose FX, et al. Trends in pharmacists' medication order review in French hospitals from 2006 to 2009: analysis of pharmacists' interventions from the Act-IP(c) website observatory. *J Clin Pharm Ther.* 2014.
58. Kjeldsen LJ, Birkholm T, Fischer H, Graabaek T, Kibsdal KP, Ravn-Nielsen LV, et al. Characterization of drug-related problems identified by clinical pharmacy staff at Danish hospitals. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(4):734-41.
59. Such Diaz A, Saez de la Fuente J, Esteva L, Alanon Pardo AM, Barrueco N, Esteban C, et al. Drug prescribing in patients with renal impairment optimized by a computer-based, semi-automated system. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(6):1170-7.

60. Miller JE, Reichley RM, McNamee LA, Steib SA, Bailey TC. Notification of real-time clinical alerts generated by pharmacy expert systems. *Proc AMIA Symp.* 1999; 325-29.
61. Woods AD, Mulherin DP, Flynn AJ, Stevenson JG, Zimmerman CR, Chaffee BW. Clinical decision support for atypical orders: detection and warning of atypical medication orders submitted to a computerized provider order entry system. *J Am Med Inform Assoc.* 2014;21(3):569-73.
62. Natali BJ, Varkey AC, Garey KW, Liebl M. Impact of a pharmacotherapy alerting system on medication errors. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(1):48-52.
63. Lee J, Han H, Ock M, Lee SI, Lee S, Jo MW. Impact of a clinical decision support system for high-alert medications on the prevention of prescription errors. *Int J Med Inform.* 2014;83(12):929-40.
64. Strom BL, Schinnar R. Evaluating health information technology's clinical effects. *LDI Issue Brief.* 2011;16(4):1-4.
65. Mansour H, Dilkhush D, Lannigan J, Whalen KL. The Impact of a Computerized Potassium Alert on Adverse Drug Events and Pharmacists' Interventions. *Journal of Pharmacy Technology.* 2010;26(2):55-9.
66. Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose FX, Escofier L, Juste M, et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1095-103.
67. Koutkias VG, McNair P, Kilintzis V, Skovhus Andersen K, Nies J, Sarfati JC, et al. From adverse drug event detection to prevention. A novel clinical decision support framework for medication safety. *Methods Inf Med.* 2014;53(6):482-92.
68. Zaal RJ, Jansen MM, Duisenberg-van Essenberg M, Tijssen CC, Roukema JA, van den Bemt PM. Identification of drug-related problems by a clinical pharmacist in addition to computerized alerts. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(5):753-62.
69. Rommers MK, Zwaveling J, Guchelaar HJ, Teepe-Twiss IM. Evaluation of rule effectiveness and positive predictive value of clinical rules in a Dutch clinical decision support system in daily hospital pharmacy practice. *Artif Intell Med.* 2013;59(1):15-21.
70. Saxena K, Lung BR, Becker JR. Improving patient safety by modifying provider ordering behavior using alerts (CDSS) in CPOE system. *AMIA Annu Symp Proc.* 2011;2011:1207-16.

71. Metzger J, Welebob E, Bates DW, Lipsitz S, Classen DC. Mixed results in the safety performance of computerized physician order entry. *Health Aff (Millwood)*. 2010;29(4):655-63.
72. Mahoney CD, Berard-Collins CM, Coleman R, Amaral JF, Cotter CM. Effects of an integrated clinical information system on medication safety in a multi-hospital setting. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(18):1969-77.
73. U S Food and Drug Administration [Internet]. 2015. Available from: <http://www.fda.gov/>.
74. European Medicines Agency [Internet]. London ;2015. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
75. Truven Health Products [Internet]. 2015. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>.
76. NLM Catalog. NCBI [Internet]. 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
77. IDIS Today [Internet]. University of Iowa.2014. Available from: <http://www.uiowa.edu/idis/idistday.htm>.
78. Borgsdorf LR, Cada DJ, Cirigliano M, et al.(eds). *Drug Facts and Comparisons*. In: *Comparisons Fa*, editor. 62 nd ed. St Louis2008.
79. Sweetman SC (ed). *Martindale: the complet drug reference*. 35th ed. London: Pharmaceutical Press; 2007.
80. McEvoy GK, Miller J, Litvak K, et al. *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists; 2009.
81. Baxter k (ed). *Stockley,s drug interactions*. 8 th ed. London: Pharmaceutical Press; 2008.
82. Tatro DS. *Drug interaction facts:the authority on drug interactions*. Missouri: Facts and Comparisons; 2006.
83. Hansten PD, Horn JR. *Hansten and Horn,s Drug interactions analysis and management*. 3 rd edn ed. Missouri: Facts and Comparison; 2008.
84. Medscape Multidrug-Interaction Checker [Internet] 2015. Available from: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

85. Tools for Checking Medicine Interactions. Lexi-Comp [Internet] Hudson ;2015 [2012]. Available from: <http://blog.lexi.com/blog/tools-for-checking-medicine-interactions>.
86. Guia de interacciones en VIH [Internet] Barcelona. Hospital Universitari Clinic;2014. Available from: http://www.interaccionesvih.com/login.php?restore_session=1.
87. Hep-Druginteractions [Internet] Liverpool: University of Liverpool ;2015. Available from: <http://www.hep-druginteractions.org/>.
88. HIV-Druginteractions [Internet] Liverpool: University of Liverpool;2015. Available from: <http://www.hiv-druginteractions.org/>.
89. Methodology WCCfDS. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
90. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med*. 2010;170(13):1142-8.
91. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):801-10.
92. 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(2):e4439.
93. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Hahn EG, Dormann H. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. *Drug Saf*. 2008;31(9):789-98.
94. Roten I, Marty S, Beney J. Electronic screening of medical records to detect inpatients at risk of drug-related problems. *Pharm World Sci*. 2010;32(1):103-7.
95. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacists in multidisciplinary teams. *Pharm World Sci*. 2006;28(3):152-8.
96. Bergkvist Christensen A, Holmbjer L, Midlov P, Høglund P, Larsson L, Bondesson A, et al. The process of identifying, solving and preventing drug related problems in the LImm-study. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(6):1010-8.

97. Bedouch P, Tessier A, Baudrant M, Labarere J, Foroni L, Calop J, et al. Computerized physician order entry system combined with on-ward pharmacist: analysis of pharmacists' interventions. *J Eval Clin Pract.* 2012;18(4):911-8.
98. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2003;163(12):1409-16.
99. Oren E, Shaffer ER, Guglielmo BJ. Impact of emerging technologies on medication errors and adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(14):1447-58.
100. Shamliyan TA, Duval S, Du J, Kane RL. Just what the doctor ordered. Review of the evidence of the impact of computerized physician order entry system on medication errors. *Health Serv Res.* 2008;43(1 Pt 1):32-53.
101. Eslami S, de Keizer NF, Abu-Hanna A. The impact of computerized physician medication order entry in hospitalized patients--a systematic review. *Int J Med Inform.* 2008;77(6):365-76.
102. Reckmann MH, Westbrook JI, Koh Y, Lo C, Day RO. Does computerized provider order entry reduce prescribing errors for hospital inpatients? A systematic review. *J Am Med Inform Assoc.* 2009;16(5):613-23.
103. Weant KA, Cook AM, Armitstead JA. Medication-error reporting and pharmacy resident experience during implementation of computerized prescriber order entry. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(5):526-30.
104. Nebeker JR, Hoffman JM, Weir CR, Bennett CL, Hurdle JF. High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1111-6.
105. Fair MA, Pane F. Pharmacist interventions in electronic drug orders entered by prescribers. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(12):1286-8.
106. Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, van den Bemt PM. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf.* 2010;33(3):233-44.
107. Ledwidge M, Travers B, Ryder M, Ryan E, McDonald K. Specialist care of heart failure improves appropriate pharmacotherapy at the expense of greater polypharmacy and drug-interactions. *European journal of heart failure.* 2004;6(2):235-43.

108. Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, Tuneu L, Manges MA, Bayes-Genis A. Negative clinical outcomes associated with drug-related problems in heart failure (HF) outpatients: impact of a pharmacist in a multidisciplinary HF clinic. *Journal of cardiac failure*. 2011;17(3):217-23.
109. Baumhake M, Muller U, Bohm M. Influence of gender of physicians and patients on guideline-recommended treatment of chronic heart failure in a cross-sectional study. *European journal of heart failure*. 2009;11(3):299-303.
110. Repp KL, Hayes C, 3rd, Woods TM, Allen KB, Kennedy K, Borkon MA. Drug-related problems and hospital admissions in cardiac transplant recipients. *The Annals of pharmacotherapy*. 2012;46(10):1299-307.
111. Ahmad A, Hugtenburg J, Welschen LM, Dekker JM, Nijpels G. Effect of medication review and cognitive behaviour treatment by community pharmacists of patients discharged from the hospital on drug related problems and compliance: design of a randomized controlled trial. *BMC public health*. 2010;10:133.
112. Peterson ED, Albert NM, Amin A, Patterson JH, Fonarow GC. Implementing critical pathways and a multidisciplinary team approach to cardiovascular disease management. *The American journal of cardiology*. 2008;102(5A):47G-56G.
113. Altowaijri A, Phillips CJ, Fitzsimmons D. A systematic review of the clinical and economic effectiveness of clinical pharmacist intervention in secondary prevention of cardiovascular disease. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(5):408-16.
114. Milfred-Laforest SK, Chow SL, Didomenico RJ, Dracup K, Ensor CR, Gattis-Stough W, et al. Clinical pharmacy services in heart failure: an opinion paper from the Heart Failure Society of America and American College of Clinical Pharmacy Cardiology Practice and Research Network. *J Card Fail*. 2013;19(5):354-69.
115. Berra K, Fletcher B, Hayman LL, Miller NH. Global cardiovascular disease prevention: a call to action for nursing executive summary. *J Cardiovasc Nurs*. 2013;28(6):505-13.
116. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):810-9.
117. Holland R, Battersby J, Harvey I, Lenaghan E, Smith J, Hay L. Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure. *Heart*. 2005;91(7):899-906.
118. Schneider PJ, Gift MG, Lee YP, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *American journal of health-*

system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 1995;52(21):2415-8.

119. Niquille A, Bugnon O. Relationship between drug-related problems and health outcomes: a cross-sectional study among cardiovascular patients. Pharmacy world & science : PWS. 2010;32(4):512-9.

120. Onder G, van der Cammen TJ, Petrovic M, Somers A, Rajkumar C. Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. Age Ageing. 2013;42(3):284-91.

8. ANEXOS

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN BÁSICA DE LOS PRM SEGÚN EL PCNE V6.2

Clasificación básica

	Código V6.2	Dominios principales
Problemas	P1	Efectividad del fármaco Existe un problema (potencial) con la (falta de) efectividad del fármaco
	P2	Reacciones adversas El paciente sufre, o posiblemente va a sufrir, una reacción adversa al fármaco
	P3	Coste del fármaco El fármaco es más caro de lo necesario
	P4	Otros
Causas	C1	Selección del fármaco La causa del PRM puede estar relacionada con la selección del fármaco
	C2	Forma farmacéutica La causa del PRM está relacionada con la selección de la forma farmacéutica del fármaco
	C3	Elección de la dosis La causa del PRM puede estar relacionada con la elección de la dosis del fármaco
	C4	Duración del tratamiento La causa del PRM está relacionada con la duración del tratamiento
	C5	Proceso de uso del fármaco La causa del PRM puede estar relacionada con la forma en la que el paciente utiliza el fármaco, aunque las instrucciones sean correctas (en el etiquetado, envase o prospecto)
	C6	Logística La causa del PRM puede estar relacionada con la logística de los procesos de prescripción y dispensación
	C7	Paciente La causa del PRM puede estar relacionada con la personalidad o conducta del paciente
	C8	Otras
Intervenciones	I0	Ninguna intervención
	I1	A nivel de prescriptor
	I2	A nivel del paciente/cuidador
	I3	A nivel del fármaco
	I4	Otras
Resultado de la intervención	O0	Resultado desconocido
	O1	Problema totalmente resuelto
	O2	Problema parcialmente resuelto
	O3	Problema no resuelto

ANEXO 2. CLASIFICACIÓN DE LAS CAUSAS DE LOS PRM SEGÚN EL PCNE V6.2

Causas

Un problema puede tener más de una causa

Dominio principal	Código V6.2	Causa
1. Selección del fármaco La causa del PRM está relacionada con la elección del fármaco	C1.1	Fármaco inadecuado (incluyendo contraindicación)
	C1.2	Fármaco sin indicación
	C1.3	Combinación inadecuada de fármacos o fármacos y alimentos
	C1.4	Duplicidad inadecuada de grupo terapéutico o principio activo
	C1.5	Indicación para el fármaco desconocida
	C1.6	Uso de demasiados fármacos para la indicación
	C1.7	Fármacos más coste-efectivos disponibles
	C1.8	Falta de uso de un fármaco sinérgico/preventivo necesario
	C1.9	Nueva indicación no tratada
2. Forma farmacéutica La causa del PRM está relacionada con la forma farmacéutica del fármaco	C2.1	Forma farmacéutica inadecuada
3. Elección de la dosis La causa del PRM puede estar relacionada con la selección de la programación de la dosificación	C3.1	Dosis de fármaco demasiado baja
	C3.2	Dosis de fármaco demasiado alta
	C3.3	Frecuencia en la administración insuficiente
	C3.4	Frecuencia en la administración excesiva
	C3.5	Sin monitorización del fármaco
	C3.6	Problema farmacocinético que requiere ajuste de la dosis
	C3.7	Deterioro/mejora en la enfermedad que requiere ajuste de la dosis
4. Duración del tratamiento La causa del PRM está relacionada con la duración de la terapia	C4.1	Duración del tratamiento demasiado corta
	C4.2	Duración del tratamiento demasiado larga
5. Proceso de uso del fármaco La causa del PRM puede estar relacionada con la forma en la que el paciente utiliza el fármaco, aunque las instrucciones sean correctas (en la etiqueta, envase o prospecto).	C5.1	Momento de la administración y/o intervalo de dosis inadecuados
	C5.2	Infrautilización/administración del fármaco (deliberada)
	C5.3	Abuso o sobreadministración del fármaco (deliberada)
	C5.4	Fármaco no tomado/administrado en su totalidad
	C5.5	Fármaco tomado/administrado erróneamente
	C5.6	Abuso del fármaco (sobreuso no permitido)
	C5.7	El paciente es incapaz de utilizar el fármaco o la forma farmacéutica como se le ha indicado
6. Logística La causa del PRM puede estar relacionada con la logística de los procesos de prescripción y dispensación	C6.1	Fármaco prescrito no disponible
	C6.2	Error de prescripción (falta información necesaria)
	C6.3	Error de dispensación (se dispensa un fármaco o dosis equivocados)
7. Paciente La causa del PRM puede estar relacionada con la personalidad o conducta del paciente	C7.1	El paciente olvida utilizar/tomar el fármaco
	C7.2	El paciente utiliza un fármaco innecesario
	C7.3	El paciente toma alimentos que interactúan con el fármaco
	C7.4	El paciente conserva el fármaco de forma inadecuada
8. Otras	C8.1	Otra causa; especificar
	C8.2	Sin causa obvia

ANEXO 3

- Primer artículo: Urbina O, Ferrández O, Grau S, Luque S, Mojal S, Marin-Casino M, Mateu-de-Antonio J, Carmona A, Conde-Estévez D, Espona M, González E, Riu M, Salas E. Design of a score to identify hospitalized patients at risk of drug-related problem. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(9): 923-32

- Segundo artículo: Urbina O, Ferrández O, Luque S, Grau S, Mojal S, Pellicer R, Riu M, Salas E, Comín-Colet J. Patient risk factors for developing a drug-related problem in a cardiology ward. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:9 -15.

Design of a score to identify hospitalized patients at risk of drug-related problems

Olatz Urbina¹, Olivia Ferrández^{1*}, Santiago Grau^{1,2}, Sonia Luque¹, Sergi Mojal³, Monica Marin-Casino¹, Javier Mateu-de-Antonio¹, Alexia Carmona¹, David Conde-Estévez¹, Merce Espona¹, Elena González¹, Marta Riu⁴ and Esther Salas¹

¹Pharmacy Department, Hospital Universitari del Mar, Barcelona, Spain

²Pharmacy Department, Hospital Universitari del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

³Department of Statistics, Hospital Universitari del Mar, Barcelona, Spain

⁴Department of Epidemiology and Health Services Evaluation, Hospital Universitari del Mar, Barcelona, Spain

ABSTRACT

Purpose The potential impact of drug-related problems (DRP) on morbidity and mortality is a serious concern in hospitalized patients. This study aimed to design a risk score to identify patients most at risk of a DRP.

Methods Data from patients admitted to a tertiary university hospital between January and August 2009 were used to design the risk score (training set). DRP were detected through a pharmacy warning system integrated in the computerized medical history. The variables associated with developing a DRP were identified through a binary multivariate logistic regression analysis and were used to compute the DRP risk score, which was subsequently validated in patients admitted between September and December 2009 (validation set).

Results Of the 8713 patients included in the training set, at least one DRP was detected in 2425 (27.8%). Prescription of a higher number of drugs, higher comorbidity, advanced age, certain groups of the Anatomical Therapeutic Chemical classification system, and some major diagnostic categories were associated with risk of DRP. These variables were used to compute the DRP risk score. The area under the receiver operator characteristic curve was 0.778 (95%CI [0.768, 0.789]). Of the 4058 admissions included in the validation set, at least one DRP was detected in 876 (21.6%). The area under the receiver operator characteristic curve was 0.776 (95%CI [0.759, 0.792]).

Conclusions Knowledge of the variables associated with DRP could aid their early detection in at-risk patients. The use of an application that can be continually updated in daily clinical practice helps to optimize resources. Copyright © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS—drug-related problems; computerized medical record system; computerized physician order entry; risk score; patient safety; pharmacoepidemiology

Received 9 October 2013; Revised 30 March 2014; Accepted 2 April 2014

INTRODUCTION

Drug-related problems (DRP) are defined as “an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes.”¹ Included in this definition are medication errors, adverse drug reactions, and adverse drug events.

Drug-related problems could account for 28% of emergency department visits.² Drug-related hospitalization rates range between 2% and 5.6%,^{3–6} and 50% or more of these problems are considered preventable.^{3,6}

Higher rates of hospital admission associated with adverse drug reactions have been found in the elderly,⁷ and adverse drug events have been reported to be as high as 30% in persons aged more than 75 years.³

There are several types of DRP, but most studies analyzing drug-related hospital admissions have focused on adverse drug reactions. Two studies have found that between 5.3% and 5.8% of hospital admissions were related to adverse drug reactions.^{7,8}

The prevalence of drug-related hospitalization could differ according to the type of admission and the type of patient studied, the outcome evaluated (adverse drug event or adverse drug reaction), the data collection method, and the continent where the study was performed.⁹

*Correspondence to: O. Ferrández, Service of Hospital Pharmacy, Hospital Universitari del Mar, Passeig Marítim 25–29, E-08003 Barcelona, Spain.
E-mail: 94007@hospitaldelmar.cat

One study reported that approximately 58% of hospitalized patients develop some kind of adverse drug event, with a mean of three adverse drug events per patient.¹⁰ Most of these events were considered non-preventable drug reactions, affecting 51% of patients.

Few studies have aimed to analyze the various types of DRP in hospitalized patients. Because of the impact of DRP on morbidity and mortality,¹¹ strategies are needed to increase the safety of the drug utilization process.

Computerized physician order entry (CPOE) systems have recently become available, and their application in the daily monitoring of the drug therapy of in-hospital patients can help to detect DRP and identify their possible causes.^{12,13} Certain clinical and/or demographic characteristics, nevertheless, can increase the risk of DRP in some hospitalized patients, requiring closer monitoring of pharmacological therapy. Consequently, the aim of this study was to design a risk score to identify DRP-prone in-hospital patients.

MATERIAL AND METHODS

Definitions

Emergency service observation unit is a unit where patients receive active health care after presenting to the emergency service until their need for hospital admission can be determined.¹⁴

Resuscitation unit is a unit where patients are sent after a surgical intervention to regain consciousness safely and receive appropriate postsurgical care.¹⁵

Drug-related problems are any circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with an optimal outcome.

Medication error is any preventable event that may cause or lead to inappropriate medication use or patient harm while the medication is in the control of the healthcare professional, patient, or consumer.¹⁶

Adverse drug reaction is a response to a drug that is noxious and unintended and occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease or for modification of physiological function.¹⁷

Adverse drug event is injury resulting from medical intervention related to a drug.^{18,19} To allow a distinction from adverse events in general, a causal link to a drug effect is required.^{19,20}

Major diagnostic category (MDC) is the main diagnostic categories in which all possible diagnoses are grouped. The diagnoses included in each category correspond to a single organ system and are generally associated with a specific medical specialty.

Diagnosis-related groups (DRG) are a classification system that groups patients according to their main

diagnosis, the type of treatment, age, need for surgery, and discharge status/death.

Readmission is admission within 90 days after a prior admission.

Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system divides active substances into different groups according to the organ or system on which they act and their therapeutic, pharmacological, and chemical properties.²¹

Incorrect use of the CPOE is prescription errors due to lack of knowledge of the CPOE. An example of such errors is provided by drugs (such as digoxin and warfarin) that are administered at dosing intervals other than once daily but are prescribed every 24 hours. The correct dosing interval is indicated by the prescriber in a free text comment included in the CPOE. Nevertheless, 24-hour prescribing may (erroneously) appear in the nursing activities chart as once-daily administration, which could lead to a DRP. This type of problem is a result of a lack of knowledge of the CPOE, which allows regimens other than once-daily administration.

Study design

Prospective, observational study. This study was approved by an independent ethics committee (Comitè Ètic d'Investigació Clínica del Parc de Salut Mar).

No additional informed consent was required.

Study period

To design the score, patients admitted between January and August 2009 were included (training set). Subsequently, this score was prospectively validated in a cohort of patients admitted from September to December 2009 (validation set).

Setting

The study was carried out in a tertiary university hospital with 431 beds (413 conventional beds plus 18 beds for critically ill patients). The hospital's catchment area contains approximately 300 000 inhabitants living in two urban districts.²² The range of services provided by the hospital includes acute medical and surgical care.

Patient population

Patients admitted directly to the critical care unit and or those aged 18 years or less were excluded. Likewise, admissions to the emergency department without hospital admission or admissions to the emergency department observation unit or resuscitation unit were also excluded because these units lacked a CPOE

during the study period. Both the emergency department observation unit and the resuscitation unit have 12 beds each.

Computerized physician order entry system

The hospital has a computerized medical records system, which provides health professionals with access to the CPOE, as well as to the patients' demographic characteristics, laboratory data, diagnostic tests, digital images from radiological tests, medical and/or surgical reports, notes on the clinical course (by physicians and surgeons, pharmacists, nurses, physical therapists, and other health professionals), medication chart and nursing activities chart (blood glucose measurements, diuresis, vital signs, diet, ...), and information on other admissions and/or visits to the emergency department or outpatient clinics. The CPOE was developed by a commission in our hospital and was composed of physicians, pharmacists, nursing staff, and information technology staff. All the information is available in real time. Physicians are responsible for entering all prescriptions through the CPOE. No alternative systems are available for prescription medication. In the study hospital, prescriptions are issued by 500 attending physicians and 190 resident physicians.

All health professionals attend training courses on the CPOE before its introduction. This training is provided as a continual process, both for newly employed health professionals and as a refresher course. In addition, a commission acted as a consultant for any questions users might have about the system.

The pharmacy drug-related problem warning system

The CPOE has an application for use by the pharmacy service when introducing the pharmacological characteristics of each drug (dose, frequency and route of administration, dosage in special situations, interactions, and adverse effects), following the recommendations of the Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE).¹ The drug information to be introduced into the application is selected according to its importance and through consensus between a minimum of two clinical pharmacists. Main sources of pharmacological information were used.^{23–35}

This information is supplemented by recently published updates and reviews.

When a prescription is issued, the program generates a series of alerts (causes of possible DRP) in the Pharmacy Department's application. These alerts are based on the drug information introduced and each patient's demographic characteristics and laboratory data and are visible in each patient's prescription together

with the drugs potentially causing the DRP. The alerts and the remaining prescriptions are reviewed daily throughout the patient's hospital stay by a team of clinical pharmacists composed of nine attending pharmacists and five resident pharmacists. Detected DRP that are considered clinically relevant and the proposed interventions are reported through an annotation in the patient's chart, which is visible to other health professionals, or through direct contact with the medical or surgical service involved, when appropriate.

Timeline

The pharmacy DRP warning system began to be developed in 2003–2004, when we started to introduce pharmacological information into the system.

The implantation of the CPOE was progressive, starting in 2007. When the present study was carried out, the system had been completely introduced in all the inpatient units in the hospital but not in the emergency department.

At the time of this study, pharmacological information was available on 401 (82.3%) active principles in the pharmacopeia. These active principles generated 99.1% of the drug prescriptions issued during the year.

Data collection

The following variables were prospectively gathered for each patient admitted: demographic data (age and sex), type of admission (urgent or elective), MDC, admitting department (surgical or medical), comorbidity assessed with the Charlson index, DRG weight,³⁶ potential causes of an increased risk of DRP (obesity, cachexia, glomerular filtration rate calculated by the Modification of Diet in Renal Disease equation, and liver failure), the number of distinct drugs received during admission, readmission related to a prior admission, causes of potential DRP detected by the pharmacy's DRP warning system and through a review of the prescription and its classification using the PCNE classification scheme for DRP V6.2.¹ Drugs were classified according to the ATC classification system.²¹

Statistical analysis

For the descriptive analysis of the sample, absolute and relative frequencies were calculated for categorical variables and the mean, standard deviation, median, and interquartile range were calculated for quantitative variables.

A bivariate analysis of the data was performed to confirm or disconfirm the association between the presence of at least one DRP during admission with

respect to each of the variables analyzed. For categorical variables, the chi-square test or Fisher's exact test was used, when appropriate. For quantitative variables, Student's *T* test for independent variables or the non-parametric Mann–Whitney *U* test was employed, depending on whether the data distribution was normal or non-normal. In addition, among quantitative variables, we obtained the most effective cutoff point to distinguish between admissions with DRP through the analysis of receiver operating characteristic (ROC) curves in order to aid the subsequent design of a score.

Using the results obtained, we modeled the risk of the occurrence of at least one DRP with a binary multivariate logistic regression analysis, introducing variables with a statistical significance less than 0.1 in the bivariate analysis. Variables whose exclusion did not significantly change the model's verisimilitude or the coefficients of the remaining variables were excluded. The final model was subsequently obtained, containing the odds ratios (OR) and 95%CI of the variables that remained after the multivariate analysis. The model's discriminatory ability was confirmed through the ROC curve, and the calibration of the model was checked with the Hosmer–Lemeshow test.

The final formula from the multivariate analysis was expressed. Additionally, variables retained in the final model were used to compute the DRP risk score, as previously described.³⁷ To do this, the variables of age and the number of different drugs prescribed

during the hospital stay were categorized, using the cutoff point with the highest sensitivity and specificity. A score of 1 was assigned to variables associated with a DRP with an OR of between 1.00 and 1.99; a score of 2, to those with an OR between 2.00 and 2.99; a score of 3, to those with an OR between 3.00 and 3.99; and a score of 4, to those with an OR of 4.00 or more. The DRP risk score was computed on the basis of the sum of scores of individual variables. Statistical significance was set at $p < 0.05$. This score was subsequently prospectively validated in the cohort of patients included in the validation set.

The statistical analysis was carried out using the SPSS 18.0 statistical package (IBM Corp., New York, USA).

RESULTS

During the study period, there were 16 485 admissions. After applying the exclusion criteria, we designed the score on the basis of 8713 admissions. This score was then validated in 4058 admissions (Figure 1).

Score design (training set)

The 8713 admissions corresponded to 7202 patients (mean: 1.21 admissions/patient). The mean age of the patients was 58.9 years (*SD*: 20.4) (range: 18–101), and 3368 (46.8%) were men. At least one DRP was detected in 2425 (27.8%) of the admissions, the mean number of DRP being 1.89 (*SD*: 1.49) in these

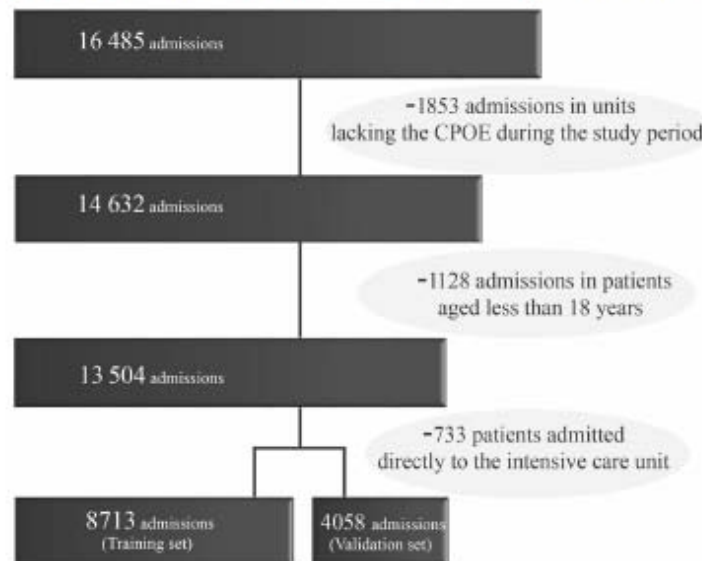


Figure 1. Diagram of patient inclusion in the study. CPOE, computerized physician order entry

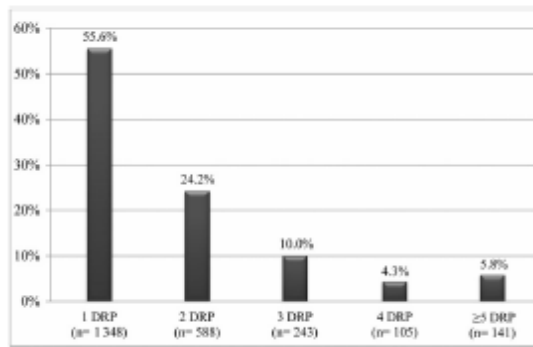


Figure 2. Distribution of the drug-related problem (DRP) rate per admission

admissions. Figure 2 shows the distribution of the number of DRPs in admissions with at least one of these events.

In the 7202 patients, at least one DRP was detected in 2150 (29.9%). In these patients, the mean number of DRP was 2.13 (SD: 1.91).

During the study period, 87 564 prescriptions were registered, with a mean of 10.05 prescriptions per admission (SD: 5.32). At least one DRP was found in 4226 (4.83%) prescriptions. Among admissions presenting at least one DRP, the mean number of prescriptions with a DRP was 1.74 (SD: 1.16).

In total, there were 4588 DRP, mainly prescription errors due to incorrect use of the CPOE, incorrect dose selection, inappropriate drug–drug or drug–food combinations, and dose adjustment by renal function (Table 1).

Table 2 shows the bivariate analysis of the demographic and clinical characteristics of hospitalized patients with at least one DRP compared with those with no DRP. Within the “various” group, there was a predominance of drugs belonging to the V03 subgroup. This group was used in 170 admitted patients (7.0%) with at least one DRG versus 113 admitted patients (1.8%) with no DRP ($p < 0.001$) (data not shown).

In the multivariate logistic regression analysis, the MDC of pregnancy, childbirth, and puerperium was considered the diagnostic reference category, as it had the lowest number of DRP compared with the remaining MDC.

Table 3 shows the variables significantly associated with the presence of at least one DRP during admission in the multivariate logistic regression analysis.

The area under the curve of the ROC curve in the multivariate model was 0.778 (95%CI [0.768, 0.789]) (Figure 3). The final formula was the following:

$$p = 1 / \left(1 + e^{-(-2.768 + 0.180 * \text{Age} + 0.287 * \text{Charlson index} + 1.205 * \text{number of drugs} > 10 + 0.331 * \text{MDC nervous system} + 0.331 * \text{MDC Others} + 0.638 * \text{MDC circulatory system} + 0.332 * \text{MDC digestive system} + 0.661 * \text{MDC musculoskeletal system and connective tissue} + 0.480 * \text{MDC kidney and urinary tract} + 0.436 * \text{ATC C} + 0.648 * \text{ATC J} + 0.940 * \text{ATC S} + 0.780 * \text{ATC V} + 0.181 * \text{ATC H})} \right)$$

Table 1. Distribution of the type of drug-related problem detected in the training set cohort

Primary domain	Cause	Total DRP, n = 4588 (%)
Drug selection	Inappropriate drug (including contra-indicated)	215 (4.7)
	No indication for drug	62 (1.4)
	Inappropriate combination of drugs or drugs and food	514 (11.2)
	Inappropriate duplication of therapeutic group or active ingredient	181 (3.9)
	Indication for drug treatment not noticed	115 (2.5)
	More cost-effective drug available	25 (0.5)
Drug form	Inappropriate drug form	83 (1.8)
Dose selection	Drug dose too low	364 (7.9)
	Drug dose too high	354 (7.7)
	Dosage regimen not frequent enough	66 (1.4)
	Dosage regimen too frequent	265 (5.8)
	No therapeutic drug monitoring	224 (4.9)
	Pharmacokinetic problem requiring dose adjustment	457 (10.0)
	Deterioration/improvement of disease state requiring dose adjustment	10 (0.2)
Eliminate	Duration of treatment too long	56 (1.2)
	Inappropriate timing of administration and/or dosing intervals	73 (1.6)
Drug use process	Inappropriate mode of administration	178 (3.9)
	Suboptimal route of administration	35 (0.8)
	Prescribed drug not available in the hospital formulary	216 (4.7)
Logistics	Prescription errors due to incorrect use of the computerized physician order entry	1095 (23.9)

Table 2. Demographic and clinical characteristics of hospitalized patients with and without drug-related problems

	Admissions with DRP, n=2425	Admissions without DRP, n=6288	p-value
Sex (%)			
Male	1345 (55.5%)	2958 (47.0%)	<0.001
Female	1080 (44.5%)	3330 (53.0%)	
Age (years)			
Years (SD)	67.13 (16.83)	57.23 (20.20)	<0.001
Median (IQR)	72 (21)	60 (37)	
Charlson index (%)			
0	723 (29.8%)	3349 (53.3%)	<0.001
1	307 (12.7%)	759 (12.1%)	
2	1395 (57.5%)	2180 (34.7%)	
Admission (%)			
Urgent	904 (37.3%)	2410 (38.3%)	0.375
Scheduled	1521 (62.7%)	3878 (61.7%)	
Admission (%)			
Surgical	1043 (43.0%)	2345 (37.3%)	<0.001
Medical	1382 (57.0%)	3943 (62.7%)	
Readmission due to prior admission (%)	273 (11.3%)	453 (7.2%)	<0.001
DRG weight			
Weight (SD)	2.51 (2.82)	1.65 (1.22)	<0.001
Median (IQR)	1.97 (1.90)	1.29 (1.35)	
Number of drugs during hospitalization			
Number (SD)	13.95 (6.08)	8.55 (4.11)	<0.001
Median (IQR)	13.00 (7.00)	8.00 (6.00)	
Major diagnostic category			
Circulatory system	405 (16.7%)	655 (10.4%)	<0.001
Digestive system	312 (12.9%)	855 (13.6%)	
Musculoskeletal system and connective tissue	296 (12.2%)	461 (7.3%)	
Respiratory system	322 (13.3%)	773 (12.3%)	
Kidney and urinary tract	209 (8.6%)	344 (5.5%)	
Nervous system	165 (6.8%)	388 (6.2%)	
Hepatobiliary system and pancreas	156 (6.4%)	507 (8.1%)	
Pregnancy, childbirth, and puerperium	80 (3.3%)	1020 (16.3%)	
Other	480 (19.8%)	1282 (20.4%)	
Obesity	157 (6.5%)	306 (4.9%)	0.003
Cachexia	24 (1.0%)	40 (0.6%)	0.083
Renal failure	30 (1.2%)	40 (0.6%)	0.005
Liver failure	158 (6.5%)	324 (5.2%)	0.013
ATC group			
A: alimentary tract and metabolism	2304 (95.0%)	5627 (89.5%)	<0.001
B: blood and hemopoietic organs	2215 (91.3%)	5210 (82.9%)	<0.001
C: cardiovascular system	1755 (72.4%)	2764 (44.0%)	<0.001
D: dermatological therapy	150 (6.2%)	111 (1.8%)	<0.001
G: genitourinary therapy (including hormone therapy)	258 (10.6%)	1010 (16.1%)	<0.001
H: hormone therapy	752 (31.0%)	1144 (18.2%)	<0.001
J: systemic, anti-infectious therapy	1652 (68.1%)	2509 (39.9%)	<0.001
L: antineoplastic therapy and immuno-modulatory agents	169 (7.0%)	225 (3.6%)	<0.001
M: musculoskeletal system	1055 (41.4%)	2905 (46.2%)	<0.001
N: nervous system	2246 (92.6%)	5587 (88.9%)	<0.001
P: antiparasitic products, insecticides, and repellants	11 (0.5%)	12 (0.2%)	0.58
R: respiratory system	1942 (80.1%)	3856 (61.3%)	<0.001
S: sensory organs	79 (3.3%)	47 (0.7%)	<0.001
V: various	176 (7.3%)	116 (1.8%)	<0.001

MDC: the diagnostic categories represented in more than 5% of admissions were included.

ATC, Anatomical Therapeutic Chemical classification system; DRG, diagnosis-related groups; DRP, drug-related problems; IQR, interquartile range.

Additionally, on the basis of the multivariate model, the score for the risk of developing at least one DRP was calculated (Table 4).

Validation set

The score was subsequently applied in a cohort of 4058 consecutive admissions corresponding to a 4-month

period (September–December 2009) (validation set). These 4058 admissions corresponded to 3598 patients (mean: 1.13 admissions/patient). The mean age of the patients was 59.0 years (SD: 20.1) (range: 18–103), and 1665 (46.3%) were men.

At least one DRP was detected in 876 (21.6%) of the admissions. The mean number of DRP was 1.70 (SD: 1.14) per admission in those with at least one DRP.

Table 3. Variables associated with drug-related problems

Variable	OR (95%CI)	<i>p</i>
Age > 60 years	1.197 (1.051–1.364)	0.007
Charlson index = 0	1.000 (reference category)	
Charlson index = 2 vs. 0 and 1	1.332 (1.183–1.499)	<0.001
Number of drugs during hospitalization > 10	3.335 (2.956–3.763)	<0.001
MDC pregnancy, childbirth, and puerperium	1.000 (reference category)	
MDC nervous system	1.393 (1.002–1.937)	0.049
MDC circulatory system	1.892 (1.400–2.557)	<0.001
MDC digestive system	1.393 (1.042–1.863)	0.025
MDC musculoskeletal system and connective tissue	1.937 (1.432–2.619)	<0.001
MDC kidney and urinary tract	1.616 (1.169–2.235)	0.004
MDC others	1.393 (1.056–1.838)	0.019
ATC C: cardiovascular system	1.546 (1.352–1.769)	<0.001
ATC H: hormone therapy	1.198 (1.050–1.367)	0.007
ATC J: systemic, anti-infectious therapy	1.913 (1.696–2.157)	<0.001
ATC S: sensory organs	2.559 (1.717–3.814)	<0.001
ATC V: various	2.181 (1.679–2.834)	<0.001

ATC, Anatomical Therapeutic Chemical classification system; MDC, major diagnostic category; OR, odds ratio.

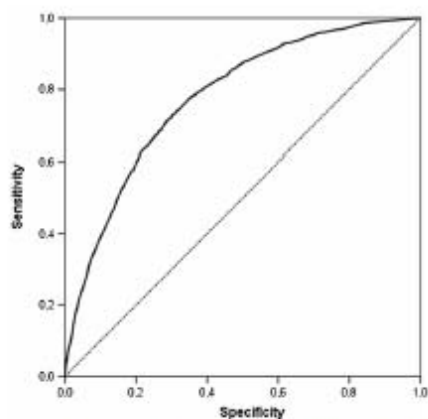


Figure 3. Area under the receiver operator characteristic curve (training set)

During this second period of validating the score, 40 527 prescriptions corresponding to 4058 admissions were registered, with a mean of 9.99 prescriptions per admission (*SD*: 5.10). At least one DRP was detected in 1421 (3.50%) prescriptions. Among admissions with at least one DRP, the mean number of prescriptions with a DRP was 1.62 (*SD*: 1.01).

In total, there were 1489 DRP. The area under the curve of the ROC curve was 0.776 (95%CI [0.759, 0.792]) in the validation set cohort (Figure 4). The model was not significant according to Hosmer and Lemeshow's test ($p = 0.131$).

Figures 5 and 6 show the DRP rate observed in the cohorts studied in the design and validation of the

Table 4. Risk score for developing a drug-related problem

Variable	OR (95%CI)	Points
Age > 60 years	1.197 (1.051–1.364)	1
Charlson index = 2	1.332 (1.183–1.499)	1
Number of drugs during hospitalization > 10	3.335 (2.956–3.763)	3
MDC		
0: Others	1.393 (1.056–1.838)	1
MDC nervous system	1.393 (1.002–1.937)	1
MDC circulatory system	1.892 (1.400–2.557)	1
MDC digestive system	1.393 (1.042–1.863)	1
MDC musculoskeletal system and connective tissue	1.937 (1.432–2.619)	1
MDC kidney and urinary tract	1.616 (1.169–2.235)	1
ATC C: cardiovascular system	1.546 (1.352–1.769)	1
ATC H: hormone therapy	1.198 (1.050–1.367)	1
ATC J: systemic, anti-infectious therapy	1.913 (1.696–2.157)	1
ATC S: sensory organs	2.559 (1.717–3.814)	2
ATC V: various	2.181 (1.679–2.834)	2

ATC, Anatomical Therapeutic Chemical classification system; MDC, major diagnostic category; OR, odds ratio.

score in relation to the scores for the risk of developing a DRP, respectively.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study that has designed and validated a predictive score to detect DRP in hospitalized adults.

A previous study aimed to identify the risk factors for DRP in pediatric admissions.³⁸ In this population, the risk of DRP was associated with the number of prescriptions and with admission directly from another hospital or ward.³⁸ Comparisons between these results and our own, however, are hampered by the difference in the ages of the populations studied.

Several studies have aimed to develop and validate

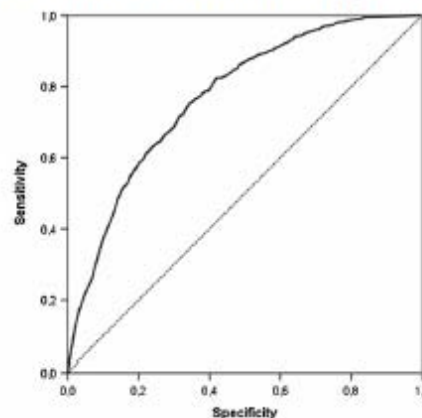


Figure 4. Area under the receiver operator characteristic curve (validation set)

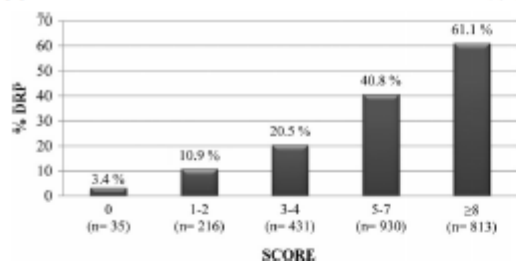


Figure 5. Drug-related problem (DRP) rate according to the DRP risk score in the training set

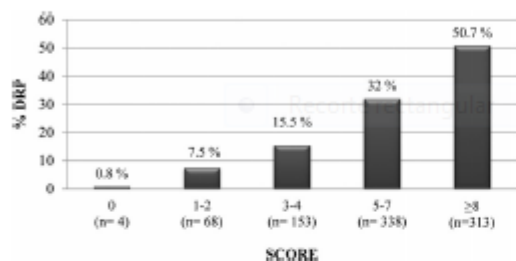


Figure 6. Drug-related problem (DRP) rate according to the DRP risk score in the validation set

scores to assess the risk of adverse drug reactions and events.^{37,39–41} Two of these studies found that each additional drug prescribed during admission increased the risk of an adverse drug reaction by 1.11–1.14-fold.^{40,41} A third study found that prescription of five or more drugs was an independent risk factor for adverse drug reactions.³⁹ The drugs most frequently found to be involved in adverse drug reactions were diuretics, opioids, analgesics, and anticoagulants,⁴⁰ whereas the use of psychoactive and cardiovascular drugs has been identified as a risk factor for adverse events.³⁹ Because these reports concentrated on adverse drug events, rather than DRP overall, comparisons are limited.

The percentage of in-hospital patients experiencing a DRP in our study was similar to that reported by other authors who identified 33 DRP per 100 in-hospital patients, with a mean of 1.71 DRP per patient in those with DRP.¹² Much higher figures for DRP have been reported, ranging between 64.7%¹³ and 81.3%,⁴² although these figures are drawn from analyses of a small number of medical departments and included patients with comorbidities that could explain these values. In these studies, the rate of DRP per patient was between 3.17⁴² and 6.5.⁴³ However, in the present study, the intervention of the medical team treating the patient on the basis of the recommendations of the clinical pharmacists decreased the rate of potential DRP detected by the pharmacy warning system to less than 10%.

Similar to our results, two of the previously published analyses of pharmaceutical interventions indicated that the most frequently found DRP were prescription of too high a dose (19.0–19.2%) and drug–drug interactions (12.6–15.4%).^{44,45}

In the present study, approximately 24% of the DRP were prescription errors related to the CPOE. Although this system may reduce medication errors,^{46–51} lack of knowledge of all its options among physicians and the periodic incorporation of new medical staff could have led to persistence of the error rate throughout this study (data not shown), which was similar to that in other reports.^{50,52–54} Likewise, the factors independently associated with the risk of at least one DRP in hospitalized patients of advanced age were greater comorbidity, treatment with a higher number of drugs, and specific MDC and ATC groups, especially drugs acting on the cardiovascular system, hormone system, antimicrobial agents, ophthalmologic agents, and the “various” groups.

A study in five Norwegian hospitals found that independent risk factors for DRP were the number of drugs and a series of predefined clinical and pharmacological factors such as polypharmacy, kidney or liver failure or both, diabetes mellitus, heart failure, drug allergy or reactions, non-adherence to treatment, and the use of drugs with a narrow therapeutic index.⁵⁵ For each additional drug included in the patient’s treatment, the risk of a DRP (of the non-optimal drug type) increased by 1.16-fold; in contrast, treatment in certain medical services was associated with a lower risk of DRP.

One of the main factors limiting comparison of the results of distinct studies lies in the use of different definitions and terms for drug-related patient safety.^{9,56} Moreover, it has been proposed that the term “drug-related problem” is ambiguous and that it should be substituted by other terms that clearly distinguish between causes and outcomes.⁵⁷ The present study analyzed the causes of possible DRP.

Another limitation is the exclusion of patients admitted directly to the critical care unit and those aged less than 18 years old. Both the intensive care unit and the pediatrics department are specialized units, and similar to other studies,⁴⁰ the aim of the present study was to design a DRP risk score in the specialties found in most hospitals.

A further limitation is that we do not know whether our results are reproducible in other hospitals, as the CPOE was designed by staff working in our center and the model was validated in a cohort of patients in the same center.

One of the strengths of the study is that the CPOE’s warning system includes information on a large number

of drugs and diagnostic and laboratory tests, allowing extensive and automatic patient monitoring. In addition, this application allows information to be routinely updated. Moreover, a total of 8713 in-hospital patients were included in the construction of the model, which was validated in 4958; these cohorts are much larger than those included in other studies.

In conclusion, the present study designed and validated a score that quantifies the risk of a DRP during hospital admission. The application of this score in daily clinical practice can identify those patients most at risk of a DRP. In addition, this type of strategy contributes to optimizing the resources required to monitor drug treatment in these DRP-prone patients during admission.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

KEY POINTS

- This study has been performed because of the impact of DRP on morbidity and mortality.
- To our knowledge, this is the first study that has designed and validated a predictive score to detect DRP in hospitalized adults.
- The application of this score in daily clinical practice can identify patients most at risk of a DRP.
- This strategy contributes to optimizing the resources to monitor drug treatment.

ETHICS STATEMENT

This study was approved by an independent ethics committee (Comité Ètic d'Investigació Clínica del Parc de Salut Mar). No additional informed consent was required.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study is a part of a PhD program in Medicine of the Universitat Autònoma de Barcelona.

We thank Judit Gómez for her assistance in the edition of figures.

REFERENCES

1. Pharmaceutical Care Network Europe. The PCNE classification for drug-related problems V 6.2. 2009. Available at: <http://www.pcne.org/sig/drpd/document/PCNE%20classification%20V6-2.pdf> [September 2012].

2. Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy* 2002; 22: 915–923.
3. Runciman WB, Roughton EE, Semple SJ, et al. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care* 2003; 15: 49–59.
4. Einanon TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 832–840.
5. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 136–147. DOI:10.1111/j.1365-2125.2006.02698.
6. Leenderse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1890–1896. DOI:10.1001/archinternmed.2008.3.
7. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1017–1025. DOI:10.1345/aph.11037.
8. Brvar M, Fokter N, Bunc M, et al. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol* 2009; 9: 8. DOI:10.1186/1472-6904-9-8.
9. Leenderse AJ, Vincer D, Egberts AC, et al. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf* 2010; 33: 233–244. DOI:10.1185/11319030.0000000000000000.
10. Degroot AB, Mol PG, van Doornmaal JE, et al. Preventable and non-preventable adverse drug events in hospitalized patients: a prospective chart review in the Netherlands. *Drug Saf* 2011; 34: 1089–1100. DOI:10.1185/11319030-0000000000000000.
11. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277(4): 301–306.
12. Bedouch P, Allenet B, Guss A, et al. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 187–195. DOI:10.1111/j.1365-2710.2008.00990.x.
13. Roten I, Marry S, Beney J. Electronic screening of medical records to detect inpatients at risk of drug-related problems. *Pharm World Sci* 2010; 32: 105–107.
14. State of the Art: Observation Units in the Emergency Department, American College of Emergency Physicians. Policy resource and education paper. 2011. Available at: <http://www.acep.org/observation-section-micro-sites/state-of-the-art-observation-units-in-the-emergency-department-policy-resource-and-education-paper-2011/> [September 2012].
15. Committee of Origin: Standards and Practice Parameters. American Society of Anesthesiologists. Standards for postanesthesia care. 2009. Available at: <http://www.asahq.org/For-Members/Standards-Guidelines-and-Statements.aspx> [September 2012].
16. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). Available at: <http://www.nccmerp.org> [December 2013].
17. World Health Organization. Requirements for Adverse Reaction Reporting. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1975 [December 2013].
18. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 1995; 274(1): 29–34.
19. Nebeker JR, Batch P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Int Med* 2004; 140(10): 795–801.
20. Bürkle T, Müller F, Patupovas A, et al. A new approach to identify, classify and count drug-related events. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 56–68. DOI:10.1111/bcp.12189.
21. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 2012. 2011. Available at: http://www.whocc.no/filearchive/publication/s2012_guidelines_with_front_pa.pdf [September 2012].
22. Estatís d'Economia de la salut (volum III). Planificació i Avaluació. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. 2010. Available at: <http://www.sasvev.a.com/domamPlus/pub/dep/salut/hml/c/a/dir505/esteco-salutii.pdf> [September 2012].
23. US Food and Drug Administration. Available at: <http://www.fda.gov/> [December 2013].
24. European Medicines Agency. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/> [December 2013].
25. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Available at: <http://www.thomsonhc.com/home/ispach> [September 2012].
26. PubMed Health [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/> [December 2013].
27. Borgdorff LR, Cada DJ, Cinghiano M, et al. (eds.). Drug Facts and Comparisons (62nd edn). Facts and Comparisons: St Louis, 2008.
28. Sweetman SC (ed.). Martindale: The Complete Drug Reference (35th edn). Pharmaceutical Press: London, 2007.
29. American Society of Health-System Pharmacists. AHP's Drug Information Series. American Society of Health-System Pharmacists: Bethesda, 2008.

30. Physician's Desk Reference (PDR) (62nd edn). PDR Network: Montvale NJ, 2008.
31. Taino DS. Drug Interactions Facts: The Authority on Drug Interactions. Facts and Comparisons: Missouri, 2006.
32. Baxter K (ed.). Stockley's Drug Interactions (8th edn). Pharmaceutical Press: London, 2008.
33. Hansten PD, Horn JR. Hansten and Horn's Drug Interactions Analysis and Management (3rd edn). Facts and Comparisons: Missouri, 2008.
34. Multidrug-Interaction Checker Medscape. Available at: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> [December 2013].
35. Iowa Drug Information Service (IDIS). Available at: <http://iust14.ks.uiowa.edu/> [December 2013].
36. Diagnosis Related Groups (DRGs) Definitions Manual versión 23.0. 3M Health Information Systems, 2005.
37. Onder G, Petrovic M, Tangjisanan B, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med* 2010; **170**: 1142–1148. DOI:10.1001/archinternmed.2010.153.
38. Rashed AN, Wong IC, Chanswick N, et al. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; **68**: 801–810. DOI:10.1007/s00228-011-1183-4.
39. Bates DW, Müller EB, Cullen DJ, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. *Arch Intern Med* 1999; **159**: 2553–2560.
40. Davies EC, Green CF, Taylor S, et al. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One* 2009; **4**: 4439. DOI:10.1371/journal.pone.0004439.
41. Zopf Y, Rahe C, Neubert A, et al. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. *Drug Saf* 2008; **31**: 789–798.
42. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, et al. Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacists in multidisciplinary teams. *Pharm World Sci* 2006; **28**: 152–158.
43. Bergkvist Christensen A, Holmbjer L, Midkov P, et al. The process of identifying, solving and preventing drug related problems in the LMM-study. *Int J Clin Pharm* 2011; **33**(6): 1010–1018. DOI:10.1007/s11096-011-9575-1.
44. Bedouch P, Champiat B, Conort O, et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. *Ann Pharmacother* 2008; **42**: 1095–1103. DOI:10.1345/aph.11045.
45. Bedouch P, Tessier A, Baudrant M, et al. Computerized physician order entry system combined with on-ward pharmacist: analysis of pharmacists' interventions. *J Eval Clin Pract* 2012; **18**: 911–918. DOI:10.1111/j.1365-2753.2011.01704.x.
46. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 1409–1416.
47. Oren E, Shaffer ER, Guglielmo BJ. Impact of emerging technologies on medication errors and adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2003; **60**: 1447–1458.
48. Shamliyan TA, Duval S, Du J, Kane RL. Just what the doctor ordered. Review of the evidence of the impact of computerized physician order entry system on medication errors. *Health Serv Res* 2008; **43**: 32–53. DOI:10.1111/j.1475-6773.2007.00751.x.
49. Ammenweith E, Schnell-Indent P, Machan C, Siebert U. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc* 2008; **15**: 585–600. DOI:10.1197/jamia.M2667.
50. Eslami S, de Keizer NF, Abu-Hanna A. The impact of computerized physician medication order entry in hospitalized patients—a systematic review. *Int J Med Inform* 2008; **77**: 365–376.
51. Reckmann MH, Westbrook JL, Koh Y, et al. Does computerized provider order entry reduce prescribing errors for hospital inpatients? A systematic review. *J Am Med Inform Assoc* 2009; **16**: 613–623. DOI:10.1197/jamia.M3050.
52. Weant KA, Cook AM, Armitstead JA. Medication-error reporting and pharmacy resident experience during implementation of computerized prescriber order entry. *Am J Health Syst Pharm* 2007; **64**: 526–530.
53. Nebeker JR, Hoffman JM, Weir CR, et al. High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 1111–1116.
54. Fair MA, Pate F. Pharmacist interventions in electronic drug orders entered by prescribers. *Am J Health Syst Pharm* 2004; **61**: 1286–1288.
55. Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, 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.
56. Pintor-Marmol A, Baena MI, Fajardo PC, et al. Terms used in patient safety related to medication: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; **21**: 799–809. DOI:10.1002/pds.3296.
57. Amariles P. Terminology for problems related to drug use. *Am J Health Syst Pharm* 2006; **63**: 616–617; author reply 617.

Patient risk factors for developing a drug-related problem in a cardiology ward

This article was published in the following Dove Press Journal:
Therapeutics and Clinical Risk Management
17 December 2014
[Number of times this article has been viewed](#)

Olatz Urbina¹
Olivia Ferrández¹
Sònia Luque¹
Santiago Grau^{1,2}
Sergi Mojal³
Rosa Pellicer¹
Marta Riu⁴
Esther Salas¹
Josep Comin-Colet⁵

¹Pharmacy Department, Hospital Universitari del Mar, Barcelona, Spain; ²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³Department of Statistics, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, Spain; ⁴Department of Epidemiology and Health Services Evaluation, CIBER de Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP), Hospital Universitari del Mar, Barcelona, Spain; ⁵Heart Failure Unit, Cardiology Department, Hospital Universitari del Mar, Barcelona, Spain

Background: Because of the high incidence of drug-related problems (DRPs) among hospitalized patients with cardiovascular diseases and their potential impact on morbidity and mortality, it is important to identify the most susceptible patients, who therefore require closer monitoring of drug therapy.

Purpose: To identify the profile of patients at higher risk of developing at least one DRP during hospitalization in a cardiology ward.

Method: We consecutively included all patients hospitalized in the cardiology ward of a teaching hospital in 2009. DRPs were identified through a computerized warning system designed by the pharmacy department and integrated into the electronic medical record.

Results: A total of 964 admissions were included, and at least one DRP was detected in 29.8%. The variables associated with a higher risk of these events were polypharmacy (odds ratio [OR]=1.228; 95% confidence interval [CI]=1.153–1.308), female sex (OR=1.496; 95% CI=1.026–2.180), and first admission (OR=1.494; 95% CI=1.005–2.221).

Conclusion: Monitoring patients through a computerized warning system allowed the detection of at least one DRP in one-third of the patients. Knowledge of the risk factors for developing these problems in patients admitted to hospital for cardiovascular problems helps in identifying the most susceptible patients.

Keywords: cardiovascular diseases, patient safety, drug therapy monitoring, computerized provider order entry, clinical pharmacist, pharmacy warning system

Introduction

In the last few years, the use of polypharmacy has increased in patients with cardiovascular diseases, mainly because of the higher number of associated comorbidities in this patient group.^{1,2} Specifically, heart failure entails the management of multiple medical conditions, requiring a significant increase in the mean number of drugs from admission to discharge.^{2,3}

A study in 62,376 patients with heart failure aged 65 years or older reported that the mean number and daily dose of drugs increased from 6.8 and 10.1 from April 1998 to March 1999 to 7.5 and 11.1 from July 2000 to June 2001, respectively.⁴ These increases are an inevitable consequence of the optimization of heart failure management. The huge complexity of drug therapy for some cardiovascular diseases and its high prevalence highlight the importance of adopting efficient strategies to closely monitor these patients.

A drug-related problem (DRP) is defined as an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with the desired health outcome.⁵ In patients with heart failure and other cardiovascular diseases, the frequency of DRPs has been reported to be as high as 69%⁶ and 78%,⁷ respectively. In addition, the presence of a DRP has been related to negative clinical outcomes.^{6,7} These findings demonstrate the

Correspondence: Olivia Ferrández
Pharmacy Department, Hospital
Universitari del Mar, Passeig Marítim
25–29, E-08003 Barcelona, Spain
Tel +34 93 248 3704
Fax +34 93 248 3256
Email 94007@hospitaldelmar.cat

submit your manuscript | www.dovepress.com

Dovepress

<http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S71749>

Therapeutics and Clinical Risk Management 2015:11 9–15

9



© 2015 Urbina et al. This work is published by Dove Medical Press Limited, and licensed under Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) license. The full terms of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. Permissions beyond the scope of the license are administered by Dove Medical Press Limited. Information on how to request permission may be found at: <http://www.dovepress.com/permissions.php>

need for strategies that would allow an exhaustive review of drug therapy in patients with cardiovascular diseases in order to detect potential DRP that could trigger a health problem.

Computerized provider order entry (CPOE) is an electronic system that health care professionals can use to enter drugs, treatments, and test orders, and transmit the orders directly to the department responsible for fulfilling the order.⁸ The recent availability of these programs, which allow physicians to introduce prescriptions in the electronic medical record (EMR), and their use in routine drug therapy monitoring, together with pharmacy warning systems (PWS) that enhance safety in hospitalized patients, have helped in identifying DRP and their causes,^{9,10} thus improving the medication process. Nevertheless, there are patients with certain clinical and/or demographic characteristics who are at higher risk for developing a DRP and whose treatment needs to be more closely monitored.^{11,12}

Some studies have identified different risk factors for developing at least one DRP in patients with cardiovascular diseases^{3,7} and the use of multiple medications is one of the variables most commonly identified.

However, most of these experiences have been developed in the community setting rather than in the acute clinical setting and have mainly focused on patients with chronic heart failure. To our knowledge, none have used a specific computerized warning system to detect potential DRPs.¹² The objective of this study was to identify the risk factors for the development of at least one DRP in patients admitted to a cardiology ward.

Materials and method

This is a prospective observational study developed from January to December 2009, which included patients admitted to the cardiology ward of a teaching hospital with 413 conventional beds, 18 beds for critically ill patients, and a catchment area of 300,000 inhabitants.¹³ The cardiology ward has approximately 30 hospital beds. We excluded direct admissions to the coronary unit and patients younger than 18 years.

Prescriptions are issued through a CPOE developed by a multidisciplinary team in the hospital. Likewise, the system employed to detect potential DRP was designed by the pharmacy department. DRPs were classified according to the Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) classification for DRP version 6.2.⁵

The two computer applications are integrated within the EMR, which contain all the demographic and clinical data of the patient. Each time a prescription is written, the application

generates a series of alerts (causes of potential DRPs), which are based on drug information and each patient's characteristics. All the alerts and prescriptions are reviewed by a team of clinical pharmacists. The functioning of these tools and data collection, diagnosis-related group, readmission, and anatomic therapeutic classification have been described in a previous study analyzing the risk factors for developing a DRP in patients admitted to an acute-care hospital.¹²

Specific definition of incorrect use of the CPOE in the cardiology ward

Prescription errors can result from incorrect use of the CPOE. An example of such errors would be the use of the free text comment associated with a prescription line to indicate the correct drug prescription by the prescriber. For example, acenocoumarol 4 mg/day may be prescribed, and the free text comment may specify that only half a tablet be administered on Mondays, Wednesdays, and Fridays. Acenocoumarol may then incorrectly appear in the nursing activities chart as 4 mg once-daily administration, which could lead to a DRP. This kind of problem is due to a lack of knowledge of the CPOE, which enables medication to be prescribed at intervals other than once-daily administration.

Statistical analysis

For the descriptive analysis of the sample, categorical variables are expressed as absolute and relative frequencies and quantitative variables as mean and standard deviation.

A bivariate analysis of the data was performed with binary logistic regression, showing the odds ratio (OR) (95% confidence interval [CI]), to confirm or exclude an association between the presence of at least one DRP during hospital admission with respect to each of the variables analyzed.

Subsequently, a multivariate saturated model was calculated, introducing all the variables independently of their statistical significance in order to avoid any confounding factors.

The model's discriminatory ability was verified through the receiver operating characteristic curve, and the Hosmer–Lemeshow test was employed to check the calibration of model.

Statistical significance was set at $P < 0.05$. The statistical analysis was carried out using the SPSS 18.0 statistical package (IBM Corp, New York, USA).

Results

There were 16,485 admissions during the study period, of which 1,233 (7.48%) were admissions to the cardiology ward.

Of these, 266 (21.57%) were direct admissions to the coronary unit and three admissions (0.24%) involved patients younger than 18 years. After application of the exclusion criteria, 964 (78.18%) admissions were included in this study.

The 964 admissions corresponded to 842 patients (1.14 admissions/patient) (range: 1–4). The mean age was 68.7 years (SD: 13.5) (range: 20–95), and 588 (61.0%) were men. At least one DRP was identified in 287 admissions (29.8%); in these admissions, the mean number of DRPs was 1.87 (SD: 1.19).

When the 842 patients were considered, at least one DRP was detected in 259 of them (30.8%).

A total of 8,923 drug prescriptions were issued during the study period, with a mean of 9.25 (SD: 4.99) prescriptions/admission. One or more DRP was identified in 516 drug prescriptions (5.78%). Among these, the mean of prescriptions with a DRP per admission was 1.80 (SD: 1.08).

In all, 448 DRPs were detected, mainly involving drug–drug or drug–food interactions, prescription errors due to inadequate knowledge of the use of the CPOE, prescription of an inappropriate dose for a specific drug, inappropriate dosing schedule, or dose adjustment due to a change in renal function (Table 1).

The distribution of the main DRP according to the cardiac disease present in admitted patients is shown in Table 2.

The bivariate and multivariate analyses of the demographic and clinical characteristics of the admitted patients with one or more DRP compared with patients free of these events are shown in Table 3.

None of the patients had underlying liver failure or cachexia. The mean length of hospital stay was 9.58 days (SD: 8.21) in patients with at least one DRP versus 5.03 days (SD: 4.96) in those without DRP ($P < 0.001$). Among patients with at least one DRP, seven died (2.70%) versus eight (1.37%) among those with no DRP ($P = 0.256$).

In the logistic regression analysis, the factors significantly associated with the occurrence of at least one DRP were each additional drug received (OR=1.228; 95% CI=1.153–1.308), female sex (OR=1.496; 95% CI=1.026–2.180), and first admission (OR=1.494; 95% CI=1.005–2.221).

In the multivariate model, the area under the curve (AUC) value of the receiver operating characteristic curve was 0.788 (95% CI=0.756–0.820).

Calibration of the model by the Hosmer–Lemeshow test showed no statistical significance ($P = 0.458$), indicating that the model was correctly calibrated.

Discussion

This study aimed to determine the factors associated with an increased risk of developing one or more DRP during hospital admission in patients with cardiovascular disease.

Table 1 Distribution of the type of DRPs detected

Primary domain	Cause	Total DRP n=448 (%)
Drug selection	Inappropriate drug (including contraindicated)	10 (2.23)
	No indication for the drug	2 (0.45)
	Inappropriate combination of drugs, or drugs and food	87 (19.42)
	Inappropriate duplication of therapeutic group or active ingredient	8 (1.79)
	Indication for drug therapy not noticed	14 (3.13)
	More cost-effective drug available	5 (1.12)
Dosage form	Inappropriate dosage form	2 (0.45)
Dose selection	Drug dose too low	30 (6.70)
	Drug dose too high	41 (9.15)
	Dosage regimen not frequent enough	4 (0.89)
	Dosage regimen too frequent	60 (13.39)
	No therapeutic drug monitoring	2 (0.45)
	Pharmacokinetic problem requiring dose adjustment	50 (11.16)
Treatment length	Treatment length too long	1 (0.22)
Drug use process	Inappropriate timing of administration and/or dosing intervals	3 (0.67)
	Inappropriate mode of administration	12 (2.68)
Logistics	Prescription errors due to incorrect use of the CPOE	78 (17.41)
Other	No monitoring of analytic parameters susceptible to being altered by the drug	1 (0.22)
	Alteration of analytic parameters by the drug	13 (2.90)
	Prescription of a drug not included in the hospital formulary	25 (5.58)

Abbreviations: CPOE, computerized provider order entry; DRP, drug-related problem.

Table 2 Distribution of the main causes of DRPs by type of heart disease

DRP type	Heart failure (n=137)	Valvular heart disease (n=7)	Ischemic heart disease (n=92)	Arrhythmias (n=46)	Other heart diseases (n=5)	P-value
Inappropriate combination of drugs or food and drugs	48 (22.1%)	1 (7.1%)	27 (19.4%)	10 (14.2%)	1 (14.3%)	0.530
Drug dose too low	13 (6.0%)	1 (7.1%)	11 (7.9%)	5 (7.1%)	0 (0%)	0.894
Drug dose too high	16 (7.3%)	0 (0%)	12 (6.6%)	12 (17.1%)	1 (14.3%)	0.102
Dosage regimen too frequent	22 (10.1%)	0 (0%)	27 (19.4%)	11 (15.7%)	0 (0%)	0.053
Dose adjustment according to renal function	38 (17.4%)	2 (14.3%)	7 (5.0%)	4 (5.7%)	1 (14.3%)	0.002
Prescription errors due to incorrect use of the CPOE	27 (12.4%)	4 (28.5%)	30 (21.6%)	15 (21.5%)	2 (28.6%)	0.049
Other	54 (24.7%)	6 (43%)	25 (18.1%)	13 (18.7%)	2 (28.6%)	0.154
Total DRPs	218 (100%)	14 (100%)	139 (100%)	70 (100%)	7 (100%)	–

Abbreviations: CPOE, computerized provider order entry; DRP, drug-related problem.

We found that one of the variables associated with a higher risk of having at least one DRP was the number of drugs prescribed during hospital admission, with each additional drug representing a 22% increase in risk. This finding has been previously reported. A study of 91 patients attending the emergency department with a primary diagnosis of heart failure found a significant correlation between polypharmacy and medication errors, as well as between the number of drugs prescribed and drug–drug interactions, interactions due to renal insufficiency, liver failure, or both.³ Another study of 97 patients with heart failure found a positive correlation between the number of drugs and the number of DRPs.⁷ Other studies, although not specifically related to cardiovascular disease, have found a significant correlation between the number of drugs prescribed and the risk of DRP in hospitalized patients¹⁴ and the risk of adverse drug reactions in elderly in-hospital patients.¹¹

In the present study, certain cardiovascular diseases, such as heart failure and ischemic heart disease, were associated with a higher risk of developing at least one DRP in the bivariate analysis. Nevertheless, this association was not maintained in the multivariate analysis. In contrast, another study identified an association between heart failure and a higher risk of adverse drug reactions in older patients (OR=1.79; 95% CI=1.39–2.30).¹¹ However, that study did not compare the risk of developing DRPs among distinct cardiovascular diseases.

Among demographic variables in our study, only female sex was associated with a higher risk of developing at least one DRP. Similarly, a study of 1,857 patients with chronic heart failure reported that female patients were less frequently treated with required drugs, such as angiotensin converting-enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers, and were less frequently prescribed adequate doses

of β -blockers.¹⁵ In contrast, other studies have found no relationship between age or sex and the frequency of DRP in heart transplant recipients,¹⁶ or between demographic variables and a higher number of drugs in patients with heart failure.³

Another variable associated with DRP in our study was not having had a prior admission. A possible explanation for this finding is that patients with prior admissions might have undergone an exhaustive medication review, which could have prevented some DRPs.¹⁷ Clarification of the role of medication reviews in preventing DRPs may be provided by a controlled clinical trial aiming to evaluate the effects of a medication review and cognitive behavioral therapy carried out by community pharmacists on the DRP rate in elderly patients discharged from hospital, but the results of this study are still pending.¹⁷

In the present study, we found no association between the risk of DRP and administration of drugs in certain therapeutic groups. Nevertheless, a prior study evaluated adverse drug events in patients admitted to two tertiary hospitals. In a cohort analysis of patients admitted to one of the hospitals, risk factors for DRPs were administration of diuretics (OR=1.7; 95% CI=1.0–2.6) and electrolyte concentrates (OR=1.7; 95% CI=1.1–2.5). In a case–control analysis of patients admitted to both hospitals, exposure to psychoactive drugs was identified as a risk factor (OR=2.1; 95% CI=1.3–3.6).¹⁸ Although administration of cardiovascular drugs was an independent predictor of serious adverse events in the case–control analysis (OR=2.4; 95% CI=1.3–4.5), the authors considered this to be a chance finding for two possible reasons: this therapeutic class was an infrequent cause of events and their administration could be a marker of an underlying condition.

Numerous studies have demonstrated that multidisciplinary management reduces admission rates and overall

Table 3 Bivariate and multivariate model of the demographic and clinical characteristics of admissions with at least one DRP versus those with no DRP

Variable	Bivariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Sex (female)	1.28 (0.97–1.70)	0.082	1.50 (1.03–2.18)	0.036
Age (per year)	1.03 (1.02–1.04)	<0.001	1.00 (0.99–1.02)	0.778
Charlson index				
0	1 (ref)		1 (ref)	
1	2.42 (1.32–4.42)	0.004	1.52 (0.78–2.96)	0.218
2	3.32 (2.08–5.30)	<0.001	1.48 (0.85–2.59)	0.169
Urgent admission	0.45 (0.34–0.61)	<0.001	1.42 (0.90–2.25)	0.130
Surgical admission	0.76 (0.56–1.03)	0.073	0.98 (0.59–1.62)	0.935
First admission	0.67 (0.50–0.89)	0.007	1.49 (1.00–2.22)	0.047
DRG weight	1.09 (0.99–1.20)	0.080	0.98 (0.84–1.15)	0.824
Number of drugs during admission	1.24 (1.20–1.28)	<0.001	1.23 (1.15–1.31)	<0.001
Heart disease				
Valvular heart disease	1 (ref)		1 (ref)	
Heart failure	3.55 (1.46–8.64)	0.005	0.89 (0.31–2.58)	0.835
Ischemic heart disease	2.58 (1.06–6.33)	0.038	1.52 (0.53–4.36)	0.432
Arrhythmias	1.96 (0.78–4.92)	0.149	1.59 (0.54–4.69)	0.405
Other	1.14 (0.32–4.13)	0.840	0.82 (0.18–3.65)	0.797
Obesity	1.52 (0.93–2.49)	0.097	1.41 (0.78–2.53)	0.251
Renal insufficiency	2.62 (1.84–3.74)	<0.001	1.19 (0.76–1.85)	0.449
ATC group				
A: Alimentary tract and metabolism	3.38 (2.34–4.87)	<0.001	1.24 (0.80–1.93)	0.332
B: Blood and hematopoietic organs	3.74 (2.11–6.65)	<0.001	1.23 (0.61–2.46)	0.562
C: Cardiovascular system	6.13 (2.20–17.10)	0.001	1.58 (0.50–4.93)	0.433
D: Dermatological therapy	3.56 (0.59–21.45)	0.165	–	–
G: Genitourinary treatment (including sex hormones)	2.52 (1.49–4.26)	0.001	1.38 (0.72–2.63)	0.333
H: Hormone therapy	1.93 (1.21–3.09)	0.006	0.82 (0.46–1.46)	0.509
J: Anti-infective therapy, systemic use	2.51 (1.85–3.40)	<0.001	1.26 (0.81–1.97)	0.312
L: Antineoplastic therapy and immunomodulatory agents	3.98 (0.95–16.78)	0.060	3.47 (0.71–17.04)	0.126
M: Musculoskeletal system	2.21 (1.43–3.41)	<0.001	1.30 (0.77–2.19)	0.319
N: Nervous system	1.99 (1.42–2.77)	<0.001	0.94 (0.62–1.44)	0.788
P: Antiparasitic products, insecticides, and repellants	2.36 (0.15–37.92)	0.54	–	–
R: Respiratory system	3.74 (2.77–5.04)	<0.001	1.39 (0.94–2.06)	0.095
S: Sensory organs	5.86 (2.65–12.96)	<0.001	3.20 (0.84–12.13)	0.087
V: Various	5.86 (2.05–16.80)	0.001	0.95 (0.16–5.60)	0.953

Abbreviations: ATC, anatomical therapeutic chemical; CI, confidence interval; DRG, diagnosis-related group; DRP, drug-related problem; OR, odds ratio; ref, reference category.

mortality in patients with chronic cardiovascular diseases such as heart failure.^{19–24} In our study, the mean length of hospital stay was more than 4 days longer in patients with at least one DRP than in those without. Because of the economic impact of prolonged hospital stays,^{25–27} this topic should be studied in greater depth.

In the present study, at least one DRP was detected in approximately 30% of admissions. This percentage is lower than that reported in other studies in patients with cardiovascular diseases.^{6,7} In one of these studies, 69% of 85 outpatients with cardiovascular disease had at least one DRP.⁶ In another study, 78% of 97 patients with heart failure managed in an outpatient clinic had a drug-related negative outcome or

showed a risk of a drug-related negative outcome.⁷ However, both studies were performed in a non-hospital outpatient setting, where the medication was checked by a pharmacist daily. Another study reported that 40% (19 of 48) of readmissions in patients who had previously received a heart transplant were caused by DRPs and that 58% (11 of 19) of these were preventable.¹⁶ These values are closer to those observed in our study.

The most frequent types of DRP identified in this study were interactions, prescription errors caused by inadequate knowledge of the CPOE, prescription of an inappropriate dose or frequency of administration, and dose adjustment according to renal function. A study of 97 patients with heart

failure found that one of the most frequent DRP detected (22%) involved inadequate dose, regimen, or duration of a drug,⁷ while a study of 19 heart transplant recipients who were readmitted for a DRP found that the most common cause was an inappropriate dose (47.4%).¹⁶ In our study, dose adjustment according to renal function was more frequent in patients with heart failure than in those with other cardiovascular diseases. In contrast, prescription errors caused by inadequate knowledge of the CPOE were less frequent in patients with heart failure than in those with other cardiovascular diseases.

Among the limitations of this study is the impossibility of determining the association between the DRP detected by the PWS designed by the pharmacy department and health outcomes. In addition, we did not evaluate the effect of the DRP rate due to admission of patients with cardiovascular diseases in units other than the cardiology ward. Finally, when the study was being performed, the pharmacy application contained information on 82.3% of the active ingredients available in the hospital, which could have led to nondetection of DRPs related to drugs not included in the information in the system. Nevertheless, this percentage of drugs represented >99% of the prescriptions issued during the study period.

A strength of this study is that the DRP warning system contained data on a large number of drugs as well as information on diagnostic and laboratory tests. Unlike other studies, in addition to including renal function, this study also included analysis of other physiological conditions that could alter the pharmacokinetics of the drugs used in cardiovascular disease, such as liver failure, cachexia, and obesity. Moreover, we included 964 patients admitted to hospital with cardiovascular disease, a sample that is much larger than that included in other studies.

Several authors have highlighted the need to equip prescription and medication review systems with utilities to integrate all the valuable information (demographic, clinical, and pharmacological conditions).²⁸ Identifying the risk factors for DRP in patients with cardiovascular disease in an acute setting could facilitate the design and implementation of a specific predictive model in our EMR to rapidly detect the profile of these patients. Because daily medication reviews of all hospitalized patients is extremely time consuming, an efficient screening tool to identify patients at highest risk of DRP would enable clinical pharmacists to prioritize and optimize their work flow.

In conclusion, this study identified the number of drugs, female sex, and first admission as the risk predictors for

developing DRPs in patients with cardiovascular diseases in a cardiology ward.

As proposed by other authors,²⁸ early identification of patients most at risk for DRPs during admission could aid closer monitoring, which could in turn lead to improved clinical, economic, and humanistic outcomes.

Acknowledgment

This study is a part of a PhD program in medicine of the Universitat Autònoma de Barcelona.

Disclosure

The authors report no conflict of interests in this work.

References

1. Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM, Krumholz HM. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. *Am J Med*. 2011; 124(2):136–143.
2. Masoudi FA, Krumholz HM. Polypharmacy and comorbidity in heart failure. *BMJ*. 2003;327:513–514.
3. Ledwidge M, Travers B, Ryder M, Ryan E, McDonald K. Specialist care of heart failure improves appropriate pharmacotherapy at the expense of greater polypharmacy and drug-interactions. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:235–243.
4. Masoudi FA, Baillie CA, Wung Y, et al. The complexity and cost of drug regimens of older patients hospitalized with heart failure in the United States, 1998–2001. *Arch Intern Med*. 2005;165: 2069–2076.
5. Pharmaceutical Care Network Europe [homepage on the Internet]. The PCNE Classification for drug-related problems V 6.2. [updated January 14, 2010]. Available from: <http://www.pcne.org/sig/drp/documents/PCNE%20classification%20V6-2.pdf>. Accessed September 1, 2014.
6. Niquille A, Bugnon O. Relationship between drug-related problems and health outcomes: a cross-sectional study among cardiovascular patients. *Pharm World Sci*. 2010;32:512–519.
7. Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, Tuneu L, Mangués MA, Bayes-Genis A. Negative clinical outcomes associated with drug-related problems in heart failure (HF) outpatients: impact of a pharmacist in a multidisciplinary HF clinic. *J Card Fail*. 2011;17(3):217–223.
8. ASHP Section of Pharmacy Informatics and Development. ASHP guidelines on pharmacy planning for implementation of computerized provider-order-entry systems in hospitals and health systems. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68:e9–e31.
9. Bedouch P, Allenet B, Grass A, et al. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34:187–195.
10. Roten I, Marty S, Beney J. Electronic screening of medical records to detect inpatients at risk of drug-related problems. *Pharm World Sci*. 2010;32:103–107.
11. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med*. 2010;170(13):1142–1148.
12. Urbina O, Ferrández O, Grau S, et al. Design of a score to identify hospitalized patients at risk of drug-related problem. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(9):923–932.
13. Estudis d'Economia de la salut (volum III). Planificació i Avaluació. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010. Available from: <http://www.saveva.com/domamPlus/pub/depsalut/html/ca/dir505/estecosalutiii.pdf>. Accessed February 14, 2014.

14. Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, 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.
15. Baumhakel M, Muller U, Bohm M. Influence of gender of physicians and patients on guideline-recommended treatment of chronic heart failure in a cross-sectional study. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:299–303.
16. Repp KL, Hayes C, Woods TM, Allen KB, Kennedy K, Borkon MA. Drug-related problems and hospital admissions in cardiac transplant recipients. *Ann Pharmacother*. 2012;46:1299–1307.
17. Ahmad A, Hugtenburg J, Welschen LM, Dekker JM, Nijpels G. Effect of medication review and cognitive behaviour treatment by community pharmacists of patients discharged from the hospital on drug related problems and compliance: design of a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2010;10:133.
18. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. *Arch Intern Med*. 1999;159:2553–2560.
19. Peterson ED, Albert NM, Amin A, Patterson JH, Fonarow GC. Implementing critical pathways and a multidisciplinary team approach to cardiovascular disease management. *Am J Cardiol*. 2008;102(5A):47G–56G.
20. Altowajri A, Phillips CJ, Fitzsimmons D. A systematic review of the clinical and economic effectiveness of clinical pharmacist intervention in secondary prevention of cardiovascular disease. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(5):408–416.
21. Milfred-Laforest SK, Chow SL, Didomenico RJ, et al. Clinical pharmacy services in heart failure: an opinion paper from the Heart Failure Society of America and American College of Clinical Pharmacy Cardiology Practice and Research Network. *Pharmacotherapy*. 2013;33(5):529–548.
22. Berra K, Fletcher B, Hayman LL, Miller NH. Global cardiovascular disease prevention: a call to action for nursing executive summary. *J Cardiovasc Nurs*. 2013;28(6):505–513.
23. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):810–819.
24. Holland R, Battersby J, Harvey I, Lenaghan E, Smith J, Hay L. Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure. *Heart*. 2005;91:899–906.
25. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997;277(4):307–311.
26. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997;277(4):301–306.
27. Schneider PJ, Gift MG, Lee YP, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52(21):2415–2418.
28. Onder G, van der Cammen T, Petrovic M, Somers A, Rajkumar C. Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. *Age Ageing*. 2013;42:284–291.

Therapeutics and Clinical Risk Management

Publish your work in this journal

Therapeutics and Clinical Risk Management is an international, peer-reviewed journal of clinical therapeutics and risk management, focusing on concise rapid reporting of clinical studies in all therapeutic areas, outcomes, safety, and programs for the effective, safe, and sustained use of medicines. This journal is indexed on PubMed Central, CAS,

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/therapeutics-and-clinical-risk-management-journal>

EMBASE, Scopus and the Elsevier Bibliographic databases. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Dovepress