



TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Farmacia

UTILIDAD DE LOS TRIGGER TOOL PARA DETECTAR EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES MAYORES CRÓNICOS CON MULTIMORBILIDAD

M^a Dolores Toscano Guzmán
Sevilla, 2022



DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

FACULTAD DE FARMACIA

Dra. María Concepción Pérez Guerrero, Profesora Titular de Uiversidad, como directora del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Sevilla.

INFORMA: Que la presente Tesis titulada: **Utilidad de los Trigger Tool para detectar eventos adversos a medicamentos en pacientes crónicos con multimorbilidad**, ha sido realizada por María Dolores Toscano Guzmán bajo mi dirección y de la Dra. Mercedes Galván Banqueri dentro del Programa de Doctorado de Farmacia, cumpliendo la Normativa de Estudios del Doctorado de la Universidad de Sevilla (Acuerdo 6.1/CG 23-7-19).

En Sevilla, a 14 de julio de 2022

Fdo: Dra. María Concepción Pérez Guerrero



La Dra. María Concepción Pérez Guerrero, Profesora Titular de la Universidad de Sevilla y la Dra. Mercedes Galván Banqueri, Facultativa Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

INFORMAN: Que la presente Tesis titulada: **Utilidad de los Trigger Tool para detectar eventos adversos a medicamentos en pacientes crónicos con multimorbilidad** ha sido realizada por María Dolores Toscano Guzmán, bajo nuestra dirección, para aspirar al grado de Doctora en Farmacia, cumpliendo los requisitos del Programa de Doctorado de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Y para que conste, firmo el presente, en Sevilla a 14 de julio de 2022

Fdo: Dra. Mercedes Galván Banqueri

Fdo: Dra. M. Concepción Pérez Guerrero

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a todas aquellas personas que me han ayudado durante estos años a que esta tesis sea una realidad:

En primer lugar a mis directoras de tesis, la Dra. Concepción Pérez Guerrero y a la Dra. Mercedes Galvan Banqueri, por su dedicación, su apoyo y sobretodo su paciencia para que esta tesis fuese una realidad. A la Dra. María José Otero por su dedicación en la realización del proyecto, por su capacidad de trabajo y por ofrecernos todo su conocimiento para la realización de esta tesis. A Bernardo Santos Ramos y a la Dra. Marilo Santos Rubio por sembrar en sus residentes la semilla de la investigación.

Al grupo de investigación en Farmacoterapia y Cronicidad de Sevilla por compartir el interés en la investigación en el paciente crónico con multimorbilidad.

A los participantes en el panel de expertos por su disponibilidad, sin ellos no hubiese sido posible este proyecto. Asi como a los miembros del grupo CRONOS, del grupo de Seguridad de la SEFH y a todos los investigadores por haber participado con tanto entusiasmo en este proyecto. Sin olvidarme de Juan Manuel Praena y M^a Carmen Olvera por su enseñanzas en metodología y estadística.

A todos mis amigos por sus palabras de ánimo y sus consejos. A toda mi familia, especialmente quiero dedicar la tesis a mis padres por enseñarme desde joven el valor del esfuerzo, a mis hermanas y Mache por su cariño y paciencia.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Proyectos de Investigación:

Este estudio ha sido financiado por tres proyectos competitivos, que se relacionan a continuación:

- “Elaboración de una lista de señales alertantes para detectar eventos adversos por medicamentos en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad”, con número de Expediente PI15/01616, financiado por el Instituto de Salud Carlos III, de su carácter cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) en la convocatoria 2015 de proyectos de investigación en salud.
 - IP: Mercedes Galván Banqueri.
 - Presupuesto: 6.050 euros.
- “Elaboración de una lista de señales alertantes para detectar eventos adversos por medicamentos en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad”, financiado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en la convocatoria de Ayudas de Investigación y Proyectos Docentes y Asistenciales para grupos de trabajo de la SEFH 2015-2016.
 - IP: Mercedes Galván Banqueri.
 - Presupuesto: 4.100 euros.
- “Desarrollo Tecnológico Integral De Herramientas Para La Mejora De La Seguridad De Pacientes Pluripatológicos: Desprescripción, Reducción De Carga Anticolinérgica Y Trigger Tool. Proyecto Less-Pharma-Chron” con número de expediente PIN-0204-2018, financiado como proyecto de innovación por la Consejería de Salud en 2018.
 - IP: Eva Rocío Alfaro Lara.
 - Presupuesto: 45.214,87 euros.

Publicaciones científicas:

Los resultados de este estudio han generado las siguientes:

- **Toscano Guzmán MD**, Galván Banqueri M, Otero MJ, Alfaro Lara ER, Casajus Lagranja P, Santos Ramos B. DEVELOPMENT OF A TRIGGER TOOL TO IDENTIFY ADVERSE DRUG EVENTS IN ELDERLY PATIENTS WITH MULTIMORBIDITY. J Patient Saf. 2021; 17(6):e475-e482. doi: 10.1097/PTS.0000000000000389.
- **Toscano Guzmán MD**, Galván Banqueri M, Otero MJ, Sánchez Fidalgo S, Font Noguera I, Pérez Guerrero MC. VALIDATING A TRIGGER TOOL FOR DETECTING ADVERSE DRUG EVENTS IN ELDERLY PATIENTS WITH MULTIMORBIDITY (TRIGGER-CHRON). J Patient Saf. 2021; 17(8): e976-e982. doi: 10.1097/PTS.0000000000000552.
- Otero MJ, **Toscano Guzmán MD**, Galván Banqueri M, Martínez Sotelo J, Santos Rubio MD. UTILITY OF A TRIGGER TOOL (TRIGGER-CHRON) TO DETECT ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH HIGH-ALERT MEDICATION IN PATIENTS WITH MULTIMORBIDITY. Eur J Hosp Pharm. 2021; 28: e41-e46. doi: 10.1136/ejhpharm-2019-002126.
- Villalba-Moreno AM, Galván-Banqueri M, Rodríguez-Pérez A. **Toscano Guzmán MD**, Lopez-Hermoso C, Sanchez Fidalgo S, Santos Ramos B, Alfaro-Lara ER. CHRONIC-PHARMA: NEW PLATFORM FOR CHRONIC PATIENTS PHARMACOTHERAPY OPTIMIZATION. J Med Syst 46, 18 (2022).

Ponencias a congresos:

Este estudio se ha presentado en la modalidad de ponencias en tres congresos:

1. Ponencia presentada en la Reunión de Zona de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital. La Polifarmacia en el Paciente Crónico. **María Dolores Toscano Guzmán**. Jerez de la Frontera (Cádiz). 2018.
2. Ponencia presentada en las I Jornadas de Investigación del Grupo CHRONICPHARMA. La herramienta integrada de CRONICPHARMA: Less-Chron, ABC-Calculator y Trigger-Chron. **María Dolores Toscano Guzmán**. Sevilla. 2020.
3. Ponencia presentada en el Congreso Actualfarma. Grupo ChronicPharma: de la literatura científica a la práctica clínica. Angela M^a Villalba Moreno, Aitana Rodríguez Pérez y **María Dolores Toscano Guzmán**. Virtual. 2021.

Comunicaciones orales y en formato póster:

Se detallan por orden cronológico:

1. **Toscano Guzmán MD**, Galván Banqueri M, Otero López MJ, Rodríguez Pérez A, Delgado Silveira E, Fernández Villalba EM. SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE TRIGGER TOOLS PARA DETECTAR EVENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS EN PACIENTES MAYORES CRÓNICOS CON MULTIMORBILIDAD. VII Congreso de Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Valladolid 2015.
2. **Toscano Guzmán MD**, Galván Banqueri M, Otero López MJ, Villalba MorenoA, Pérez Guerrero C, Santos Ramos B. *TRIGGER TOOL* UNA NUEVA HERRAMIENTA EN SEGURIDAD: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA. VII Congreso de Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Valladolid 2015.
3. **Toscano Guzmán MD**, Galván Banqueri M, Alfaro Lara ER, Sánchez Fidalgo S, Santos Ramos B, Otero López MJ. DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA DE SEÑALES ALERTANTES PARA DETECTAR EVENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS EN PACIENTES CRÓNICOS CON MULTIMORBILIDAD. VIII Congreso de Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Madrid 2016.
4. **Toscano Guzmán MD**, Galván Banqueri M, Sánchez Fidalgo S, Alfaro Lara ER, Pérez Guerrero C, Santos Ramos B. SEÑALES ALERTANTES EN PACIENTES AMBULATORIOS E INSTITUCIONALIZADOS EN RESIDENCIAS: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA. VIII Congreso de Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Madrid 2016.
5. **Toscano Guzmán MD**, Galván Banqueri M, Sánchez Fidalgo S, Alfaro Lara ER, Pérez Guerrero C, Santos Ramos B. SEÑALES ALERTANTES EN PACIENTES >65 AÑOS: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA. VIII Congreso de Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Madrid 2016.
6. **Toscano Guzmán MD**, Galván Banqueri M, Villanueva Bueno C, Alfaro Lara ER, Santos Ramos B. UTILIDAD DE LAS SEÑALES ALERTANTES DEL MÓDULO MEDICAMENTOS. Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Gijón 2016.
7. **Toscano Guzmán MD**, Font Noguera I, Garin Escriva N, Martínez Sotelo J, Sánchez Fidalgo S, Santos Rubio M, Rodríguez Carajaraville L, Saavedra Quiros V. VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE LAS SEÑALES ALERTANTES PARA LA DETECCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS EN PACIENTES CRÓNICOS CON MULTIMORBILIDAD. Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid 2017.

8. **Toscano Guzmán MD**, Galvan Banqueri M, Delgado Silveira E, Sanz Marquez S, Mauriz Montero MJ, Casajus Lagranja P, Roura Turet J, Lopez Otero MJ. GRAVEDAD Y EVITABILIDAD DE LOS EVENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS DETECTADOS MEDIANTE LAS SEÑALES ALERTANTES EN PACIENTES CRÓNICOS CON MULTIMORBILIDAD. Congreso de la Sociedad de la Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid 2017.
9. **Toscano Guzmán MD**, Galván Banqueri M, Otero López MJ, Sánchez Fidalgo S, Santos Ramos B. SELECCIÓN DE SEÑALES ALERTANTES PARA DETECTAR EVENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS DE ALTO RIESGO EN PACIENTES CRÓNICOS. IX Congreso de Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Oviedo 2017.
10. **Toscano Guzmán MD**, Galván Banqueri M, Guisado Gil AB, Garin Escriva N, Martínez Sotelo J, Otero Lopez MJ, Delgado Silveira E, Saavedra Quiros V, Calvin Lamas M, Pérez Encinas M. ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH HIGH-ALERT MEDICATIONS DETECTED BY TRIGGER METHODOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC ILLNESSES. EAHP 23rd Annual Congress in Gothenburg, Sweden 2018.
11. **Toscano Guzmán MD**, Galván Banqueri M, Villalba Moreno AM, Font Noguera I, Tuset Creus M, Otero Lopéz MJ. FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE EVENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS EN PACIENTES MAYORES CRÓNICOS CON MULTIMORBILIDAD". X Congreso de Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Zaragoza 2018.
12. **Toscano Guzmán MD**, Galván Banqueri M, Otero López MJ, Muñoz Garcia M, Fernández Villalba EM, Sanz Márquez S, Roura Touret J, Pérez Guerrero MC. DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA CON SEÑALES ALERTANTES (TRIGGER-CHRON) PARA DETECTAR EVENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS EN PACIENTES MAYORES CRÓNICOS CON MULTIMORBILIDAD. 63 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Palma de Mallorca 2018.
13. **Toscano Guzmán MD**, Galván Banqueri M, Otero López MJ, Muñoz Garcia M, Fernández Villalba EM, Sanz Márquez S, Roura Touret J, Pérez Guerrero MC. DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA CON SEÑALES ALERTANTES (TRIGGER-CHRON) PARA DETECTAR EVENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS EN PACIENTES MAYORES CRÓNICOS CON MULTIMORBILIDAD. 63 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Palma de Mallorca 2018.
14. **Toscano Guzmán MD**, Galván Banqueri M, Martínez Sotelo J, Guisado Gil AB, Casajus Lagranja P, Santos Ramos B. TRIGGER-CHRON: HERRAMIENTA DE SEÑALES ALERTANTES PARA DETECTAR EVENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS EN

- PACIENTES MAYORES CRÓNICOS CON MULTIMORBILIDAD. XI Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Mérida 2019
15. **Toscano Guzmán MD**, Galvan Banqueri M, Garin Escriva N, Mauriz Montero MJ, Saavedra Quiros V, Otero Lopez MJ. EVENTOS ADVERSOS PROVOCADOS POR MEDICAMENTOS DE ALTO RIESGO EN PACIENTES CRÓNICOS CON MULTIMORBILIDAD. XI Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Mérida 2019.
 16. Rodríguez Pérez A, Villalba Moreno AM, **Toscano Guzmán MD**, Galvan Banqueri M, Santos Ramos B, Alfaro Lara ER. LESS-PHARMA-CHRON: ELECTRONIC PLATFORM FOR THE OPTIMIZATION OF THE PHARMACOTHERAPY IN CHRONIC PATIENTS. Congreso virtual de la Sociedad Europea de Medicina Geriátrica. 8 de octubre del 2020.
 17. Alfaro Lara ER, **Toscano Guzmán MD**, Rodríguez Pérez A, Villalba Moreno A, Galvan Banqueri M, Santos Ramos B. LESS-PHARMA-CHRON: PLATAFORMA WEB PARA LA OPTIMIZACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA EN EL PACIENTE CRÓNICO. 65 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Barcelona 2020.
 18. Martín López JE, Sánchez-Fidalgo S, **Toscano Guzmán MD**, López-Hermoso C, Santos Ramos B, Alfaro Lara ER. NUEVA PLATAFORMA PARA LA OPTIMIZACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA EN EL PACIENTE CRÓNICO: CHRONIC-PHARMA (Proyecto LESS-PHARMA-CHRON). XV Congreso Andaluz de Médicos de Atención Primaria, SEMERGEN Andalucía. Córdoba 2020.

Por último, a partir del desarrollo del presente trabajo se ha elaborado una herramienta web, integrada y disponible para los usuarios en la página del Grupo de Investigación “Farmacoterapia y Cronicidad” de Sevilla:

<https://chronic-pharma.com/>

ÍNDICE GENERAL:

1. INTRODUCCIÓN.....	29
1.1. Paciente crónico con multimorbilidad.....	31
1.1.1. Caracterización	33
1.1.2. Modelos de atención	36
1.2. Seguridad en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad.....	40
1.2.1. Conceptos básicos y definiciones	40
1.2.2. Caracterización de los eventos adversos a medicamentos	44
1.2.3. Prevalencia de los eventos adversos a medicamentos (EAM)	52
1.2.4. Seguridad en pacientes mayores crónicos y con multimorbilidad	52
1.2.5. Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos	53
1.3. Metodología en la detección de los eventos adversos a medicamentos.....	55
1.3.1. Métodos en la detección de eventos adversos a medicamentos (EAM)	55
1.3.2. Metodología desarrollada por IHI, <i>Global Trigger Tool</i>	56
2. JUSTIFICACIÓN	61
3. OBJETIVOS.....	65
1.2. Objetivo principal.....	67
1.3. Objetivos específicos	67
4. METODOLOGÍA	69
4.1. MARCO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN.....	71
4.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES	71
4.2.1. Ámbito de estudio	71
4.2.2. Tipo de estudio	72
4.2.3. Período de estudio	72
4.2.4. Población de estudio	72
4.2.5. Procedimiento de trabajo.	74
4.3. VARIABLES A DETERMINAR.....	83
4.3.1. Variables demográficas	83
4.3.2. Variables clínicas	83
4.3.3. Variables relacionadas con los eventos adversos a medicamentos	84

4.3.4. Variables relacionadas con el VPP	84
4.4. CIRCUITO DE TRABAJO	84
Fase 1- Selección de los pacientes	85
Fase 2- Revisión de la historia clínica y aplicación de la herramienta	88
Fase 3- Evaluación de la gravedad y evitabilidad de los EAM	90
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	91
4.6. ASPECTOS ÉTICOS	91
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	93
5.1. Fase 1: Selección de las señales alertantes para detectar eventos adversos a medicamentos a evaluar	95
5.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	95
5.1.2. Resultados del panel de expertos	97
5.2. Fase 2: Evaluación de la utilidad de las señales alertantes seleccionadas	109
5.2.1. Caracterización de la población	109
5.2.2. Caracterización de los eventos adversos a medicamentos	111
5.2.3. Evaluación de la gravedad y evitabilidad de los eventos adversos a medicamentos	113
5.2.4. Utilidad de cada una de las señales alertantes	115
5.3. Fase 3: Elaboración de la lista de señales alertantes definitiva. TRIGGER-CHRON	119
5.4. Fase 4: Selección de las señales alertantes más eficientes para detectar eventos adversos a medicamentos incluidos en la lista MARC (medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos)	122
5.5. Limitaciones	129
5.5.1. Limitaciones en la selección de las señales alertantes	129
5.5.2. Limitaciones del estudio de campo	130
5.6. Futuras líneas de investigación	130
6. CONCLUSIONES	133
7. BIBLIOGRAFÍA	139
8. ANEXOS	155

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1. Pirámide de población en España	31
Figura 2. a. Las 20 enfermedades más incluidas en los estudios según la revisión de Prados-Torres	34
Figura 3. Modelo de Atención a Enfermedades Crónicas	38
Figura 4. Categorización de los pacientes crónicos. Pirámide de riesgo de Kaiser (adaptada por Santos Ramos <i>et al</i>)	39
Figura 5. Relación entre accidentes con medicamentos, acontecimientos adversos por medicamentos, reacciones adversas a medicamentos y errores de medicación	42
Figura 6. Modelo del queso suizo	43
Figura 7. Pirámide de Heinrich	45
Figura 8. Categorización de los errores de medicación según NCC MERP Index	46
Figura 9. Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos. Lista MARC (ISMP)	54
Figura 10. Metodología del <i>Global Trigger Tool</i>	57
Figura 11. Cronograma de trabajo	73
Figura 12. Fases para la realización del estudio	74
Figura 13. Metodología apropiada para la elaboración de un “Delphi modificado”	77
Figura 14. Portada del cuaderno de recogida de datos electrónico de los investigadores. ..	85
Figura 15. Página para obtener la secuencia de aleatorización	86
Figura 16. Cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe). Criterios de inclusión	87
Figura 17. CRDe. Descripción del EAM	89
Figura 18. Procedimiento resumido del circuito de trabajo.	90
Figura 19. Diagrama de flujo para la selección de artículos	95
Figura 20. Diagrama de flujo del proceso desarrollado para obtener el primer listado de señales alertantes	100

INDICE DE TABLAS:

Tabla 1. Glosario de términos sobre cronicidad.	32
Tabla 2. Glosario de términos en seguridad de pacientes.	41
Tabla 3. Características de una cultura de seguridad.	44
Tabla 4. Definición y clasificación de la gravedad de los errores según la OMS.....	48
Tabla 5. Criterios para clasificar los eventos (o acontecimientos) adversos a medicamentos según su evitabilidad.....	50
Tabla 6. Clasificación del tipo de error según la taxonomía de errores de medicación establecida por el Grupo Ruiz-Jarabo 2000.	51
Tabla 7. Centros en los que se realizó el estudio e investigador coordinador de cada centro.	71
Tabla 8. Estrategia de la búsqueda bibliográfica.....	75
Tabla 9. Pregunta PICO utilizada.	76
Tabla 10. Criterios de acuerdo y desacuerdo.....	78
Tabla 11. Evaluación de la gravedad de los EAM con la clasificación del NCC MERP (<i>National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention</i>)	80
Tabla 12. Cuestionario de Schumock y Thornton, adaptado por Otero <i>et al.</i>	81
Tabla 13. Taxonomía actualizada de errores de medicación establecida por el grupo Ruiz-Jarabo 2000.	82
Tabla 14. Características de los expertos que participaron en panel.	98
Tabla 15. Resumen de puntuaciones de la variable solidez de la evidencia en la primera ronda del panel de expertos.	101
Tabla 16. Resumen de puntuaciones de la variable utilidad en el paciente crónico en la primera ronda del panel de expertos.	101
Tabla 17. Resumen de puntuaciones de la factibilidad en la práctica clínica en la primera ronda del panel de expertos.	101
Tabla 18. Resumen de puntuaciones de la variable solidez de la evidencia en la segunda ronda del panel de expertos.	102
Tabla 19. Resumen de puntuaciones de la variable utilidad en el paciente crónico en la segunda ronda del panel de expertos.....	102

Tabla 20. Resumen de puntuaciones de la factibilidad en la práctica clínica en la segunda ronda del panel de expertos.	103
Tabla 21. Resultados obtenidos de cada SA en cada una de las rondas y por cada módulo.	104
Tabla 22. Características de los pacientes.....	110
Tabla 23. Patologías más prevalentes en los pacientes.....	111
Tabla 24. Características de los pacientes con EAM en el estudio comparado con el estudio de Hu Q <i>et al</i>	113
Tabla 25. Gravedad de los eventos adversos detectados en los artículos incluidos en la búsqueda bibliográfica.	114
Tabla 26. Frecuencia de errores asociados con los 119 eventos adversos a medicamentos prevenibles.....	115
Tabla 27. Prevalencia de cada una de las SA, EAM y VPP de cada SA.....	116
Tabla 28. Resultados del TRIGGER-CHRON reducido.....	121
Tabla 29. Características de los pacientes que sufrieron EA a medicamentos incluidos en la lista MARC comparado con todos los pacientes que sufrieron EAM y con toda la muestra.	123
Tabla 30. Lista de señales alertantes incluidas en el TRIGGER-CHRON que se asocian a medicamentos incluidos en la lista MARC.	124
Tabla 31. Eventos adversos detectados de medicamentos incluidos en la lista MARC, gravedad y evitabilidad.	126
Tabla 32. Prevalencia de EAM y VPP de cada señal alertante.	127

ÍNDICE DE ANEXOS:

Anexo 1. Global Trigger Tool.....	157
Anexo 2. Contrato comunicativo: Panel de expertos.....	158
Anexo 3. Resumen del proyecto	159
Anexo 4. Método de evaluación de los distintos escenarios	163
Anexo 5. Glosario de término.	167
Anexo 6. Distintas señales alertantes a evaluar.....	168
Anexo 7. Documentación entregada con la metodología de trabajo y documentos de apoyo.....	178
Anexo 8. Herramienta del Trigger Tool para dectactar EAM	192
Anexo 9. Herramienta Trigger Tool para detectar EAM en residencias de mayores.....	193
Anexo 10. Trigger Tool para detectar EAM en unidades de Salud Mental	195
Anexo 11. Selección de señales alertantes realizada por el grupo coordinador del panel .	196

ABREVIATURAS

AH: Atención Hospitalaria.

AHRQ: *Agency for Healthcare Research and Quality.*

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

ALT: Alanina aminotransferasa.

AP: Atención Primaria.

APEAS: Estudio de Eventos Adversos en Atención Primaria.

AST: Aspartato aminotransferasa.

BUN: Nitrógeno ureico plasmático.

CC.AA.: Comunidades Autónomas.

CCM: *Chronic Care Model* o Modelo de Atención a Enfermedades Crónicas.

CL: *Cochrane Library.*

Cl Cr: Aclaramiento de creatinina.

CPK: Creatinina fosfoquinasa.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination.*

CRDe: Cuaderno de recogida de datos electrónico.

EA: Eventos adversos.

EAM: Eventos adversos a medicamentos.

EM: Error de medicación.

ENEAS: Estudio Nacional sobre los Eventos Adversos ligados a la hospitalización.

EEUU: Estados Unidos.

FA: Fosfatasa alcalina.

GTT: *Global Trigger Tool.*

HA1c: Hemoglobina glicosilada.

HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío.

IHI: *Institute for Healthcare Improvement.*

IME: Índice Médico Español.

INR: Índice internacional normalizado.

IS: Instituciones Sanitarias.

ISMP: Instituto de Prácticas Seguras de Medicación.

LOPD: Ley Orgánica de Protección de Datos.

MARC: Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos.

MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

NA: No aplicable.

NCC MERP: *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention.*

NPSA: *National Patient Safety Agency.*

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OECD: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos.

PICO: Población, Intervención, Comparador y *Outcomes*.

RAM: Reacción Adversa a Medicamentos.

SA: Señales Alertantes.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

TSH: Hormona estimulante del tiroides.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

WOS: *Web of Science.*

RESUMEN

Dado el aumento de la esperanza de vida y la cronificación de las patologías cada vez son más numerosos los pacientes mayores con multimorbilidad. La atención a los mismos constituye actualmente un gran reto para los sistemas sanitarios, que están abordando su transformación hacia nuevos modelos organizativos y de gestión, para dar respuesta a las necesidades y a la elevada carga asistencial que generan estos pacientes.

La Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud, recomienda optimizar la terapia farmacológica en los pacientes con tratamientos crónicos, con especial atención a aquéllos polimedicados. El mayor consumo de medicamentos por parte de los pacientes conlleva a un mayor número de Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) y una peor calidad de vida.

Según estudios recientes los EAM son la principal causa de eventos adversos en distintas poblaciones y ámbitos de estudio. Es por ello, que la Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad recomienda para mejorar la seguridad del uso de los medicamentos, desarrollar y disponer de herramientas que permitan identificar y seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir eventos adversos prevenibles a los medicamentos, siendo los pacientes mayores, dado la multimorbilidad y la polimedicación, especialmente vulnerables a sufrirlos.

Por todo ello, el objetivo de este trabajo es desarrollar un listado de señales alertantes adecuadas y eficaces, para detectar eventos adversos a medicamentos (EAM) en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad.

Se trata de un estudio multicéntrico, en el que han participado 12 hospitales nacionales y se ha desarrollado en las unidades de Farmacia, Geriátrica y Medicina Interna. Los pacientes incluidos en el estudio fueron mayores de 65 años, con ingresos superiores a 48 horas y con más de una patología.

El presente trabajo se ha desarrollado en cuatro fases, que se detallan a continuación.

En la primera, se realizó una búsqueda bibliográfica y un panel de expertos según la metodología Delphi modificada. El objetivo de la búsqueda bibliográfica fue obtener el mayor número de señales alertantes (SA) posibles, obteniéndose una gran variedad de SA, algunas constituyendo herramientas específicas para poblaciones concretas. Esta revisión de la literatura puso de manifiesto que no existía ninguna herramienta desarrollada específicamente para la población objetivo de estudio. A continuación, se llevó a cabo la evaluación de las SA detectadas en la búsqueda bibliográfica por los expertos. Éstos podían

ser expertos en el área de la cronicidad o/y en seguridad del paciente. A los expertos seleccionados se les pidió considerar la utilidad de las señales alertantes para detectar EAM en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad en base a los siguientes aspectos: solidez de la evidencia en el uso de SA en estos pacientes, utilidad de la SA para detectar EAM y factibilidad de su aplicación en la práctica clínica. Los expertos consideraron la mayoría de SA adecuadas para la población de estudio, siendo el criterio de solidez de la evidencia el considerado menos adecuado.

El objetivo de la segunda fase fue evaluar la utilidad de las SA seleccionadas por los expertos, para identificar cuáles eran útiles para detectar EAM en la práctica clínica. Además, se describieron los EAM detectados y se evaluó su gravedad y evitabilidad de cada EAM. Se puso de manifiesto que la mayoría de los pacientes mayores crónicos y con multimorbilidad que ingresan en estas unidades son octogenarios, polimedicados y con un alto grado de multimorbilidad. Así mismo, se encontró que la capacidad predictiva de cada una de las SA varió mucho entre unas y otras, considerándose en su mayoría útiles en la detección de EAM. Cerca del 50% de las SA demostraron ser útiles en la práctica clínica tras estas dos primeras fases del proyecto.

Los EAM encontrados en estos pacientes fueron en su mayoría de carácter leve y mayoritariamente evitables. Siendo los errores de prescripción y monitorización los más frecuentes entre los eventos adversos evitables.

En la tercera fase se elaboró el listado definitivo de SA basándose en el valor predictivo positivo (VPP) de cada una de las SA. Se constituyó el TRIGGER-CHRON seleccionando todas aquellas SA tenían un VPP mayor o igual a cinco.

Por último, en la cuarta fase se comprobó que el TRIGGER-CHRON era útil en la detección de EAM a medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos (MARC), siendo la mayoría de los EAM provocados por al menos un medicamento incluido en la lista MARC.

En conclusión, se ha desarrollado la herramienta TRIGGER-CHRON, constituida por 32 señales alertantes que ha demostrado su utilidad detectando un evento adverso a medicamentos en casi un cuarto de los pacientes mayores crónicos con multimorbilidad.

1.

INTRODUCCIÓN



UTILIDAD DE LOS TRIGGER TOOL
PARA DETECTAR EVENTOS
ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN
PACIENTES MAYORES CRÓNICOS
CON MULTIMORBILIDAD

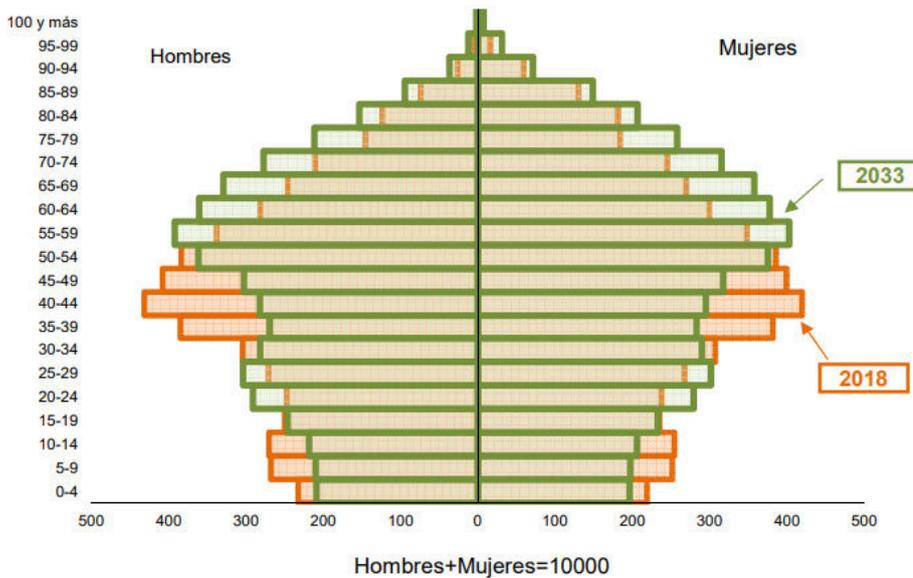


1.1. PACIENTE CRÓNICO CON MULTIMORBILIDAD

Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) las enfermedades crónicas constituyeron la causa de más del 60% de las muertes en el mundo y llegaron a motivar el 80% de las consultas de atención primaria, el 60% de los ingresos hospitalarios y el 70% del gasto sanitario ¹. Esta problemática se une al creciente envejecimiento de la población en los países desarrollados. Concretamente en España, el porcentaje de población de 65 años o más, se situaba en 2018 en el 19,2% de la población y se prevé que pasará a ser del 25,2% en 2033, como se muestra en la **Figura 1**.

Figura 1. Pirámide de población en España²

Pirámides de población de España (años 2018 y 2033)



Esto no es solo un problema en España sino que existen datos internacionales de 2015, en los que aproximadamente 5% de la población de los países de la OECDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos) tienen 80 años o más y se espera que ese porcentaje se doble ^{2,3}. Por otra parte, la OMS estima que las enfermedades crónicas aumenten convirtiéndose en la principal causa de discapacidad y que hacia el 2030 se doblará la incidencia de enfermedades crónicas en mayores de 65 años ^{1,4}. Precisamente estos pacientes con condiciones de salud y limitaciones en la actividad de carácter crónico, son los que encuentran más dificultades para acceder y circular a través del sistema, ya que no existe un adecuado ajuste entre sus necesidades y la atención que reciben, resultando

especialmente inapropiada la organización de la asistencia sanitaria para el grupo de pacientes que presentan multimorbilidad o se encuentran en situación de especial complejidad^{5,6}. La asistencia a los pacientes crónicos, y más aún con multimorbilidad, deberá desarrollarse de forma longitudinal, integrada y coordinada entre los distintos niveles asistenciales, siendo necesarios el trabajo interdisciplinar y la continuidad asistencial⁷.

El perfil de los pacientes ingresados en los hospitales ha cambiado y su identificación y clasificación en las diferentes categorías de enfermos crónicos es un criterio de calidad irrenunciable, por motivos clínicos y económicos⁸. Así aparece el concepto de “paciente crónico frágil”, concepto sobre el que aún existe controversia en su definición entre distintos profesionales de la salud⁹. En la **Tabla 1** se recogen los distintos términos utilizados actualmente para definir las diversas situaciones de los pacientes.

Tabla 1. Glosario de términos sobre cronicidad

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Enfermedades crónicas	Se entiende aquellos problemas de salud que requieren tratamiento continuado durante años, como son: diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer y enfermedades mentales, incluyendo demencia y depresión ¹⁰ .
Polimedicado	Paciente que toma cinco o más fármacos ¹⁰ .
Comorbilidad	Se suele entender como la presencia de patologías secundarias o asociadas a una enfermedad o diagnóstico principal (p. ej. una persona con diabetes que está afectada de retinopatía y neuropatía) ¹⁰ .
Multimorbilidad	Concurrencia de varias enfermedades o condiciones de salud en una persona sin dominancia o relación entre ellas ¹¹ .
Fragilidad	Es un concepto fisiopatológico y clínico que intenta explicar la diferencia entre envejecimiento satisfactorio y patológico, definiéndose como un declinar generalizado de múltiples sistemas (principalmente osteomuscular, cardiovascular, metabólico e inmunológico) cuya repercusión final lleva a un agotamiento en la reserva funcional del individuo y a una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de múltiples resultados adversos, como discapacidad, dependencia, hospitalización institucionalización y muerte ¹⁰ .
Discapacidad	Se define como la incapacidad para realizar actividades esenciales de una vida independiente, es decir, se trata de un término utilizado para referirse a los déficit en la actividad de un individuo y las restricciones para su participación en el entorno real en el que vive ¹⁰ .
Paciente crónico complejo	Se entiende por aquel que presenta mayor complejidad en su manejo al presentar necesidades cambiantes que obligan a revalorizaciones continuas y hacen necesaria la utilización

	ordenada de diversos niveles asistenciales y en algunos casos servicios sanitarios y sociales ⁵ .
--	--

1.1.1. Caracterización

La mayoría de los pacientes crónicos con multimorbilidad presentan edad avanzada, ya que la prevalencia de la pluripatología aumenta con la edad. Según una revisión sistemática la multimorbilidad es más frecuente en pacientes mayores, en mujeres y en clases sociales desfavorecidas ¹². Así, en España se estima que la población entre 65 y 74 años tiene una media de 2,8 enfermedades crónicas, mientras que la población mayor de 75 años es de 3,3 ⁵. De hecho, las personas con múltiples enfermedades crónicas representan más del 50% de la población con enfermedades crónicas ¹³. En el estudio realizado por Hernández *et al* se observa cómo se van reduciendo a lo largo de los años los pacientes sin enfermedades crónicas, pasando del 80% en 2005 al 63% en 2015, poniendo de manifiesto que estas enfermedades crónicas cada vez son más frecuentes en la población ¹⁴. En España en la última encuesta realizada por el instituto nacional de estadística refleja que 82% de la población de entre 65 y 75 años tiene al menos una enfermedad crónica y esta aumenta hasta el 91% en las personas mayores de 75 años ¹⁵.

Esta situación también se manifiesta a nivel internacional. Por ejemplo, en EEUU, en el año 2006, se estimaba que los pacientes con más de dos enfermedades crónicas constituían un 27,6% de la población, porcentaje que se incrementaba hasta el 73,1% en los mayores de 65 años ¹⁶.

Algunos estudios han tratado de caracterizar a los pacientes crónicos, por ejemplo, en la revisión sistemática realizada por Prados *et al*¹⁷ en la que se incluyen 14 artículos de pacientes con multimorbilidad en diferentes ámbitos sanitarios, se detalla una tabla que describe las patologías que utilizan los diferentes estudios para caracterizar a los pacientes con multimorbilidad (**Figura 2**). En esta misma revisión Prados *et al* hacen una recomendación para caracterizar a estos pacientes, realizando una definición por las patologías con códigos CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades) y no como encontramos en otros estudios que definen las patologías agrupándolas en términos, como enfermedades mentales, enfermedades cardíacas, etc. Estas agrupaciones de patologías hacen más compleja la caracterización de los pacientes con multimorbilidad.

Figura 2. a. Las 20 enfermedades más incluidas en los estudios según la revisión de Prados-Torres¹⁷

Study, years	COPD	Diabetes	Hypertension	Malignancy	Stroke	Dementia	Depression	Joint disease	Anxiety	Congestive heart failure
Cornell et al., 2007	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Freund et al., 2012	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Garcia- Olmos et al., 2012	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Goldstein et al., 2008	X		X							b
Holden et al., 2011	X	X	X	X				X		b
John et al., 2003		X	X		X		X	X		b
Kirchberger et al., 2012	X	X	X	X	X	X	X	X	X	b
Marengoni et al., 2009	X	X	X	X	X	X	X			X
Marengoni et al., 2010	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Newcomer et al., 2011	X	X		X	X	X	X		X	X
Prados-Torres et al., 2012	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Schäfer et al., 2010	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Van de Bussche et al., 2011	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Wong et al., 2011	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Figura 2 b. Las 20 enfermedades más incluidas en los estudios según la revisión de Prados-Torres¹⁷

Study, years	Asthma	Cardiac arrhythmia	Thyroid disease	Anemia	Hearing problems	Dyslipidemia	Obesity	Prostatic hypertrophy	Osteoporosis
Cornell et al., 2007	X	X	X	X		X	X	X	
Freund et al., 2012	X	X	X	X	X				X
Garcia- Olmos et al., 2012	X	X	X		X	X	X	X	X
Goldstein et al., 2008		b							
Holden et al., 2011	X	b				X	X		X
John et al., 2003		b			X				
Kirchberger et al., 2012	X	b							
Marengoni et al., 2009		X	X	X	X				
Marengoni et al., 2010		X	X	X		X		X	
Newcomer et al., 2011							X		
Prados-Torres et al., 2012	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Schäfer et al., 2010	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Van de Bussche et al., 2011	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Wong et al., 2011	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Los avances en los tratamientos farmacológicos han conseguido aumentar la esperanza de vida debido a la cronificación de las enfermedades, que implica un aumento de la multimorbilidad y la polimedicación en los pacientes de edad avanzada ^{18,19}. El estudio de Midao *et al*²⁰ refleja como la polimedicación aumenta según la edad, para ello agrupa a los pacientes mayores en tres tramos de edad. El primer tramo con una polimedicación del 25,3% son los pacientes con edades comprendidas entre el 65 a 74 años, del 36,4% en pacientes de 75 a 84 años y del 46,5% en mayores de 85 años.

Aunque la polimedicación se ha definido en la **Tabla 1** de la introducción, el término es controvertido. Según la revisión narrativa de Pazan *et al*²¹ en la que se incluyen las definiciones de polimedicación publicadas desde 2015 al 2020, nos encontramos que dicho termino se puede definir por el número de medicamentos, por el tiempo en los que se toman dichos medicamentos o incluso por si esos medicamentos son apropiados para la situación clínica del paciente. Recientemente, se ha publicado un estudio epidemiológico sobre la polimedicación en España, en el cual desde 2005 a 2015 se han multiplicado por diez los pacientes con más de diez medicamentos y este aumento se da principalmente en pacientes mayores ¹⁵. Un estudio a nivel europeo en el que también incluyen a Israel, marca que la prevalencia de polimedicación en estos países se encuentra entre el 26,3 al 39,9% ²⁰.

Diversos estudios muestran que los pacientes polimedcados tienen mayores tasas de mortalidad, deterioro funcional, deterioro cognitivo, recurrencia hospitalaria, frecuentación a las consultas médicas así como, de visitas a urgencias. ²²⁻²⁴. Además, la cronicidad y la polimedicación, se ha relacionado con una peor puntuación en los cuestionarios de calidad de vida ²⁵.

En el Reino Unido se estima que el 5% de los pacientes crónicos complejos, generan el 42% de las estancias hospitalarias ²⁶ y en EEUU, se estima que un 66% del gasto sanitario se concentra en el 27% de la población con multimorbilidad ²⁷. Estos resultados, no solo se presentan en los pacientes con multimorbilidad si no también en los polimedcados, en los que, además, está aumentado el riesgo de acudir a consultas médicas, ingresos hospitalarios y por tanto el sobrecoste sanitario ²⁸. De ahí que la gestión eficiente de estos pacientes sea un componente fundamental para lograr la sostenibilidad del sistema sanitario.

1.1.2. Modelos de atención

La atención a los pacientes con enfermedades crónicas constituye actualmente un gran reto para los sistemas sanitarios, que están abordando su transformación hacia nuevos

modelos organizativos y de gestión, para dar respuesta de forma integral y eficiente a las necesidades y a la elevada carga asistencial que generan estos pacientes, sin comprometer su sostenibilidad ^{4,29,30}.

El patrón de enfermedades está cambiando, pero los sistemas de atención a la salud no están evolucionando al mismo ritmo y las instituciones sanitarias de dichos países reconocen no estar preparadas para proporcionar una asistencia adecuada ³¹. Los motivos de esta falta de preparación son numerosos:

- El modelo de asistencia actual está orientado al tratamiento de procesos agudos y al tratamiento aislado de las enfermedades ^{7,32}. Es necesaria una transformación desde una perspectiva centrada en una única enfermedad crónica a una perspectiva centrada en la coexistencia de varias enfermedades ³³.

- Se dispone de un conocimiento limitado de la eficacia y seguridad de los tratamientos en estos pacientes. Los pacientes crónicos con multimorbilidad no se incluyen en los ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, precisamente debido a su multimorbilidad ³⁴. Como consecuencia de este vacío de conocimiento, las guías de práctica clínica están orientadas por patologías aisladas y raramente incluyen recomendaciones terapéuticas específicas o modificaciones de la norma general para estos pacientes ³⁵. En la práctica clínica es necesario extrapolar los resultados de los ensayos clínicos en pacientes con una sola enfermedad. A veces, por ejemplo, no se tiene en cuenta que muchos tratamientos preventivos en pacientes mayores simplemente cambian la causa de la muerte, pero no la fecha ³⁶. En EEUU la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) está fomentando en estos últimos años la investigación en multimorbilidad, con el fin de disponer de datos que permitan elaborar protocolos basados en la evidencia científica.

- El actual modelo de asistencia presenta una falta de integración y coordinación, ya que estos pacientes son atendidos en distintos niveles del sistema, en distintos centros y por múltiples profesionales no conectados entre sí. Sería preciso lograr un modelo de atención integral y coordinada que asegurara una correcta continuidad asistencial ³⁷.

- En el Sistema Sanitario actual no existe una orientación a la participación activa del paciente en su cuidado, elemento esencial de los nuevos modelos. Muchas veces, debido al deterioro funcional o cognitivo del paciente, el peso del tratamiento recae en los cuidadores, quienes serán en este caso los sujetos de la participación activa ³⁸.

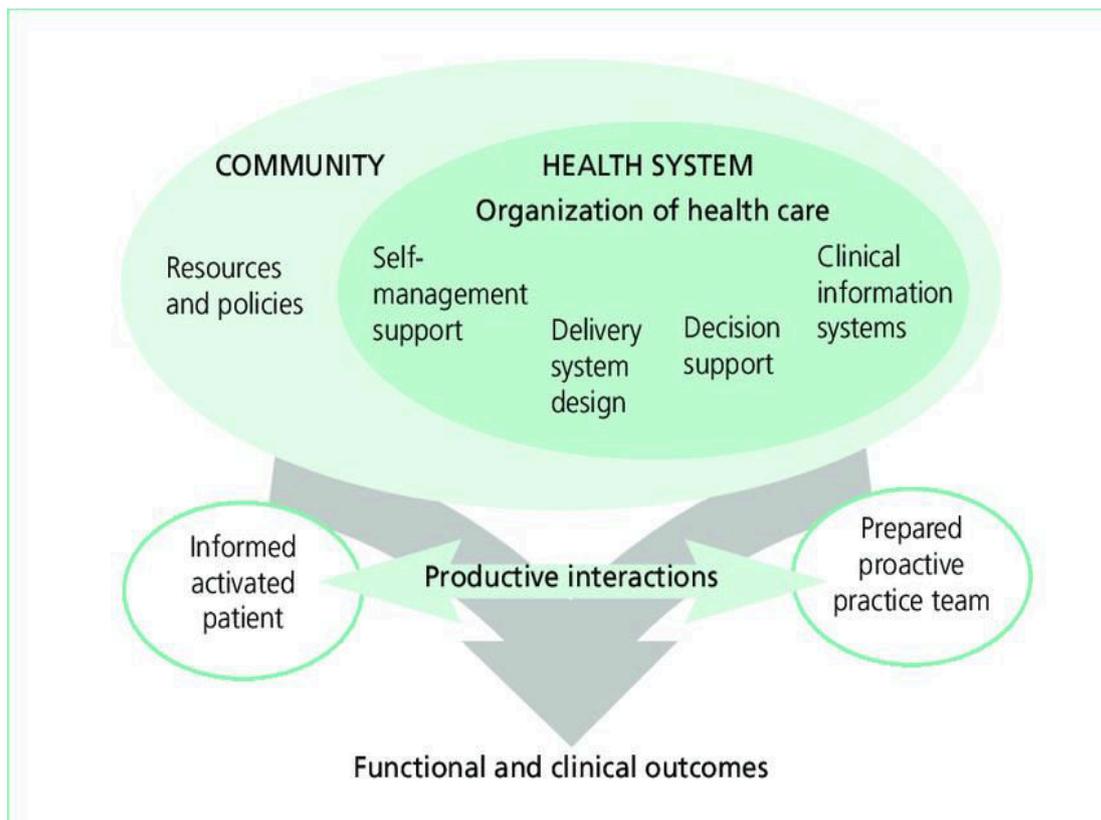
Durante los últimos años han surgido en varios países distintos abordajes frente al problema de la "cronicidad". El enfoque más destacado es el Modelo de Atención a Enfermedades

Crónicas o *Chronic Care Model (CCM)* iniciado en EEUU hace más de 20 años, y del que, a día de hoy, existen evidencias de mejora de resultados en salud ³⁹.

Este modelo plantea que la gestión de las enfermedades crónicas es el resultado de las interacciones de tres elementos: 1) la comunidad, con sus políticas y sus recursos públicos y privados; 2) el sistema sanitario, con sus organizaciones proveedoras y sistemas de aseguramiento; y 3) el paciente y la interacción con el mismo en la práctica clínica.

El modelo se basa en el desarrollo de seis componentes que se consideran esenciales para proporcionar una atención óptima a los pacientes crónicos: la organización de la atención sanitaria, la participación comunitaria, el apoyo del autocuidado, el diseño de la provisión de servicios, el apoyo en la toma de decisiones y el desarrollo de sistemas de información clínica ^{40,41} (Figura 3).

Figura 3. Modelo de Atención a Enfermedades Crónicas ⁴¹



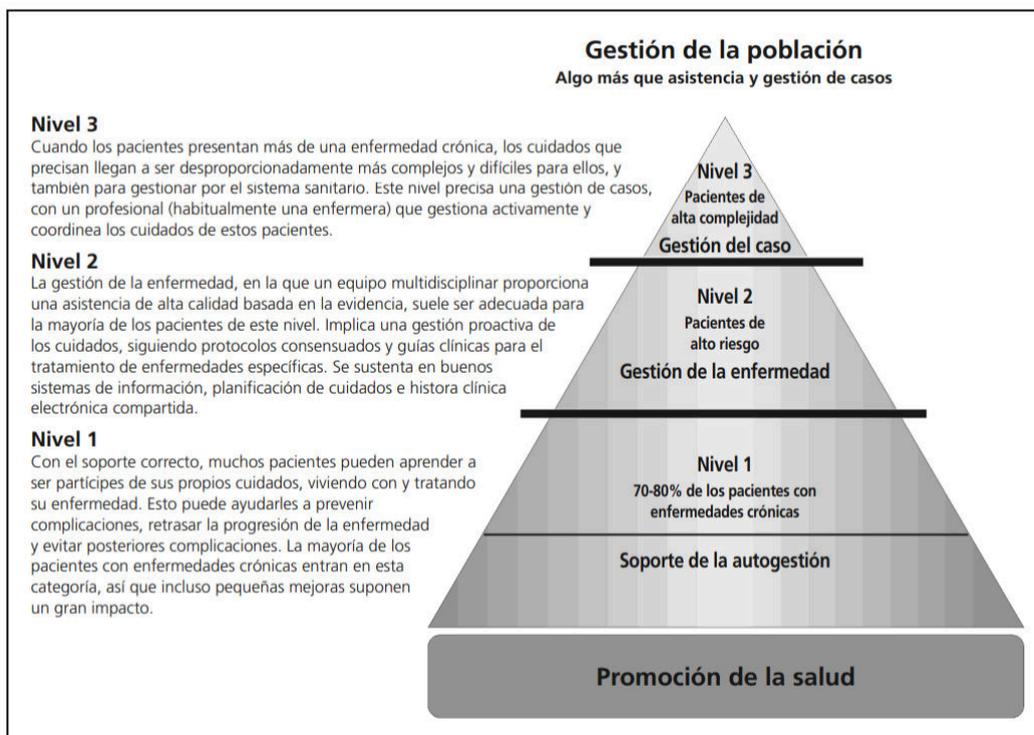
El propósito último de este modelo es conseguir un entorno propicio para que se produzcan interacciones productivas entre un paciente informado y proactivo y un equipo de profesionales proactivos, con las capacidades y habilidades necesarias.

Otros tipos de modelos utilizados son los poblacionales que no se centran en los pacientes en concreto sino en la población en su conjunto y sus necesidades, el más destacado es el

modelo de buenas prácticas en gestión sanitaria del Kaiser Permanente, que se caracteriza por un enfoque de mejora de salud poblacional, una atención integrada y la utilización de herramientas innovadoras vinculadas a la gestión de enfermedades ⁴². Este modelo introdujo un sistema muy difundido para estratificar o clasificar a los pacientes crónicos, conocido como *Pirámide de Kaiser*, que identifica tres niveles de intervención según el grado de complejidad del paciente, con la finalidad de adecuar la intensidad de cuidados a las necesidades reales de cada nivel. En la base de la pirámide se sitúan los miembros sanos de la población para los que son prioritarias las intervenciones de prevención y promoción de la salud, que tratan de controlar los factores de riesgo que pueden llevar a los individuos a la enfermedad crónica. En el primer nivel, donde se sitúan la mayoría de los pacientes crónicos, el interés se orienta al fomento del autocuidado, la administración apropiada de medicamentos y la educación en aspectos sanitarios. En el segundo nivel, se sitúan aquellos pacientes crónicos con un protagonismo de una enfermedad de un órgano específico, que pueden beneficiarse de un programa de gestión de la enfermedad. Por último, en el tercer nivel, están los pacientes identificados como muy complejos que precisan una gestión integral del caso en su conjunto y que requieren una estructura organizativa específica que les proporcione un servicio altamente personalizado, se representa en la **Figura 4**.

Figura 4. Categorización de los pacientes crónicos. Pirámide de riesgo de Kaiser⁴³

(adaptada por Santos Ramos *et al*)



España no es ajena a estos cambios organizativos y en los últimos años el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), las Comunidades Autónomas (CC.AA.) así como las Sociedades Científicas están desarrollando estrategias y programas para mejorar la estratificación de los pacientes, así como la adecuación de los servicios a la atención de los pacientes con enfermedades crónicas ⁴⁴⁻⁴⁶. La Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud, aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) el 27 de junio de 2012, se elaboró para conformar un marco general de cohesión que oriente, en torno a unos objetivos comunes, los cambios a desarrollar por las CC.AA. para abordar la atención a la cronicidad y optimizar los recursos disponibles ⁵. Entre los objetivos que contempla dicha estrategia cabe citar el objetivo 11, sobre la necesidad de identificar los subgrupos de población con diferentes niveles de necesidad y riesgo, para facilitar la provisión de intervenciones adecuadas, y el objetivo 12 centrado en garantizar intervenciones sanitarias efectivas, seguras, eficientes, sostenibles y proporcionadas, basadas en la mejor evidencia científica disponible. Cabe destacar también que el objetivo 13 se dirige a optimizar la terapia farmacológica en los pacientes con tratamientos crónicos, con especial atención a los pacientes polimedicados, dado el elevado uso de medicamentos en los pacientes crónicos y la necesidad de mejorar la eficacia y la seguridad de sus tratamientos ⁴⁷. De acuerdo con los objetivos anteriores, resultaría conveniente priorizar las intervenciones con mayor impacto en la atención de los pacientes crónicos, para optimizar los recursos. En términos de mejora de la seguridad del uso de los medicamentos, implicaría disponer de herramientas que permitieran identificar y seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir eventos adversos prevenibles por la medicación, para aplicar de forma proactiva prácticas seguras de eficacia probada.

1.2. SEGURIDAD EN PACIENTES MAYORES CRÓNICOS CON MULTIMORBILIDAD

1.2.1. Conceptos básicos y definiciones

La atención sanitaria no debería causar daños a nadie. Sin embargo, cada año millones de pacientes en todo el mundo sufren daños debido a una atención sanitaria poco segura. La OMS estima que, a escala mundial, cada año, decenas de millones de pacientes sufren lesiones discapacitantes o mueren como consecuencia de prácticas médicas o atención insegura ⁴⁸. En 1999 el Instituto de Medicina de los Estados Unidos publicó el informe *“To err is human. Building a Safer Health System”* ⁴⁹ que puso de manifiesto que existían más muertes por errores en la atención sanitaria que por accidentes de tráfico, lo que levantó un gran debate público que permitió el desarrollo de la cultura de seguridad en

los pacientes. Desde entonces se han desarrollado muchas estrategias para la mejora en la atención sanitaria.

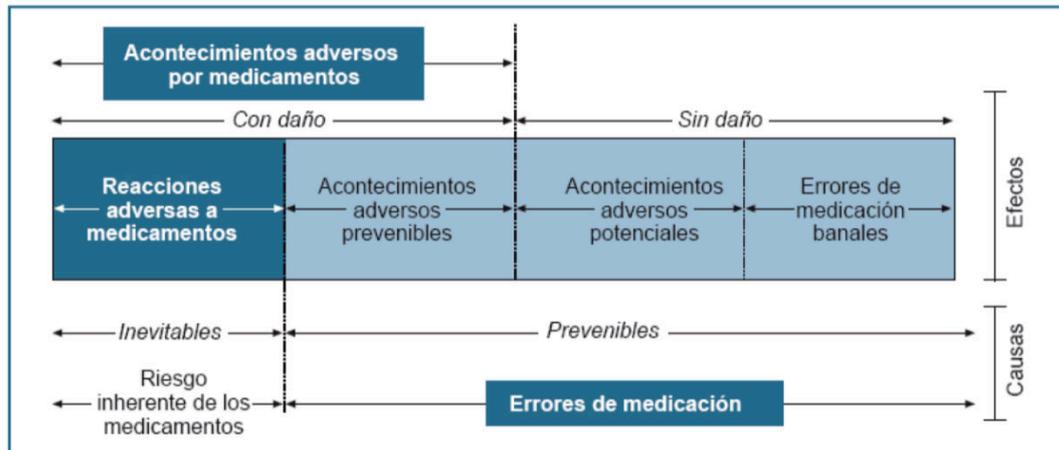
Antes de abordar la seguridad del paciente, se muestra a continuación un glosario de términos en la **Tabla 2**, así como la relación entre ellos (**Figura 5**).

Tabla 2. Glosario de términos en seguridad de pacientes

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Incidente a medicamentos	Engloba a todos los problemas o sucesos, inesperados o no deseados, que se producen por error o no, durante los procesos de utilización de los medicamentos y que pueden causar o no daños al paciente ⁵⁰ .
Evento (o acontecimiento) adverso a medicamentos (EAM o AAM)	Es un incidente (evitable o no) que produce daño al paciente derivado del uso o de la falta de uso de un medicamento ⁵¹ .
Eventos adversos potenciales (o <i>near misses</i>)	Son errores de medicación que podrían haber causado un daño (es decir, un evento adverso), pero que no lo llegaron a causar, bien por suerte o bien porque fueron interceptados antes de que llegaran al paciente ⁵¹ .
Error de medicación (EM)	Es cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con las prácticas profesionales, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, e incluyen los fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización de los medicamentos ⁵² .
Daño	Es cualquier lesión física no deseada que se deriva de los planes o medidas adoptados durante la provisión de la atención sanitaria o que se asocia a ellos, y que requiere seguimiento, tratamiento u hospitalización, o incluso resulta en la muerte del paciente ⁵³ .
Reacción adversa a medicamentos (RAM)	Es un acontecimiento adverso por medicamento que ocasiona efectos nocivos en el paciente, y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, el diagnóstico, o el tratamiento de enfermedades, o bien para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. Carácter: Inevitable o no prevenible ⁵⁴ .

Figura 5. Relación entre accidentes con medicamentos, acontecimientos adversos a medicamentos, reacciones adversas a medicamentos y errores de medicación

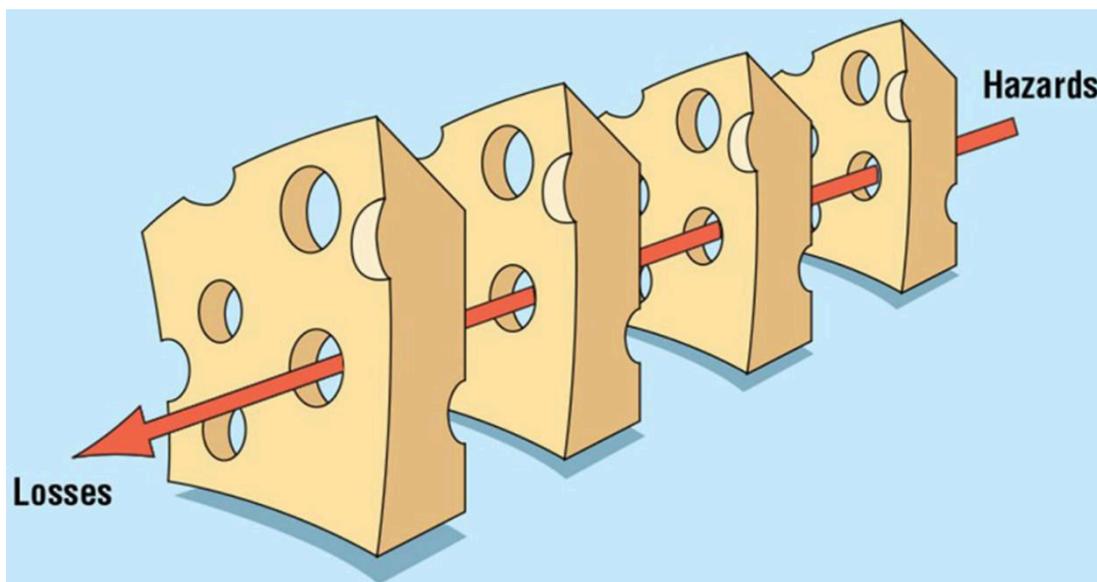
Fuente: Adaptada de Otero MJ *et al.*, Farm Hosp 2000; 24:258–66 ⁵⁵



Para poder mejorar la seguridad de los pacientes en los sistemas sanitarios, una estrategia fundamental se centra en reconocer que los incidentes se producen porque existen fallos en el sistema y no por incompetencia o errores de los individuos como ha sido el enfoque tradicionalmente utilizado en la práctica clínica ⁵⁶. El enfoque centrado en el sistema trata de mejorar la seguridad modificando los procesos, los procedimientos y el entorno de los sistemas en que trabajan los profesionales, y no sólo la formación o competencia de los profesionales.

Este enfoque se basa en el modelo del “queso suizo” propuesto por Reason para describir las causas de la producción de accidentes, el cual postula que en los sistemas complejos los incidentes resultan casi siempre de la concatenación de múltiples fallos y errores ⁵⁶. Según este modelo, la asistencia sanitaria es un sistema complejo, con múltiples etapas, pero también con múltiples barreras de defensa. Los errores solamente alcanzan y pueden causar daño al paciente cuando todas las defensas fallan simultánea o secuencialmente, y el error penetra a través de todos los “agujeros” de las barreras de defensa en el sistema, como se representa en la **Figura 6**.

Figura 6. Modelo del queso suizo



Estos “agujeros” son por una parte fallos latentes que subyacen en el sistema, relacionados con la organización, procedimientos de trabajo, medios técnicos, condiciones laborales, etc., y que favorecen que ocurran los errores humanos o bien no son capaces de corregirlos. Por otra parte, están los errores activos o humanos de los profesionales que trabajan en estos sistemas. Cuando se presenta alguna circunstancia que propicia el que se produzcan errores humanos, como situaciones de urgencias, cansancio, etc., y estos se alinean con los fallos latentes, es cuando sucede el incidente. En consecuencia, castigar o eliminar al individuo “culpable” no va a modificar los defectos latentes del sistema y es probable que el mismo incidente vuelva a suceder otra vez. Por ello, desde esta perspectiva, se suele decir que cuando se produce un error no se debe tratar de buscar quién intervino en el mismo, sino que lo que interesa es analizarlo para identificar cómo y por qué se ha producido.

La denominada “cultura de seguridad” es otra de las estrategias para poder disminuir los incidentes que les ocurren a los pacientes. Una cultura de seguridad es esencialmente una cultura en la que la organización, los procesos y los procedimientos de trabajo están enfocados a mejorar la seguridad, y donde todos los profesionales están concienciados de manera constante y activa del riesgo de que se produzcan errores, de que tienen un papel y contribuyen a la seguridad del paciente en la institución. También es una cultura abierta, donde los profesionales son conscientes de que pueden y deben comunicar los errores, de que se aprende de los errores que ocurren y de que se ponen medidas para evitar que los errores se repitan (cultura de aprendizaje)⁵⁷. En la **Tabla 3** se recogen las características que debe reunir una cultura de seguridad en los hospitales según Kizer⁵⁸.

Tabla 3. Características de una cultura de seguridad ⁵⁸

CARACTERÍSTICAS DE UNA CULTURA DE SEGURIDAD
Los profesionales reconocen la existencia de riesgo y asumen constantemente su responsabilidad para tratar de reducirlo.
Los errores se consideran como oportunidades de mejora y su comunicación se valora positivamente.
Existe un ambiente no punitivo en el que los profesionales no tienen miedo a notificar los errores.
Se mantiene una comunicación franca y abierta que además garantiza la confidencialidad de la información.
Se dispone de mecanismos específicos para notificar y aprender de los errores.
Se encuentran establecidos mecanismos para comunicar a los pacientes e indemnizar por los daños que se pueden producir.
Hay un compromiso de la dirección y se dispone de medios e infraestructura para llevar a cabo y actualizar los programas de mejora de la seguridad.

Estas estrategias buscan detectar los eventos adversos a medicamentos para conocerlos y poder así prevenirlos, consiguiendo instituciones más seguras para los pacientes.

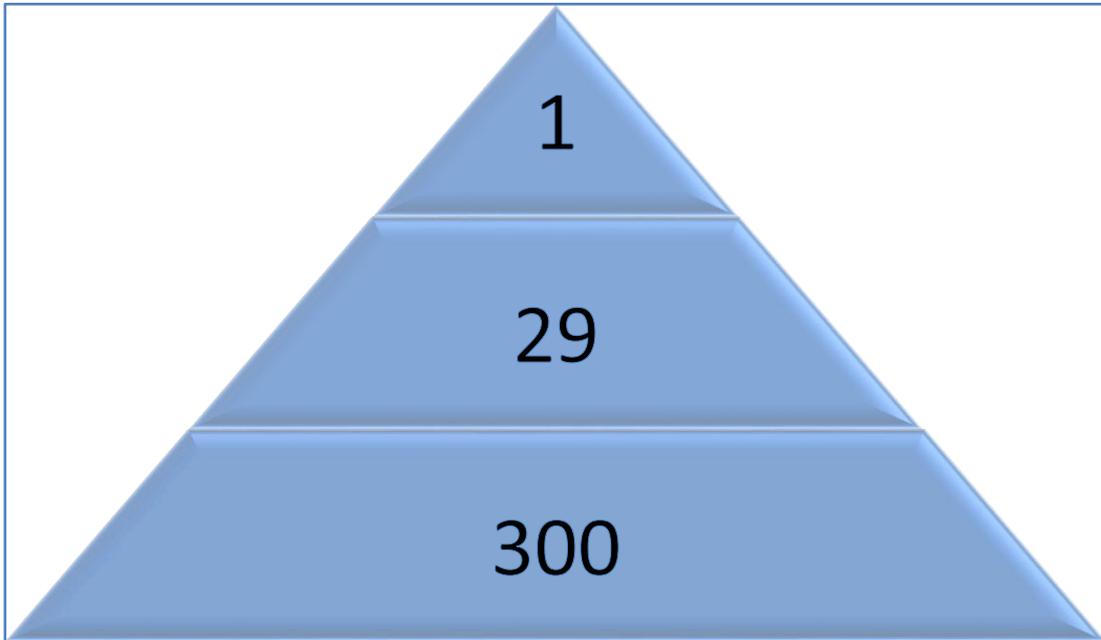
1.2.2. Caracterización de los eventos adversos a medicamentos

En la caracterización de los EAM hay dos aspectos fundamentales a evaluar, la gravedad y la evitabilidad, en el supuesto de que el EAM sea prevenible o evitable puede también clasificarse el tipo o tipos de errores acontecidos. Estos dos aspectos serán fundamentales para marcar la priorización de las actuaciones en los sistemas sanitarios.

La gravedad de los eventos adversos según los estudios realizados por Heinrich ⁵⁹, pionero de la salud ocupacional y de la seguridad, sugerían una razón aproximada de un evento adverso grave por cada 30 eventos adversos leves y por cada 300 incidentes sin daño “near misses” (**Figura 7**). Más recientemente en el estudio de Reason ⁶⁰ se ha sugerido una jerarquía en la que la distribución evento adverso grave, evento adverso leve e incidente era 1-10-600. Estos trabajos han llevado a definir el modelo de “iceberg” que establece la razón entre eventos adversos (graves y leves) e incidentes. En ambos estudios independientemente de

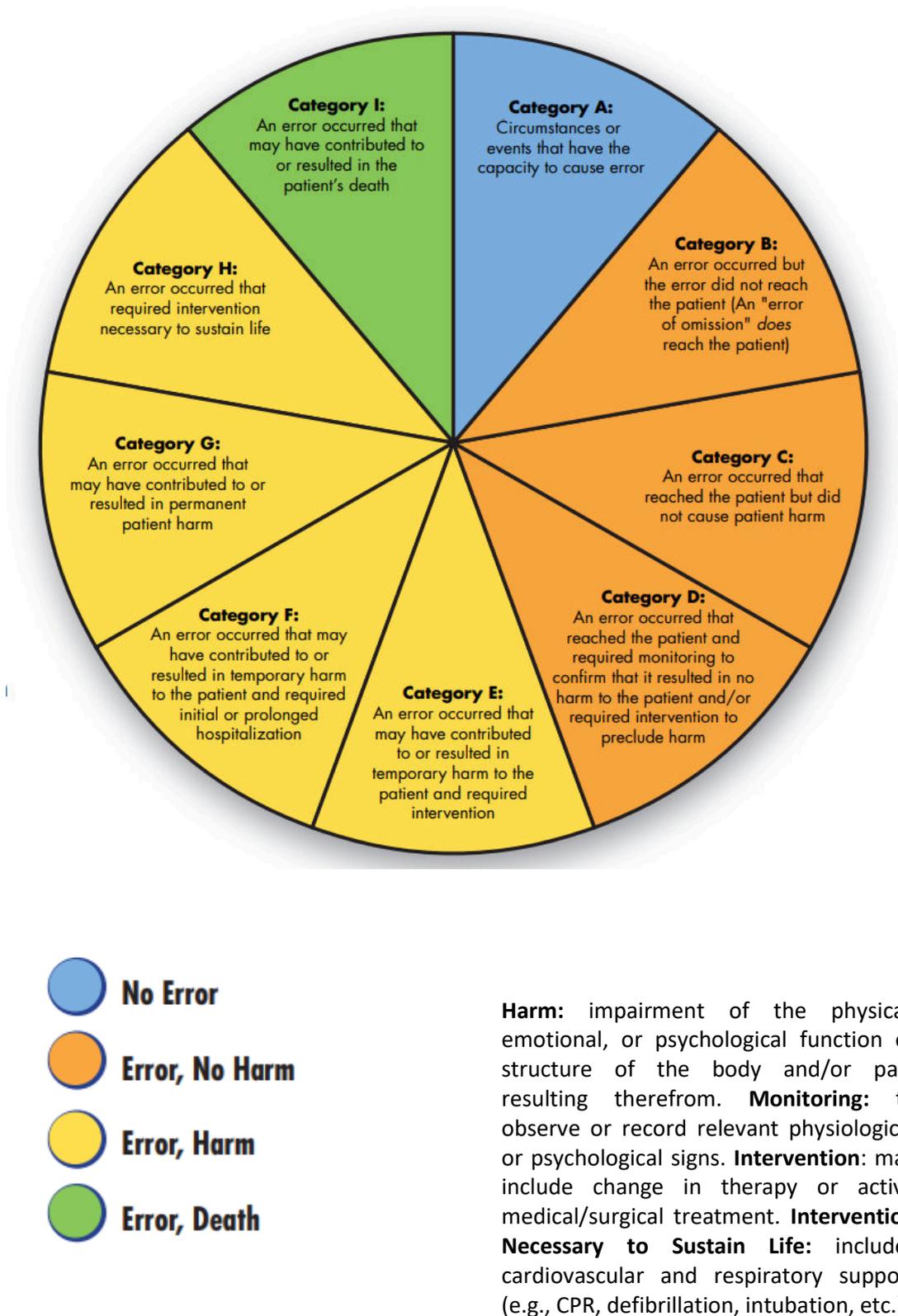
la proporción, lo que se pone de manifiesto es que la frecuencia de errores leves es mucho mayor que los errores graves.

Figura 7. Pirámide de Heinrich⁵⁹



Para la categorización de la gravedad de los EAM, en la literatura nos encontramos diferentes maneras de clasificarlos, la más extendida y que más se reproduce en los diferentes estudios, fue la adoptada en 1996 por el *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) y desarrollada por Hartwig *et al*⁶¹. En ella, existen nueve categorías de gravedad diferentes, comprendidas desde la letra A hasta la I, en función de factores tales como si el error alcanzó al paciente, si le produjo daño y, en caso afirmativo, en qué grado. Estas nueve categorías se agruparon en cuatro niveles o grados principales de gravedad: error potencial o no error, error sin daño, error con daño y error mortal, se detallan en la **Figura 8**.

Figura 8. Categorización de los errores de medicación según NCC MERP Index ⁶²



Como se observa en la **Figura 8**, en la categoría A se incluyen las circunstancias o incidentes con capacidad de causar error, define los errores potenciales o no errores. Pertenecen a esta categoría, por ejemplo, los etiquetados y envasados que pueden inducir a error. En la categoría B, el error se produjo, pero no alcanzó al paciente, siendo, por lo tanto, un error sin daño. Ejemplos de esta categoría serían el almacenamiento incorrecto de medicamentos o los errores producidos en cualquiera de los procesos de la cadena terapéutica que son detectados antes de que el medicamento sea administrado al paciente. En las categorías C y D, el error alcanzó al paciente, pero no le causó daño. Por último, las categorías E, F, G y H representan los errores con daño para el paciente, aumentando el grado de severidad a lo largo de la clasificación, hasta llegar a la categoría I, en la que se incluyen los errores que contribuyen o causan la muerte del paciente ⁶³.

Otra clasificación de la gravedad es la desarrollada por el NPSA (*National Patient Safety Agency*) posteriormente modificada por Woods *et al*⁶⁴ y es la misma que define la OMS en su informe técnico de 2009 ⁵³. En ella se dividen la gravedad de los eventos adversos en ocho categorías (**Tabla 4**).

Tabla 4. Definición y clasificación de la gravedad de los errores según la OMS ⁵³

Códigos de gravedad del error (CGE)	
Lesión potencial (No alcanza al paciente)	Ejemplos: el frasco del medicamento recetado está correctamente etiquetado, pero el enfermero observa que las pastillas que contiene son erróneas; se cargan medicamentos equivocados en el sistema Pyxis o en el cajón de medicamentos; en el puesto de enfermería se guardan todos los viales de dosis múltiples en el mismo cajón o contenedor. El paciente ha de indicarle al técnico de laboratorio que no le saque sangre de ese brazo; no hay señales ni notas en las órdenes o los planes de tratamiento; no hay ninguna señalización en la habitación.
Alcanza al paciente (El paciente no sufre ni lesiones ni efectos)	Ejemplo: Omisión de la administración de antibióticos, administración de dosis doble de analgésicos, realización de análisis de laboratorio equivocados, radiografía de la extremidad equivocada, prueba diagnóstica llevada a cabo incorrectamente.
Lesión emocional	Ejemplos: Fuga o alta voluntaria, altercados entre compañeros, reclusión ilegal en un hospital psiquiátrico o temor, así como agresión sexual en quinto grado (tocamientos o comportamiento sexual inaceptable, sin daños físicos). Uso de restricciones físicas.
Lesión transitoria menor	Lesión menor del paciente, aumento de la vigilancia del paciente o cambio en el plan de tratamiento (con lesión o sin ella). La duración de la estancia aumenta en menos de un día. Ejemplos: error en la prescripción o la vigilancia de las concentraciones de heparina que obliga a aumentar el número de pruebas de laboratorio; omisión de una administración de insulina que obliga a cambiar la dosis en la siguiente administración y/o a realizar más determinaciones de la glucemia. Hematomas, abrasiones, laceraciones, síntomas de dolor, un pequeño número de suturas no faciales. Lesiones autoinfligidas menores (rasguños o cortes).
Lesión transitoria mayor	Lesión transitoria de más entidad que una lesión transitoria menor o que aumenta la duración de la estancia en un día o más. Ejemplos: suturas faciales, fracturas menores, reacción grave a un medicamento.
Lesión permanente menor	Lesión permanente que no compromete las funciones básicas de la vida diaria. Ejemplos: pérdida de un dedo, pérdida de un testículo o un ovario, extirpación de intestino por un problema circulatorio, pérdida de dientes, agresión sexual en segundo grado (contacto sexual forzado bajo amenazas de violencia o de armas, contacto sexual forzado que causa lesión, o contacto sexual con una persona menor de 16 años de edad), oblitio de esponja o aguja.
Lesión permanente mayor	Lesión permanente que afecta a las funciones básicas de la vida diaria. Ejemplos: fractura de cadera, lesión neural por una colocación quirúrgica incorrecta, pérdida de un miembro, lesión de un órgano de los sentidos, agresión sexual en primer grado (penetración sexual forzada bajo amenazas de violencia o de armas, penetración sexual forzada que causa lesiones, o penetración sexual de un menor de 16 años de edad).
Lesión extrema	Ejemplos: lesión cerebral, parálisis grave, muerte.

No obstante, a pesar de ser esta clasificación la recomendada por la OMS en su informe técnico actualmente es más frecuente encontrar la adoptada tanto por el NCC MERP como por el ISMP de España^{50,62}.

Otro aspecto fundamental para caracterizar los EAM es su evitabilidad. Es importante conocer si pudiera haberse evitado, siendo fundamental para establecer las estrategias para su posible prevención. En este aspecto, nos encontramos dos metodologías; una el consenso entre los evaluadores que han detectado el evento adverso y otra, la aplicación de unos criterios previamente definidos. En el primero de los casos, lo que se establece es una escala de puntuación, siendo uno de los extremos la mínima evidencia de evitabilidad y el otro la máxima evidencia de evitabilidad y se pone un punto de corte a partir del cual se considera evitable. Los evaluadores del EA le dan una puntuación y en base a ello deciden si es evitable o no evitable. Un ejemplo del uso de este tipo de metodología es el estudio ENEAs⁶⁵ (Estudio Nacional sobre los Eventos Adversos ligados a la hospitalización) en el cuál utilizan una escala de seis puntos (uno= no evidencia o mínima evidencia; seis= evidencia prácticamente segura) que pone de manifiesto el grado de confianza que tenían de que el EA pudiera ser prevenible. Se requirió una puntuación mayor de cuatro para considerar el evento adverso como evitable.

La otra metodología utilizada como hemos mencionado anteriormente es la desarrollada por Schumock y Thornton⁶⁶, adaptado por Otero et al.⁵⁵ consiste en un cuestionario de 12 criterios (descritos en la **Tabla 5**) en el que si uno o más de los criterios son afirmativos se puede considerar que el evento adverso es evitable. Esta metodología, al igual que la anterior, es subjetiva, pero permite a un evaluador menos experto, considerar todas estas situaciones para evaluar el evento adverso, además de ser más fácilmente reproducible.

Tabla 5. Criterios para clasificar los eventos (o acontecimientos) adversos a medicamentos según su evitabilidad ^{55,66}

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

Los EAM que resultan ser evitables mediante alguno de los métodos se consideran errores de medicación y se analizan con el fin de determinar los errores asociados a su aparición. En este caso la metodología implementada en España es la clasificación de los tipos de errores de acuerdo con la taxonomía actualizada de errores de medicación establecida por el Grupo Ruiz-Jarabo 2000 ⁶⁷. Se muestra en la **Tabla 6** cada uno de los eventos adversos a medicamentos que han podido ocurrir por más de un tipo de error.

Tabla 6. Clasificación del tipo de error según la taxonomía de errores de medicación establecida por el Grupo Ruiz-Jarabo 2000 ⁶⁷

1	Medicamento erróneo	
1.1	Prescripción inapropiada	
1.1.1	Medicamento no indicado/apropiado para el diagnóstico	
1.1.2	Alergia previa o efecto adverso similar	
1.1.3	Medicamento inapropiado para el paciente por edad, situación clínica, etc.	
1.1.4	Medicamento contraindicado	
1.1.5	Interacción medicamento- medicamento	
1.1.6	Interacción medicamento- alimento	
1.1.7	Duplicidad terapéutica	
1.1.8	Medicamento innecesario	
1.2	Transcripción/dispensación/administración de un medicamento diferente al prescrito.	
2	Omisión de dosis o medicamento	
2.1	Falta de prescripción de un medicamento necesario	
2.2	Omisión en la transcripción	
2.3	Omisión en la dispensación	
2.4	Omisión en la administración	
3	Dosis Incorrecta	
3.1	Dosis mayor	
3.2	Dosis menor	
3.3	Dosis extra	
4	Frecuencia de administración errónea	
5	Forma farmacéutica errónea	
6	Error en el almacenamiento	
7	Error de preparación/manipulación/acondicionamiento	
8	Técnica de administración incorrecta	
9	Vía de administración errónea	
10	Velocidad de administración errónea	
11	Hora de administración incorrecta	
12	Paciente equivocado	
13	Duración del tratamiento incorrecta	
14	Monitorización insuficiente del tratamiento	
14.1	Duración mayor	
14.2	Duración menor	
15	Medicamento deteriorado	
16	Falta de cumplimiento por el paciente	
17	Otros tipos	
18	No aplicable	

La clasificación es un elemento útil para analizar y evaluar los errores de medicación, tanto aquellos detectados con propósitos de investigación en seguridad de medicamentos como los identificados en el marco de actividades de mejora de la seguridad en hospitales y en

atención primaria. Sin embargo, su principal limitación es la falta de estandarización y su posible variabilidad en la interpretación de las diferentes clasificaciones ⁴⁹.

1.2.3. Prevalencia de los eventos adversos a medicamentos (EAM)

Los EAM continúan siendo una importante causa de morbimortalidad. En nuestro país, el estudio ENEAS (Estudio Nacional sobre los Eventos Adversos ligados a la hospitalización) desveló que la primera causa de eventos adversos relacionados con la hospitalización era la medicación (el 37,4% del total de efectos adversos), un tercio de ellos evitables y con mayor incidencia en los servicios médicos frente a los quirúrgicos. Resultados similares se observaron en Atención Primaria, el estudio APEAS (Estudio de Eventos Adversos en Atención Primaria), en el que se estimó que el 48,2% de los eventos adversos estaban causados por la medicación, siendo más de la mitad de ellos (el 59,1%) prevenibles ^{65,68}.

En numerosos estudios realizados para la caracterización de EAM se ha constatado que estos motivan el ingreso hospitalario y alargan la estancia hospitalaria ⁶⁹⁻⁷¹, lo que conduce a un aumento del coste sanitario.

Asimismo, se ha observado que uno de cada 20 ingresos hospitalarios (4,7%) está motivado por eventos adversos causados por errores de medicación ⁶⁹ y se ha comprobado que durante el ingreso el 44% de los pacientes sufre un error de medicación, lo que indica la elevada morbilidad derivada del uso incorrecto de los medicamentos ⁷².

1.2.4. Seguridad en pacientes mayores crónicos y con multimorbilidad

En los pacientes mayores crónicos con multimorbilidad, la prevalencia de EAM en general y prevenibles, causados por errores de medicación es superior que, en el resto de la población, debido a sus características (edad avanzada, polimedicación, pluripatología, etc.). Se ha comprobado que a mayor número de medicamentos, mayor es la probabilidad de que se produzca un EAM ^{69,73,74}. De hecho, el 35% de los pacientes mayores polimedcados (consumo de cinco o más fármacos) sufren un evento adverso a medicamentos ⁷⁴. El estudio PRÁCTICE, realizado en el Reino Unido durante un periodo de 12 meses y diseñado para descubrir la naturaleza de los errores de prescripción, encontró una tasa de 30,1% de errores en pacientes que tomaron cinco o más medicamentos diferentes, una cifra que aumentó junto con la cantidad de medicamentos llegando a un 47% en pacientes que tomaron diez o más medicamentos diferentes ⁷⁵. En consecuencia, la detección y caracterización de los EAM

en estos pacientes es fundamental para poder implementar prácticas dirigidas a prevenirlos, consiguiendo así una mejora de la seguridad para el paciente.

Entre los estudios realizados en pacientes mayores, cabe destacar el estudio de Guzmán *et al*⁷⁶ en el que porcentaje de eventos adversos encontrados es de 51 de cada 100 ingresos. En el estudio de Wong *et al*⁷⁷ es algo menor siendo del 29,4 % y en el estudio de Suárez *et al*⁷⁸ es inferior a los dos anteriores (17,2%). Ninguno de estos estudios es específico de medicamentos, sino que detectan eventos adversos en general. El único específico es el de estudio de Singh *et al*⁷⁹ que se realizó también en pacientes mayores, siendo estos ambulatorios, aunque este estudio no da el dato exacto se puede estimar que el porcentaje de EAM es inferior al 25%.

1.2.5. Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos

Existen un grupo de medicamentos que son los denominados “medicamentos de alto riesgo” que debido a sus características hacen que deban aplicarse más medidas para prevenir sus errores. Los medicamentos de alto riesgo son aquellos que cuando se utilizan incorrectamente presentan una mayor probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes, esto no implica que los errores con estos medicamentos sean más frecuentes, sino que cuando se producen sus consecuencias suelen ser más graves para los pacientes, es un concepto clave en la seguridad del paciente. El Instituto de Prácticas Seguras de Medicación (ISMP) introdujo este concepto en 1998 después de realizar un estudio en el que se reveló que un número relativamente pequeño de medicamentos era responsable de la mayoría de los errores de medicación que implicaban graves consecuencias para los pacientes⁸⁰. Por lo tanto, se propuso que los esfuerzos se centraran en mejorar el uso seguro de estos medicamentos para hacerlos más eficientes y evitar daños prevenibles a los pacientes⁸¹. Los medicamentos específicos que se consideran medicamentos de alto riesgo pueden diferir, ya que los medicamentos asociados más probablemente con el daño varían según el entorno y la epidemiología de la enfermedad^{47,82}.

En España se encuentra disponible una lista de medicamentos de alto riesgo específica para pacientes crónicos, denominada lista MARC, desarrollada por el ISMP-España y el Ministerio de Salud⁸³. Esta lista se elaboró mediante un panel de expertos con el objetivo de identificar los medicamentos que en la población general no son considerados de alto riesgo pero que, si se consideran de alto riesgo en pacientes con patologías crónicas, debido a que estos pacientes tienen una mayor susceptibilidad a sufrir eventos adversos como se ha expuesto anteriormente.

Este listado está constituido tanto por grupos terapéuticos como por medicamentos específicos, todos ellos considerados de alto riesgo en dicha población. La lista MARC queda recogida en la **Figura 9**.

Figura 9. Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos. Lista MARC (ISMP)⁸²

La infografía presenta la Lista MARC (ISMP) en dos secciones principales:

- Grupos terapéuticos:**
 - ▶ **Antiagregantes plaquetarios** (incluyendo aspirina)
 - ▶ **Anticoagulantes orales**
 - ▶ **Antiepilépticos de estrecho margen** (carbamazepina, fenitoína y valpróico)
 - ▶ **Antiinflamatorios no esteroideos**
 - ▶ **Antipsicóticos**
 - ▶ **Benzodiazepinas y análogos**
 - ▶ **β- Bloqueantes adrenérgicos**
 - ▶ **Citostáticos orales**
 - ▶ **Corticosteroides a largo plazo** (≥ 3 meses)
 - ▶ **Diuréticos del asa**
 - ▶ **Hipoglucemiantes orales**
 - ▶ **Inmunosupresores**
 - ▶ **Insulinas**
 - ▶ **Opioides**
- Medicamentos específicos:**
 - ▶ **Amiodarona /dronedarona**
 - ▶ **Digoxina**
 - ▶ **Espironolactona / eplerenona**
 - ▶ **Metotrexato oral (uso no oncológico)**

Nota: Esta lista es el resultado del Proyecto MARC financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y desarrollado por el ISMP-España en 2014. Fuente: ISMP - Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. www.ismp-espana.org

El propio ISMP establece una serie de recomendaciones en el uso de estos medicamentos como son:

- Difundir esta relación para que los profesionales se sensibilicen de los riesgos que entraña su uso incorrecto.
- Estandarizar su prescripción, almacenamiento, preparación y administración.
- Incorporar alertas en los sistemas de ayuda a la prescripción electrónica (p. ej. interacciones, dosis máximas o duración aconsejada de tratamiento).
- Proporcionar información específica de cada grupo o medicamento destinada a los pacientes o cuidadores, que incluya medidas o precauciones a tener en cuenta para evitar los errores más frecuentes.
- Establecer protocolos de seguimiento específicos.

1.3. METODOLOGÍA EN LA DETECCIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

1.3.1. Métodos en la detección de eventos adversos a medicamentos (EAM)

Existen diferentes métodos de detección de EAM, entre los que se encuentran; la notificación voluntaria, la notificación voluntaria fomentada, la observación directa, la revisión de historias clínicas y la detección de eventos adversos mediante señales de alerta. Cada uno de ellos tiene sus características y limitaciones⁸⁴. A continuación, se detallan cada uno de los métodos:

a) Notificación voluntaria:

Se basa en notificar, de forma voluntaria, los errores de medicación que se producen en la práctica clínica habitual por parte de los profesionales sanitarios o por el propio paciente. Uno de los inconvenientes del método de notificación voluntaria es que el notificador debe superar barreras psicosociales como el miedo a la pérdida de la confianza de los compañeros, una disminución de la autoestima o el sentimiento de culpa, lo que hace que el rendimiento de este sistema no sea muy elevado.

b) Notificación voluntaria fomentada:

La única diferencia con la notificación voluntaria es que los organismos competentes promuevan simultáneamente una cultura de seguridad no punitiva, en la que la comunicación de errores sea fomentada e incentivada, con el fin de conseguir la colaboración de todos los profesionales en las actividades de prevención de errores que lleve a cabo.

c) Método de observación directa:

Este método consiste en la observación discreta al personal de enfermería por personas no implicadas en esta tarea y detectar, así, los errores que se producen en el circuito de prescripción, validación, dispensación y administración de medicamentos. Se registra qué ha administrado el personal de enfermería y se compara con la prescripción de médico y con la validación farmacéutica y se analiza si ha existido algún error. El método de observación directa es unas 1.000 veces más eficaz que el de notificación voluntaria, sin embargo, supone un esfuerzo mucho más elevado en personal y en coste.

d) Método de revisión de historias clínicas:

Consiste en la detección de errores de medicación mediante la revisión de historias clínicas en las que se ha anotado el error. Es un método más productivo que el de notificación

voluntaria, pero menos que el de observación directa. Este método se considera el “gold estándar” ya que tiene una alta especificidad y sensibilidad.

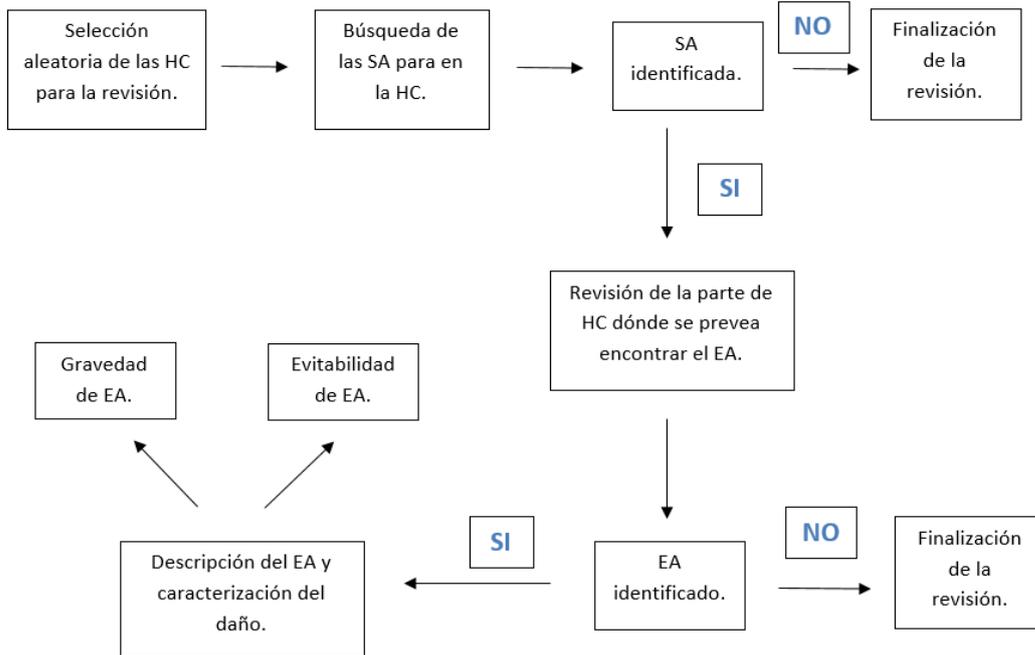
Por último, se detalla el método de detección de EAM mediante sistemas de alerta, o señales alertantes que se describe a continuación por ser la metodología usada en este trabajo.

1.3.2. Metodología desarrollada por IHI, *Global Trigger Tool*

Para la comprensión de esta metodología se precisa definir que es un *trigger* y los orígenes de esta. El concepto de *trigger* (señal alertante) lo introdujo Jick en 1974⁸⁵. Las señales alertantes (SA) constituyen una herramienta para detectar eventos adversos en base a unos criterios específicos (señales) que detectan daño y tras esta señal se revisa la historia clínica en busca del evento adverso. Posteriormente, Classen⁸⁶ desarrolló una herramienta informática para detectarlos mediante un sistema integrado en la historia clínica del paciente y los registros farmacoterapéuticos. El objetivo principal de Classen fue detectar de una forma fácil y rápida los daños que ocurrían en los pacientes, con el fin de intervenir precozmente.

Posteriormente, el Institute for Healthcare Improvement (IHI) en 1999 desarrolló el *Global Trigger Tool* (GTT)⁸⁷ al constatar que el número de eventos adversos detectados mediante notificación voluntaria era muy inferior al determinado mediante revisión de historias. Este último, es el método más sensible y específico para detectar eventos adversos, pero consume mucho tiempo y es muy costoso. Por ello, el IHI trató de desarrollar un método más eficaz y eficiente para revisar retrospectivamente las historias clínicas, utilizando un listado de señales alertantes que recogieran situaciones clínicas, niveles de fármacos, parámetros de laboratorio y antidotos/fármacos, asociados con posibles daños producidos a los pacientes. En el **Anexo 1** se muestra el *Global Trigger Tool*. Tras realizar una revisión de la historia en busca de una de estas señales alertantes, en el supuesto de detectarlas, se lleva a cabo un análisis exhaustivo de las causas de la señal alertante en la historia clínica del paciente, para comprobar o descartar si ha ocurrido un evento adverso. En la **Figura 10** se muestra la metodología que emplea el *Global Trigger Tool*. La diferencia entre utilizar señales alertantes o revisar la historia clínica completa del paciente es que la aplicación de estas señales va directamente a identificar el evento adverso asociado con la señal y después se analiza la posible causa, siendo, por tanto, un proceso más selectivo y que implica menos tiempo. El principal inconveniente radica en que se puede perder sensibilidad, por lo que pueden quedar sin identificar eventos adversos que no sean susceptibles de ser detectados con las señales alertantes seleccionadas⁸⁸.

Figura 10. Metodología del *Global Trigger Tool*



SA: Señal alertante; HC: Historia clínica; EA: Evento adverso

En los últimos años se han desarrollado diferentes listas de señales alertantes para detectar eventos adversos de diversos tipos, no sólo los eventos adversos asociados con medicamentos, y en diferentes grupos de pacientes específicos (p.ej. pacientes pediátricos, oncológicos, etc.) y se han realizado numerosos estudios que han puesto de manifiesto su utilidad para detectar eventos adversos frente a otros métodos tradicionales ⁸⁹⁻⁹⁴. Se ha comprobado que estas señales alertantes se pueden usar de forma concurrente, habitualmente integradas en aplicaciones informáticas, para identificar de forma rápida a tiempo real los eventos adversos, lo que posibilita intervenir para mitigar el evento adverso detectado. También se pueden aplicar de forma retrospectiva, para revisar las historias clínicas una vez que el episodio clínico ha finalizado, resultando ser de gran utilidad para determinar tasas de eventos adversos y especialmente para medir el efecto de las prácticas de seguridad que se implementen en las instituciones ⁸⁸.

Sin embargo, la eficiencia de esta técnica depende de que las señales alertantes que se utilicen, se correspondan con los eventos adversos más frecuentes y graves que ocurren en la población en la que se vayan a aplicar, en función de las características y de la medicación que habitualmente utilizan la población objeto de estudio. Por lo que se ha destacado la

necesidad de disponer de listas de señales alertantes específicas para los distintos grupos de población y que estén adecuadamente validadas.

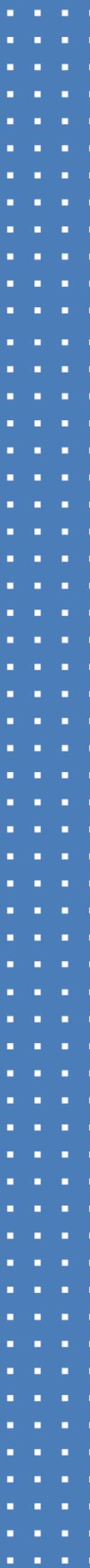


2.

JUSTIFICACIÓN



UTILIDAD DE LOS TRIGGER TOOL
PARA DETECTAR EVENTOS
ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN
PACIENTES MAYORES CRÓNICOS
CON MULTIMORBILIDAD



Como consecuencia del envejecimiento progresivo de la población se está produciendo actualmente un aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas, asociado a un aumento de la polimedicación, la probabilidad de caídas, hospitalizaciones, la mortalidad en general, disminución de la calidad de vida, etc. Todo ello conlleva un gran aumento del gasto sanitario ⁹⁵. Por otra parte, se ha puesto de manifiesto que los pacientes mayores con multimorbilidad tienen más probabilidades de experimentar eventos adversos relacionados con los medicamentos (EAM) y una mayor prevalencia de eventos adversos comparados con otros grupos de edad ⁹⁶.

Existen multitud de estudios que demuestran que la metodología desarrollada por el IHI es la más eficiente para detectar EAM ^{87,97}, es más, existen estudios en pacientes crónicos en los que con esta metodología se encuentran un gran número de eventos adversos ^{77-79,94}. Esta metodología permite disponer de técnicas para detectar de una manera rápida y sencilla los eventos adversos, con el fin de poder monitorizar los resultados de las prácticas que se implementen, así como detectar precozmente los EAM en los pacientes y evitar que sean de una gravedad mayor.

Aunque se han publicado estudios que adaptan esta herramienta a poblaciones concretas, como el estudio de Takata *et al*⁹⁸ llevado a cabo en población pediatría o el estudio de Weingart *et al*⁹⁹ desarrollado para población oncológica, actualmente no se dispone de estudios que hayan establecido y que hayan evaluado, la utilidad de señales alertantes en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad, población que, como se ha mencionado anteriormente, es especialmente vulnerable a sufrir eventos adversos a medicamentos.

Por todo ello, se ha planteado la realización del presente trabajo, con el fin de seleccionar y evaluar la utilidad de las señales alertantes más adecuadas y eficaces para detectar EAM en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad. Estas señales pueden resultar de gran interés para incorporar en los objetivos de mejora de la seguridad de los medicamentos de las estrategias de cronicidad.

3.



OBJETIVOS

UTILIDAD DE LOS TRIGGER TOOL
PARA DETECTAR EVENTOS
ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN
PACIENTES MAYORES CRÓNICOS
CON MULTIMORBILIDAD



3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Desarrollar un listado de señales alertantes adecuadas y eficaces, para detectar eventos adversos a medicamentos (EAM) en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar las distintas señales alertantes para la detección de eventos adversos a medicamentos en pacientes adultos disponibles en la literatura científica.
- b) Seleccionar, mediante un panel de expertos, las señales alertantes teóricamente más adecuadas para detectar EAM en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad.
- c) Evaluar la capacidad predictiva de cada una de las señales alertantes en la detección de EAM.
- d) Caracterizar la muestra objetivo de estudio.
- e) Determinar las señales alertantes más implicadas en la detección de EAM que presentan los pacientes mayores crónicos con multimorbilidad durante la hospitalización.
- f) Caracterizar los EAM que se detecten y evaluar su gravedad, su evitabilidad y los tipos de errores de medicación asociados a los eventos adversos prevenibles.
- g) Identificar los factores relacionados con la presencia de EAM.
- h) Identificar las señales alertantes más útiles para detectar los EAM causados por cada uno de medicamentos de alto riesgo incluidos en la lista MARC.

4.

METODOLOGÍA



UTILIDAD DE LOS TRIGGER TOOL
PARA DETECTAR EVENTOS
ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN
PACIENTES MAYORES CRÓNICOS
CON MULTIMORBILIDAD



4.1. MARCO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN

El presente trabajo trata de un problema de salud prioritario como es la seguridad de los medicamentos, en concreto, se trata del desarrollo de una herramienta para la detección de EAM, en una población especialmente vulnerable como son los pacientes mayores crónicos con multimorbilidad.

Este trabajo se encuadra dentro de un proyecto multicéntrico desarrollado en 12 hospitales nacionales y liderado por el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), titulado “Elaboración de una lista de señales alertantes para detectar eventos adversos a medicamentos en pacientes mayores crónicos y con multimorbilidad”. Dicha lista, será una herramienta que se ha denominado TRIGGER-CHRON, este nombre se ha seleccionado en primer lugar “TRIGGER” porque es la metodología que usa la herramienta para detectar eventos adversos y “CHRON” para referirnos a pacientes crónicos en inglés “Chronic patients” y por ser una herramienta nacida dentro del Grupo de investigación ChronicPharma del que los miembros coordinadores del proyecto forman parte.

4.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES

4.2.1. Ámbito de estudio

El estudio se realiza en las Unidades de Farmacia, Geriátrica y Medicina Interna de 12 hospitales nacionales. A continuación, se detallan los hospitales participantes (**Tabla 7**).

Tabla 7. Centros en los que se realizó el estudio e investigador coordinador de cada centro

CENTRO	INVESTIGADOR COORDINADOR
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña	Marta María Calvin Lamas
Hospital Clínic. Barcelona	Montserrat Tuset Creus
Hospital Clínico de Salamanca	María José Otero López
Hospital Comarcal de Inca. Mallorca	Jesús Martínez Sotelo
Hospital de la Fe. Valencia	Isabel Font Noguera
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona	Noé Garín Escrivá
Hospital Miguel Servet. Zaragoza	Pilar Casajaús Lagranja
Hospital Ramón y Cajal. Madrid	Eva Delgado Silveira
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid	Montserrat Pérez Encinas
Hospital Universitario Puerta del Hierro-Majadahonda. Madrid	Virginia Saavedra Quirós
Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla	María José Fobelo Lozano
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla	María Dolores Santos Rubio

4.2.2. Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico.

4.2.3. Período de estudio

El estudio se llevó a cabo desde enero de 2015 hasta octubre de 2019 (duración total: cuatro años y diez meses). Se muestra el cronograma en la siguiente **Figura 11**.

4.2.4. Población de estudio

A continuación, se detallan los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los pacientes.

Criterios de inclusión:

- Pacientes crónicos con multimorbilidad (más de dos patologías) ¹⁰⁰⁻¹⁰².
- Mayores de 65 años.
- Con un ingreso superior a 48 horas en una planta de hospitalización de Medicina Interna o de Geriátrica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en cuidados paliativos.
- Pacientes procedentes de otras unidades clínicas (p.ej. UCI) que son trasladados a las unidades médicas objeto de estudio.
- Pacientes trasladados a otras unidades clínicas.
- Pacientes con ingresos inferiores a 48 horas.
- Pacientes en los que no se tenga acceso a la información necesaria para analizar las señales alertantes.

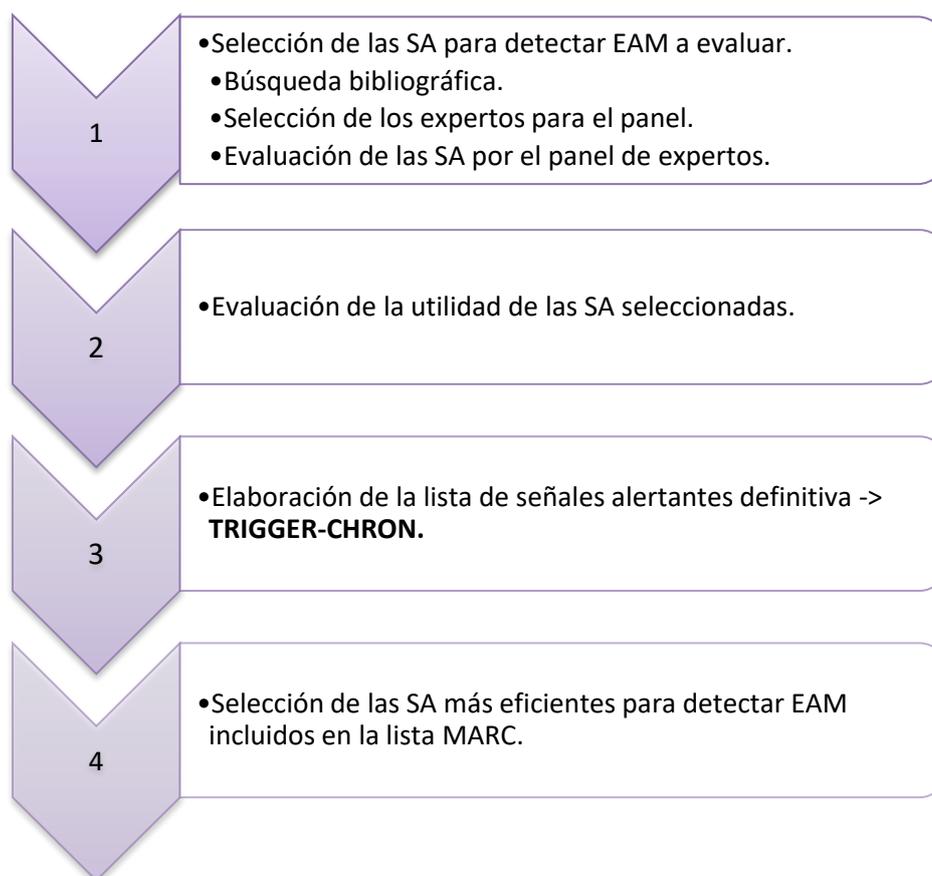
Figura 11. Cronograma de trabajo

ACTIVIDAD	MESES										
	1→9	10→15	16→18	19→26	27→29	30→32	33→36	37→40	41→48	49→63	63→70
Búsqueda bibliográfica											
Panel de expertos											
Análisis de resultados, contacto con los centros y reunión presencial											
Diseño y pilotaje del CRDe											
Recogida de datos en cada centro											
Análisis de resultados											
Elaboración de la lista definitiva											
Primeros resultados y manuscritos											
Asociación del TRIGGER-CHRON con los MARC											
Desarrollo del TRIGGER-CHRON electrónico											
Resultados finales y manuscritos											

4.2.5. Procedimiento de trabajo.

El proyecto se llevó a cabo en cuatro fases. En la **Figura 12** quedan recogidas las diferentes fases hasta la obtención del TRIGGER-CHRON, y su posterior estudio para evaluar la utilidad de esta herramienta para detectar eventos adversos producidos por los medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos.

Figura 12. Fases para la realización del estudio



*EAM: evento adverso a medicamentos; MARC: medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos; SA: señales alertantes.

4.2.5.1. Fase 1: Selección de las señales alertantes para detectar eventos adversos a medicamentos a evaluar

La primera fase consiste en la selección de las señales alertantes teóricamente más adecuadas o eficaces para detectar EAM en pacientes crónicos con multimorbilidad, esta etapa se lleva a cabo mediante la metodología Delphi modificada, que consiste en la revisión de la evidencia científica mediante una revisión bibliográfica y posteriormente la selección

de estas señales alertantes mediante un panel de expertos. Se detallan a continuación cada una de las subfases.

4.2.5.1.a. Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos EMBASE, MEDLINE (a través de pubmed), WOS (*Web of Science*), CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), IME (Índice médico Español), CL (*Cochrane Library*) (hasta mayo 2015). Se utilizó tanto lenguaje controlado como lenguaje libre. En la **Tabla 8** se detalla la estrategia de búsqueda seguida en dos de las bases de datos (PUBMED y EMBASE). También, se realizó una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

Tabla 8. Estrategia de la búsqueda bibliográfica

MEDLINE (Pubmed)	EMBASE
1 "Adverse drug reaction reporting systems"	1 "Adverse drug reaction reporting systems"
2 "Drug-related side effects and Adverse Reactions"	2 "Drug-related side effects and Adverse Reactions"
3 "Medication Errors"	3 "Medication Errors"
4 " Patient Safety"	4 "Safety net hospital"
5 "Safety Management"	5 "Safety Management"
6 Trigger tool	6 Trigger tool
7 "Precipitating Factors"	7 "Precipitating Factors"
8 Trigger	8 Trigger
9 (1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5)	9 (1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5)
10 (6 OR 7 OR 8)	10 (6 OR 7 OR 8)
11 (9 AND 10)	11 (9 AND 10)
Medline Limits	Embase limits

Se incluyeron los artículos que utilizaran las señales alertantes para la detección de eventos adversos a medicamentos siguiendo los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos publicados a partir de 1990 [fecha en el cuál se publicó el primer original en el que se utilizaban las señales alertantes (Classen)].
- Artículos en los que su población de estudio fueran pacientes mayores de 18 años tanto hospitalizados, institucionalizados como ambulatorios.
- Artículos en los que se haya aplicado un listado de señales alertantes y que en ellos se detallaran los resultados las distintas señales alertantes aplicadas.
- Se incluyeron estudios que fuesen trabajos de campo siguiendo metodologías de casos y controles, estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados.

- Se incluyeron artículos en lengua castellana o inglesa.

Como criterios de exclusión:

- Los referidos a la población no objeto de estudio (como pacientes psiquiátricos, paliativos, pediátricos)
- Artículos que no hicieran mención a la herramienta en cuestión o que la utilizaran combinada con otra herramienta.
- Artículos que utilizaran exclusivamente SA no relacionadas con medicamentos.
- Aquellos en los que no fuese posible acceder a texto completo o se encontrasen en un idioma distinto al inglés o español.

En la **Tabla 9**, se detalla la pregunta PICO utilizada.

Tabla 9. Pregunta PICO utilizada

Población	Pacientes adultos.
Intervención	Aplicación de las señales alertantes de medicamentos.
Comparadores	Práctica habitual (revisión de historias, notificación voluntaria, etc.)
Outcomes/resultados	Distintas señales alertantes aplicables a la población de estudio, utilidad y valor predictivo positivo de cada una de las señales alertantes.

El proceso de extracción de datos se llevó a cabo por dos investigadores (MDTG y MJOL). En caso de duda, se consultaba con un tercer investigador (MGB). En el supuesto de discrepancia, esta se solucionaba mediante consenso. Además, se revisaron todas las señales alertantes incluidas en las listas publicadas por el Institute for Healthcare Improvement para verificar si alguna pudiera ser de utilidad para pacientes mayores crónicos con multimorbilidad ^{87,103-105}. De los artículos se extrajeron las señales alertantes que posteriormente, iban a ser evaluadas por los diferentes expertos.

4.2.5.1.b. Selección de expertos para el panel

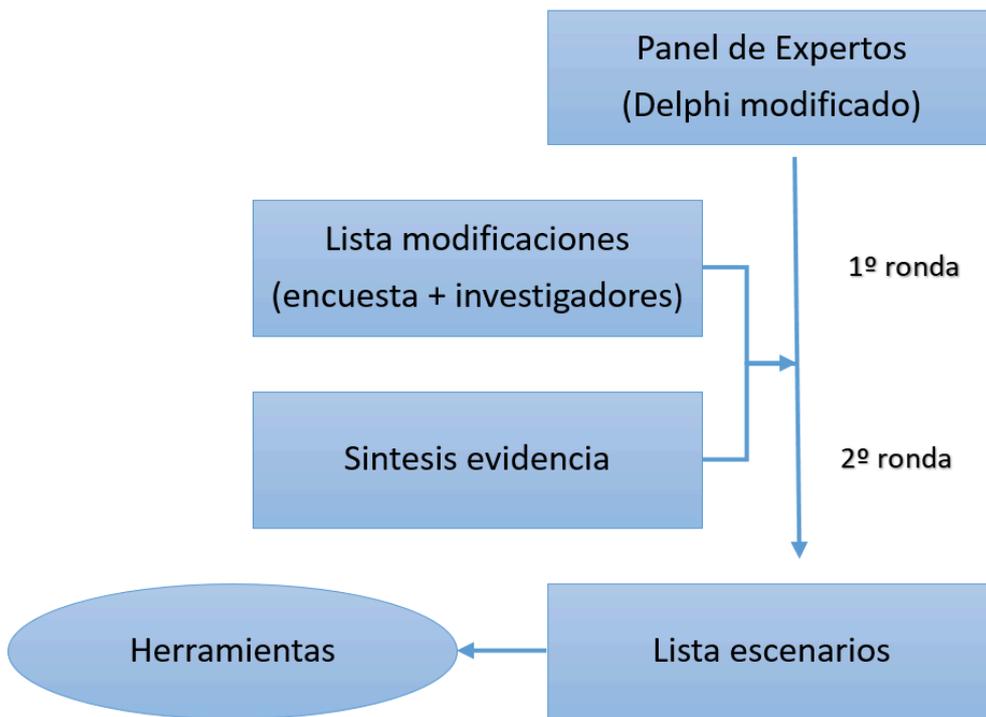
El criterio que se consideró para la selección de distintos expertos fue tratar de balancear la ratio de mujeres y hombres, que fueran expertos en seguridad del paciente o expertos en pacientes crónicos, que estuviesen representados tanto del ámbito de atención primaria como de atención hospitalaria, y tanto médicos como farmacéuticos. Además, se

tuvo en cuenta que estuviesen representados de diferentes comunidades autónomas de España y de otros países.

4.2.5.1.c. Evaluación de las señales alertantes por el panel de expertos

El panel de expertos se llevó a cabo según la metodología “Delphi modificado” (Figura 13), cuyo objetivo fundamental es la consecución de un consenso basado en la discusión entre expertos. Es un proceso repetitivo y su funcionamiento se basa en la elaboración de un cuestionario que ha de ser contestado por los expertos. Una vez recibida la información, se vuelve a realizar otro cuestionario basado en el anterior para ser contestado de nuevo. Finalmente, el responsable del estudio elabora sus conclusiones a partir de la explotación estadística de los datos obtenidos.

Figura 13. Metodología apropiada para la elaboración de un “Delphi modificado”



Antes de iniciar las rondas de evaluación se contactó con todos ellos por teléfono y se les explicó el objetivo del trabajo, las cargas previstas y el cronograma. Una vez aceptaron participar, se les envió un contrato comunicativo (Anexo 2). Se preparó un dossier que se les hizo llegar por correo electrónico que contenía los siguientes documentos: resumen general del proyecto (Anexo 3), breve texto sobre el método de trabajo e instrucciones precisas sobre su participación y cronograma de trabajo (Anexo 4), un glosario de términos (Anexo 5),

listado de señales alertantes para que los expertos las evaluaran (**Anexo 6**) y tres documentos que servirían como referencias bibliográficas ^{78,87,93}.

A los expertos seleccionados se les pidió considerar la utilidad de las señales alertantes para detectar EAM en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad en base a los siguientes aspectos: solidez de la evidencia en el uso de señales alertantes (SA) en pacientes mayores crónicos y con multimorbilidad, utilidad de la SA para detectar EAM y factibilidad de su aplicación en la práctica clínica. Para ello, puntuaron del uno al nueve, cada uno de estos ítems, siendo el uno completamente inadecuada y siendo el nueve completamente adecuada, respectivamente. En el **Anexo 6** se detallan las distintas señales alertantes a evaluar.

Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente. La opinión de los expertos para cada señal alertante fue procesada en función del grado de adecuación y de acuerdo.

Según la adecuación se clasificaron en tres grados en función de la mediana de las puntuaciones:

- ADECUADA: mediana del grupo de 7-9.
- DUDOSA: mediana del grupo de 4-6.
- INADECUADA: mediana del grupo de 1-3.

Para los criterios de acuerdo y desacuerdo se adoptaron las definiciones recomendadas por el método, atendiendo a la dispersión de las puntuaciones, se muestran en la **Tabla 10**:

Tabla 10. Criterios de acuerdo y desacuerdo

	DESACUERDO	ACUERDO
Tamaño grupo	Número de miembros que evalúan en cada extremo (1-3 y 7-9)	Número de miembros que evalúan fuera del tramo de 3 puntos que contiene la mediana (1-3; 4-6; 7-9)
8-9-10	≥ 3	≤ 2
11-12-13	≥ 4	≤ 3
14-15-16	≥ 5	≤ 4

Por lo tanto, se consideró:

- ACUERDO: no más de tres participantes evalúan la indicación fuera del tramo de tres puntos que contiene la mediana (1-3,-4-6;7-9).

- DESACUERDO: por lo menos cuatro participantes evalúan la indicación en el tramo del 1-3 por lo menos cuatro la evalúan en el tramo de 7-9.

Aquellas situaciones en las que no se cumplieron los criterios de acuerdo ni desacuerdo fueron consideradas indicaciones indeterminadas. Los resultados fueron de nuevo recogidos en una base de datos Excel® 2010, en la que, en base a lo anterior, se clasificaron cada una de las indicaciones, en términos de adecuación y acuerdo, de la siguiente forma:

- ADECUADA: mediana del grupo de 7-9, sin desacuerdo.
- DUDOSA: mediana del grupo de 4-6 o cualquier mediana con desacuerdo.
- INADECUADA: mediana del grupo de 1-3, sin desacuerdo.

Si alguna SA en la primera ronda se consideró en los tres niveles como apropiada o inapropiada no fue evaluada en la segunda ronda del panel. Posteriormente, se realizó una segunda evaluación en la que solo se votó sobre los escenarios con validación dudosa. Cada panelista recibió una hoja personalizada con su propia votación anterior y los resultados de las valoraciones del panel y todos aquellos comentarios y/o sugerencias que algunos expertos habían realizado durante la primera ronda.

Se realizó una evaluación crítica del resultado del panel de expertos, tal como indica la metodología utilizada.

Los resultados de la segunda ronda fueron analizados y clasificados siguiendo el mismo criterio que en la primera ronda. Sin embargo, en esta ronda se consideraron adecuadas aquellas señales alertantes que los expertos consideraron adecuadas en los dos últimos ítem (utilidad de la SA en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad y factibles para aplicarlas en la práctica clínica) y en cambio consideraron inadecuada en el primero (solidez de la evidencia). Se incluyeron estas SA a pesar de no ser puntuadas por encima de límite en este ítem, solidez de la evidencia, debido a que no hay muchos estudios de la utilización de estas SA en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad.

4.2.5.2. Fase 2. Evaluación de la utilidad de las señales alertantes seleccionadas

La segunda fase consistió en un estudio observacional y multicéntrico de 12 hospitales nacionales con un periodo de duración de 12 semanas, en el que se aplicó la herramienta obtenida en la fase anterior.

En cada centro se asignó un investigador coordinador y este fue el responsable de incluir cinco pacientes aleatorizados de las altas hospitalarias dadas durante la semana previa a la

valoración del paciente y se realizó este proceso durante 12 semanas (del 20 de marzo al 11 de junio 2017).

Se diseñó un cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe) dónde cada investigador coordinador introducía semanalmente los datos de los pacientes. Este CRDe estaba disponible en una plataforma de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital. Cada investigador solo podía acceder a los datos de su hospital y en el cuaderno no se registró ningún dato que pudiera identificar al paciente.

Previamente a esta fase, se realizó un pilotaje en la que se incluyeron cinco pacientes durante dos semanas en cada centro. Esta fase piloto sirvió como para entrenar a los investigadores en la metodología y que la recogida de datos fuera lo más homogénea posible, resolver posibles dudas, así como para que los investigadores propusieran mejoras en el CRDe.

Para identificar las señales alertantes seleccionadas y detectar los posibles EAM se revisaron las historias clínicas de cada uno de los pacientes, incluyendo: hojas de evolución, hoja de cuidados de enfermería, las prescripciones de medicamentos y las analíticas del laboratorio.

La gravedad se evaluó según la clasificación del *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* ⁶² (**Tabla 11**), descartando aquellas categorías que no producen daño (categorías A-D). Para la evitabilidad se utilizó el cuestionario de Schumock y Thornton, adaptado por Otero *et al* ^{55,66} (**Tabla 12**). Una vez calificado un EAM como evitable se realizó una clasificación del tipo (o tipos) de error(es) de acuerdo con la taxonomía actualizada de errores de medicación establecida por el Grupo Ruiz-Jarabo 2000 ⁶⁷ (**Tabla 13**).

Tabla 11. Evaluación de la gravedad de los EAM con la clasificación del NCC MERP (*National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*)⁶²

GRAVEDAD	
E	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó intervención.
F	El paciente precisó o causó daño temporal y preciso o prolongó la hospitalización.
G	El error contribuyó o causó daño permanente al paciente.
H	El error comprometió la vida del paciente y se precisó intervención para mantenerlo con vida.
I	El error contribuyó o causó la muerte del paciente.

Tabla 12. Cuestionario de Schumock y Thornton, adaptado por Otero *et al*^{55,66}

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

Tabla 13. Taxonomía actualizada de errores de medicación establecida por el grupo Ruiz-Jarabo 2000 ⁶⁷

TAXONOMÍA		
1		Medicamento erróneo.
1	1	<ul style="list-style-type: none"> • Prescripción inapropiada. <ul style="list-style-type: none"> • Medicamento no indicado/apropiado para el diagnóstico. • Alergia previa o efecto adverso similar. • Medicamento inapropiado para el paciente por edad, situación clínica, etc. • Medicamento contraindicado. • Interacción medicamento-medicamento. • Interacción medicamento-alimento. • Duplicidad terapéutica. • Medicamento innecesario.
1	2	1.2. Transcripción/dispensación/administración de un medicamento diferente al prescrito.
2		Omisión de dosis o de medicamento.
3		Dosis incorrecta.
4		Frecuencia de administración errónea.
5		Forma farmacéutica errónea.
6		Error en el almacenamiento.
7		Error de preparación/manipulación/acondicionamiento.
8		Técnica de administración incorrecta.
9		Vía de administración errónea.
10		Velocidad de administración errónea.
11		Hora de administración incorrecta.
12		Paciente equivocado.
13		Duración del tratamiento incorrecta.
14		Monitorización insuficiente del tratamiento.
15		Medicamento deteriorado.
16		Falta de cumplimiento por el paciente.
17		Otros tipos.

Se calculó el valor predictivo positivo (VPP) de la herramienta global, el VPP de cada uno de los módulos, así como de cada una de las señales alertantes, expresado como porcentaje de pacientes con resultado de SA positivo que sufre EAM entre el porcentaje de pacientes con esta SA.

4.2.5.3. Fase 3. Elaboración de la lista de señales alertantes definitiva. TRIGGER-CHRON

Para la elaboración definitiva de la herramienta, el equipo coordinador del proyecto seleccionó aquellas SA que constituirían la herramienta denominada TRIGGER-CHRON. Para ello, se escogieron aquellas SA que tras el análisis obtuvieron un VPP > 5%. Se eligió este valor en base a una publicación anterior⁷⁹ que como se ha referido anteriormente, se llevó a cabo en una población de características similares a la población objeto de estudio.

4.2.5.4. Fase 4: Selección de las señales alertantes más eficientes para detectar eventos adversos a medicamentos incluidos en la lista MARC (medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos).

El objetivo de la fase cuatro fue evaluar la utilidad de TRIGGER-CHRON para detectar eventos adversos asociados a medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos (medicamentos incluidos en la lista MARC).

Para llevar a cabo esta fase, se analizaron los EAM que fueron detectados por las señales alertantes que comprendían el TRIGGER-CHRON y que fueron causados por medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos. Estos medicamentos están descritos en la **Figura 9** (introducción). Todos ellos se seleccionaron para el análisis, con una excepción: los eventos adversos detectados que fueron causados por el uso de corticosteroides sistémicos en general, en lugar de solo corticosteroides después del uso a largo plazo (tal y como se define en el ISMP), ya que este fue un estudio realizado en un período de tiempo más corto.

4.3. VARIABLES A DETERMINAR

4.3.1. Variables demográficas

- Edad
- Sexo

4.3.2. Variables clínicas

- Duración de la estancia
- Número de medicamentos domiciliarios
- Número de medicamentos durante la hospitalización
- Número de dosis administradas

- Número de patologías crónicas
- Tipo de patología
- Número de SA totales
- Número de SA por paciente

4.3.3. Variables relacionadas con los eventos adversos a medicamentos

- Número de EAM
- Número de EAM por paciente
- Número de pacientes con más de un EAM
- EAM por cada 100 estancias
- EAM por cada 1000 dosis administradas
- Factores asociados a los EAM
- Gravedad del EAM
- Evitabilidad del EAM
- Taxonomía de los eventos adversos de medicamentos

4.3.4. Variables relacionadas con el VPP

- VPP de la herramienta
- VPP de cada módulo
- VPP de cada señal alertante

4.4. CIRCUITO DE TRABAJO

En cada centro se asignó un investigador coordinador, siendo éstos farmacéuticos de hospital, y a cada coordinador se le mando un dossier con las definiciones y la metodología de trabajo (**Anexo 7**). A los investigadores se les creó un usuario que le permitía acceder al cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe).

En la **Figura 14**, se muestra como era el entorno web al que se accedía. En esta página es dónde cada investigador responsable de cada uno de los centros recogió la información de cada paciente.

Figura 14. Portada del cuaderno de recogida de datos electrónico de los investigadores



El proceso de recogida de datos se dividió en varias fases que se detallan a continuación:

Fase 1- Selección de los pacientes

Para alcanzar el tamaño muestral, se reclutaron cinco pacientes a la semana en cada uno de los 12 centros y durante 12 semanas consecutivas. Cada lunes, del periodo de recogida de datos, se seleccionaron todas las altas de la planta de geriatría y/o medicina interna de la semana anterior. Del total de pacientes que fueron dados de alta se aleatorizaron mediante la utilización de la siguiente herramienta (**Figura 15**):

<https://www.random.org/sequences/>

Figura 15. Página para obtener la secuencia de aleatorización

Random Sequence Generator

This form allows you to generate randomized sequences of integers. The randomness comes from atmospheric noise, which for many purposes is better than the pseudo-random number algorithms typically used in computer programs.

Part 1: Sequence Boundaries

Smallest value (limit -1,000,000,000)

Largest value (limit +1,000,000,000)

Format in column(s)

The length of the sequence (the largest minus the smallest value plus 1) can be no greater than 10,000.

Part 2: Go!

Be patient! It may take a little while to generate your sequence...

Note: A randomized sequence does not contain duplicates (the numbers are like raffle tickets drawn from a hat). There is also the [Integer Generator](#) which generates the numbers independently of each other (like rolls of a die) and where each number can occur more than once.

Una vez generada la secuencia de aleatorización se les aplicó la herramienta a los cinco primeros pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión. (Figura 16).

Figura 16. Cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe). Criterios de inclusión

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS ESTUDIO SEÑALES ALERTANTES

1.- Antes de iniciar la recogida de datos vamos a confirmar que el paciente cumple los siguientes criterios de inclusión:

Criterios de inclusión:

- Primero confirmar que el paciente cumple los siguientes criterios
 - Pacientes > 65 años
 - Ingreso en Medicina Interna (incluye planta de Geriatria)
 - Paciente crónico con multimorbilidad
 - Ingreso superior a 48 horas
 - El paciente no está en situación de cuidados paliativos
 - Pacientes no ha sido trasladado a otras unidades clínicas (ej: UCI...)

Fase 2- Revisión de la historia clínica y aplicación de la herramienta

Una vez que el investigador había seleccionado los pacientes candidatos a la aplicación de la herramienta, el investigador relleno los datos demográficos y clínicos del paciente. Además, revisaba el tratamiento que el paciente había tenido durante el ingreso para poder calcular el número de dosis que se le habían administrado durante el mismo. Todos estos datos se cumplimentaban en el CRDe.

El procedimiento consistió en la revisión de la historia clínica de los pacientes seleccionados, buscando en la misma la existencia de señales alertantes incluidas en la herramienta seleccionada por el panel de expertos. Para ello, se utilizaban los siguientes documentos:

- Las prescripciones médicas: en estas se prestó más atención a las señales alertantes de medicamentos.
- Las hojas de anamnesis, de evolución y de curso clínico: en estas se obtuvo la mayoría de los datos demográficos, así como las patologías y tratamientos previos, además se pudieron encontrar distintas señales alertantes y EAM.
- El informe de alta: de este informe se pudo obtener si el paciente sufrió un EAM.
- Los informes de laboratorio: en estos se prestó más atención a las señales alertantes de parámetros analíticos y concentraciones plasmáticas.
- Las hojas de cuidados de enfermería: en esta se revisaban las caídas, el estado de conciencia del paciente, las deposiciones, tensiones, etc.

Cuando se detectó alguna SA, se investigó en la historia clínica del paciente si estaba asociada o no con algún evento adverso a medicamentos, revisando la parte de la historia clínica más adecuada. En el supuesto de estar la señal alertante asociada a un EAM, se registró esta señal o estas señales nuevamente en el CRDe, así como la descripción del EAM. En la **Figura 17**, se muestra el apartado del CRDe de registro de la descripción del EAM. Se recomendó que el tiempo dedicado a la revisión de la historia clínica del paciente no fuera superior a 20 minutos (NOTA: Puede que un EAM haya sido detectado por más de una SA).

Figura 17. CRDe. Descripción del EAM

4.- Este apartado está destinado para recoger información de los distintos EAM que ha detectado en la historia.

EAM 1

En esta segunda aparición de las señales alertantes usted debe marcar todas aquellas señales alertantes que han sido las responsables de que usted detecte el EAM.

- Módulo de cuidados
- Módulo de medicamentos y antídotos
- Módulo de concentraciones plasmáticas
- Módulo de parámetros analíticos
- Módulo de urgencias
- EAM sin señal alertante asociada

Día del evento: 

¿El EAM se produjo durante el Ingreso?

Medicamento o medicamentos implicados

Se registraron también todos aquellos eventos adversos a medicamentos que se detectaron al revisar las historias clínicas y que no estuviesen asociados con las señales alertantes utilizadas. Para ello, se registró la señal alertante del módulo seis (EAM sin señal alertante).

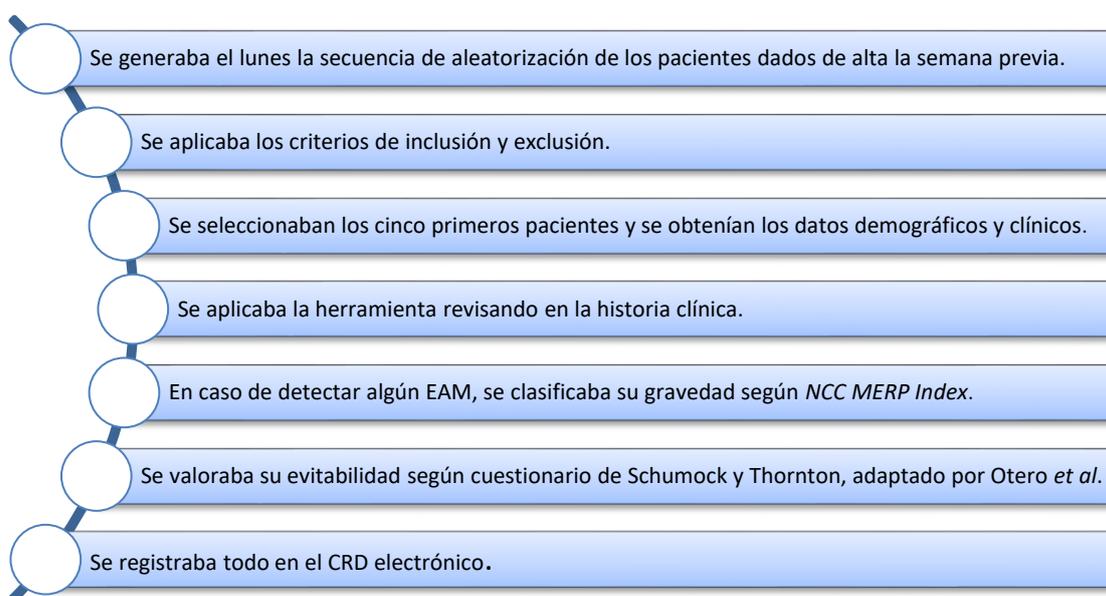
Fase 3- Evaluación de la gravedad y evitabilidad de los EAM

Para todos los EAM detectados se valoró la gravedad según la clasificación del *NCC MERP Index*⁶², de la que se eliminaron las categorías A-D, correspondientes a los errores sin daño. Para distinguir entre las categorías G y H, se consideraba categoría H cuando si en una hora o menos no se realiza una intervención al paciente, éste podría morir.

La evitabilidad de los EAM detectados se analizaba mediante el cuestionario de Schumock y Thornton⁶⁶, adaptado por Otero *et al*⁵⁵. En este apartado solo se registraba SI/NO (era afirmativo cuando una o más de las 12 cuestiones que se indicaban fuera afirmativa). Una vez calificado un evento adverso como prevenible se realizaba la clasificación del/del tipo/s de error/es de acuerdo con la taxonomía actualizada de errores de medicación establecida por el Grupo Ruiz-Jarabo 2000⁶⁷.

Toda la información recabada se registró en el cuaderno de recogida de datos. Cada investigador solo podía acceder a sus pacientes y era necesario el usuario y la clave. Además, cada investigador podía descargar solo los datos de su centro. En la **Figura 18** se muestra un esquema del procedimiento resumido que tenían que realizar los investigadores.

Figura 18. Procedimiento resumido del circuito de trabajo



4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El cálculo del tamaño de muestra se estimó mediante el programa Ene 3.0.[®] Para conseguir una precisión del 1% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico para un nivel de confianza del 95% y asumiendo que según la bibliografía la tasa esperada de EAM prevenibles es del 1,40% ⁷¹, sería necesario incluir 531 pacientes en el estudio. Teniendo en cuenta un posible porcentaje de pérdidas del 10%, este número se incrementaba a 590 pacientes en el estudio.

Para el análisis descriptivo se utilizaron porcentajes para variables cualitativas, y medidas centrales (media y mediana) con medidas de dispersión (desviación estándar y rango) para variables cuantitativas.

Se realizó un análisis bivalente de variables cualitativas y cuantitativas estratificadas por pacientes que habían sufrido un EAM y los que no. Para la comparación de medias de variables cuantitativas se usó el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Para las variables cualitativas se realizó un análisis de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

4.6. ASPECTOS ÉTICOS

Se solicitó y obtuvo la autorización al Comité de Ética de Investigación Clínica del Centro coordinador (Hospital Universitario Virgen del Rocío). Posteriormente, cada centro presentó este dictamen favorable en el Comité de Ética Local. Puesto que el estudio es retrospectivo, no requiere entrevistar a los pacientes y es posible adoptar un procedimiento de disociación de datos seguro que garantice que la información que se maneja no contenga datos de carácter personal, no fue necesario solicitar el Consentimiento Informado de los sujetos, de acuerdo con la normativa vigente.

Atendiendo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos (L.O.P.D.), y con el fin de proteger los datos de carácter confidencial de los pacientes, se identificó a éstos con un código numérico correlativo precedido de una letra que identificaba a cada hospital.

5.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN



UTILIDAD DE LOS TRIGGER TOOL
PARA DETECTAR EVENTOS
ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN
PACIENTES MAYORES CRÓNICOS
CON MULTIMORBILIDAD

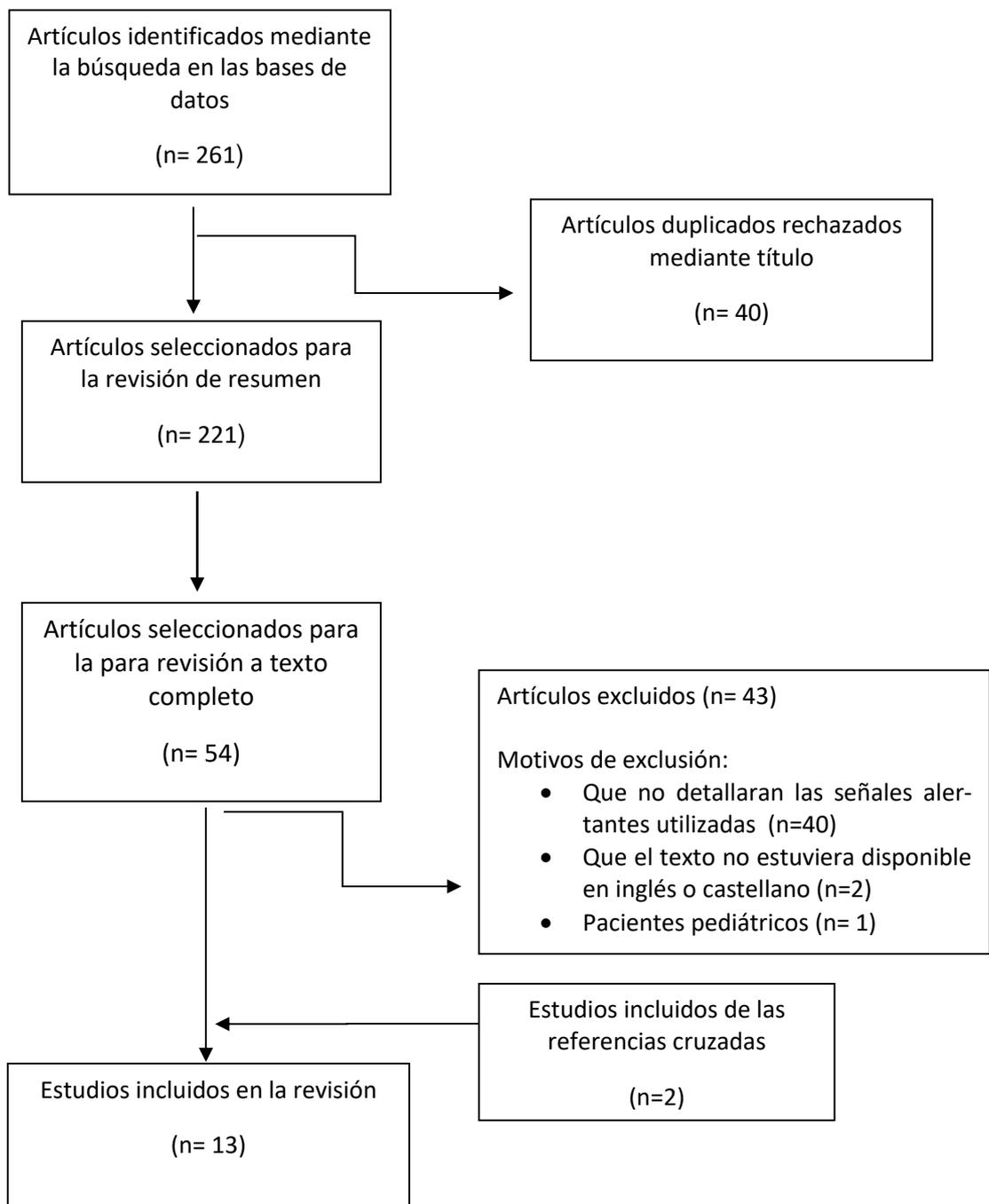


5.1. FASE 1: SELECCIÓN DE LAS SEÑALES ALERTANTES PARA DETECTAR EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS A EVALUAR

5.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Se identificaron un total de 261 artículos (150 en Web of Science, 46 en EMBASE, 42 en MEDLINE, 16 en la Cochrane Library, cinco en Centre for Reviews and Dissemination y dos en Índice Médico Español). En la **Figura 19** se muestra el diagrama de flujo.

Figura 19. Diagrama de flujo para la selección de artículos



Todos los estudios incluidos en la revisión^{79, 92- 94 106-114}, fueron estudios observacionales y retrospectivos. La mediana en el número de señales alertantes utilizadas fue de 24, oscilando entre dos y 51. El número de señales alertantes usadas en los estudios es inferior al número que contiene el *Global Trigger Tool*, herramienta constituida por 53 señales alertantes. Que el número de señales alertantes en los estudios incluidos sea inferior a las 53 que contiene la herramienta del IHI, se debe a que se incluyeron estudios en los que el objetivo fue detectar eventos adversos a medicamentos y el GTT es una herramienta diseñada para detectar eventos adversos en general y dentro de sus módulos no todos son útiles en la detección de eventos adversos a medicamentos, por lo que los autores han reducido o modificado esta herramienta para sus estudios.

Si observamos la población incluida en los distintos trabajos nos encontramos que en dos estudios si incluían todo tipo de pacientes, en cuatro estudios solo incluían pacientes adultos y dos estudios están realizados sobre pacientes geriátricos. En los cuatro estudios restantes, no se definió la población por lo que se desconoce los criterios de inclusión aplicados. Este resultado pone de manifiesto lo que ya se intuía, y sirve para justificar que en la pregunta PICO la población seleccionada fuesen pacientes adultos y no fuese posible realizar una búsqueda bibliográfica en pacientes mayores de 65 años, debido a que la evidencia disponible para esta población es limitada.

En cuanto al ámbito de desarrollo de los diferentes trabajos incluidos en la revisión, nos encontramos que fundamentalmente se desarrollaron en hospitales (ocho estudios), tres en atención ambulatoria y dos en pacientes que residían en centros sociosanitarios. Para la localización de las señales alertantes en las historias clínicas de los pacientes, existió tanto la modalidad de un perfil profesional solo, como equipos multidisciplinares e incluso sistemas de búsqueda inteligente. Del mismo modo, nos encontramos diferentes modalidades en la detección de EAM, siendo identificados tanto por profesionales individualmente como por equipos multidisciplinares. La detección de eventos adversos no es posible realizarla mediante sistemas automatizados, ya que este proceso requiere de un razonamiento clínico. Los sistemas informáticos pueden detectar daño, pero no pueden distinguir si este daño es producido por el propio empeoramiento de la enfermedad o por el uso inadecuado de un medicamento. Por ello, el desarrollo de sistemas informáticos capaces de detectar directamente daño en los pacientes hace a las herramientas más eficientes, ya que solo se necesitarían recursos humanos en comprobar si este daño está asociado a EAM. Algunas señales alertantes son fácilmente automatizables, mientras que otras implican mayor complejidad¹¹⁵.

La mediana de pacientes incluidos en los estudios fue de 244 pacientes, siendo el rango muy amplio desde 79 pacientes hasta 54.244. De los 13 estudios solo en cuatro de ellos se incluyeron más de 1.000 pacientes y es el estudio desarrollado por Nwulu *et al*¹¹¹ en el que el número de pacientes incluidos es muy superior al resto (54.244). En este trabajo, desarrollaron un sistema de búsqueda inteligente de señales alertantes y la herramienta automáticamente detecta el posible daño en los pacientes, hecho que motivó que el número de pacientes incluidos fuese superior al resto, aunque su principal limitación es que solo incluyen dos señales alertantes (INR > 6 y administración de naloxona).

Continuando con los resultados de la búsqueda bibliográfica nos encontramos que la mediana de eventos adversos a medicamentos fue de 97 oscilando desde siete en el estudio de Franklin *et al*¹⁰⁸ hasta 720 en el de Rozich *et al*¹⁰⁶. Respecto al resultado del valor predictivo positivo de las herramientas también tiene un rango muy amplio, oscilando desde 4% al 31%. Estos resultados con unos rangos tan amplios entre los diferentes estudios responden a la lógica de lo que conocemos, ya que es difícil encontrar unos datos que sean consistentes, si las señales alertantes aplicadas, las poblaciones y los ámbitos de estudio son diferentes entre cada uno de los estudios.

El objetivo principal de la búsqueda bibliográfica era obtener el mayor número de señales alertantes, motivo por el que se incluyeron también las diferentes señales alertantes incluidas en las listas que hay publicadas en el IHI (son un total de cuatro listas y se describen en los **Anexos 8-10**^{87,103-105}). De los 13 artículos y las cuatro listas del IHI se obtuvieron un total de 133 señales alertantes. No todas las señales pasaron a la fase de evaluación por el panel de expertos, sino que de las 133 se incluyeron 72 señales alertantes para la siguiente fase. El motivo por el que no se evaluaron todas por los expertos es que se descartaron aquellas señales alertantes que no estuvieran destinadas a la detección de eventos adversos a medicamentos, que no estuvieran destinadas a pacientes ingresados, así como las señales alertantes que correspondían con medicamentos que actualmente no se utilizan en la práctica clínica. Esta selección fue realizada por los coordinadores del panel de expertos y está detallada en el **Anexo 11**.

5.1.2. Resultados del panel de expertos

5.1.2.1. Características de los panelistas

Un total de 12 panelistas aceptaron participar en el panel, estuvo constituido por un 50% de mujeres, los perfiles profesionales se distribuyeron siendo un 66% especialistas en

seguridad, un 17% especialista en pacientes crónicos con multimorbilidad y un 17% especialista en ambos campos. Respecto a la profesión fueron un 58% médicos y un 42% farmacéuticos, siendo el ámbito de trabajo de un 66% en atención hospitalaria, un 8% en atención primaria y un 25% de instituciones o de puestos de administración sanitaria. En lo que se refiere a diversidad geográfica estuvieron representados cuatro países (Colombia, Brasil, Argentina y España), siendo el 75% españoles, representados por seis CCAA. Todas estas características se desglosan en la **Tabla 14**.

Tabla 14. Características de los expertos que participaron en panel

Características	Participantes	
	N (12)	%
Sexo		
Hombres	6	50
Mujeres	6	50
Experiencia y perfil de conocimientos		
Seguridad en pacientes/medicamentos	8	66,7
Pacientes crónicos	2	16,7
Ambos	2	16,7
Profesión		
Médicos	7	58,3
Farmacéuticos	5	41,7
Ámbito de trabajo		
Hospital	8	66,7
Atención primaria	1	8,3
Instituciones u organismos sanitarios	3	25
Localización geográfica		
Argentina	1	8,3
Brasil	1	8,3
Colombia	1	8,3
España		
• Andalucía	2	16,7
• Asturias	1	8,3
• Castilla-León	1	8,3
• Cataluña	2	16,7
• Extremadura	1	8,3
• Madrid	2	16,7

5.1.2.2. Resultados en la evaluación de las señales alertantes según metodología Delphi-modificada

La tasa de respuesta en ambas rondas fue del 100%. Esta fase del proyecto se realizó en un período de cuatro meses. Se evaluaron 72 señales alertantes organizadas en cinco módulos o categorías: 14 señales alertantes en el módulo de cuidados, 21 en el de medicamentos y antídotos, 13 en el de concentraciones plasmáticas de medicamentos, 22 en el de parámetros de laboratorio y dos en el módulo de urgencias. En la **Figura 20** se detallan las fases y se muestra un esquema del proceso utilizado para la evaluación de los escenarios.

Durante la primera ronda del panel de expertos, en lo que se refiera a la adecuación de las señales alertantes nos encontramos que la mayoría fueron puntuadas como adecuadas, a excepción de la variable solidez de la evidencia que predominaron las señales alertantes evaluadas como dudosas. También nos encontramos que nuevamente la variable solidez de la evidencia fue la única que obtuvo señales alertantes puntuadas como inadecuadas.

Respecto al acuerdo obtenido en la primera ronda predominaron las señales alertantes con acuerdo indeterminado, es decir, con puntuaciones tan variables que no cumplían criterio de acuerdo ni tampoco de desacuerdo. Esto es especialmente marcado en la utilidad de las SA en la práctica clínica, siendo el desacuerdo lo mayoritario en la solidez de la evidencia y siendo el acuerdo lo mayoritario en la factibilidad en la práctica clínica. Estos datos se muestran en las **Tablas 15,16 y 17**.

Figura 20. Diagrama de flujo del proceso desarrollado para obtener el primer listado de señales alertantes

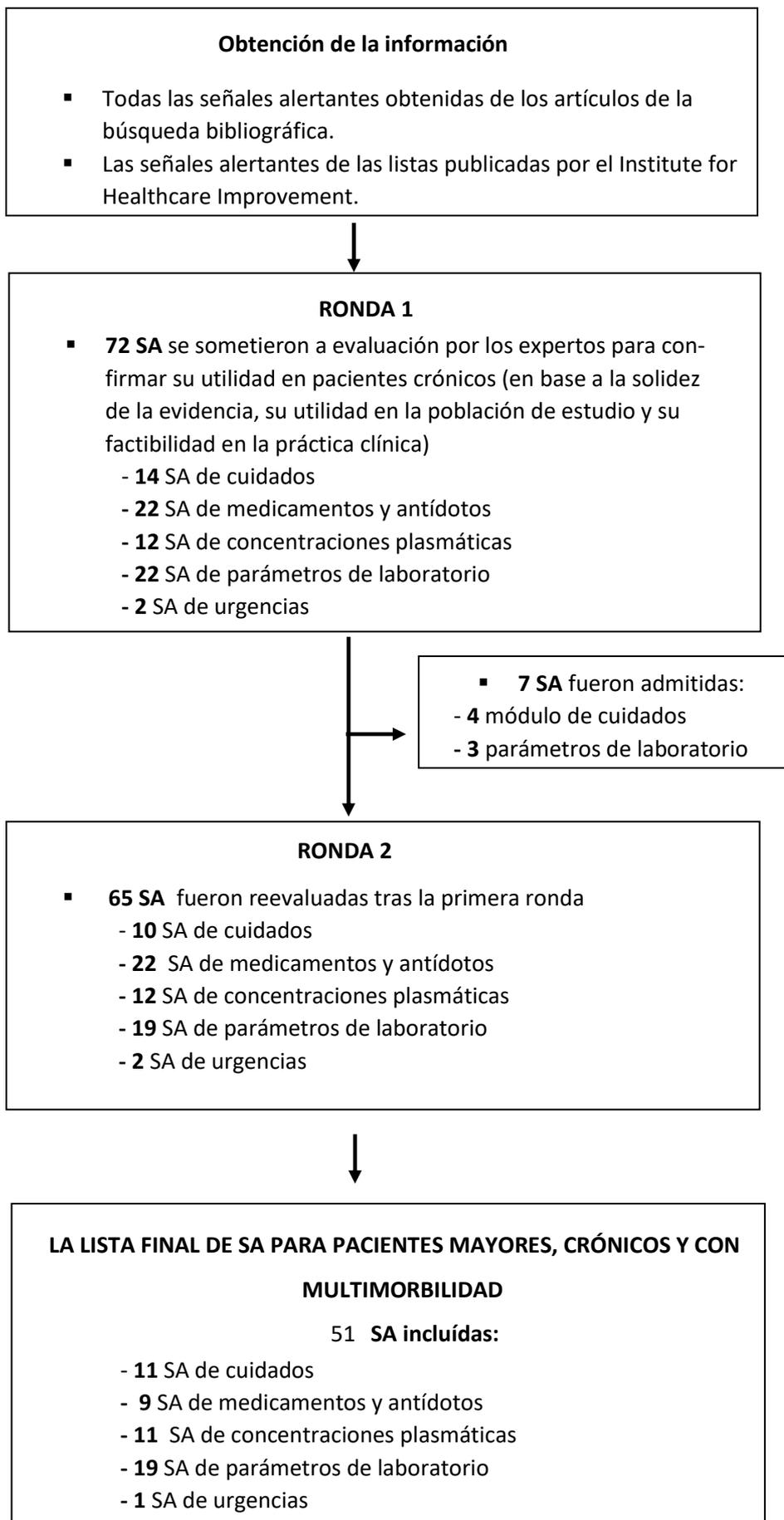


Tabla 15. Resumen de puntuaciones de la variable solidez de la evidencia en la primera ronda del panel de expertos

	ACUERDO	INDETERMINADO	DESACUERDO	TOTAL
INADECUADO	0	7	3	10
DUDOSO	0	5	30	35
ADECUADO	14	13	0	27
TOTAL	14	25	33	72

Tabla 16. Resumen de puntuaciones de la variable utilidad en el paciente crónico en la primera ronda del panel de expertos

	ACUERDO	INDETERMINADO	DESACUERDO	TOTAL
INADECUADO	0	0	0	0
DUDOSO	2	1	14	17
ADECUADO	20	35	0	55
TOTAL	22	36	14	72

Tabla 17. Resumen de puntuaciones de la factibilidad en la práctica clínica en la primera ronda del panel de expertos

	ACUERDO	INDETERMINADO	DESACUERDO	TOTAL
INADECUADO	0	0	0	0
DUDOSO	0	0	12	12
ADECUADO	29	31	0	60
TOTAL	29	31	12	72

Durante la primera ronda del panel de expertos, siete señales alertantes fueron admitidas de las 72 evaluadas. Estas siete señales alertantes se consideraron apropiadas en los tres criterios evaluados y por tanto, hubo acuerdo en la primera ronda sin necesidad de ser evaluadas en la segunda ronda. Estas señales fueron cuatro del módulo de cuidados, y tres del módulo de medicamentos y antídotos. El resto de SA fueron categorizadas como inciertas en al menos uno de los tres criterios a evaluar (solidez de la evidencia, utilidad para nuestra población y factibilidad de su implementación en la práctica clínica). Ninguna de las señales alertantes fue descartada en la primera ronda, debido a que ninguna fue inapropiada en los tres criterios durante la primera ronda.

En la segunda ronda, con el objetivo de evitar resultados poco concluyentes, se les pidió a los panelistas que en la segunda ronda trataran de posicionarse hacia el acuerdo o desacuerdo de la señal alertante, para disminuir el número de señales consideradas indeterminadas basándose en las puntuaciones de la primera ronda y la reflexión de nuevo.

En esta segunda valoración nos encontramos que respecto a la adecuación de las señales alertantes la mayoría se consideraron adecuadas. Si nos fijamos en cada una de las variables esto se cumplió tanto en utilidad de la señal como en la factibilidad en la práctica clínica pero no se cumplió en la solidez de la evidencia (en la que predominaron las señales consideradas dudosas).

Respecto al acuerdo también predominaron las señales en las que hubo acuerdo, aunque existieron muchas indeterminadas, principalmente en la solidez de la evidencia en las que las indeterminadas fueron mayoritaria. Estos datos se muestran en las **Tablas 18,19 y 20**.

Tabla 18. Resumen de puntuaciones de la variable solidez de la evidencia en la segunda ronda del panel de expertos

	ACUERDO	INDETERMINADO	DESACUERDO	TOTAL
INADECUADO	0	12	--	12
DUDOSO	1	9	25	35
ADECUADO	8	3	0	11
TOTAL	9	24	25	58

Tabla 19. Tabla 19. Resumen de puntuaciones de la variable utilidad en el paciente crónico en la segunda ronda del panel de expertos

	ACUERDO	INDETERMINADO	DESACUERDO	TOTAL
INADECUADO	0	0	0	0
DUDOSO	4	7	5	16
ADECUADO	27	9	0	36
TOTAL	31	16	5	52

Tabla 20. Resumen de puntuaciones de la factibilidad en la práctica clínica en la segunda ronda del panel de expertos

	ACUERDO	INDETERMINADO	DESACUERDO	TOTAL
INADECUADO	0	0	0	0
DUDOSO	2	2	8	12
ADECUADO	21	10	0	31
TOTAL	23	12	8	43

En esta segunda ronda, de las 65 señales alertantes que fueron reevaluadas, se incluyeron 44, debido a que los panelistas las consideraron apropiadas para al menos dos de los tres criterios (utilidad para pacientes mayores y factibilidad de su implementación en la práctica clínica) a pesar de que no se consideraran apropiadas en base a la solidez de la evidencia. Esto se permitió debido a que la evidencia en del uso de estas señales alertantes era bajo, ya que no existía prácticamente evidencia en el uso del *Global Trigger Tool* o de otras listas de señales alertantes, en pacientes mayores crónicos y con multimorbilidad. Si la evidencia en el uso de las señales alertantes fuese amplia y diversa en esta población, quizás carecería de sentido desarrollar una herramienta específica para esta población y más aún someter estas señales alertantes a la evaluación por un panel de expertos. Por ello, se seleccionaron aquellas señales alertantes adecuadas en dos de los tres criterios evaluados.

De las 21 señales alertantes que fueron excluidas, ocho se debió a que no se consideraron útiles en nuestra población, cinco por no considerarse factibles en su implantación en la práctica clínica y ocho por no ser adecuadas en ambos criterios. En la **Tabla 21** se resume los resultados obtenidos para cada escenario o señal alertante en cada una de las rondas de evaluación.

Tabla 21. Resultados obtenidos de cada SA en cada una de las rondas y por cada módulo

Tabla 21.a Resultados obtenidos en el Módulo de SA de cuidados

Escenarios	Triggers/señales alertantes	Resultados 1ª ronda ^a	Resultados 2ª ronda ^b
Módulo 1. Señales alertantes de cuidados			
1	Rash	Reevaluado	Incluido
2	Nueva alergia	Reevaluado	Incluido
3	Letargia o sobredosificación	Reevaluado	Incluido
4	Hipotensión	Reevaluado	Incluido
5	Caída de la presión sistólica	Reevaluado	Excluido U
6	Caída	Incluido	-
7	Transfusión o uso de hemoderivados	Incluido	-
8	Diarrea	Reevaluado	Excluido UF
9	Estreñimiento	Reevaluado	Incluido
10	Vómitos	Reevaluado	Excluido F
11	Diálisis aguda	Reevaluado	Incluido
12	Emergencia médica/quirúrgica inesperada o muerte súbita	Reevaluado	Incluido
13	Reingreso en 30 días	Incluido	-
14	Reacción adversa registrada	Incluido	-

Tabla 21.b Resultados obtenidos en el Módulo de SA de medicamentos y antídotos

Escenarios	Triggers/señales alertantes	Resultados 1ª ronda ^a	Resultados 2ª ronda ^b
Módulo 2. Señales alertantes de medicamentos y antídotos			
15	Administración de vitamina K	Reevaluado	Incluido
16	Uso de antihistamínico IV	Reevaluado	Incluido
17	Prednisona e hidroxicina	Reevaluado	Excluido UF
18	Administración de flumazenilo	Reevaluado	Incluido
19	Administración de naloxona	Reevaluado	Incluido
20	Metilnaltrexona	Reevaluado	Excluido UF
21	Administración de antieméticos	Reevaluado	Incluido
22	Administración de ondansetrón	Reevaluado	Excluido U
23	Antidiarreicos	Reevaluado	Excluido U
24	Administración de loperamida	Reevaluado	Excluido UF
25	Administración de enema	Reevaluado	Excluido UF
26	Anticuerpos antidigoxina	Reevaluado	Excluido UF
27	Glucagón	Reevaluado	Excluido UF
28	Administración de 50 ml de glucosa al 50% + 10 UI de Insulina rápida	Reevaluado	Excluido UF
29	Vancomicina oral	Reevaluado	Excluido U
30	Heparinas de bajo peso molecular y CLCr < 60ml/min	Reevaluado	Excluido F
31	Administración de haloperidol	Reevaluado	Incluido
32	Administración de risperidona	Reevaluado	Incluido
33	Suspensión brusca de la medicación	Reevaluado	Incluido
34	Reducción brusca en la dosis del medicamento	Reevaluado	Excluido F
35	Cambio en la medicación habitual	Reevaluado	Excluido F
36	Medicamento prescrito de forma crónica y sin indicación aparente*	Reevaluado	Incluido

*Medicamento prescrito de forma crónica y sin indicación aparente/definida: Cuando un medicamento está prescrito de forma crónica pero el paciente no tiene entre la lista de sus diagnósticos la indicación de este fármaco. Un ejemplo sería un fármaco antihipertensivo cuando el paciente no está diagnosticado de hipertensión.

Tabla 21.c. Resultados obtenidos en el Módulo de SA de concentraciones plasmáticas

Escenarios	Triggers/señales alertantes	Resultados 1ª ronda ^a	Resultados 2ª ronda ^b
Módulo 3. Señales alertantes de concentraciones plasmáticas			
37	Digoxina > 2ng/mL	Reevaluado	Incluido
38	Teofilina > 20 µg/mL	Reevaluado	Excluido U
39	Litio > 1,5 mmol/ L	Reevaluado	Incluido
40	Carbamazepina > 12 µg/mL	Reevaluado	Incluido
41	Fenitoína >20 µg/mL	Reevaluado	Incluido
42	Fenobarbital > 45 µg/mL	Reevaluado	Incluido
43	Ácido valproico >120 µg/mL	Reevaluado	Incluido
44	Gentamicina /Tobramicina pico> 10 µg/mL y valle > 2 µg/mL	Reevaluado	Incluido
45	Amikacina: pico > 30 µg/mL y valle > 10 µg/mL	Reevaluado	Incluido
46	Vancomicina: pico > 40 µg/mL y valle > 20 µg/mL	Reevaluado	Incluido
47	Ciclosporina > 400 ng/L	Reevaluado	Incluido
48	Tacrolimus > 20 ng/mL	Reevaluado	Incluido

Tabla 21.d. Resultados obtenidos en el Módulo de SA de parámetros analíticos

Escenarios	Triggers/señales alertantes	Resultados 1 ^a ronda ^a	Resultados 2 ^a ronda ^b
Módulo 4. Señales alertantes de parámetros analíticos			
49	Toxina de <i>Clostridium difficile</i> positiva en heces	Reevaluado	Incluido
50	Glucosa < 50 mg/dL	Incluido	-
51	Glucemia > 110 mg/dL	Reevaluado	Incluido
52	Tiempo de tromboplastina parcial activada > 100 segundos	Reevaluado	Excluido U
53	INR > 5	Incluido	-
54	Aumento del BUN o Cr mayor de dos veces los niveles basales	Reevaluado	Incluido
55	Cl Cr < 35 mL/min/1.73m ²	Reevaluado	Incluido
56	K > 6,0 mEq/L	Reevaluado	Incluido
57	K < 2,9 mEq/L	Reevaluado	Incluido
58	Na < 130 mEq/L	Reevaluado	Incluido
59	Calcemia > 10,5 mg/dL	Reevaluado	Incluido
60	ALT > 80 U/L y AST > 84 U/L	Reevaluado	Incluido
61	FA > 350 U/L y bilirrubina total > 4 mg/dL	Reevaluado	Incluido
62	CPK > 269 U/L	Reevaluado	Incluido
63	TSH < 0,34 µUI/L o T4 > 12 µg/dL	Reevaluado	Incluido
64	TSH > 5,6 µUI/L o T4 < 6 µg/dL	Reevaluado	Excluido U
65	HA1C > 6% y glucocorticoides	Reevaluado	Incluido
66	Leucocitos < 3,000/mm	Reevaluado	Incluido
67	Plaquetas < 50,000 10 ⁶ /L	Reevaluado	Incluido
68	Eosinófilos > 9%	Reevaluado	Excluido U
69	Hemoglobina > 12 g/dL	Reevaluado	Incluido
70	Disminución del 25% o superior en los valores de hemoglobina o de hematocrito	Incluido	-

Tabla 21.e. Resultados obtenidos en el Módulo de SA urgencias

Escenarios	Triggers/señales alertantes	Resultados 1 ^a ronda ^a	Resultados 2 ^a ronda ^b
Módulo 5. Señales alertantes de urgencias.			
71	Visita urgente a la habitación	Reevaluado	Excluido F
72	Reingreso en urgencias en menos de 48 horas	Reevaluado	Incluido

^a Resultados 1^a ronda: Incluido; Reevaluado.

^b Resultados 2^a ronda: Incluido; Excluido: U= carencia de utilidad, F= carencia de factibilidad.

Finalmente, la lista desarrollada mediante el panel de expertos tras las dos rondas de evaluación incluye un total de 51 señales alertantes, organizadas en cinco módulos: 11 señales alertantes del módulo de cuidados, nueve del de medicamentos y antídotos, 11 de concentraciones plasmáticas, 18 de parámetros analíticos y una del módulo de urgencias. El porcentaje de aceptación de cada uno de los módulos fue el siguiente:

- Módulo de cuidados: 79%, aceptadas 11 de las 14 SA.
- Módulo de medicamentos y antídotos: 43%, aceptadas nueve de las 21 SA.
- Módulo de concentraciones plasmáticas de medicamentos: 92%, aceptadas 12 de las 13 SA.
- Módulo de parámetros de laboratorio: 86%, aceptadas 19 de las 22 SA.
- Módulo de urgencias: 50%, aceptada una de las dos SA.

De las 72 señales alertantes candidatas iniciales, los expertos optaron por mantener un alto porcentaje (71%) de ellas. Estas señales alertantes fueron categorizadas en módulos, como en otras listas de señales alertantes, para facilitar su uso al revisar la historia clínica. Si analizamos cada uno de los módulos por separado, tanto en el módulo de parámetros analíticos como el de concentraciones plasmáticas, la mayoría de las señales alertantes fueron consideradas adecuadas, tal vez porque son fáciles de obtener y son útiles para detectar eventos adversos a medicamentos. Por otro lado, el módulo de medicamentos y antídotos fue el módulo en el que se rechazaron un mayor número señales alertantes. La principal razón para rechazar algunas de estas señales fue que el antídoto permitió la detección de un evento adverso a medicamentos que también podría detectarse con otra señal alertante del módulo de parámetros analíticos (por ejemplo, vancomicina oral *versus* *Clostridium difficile* positivo en heces) o el módulo de concentraciones plasmáticas (por ejemplo, anticuerpos antidigoxina *versus* niveles de digoxina > 2ng/ml). En otros casos, las señales alertantes se excluyeron porque involucraban a un medicamento específico y los profesionales tenían la opción de usar otra señal alertante más amplia, que abarcaría un grupo farmacológico completo (por ejemplo, ondansetrón *versus* antieméticos).

Nuestra lista incluye señales alertantes que ya están incluidas en las lista para identificar eventos adversos a medicamentos del IHI, pero también incluye señales alertantes obtenidas de la propia herramienta *Global Trigger Tool* porque están asociadas con eventos adversos a medicamentos que ocurren con frecuencia en pacientes de edad avanzada con multimorbilidad (por ejemplo, transfusión o uso de productos sanguíneos para identificar hemorragias causadas por aspirina o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos).

Además, esta lista desarrollada por los expertos incluye tanto señales alertantes específicas como generales. Esto se debe a que una de las principales limitaciones de las señales alertantes es que solo permiten identificar el tipo de evento adverso para el cual se desarrolló la señal alertante. La alta susceptibilidad de los pacientes de edad avanzada con multimorbilidad para presentar una gran variedad de eventos adversos, debido en parte a la cantidad de medicamentos que toman, hizo que los coordinadores del panel incluyeran también señales alertantes generales para la evaluación por los expertos, tratando de hacer la nueva lista lo más efectiva posible (por ejemplo, reingreso 30 días después de una estancia en el hospital). Esta señal alertante permitiría identificar una amplia variedad de eventos adversos a medicamentos que no tuviesen una señal específica dentro de la lista de señales alertantes.

5.2. FASE 2: EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE LAS SEÑALES ALERTANTES SELECCIONADAS

5.2.1. Caracterización de la población

Cada uno de los 12 hospitales participantes incluyó 60 pacientes (cinco por semana durante 12 semanas); implicando por tanto un total de 720 pacientes. Más de la mitad de los pacientes incluidos eran mujeres (55,4%) y la mediana de edad fue de 83 años (rango: 65-102). En la **Tabla 22** se muestran las características de los pacientes.

Tabla 22. Características de los pacientes

Características	Todos los pacientes (n= 720)		Pacientes con EAM (n=178)		Pacientes sin EAM (n=542)		P*
	Media (DS)	Mediana (rango)	Media (DS)	Mediana (rango)	Media (DS)	Mediana (rango)	
Edad (años)	82,9 (7,1)	83 (65-102)	83,7 (7,2)	84 (65- 99)	82,6 (7)	83 (63-102)	P=0,043
Duración de la estancia (días)	9,0 (7,1)	7 (2-67)	10,3 (7,4)	8 (2-53)	8,5 (6,9)	7 (2-67)	P<0,001
Medicamentos por paciente (nº)							
Antes del ingreso	8,8 (3,5)	8 (2-20)	9,2 (3,6)	9 (1-19)	8,7 (3,6)	8 (0-20)	P=0,054
Durante la estancia	14,4 (6,1)	13 (3-42)	17,1 (6,1)	17 (7-37)	13,5 (5,8)	13 (3-42)	p<0,001
Dosis administradas durante el ingreso (nº)	142,6 (129,9)	106,5 (7-972)	193,7 (166,8)	150 (23- 972)	125,8 (110,4)	95 (7- 853)	p<0,001
Patologías por paciente (nº)	6,1 (2,3)	6 (2-17)	6,2 (2,1)	6 (2- 12)	6 (2,4)	6 (2-13)	P=0,158

EAM: evento adversos a medicamentos. P*: el valor p de corte utilizado para la significación estadística fue $p \leq 0.05$

La duración de la estancia hospitalaria varió ampliamente entre uno y otros pacientes, con una mediana de siete días (rango: 2-67). El número de medicamentos tomados por paciente también varió mucho, por lo que el número medio de medicamentos tomados por los pacientes antes del ingreso fue de ocho (rango: 2-20) y el número medio de medicamentos administrados a los pacientes durante su estancia en el hospital fue de 13 (rango: 3-42). La media de enfermedades crónicas por paciente fue de seis (rango: 2-17). En el estudio de Marcum *et al*⁹⁴, desarrollado en centros sociosanitarios nos encontramos que la media de medicamentos por residente fue de 13 medicamentos y el número de patologías por residente era de 9,7, superior a la encontrada en nuestro estudio, no es de extrañar ya que las personas que requieren de cuidados en los centros sociosanitarios se caracterizan, respecto a la población general, por tener mayor tasa de envejecimiento, comorbilidades y polimedicación¹¹⁶. La **Tabla 23** enumera las patologías más frecuentes, concretamente aquellas que se encontraron en más del 10% de la población.

Tabla 23. Patologías más prevalentes en los pacientes

Patologías	Todos los pacientes (n=720)	
	N	(%)
Hipertensión	562	(78,1)
Dislipemia	347	(48,2)
Arritmia cardiaca	292	(40,6)
Diabetes	289	(40,1)
Insuficiencia cardiaca congestiva	232	(32,2)
Enfermedad Renal	202	(28,1)
Enfermedad Articular	194	(26,9)
Enfermedad Coronaria	178	(24,7)
Demencia	170	(23,6)
Anemia	166	(23,1)
EPOC	146	(20,3)
Hiperplasia prostática benigna	103	(14,3)
Ictus	100	(13,9)
Neoplasia sólida o hematológica activa	97	(13,5)
Obesidad	95	(13,2)
Depresión	90	(12,5)
Enfermedad Tiroidea	91	(12,6)
Osteoporosis	77	(10,7)
Incontinencia	75	(10,4)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

5.2.2. Caracterización de los eventos adversos a medicamentos

Se revisaron 720 historias clínicas de los pacientes, identificándose un total de 1.430 señales alertantes. Esto implica una tasa media de $2,0 \pm 1,8$ señales alertantes por paciente. Se analizaron cada una de las señales alertantes identificadas y se detectaron un total de 215 EAM en 178 pacientes, es decir, un 24,7% de los 720 pacientes sufrió al menos un evento adverso a medicamentos. El resultado de la utilización de la lista inicial de 51 SA en los 12 hospitales nos condujo a la identificación de al menos un EAM por cada cuatro pacientes. Además, 30 pacientes presentaron más de un evento adverso a medicamentos, es decir, el 16,9% de los 178 con EAM, o lo que es lo mismo el 4,2% del total de la población. La tasa media de EAM por cada 100 pacientes ingresados fue del 29,9% y 3,3 por cada 1000 dosis de medicamentos administrados durante la hospitalización.

Recientemente se han publicado dos estudios en los que se utilizan las señales alertantes para detectar eventos adversos en una población similar a la población de nuestro estudio.

En el primero, realizado por Hu Q *et al*¹¹⁷ es un estudio realizado en un hospital de tercer nivel en China, utilizan un listado de 42 señales alertantes en una población de mayores de 60 años y obtienen un porcentaje de 13% de EAM (234 pacientes con EAM en 1800 pacientes). Este porcentaje es bastante menor al encontrado en nuestro estudio en el que sufren EAM un 24,7% de la población. Este estudio tiene dos características diferenciales que pueden explicar los distintos resultados, primero que es unicéntrico y que la herramienta resultante del panel de expertos solo contempla 42 SA frente a las 51 de nuestro trabajo. El segundo estudio es un subanálisis del estudio OPERAM¹¹⁸, que utiliza un listado de señales alertantes en una población muy similar a la nuestra, pero el ámbito es diferente porque son pacientes que durante su ingreso en urgencias han sido identificados por sufrir un evento adverso a un medicamento. Hasta donde conocen los autores, el único estudio en una población similar a la nuestra, está desarrollado también en un ámbito diferente, es el estudio de Singh *et al*⁷⁹. En éste no se da el dato exacto porque no revisan las historias clínicas de todos los pacientes con SA, si no que por motivos de tiempo solo revisan algunas SA. De estas SA revisadas, encuentran que un cuarto de estas detecta un EAM, pero no todos los pacientes tienen SA. Por tanto, podemos estimar que el número de EAM es inferior al de nuestro trabajo, aunque no podemos conocer el valor exacto.

Si nos fijamos en trabajos que no sean específicos de la población objeto de estudio, la cifra que encontramos (24,7), es consistente con la observada tanto en estudios recientes^{93,92} como en los que se utiliza las metodologías del IHI y mayor a la observada en estudios previos en los que no se utiliza esta metodología^{119,120}. No es de extrañar la variabilidad encontrada y esta se explica por las diferentes metodologías utilizadas, así como por los diferentes entornos y poblaciones en cada uno de ellos.

Las características más relevantes de los pacientes que habían sufrido algún EAM se enumeran en la **Tabla 22** (descrita anteriormente). Los pacientes que habían sufrido EAM, experimentaron estancias hospitalarias más largas que los pacientes sin EAM ($10,3 \pm 7,4$ vs $8,5 \pm 6,9$); se les administró más medicamentos durante su estancia hospitalaria ($17,1 \pm 6,1$ frente a $13,5 \pm 5,8$) y se les administró un mayor número de dosis durante su hospitalización ($193,7 \pm 166,7$ frente a $125,8 \pm 110,4$). Estos datos coinciden con el estudio de Hu Q *et al*¹¹⁷ que se muestra en la **Tabla 24**.

Tabla 24. Características de los pacientes con EAM en el estudio comparado con el estudio de Hu Q *et al*¹¹⁷

Características	Pacientes Toscano <i>et al.</i> con EAM n= 178(24,7%)	Pacientes Hu Q <i>et al.</i> con EAM n=234 (13%)
	Media (DS)	Media (DS)
Edad (años)	83,7 (7,2)	67,9 (7,5)
Duración de la estancia (días)	10,3 (7,4)	15,2 (12,3)
Dosis administradas durante el ingreso (nº)	193,7 (166,8)	157,9 (228,4)
Patologías por paciente (nº)	6,2 (2,1)	5,7 (3,7)

Otro dato relevante es que el número de medicamentos crónicos fue superior en los pacientes que tenían EAM, pero esta variable no resultó estadísticamente significativa. En nuestro estudio no se incluyeron los eventos adversos a medicamentos que se produjeron antes del ingreso. Si nos fijamos en la literatura nos encontramos que los datos de este trabajo son consistentes con los resultados publicados, ya que los pacientes de edad avanzada que experimentaron EAM recibieron más medicamentos durante su hospitalización y tuvieron estancias más largas^{96,121}. Por tanto, se pone de manifiesto una vez más, que la cantidad de medicamentos tomados es un factor de riesgo importante para desarrollar EAM, y se subraya la necesidad de priorizar acciones para beneficiar a esta población especialmente vulnerable.

5.2.3. Evaluación de la gravedad y evitabilidad de los eventos adversos a medicamentos

La gravedad de los eventos adversos a medicamentos se clasificó según el NCC MERP Index, siendo la categoría mayoritaria la E (187/215; 87,0%). Encontramos que el 12,1% de los EAM estaban en la categoría F, mientras que solo un EAM se clasificó como G y otro como H. Si observamos la **Tabla 25** podemos confirmar que los datos obtenidos corresponden con los resultados de la búsqueda bibliográfica, en la que, en la mayoría de los estudios, la mayor parte de los eventos adversos a medicamentos son moderados y son pocos los de mayor severidad. Lo mismo nos encontramos en el estudio de Hu Q *et al*¹¹⁷ en el que el 95,3% de los EAM son de gravedad E y F.

Tabla 25. Gravedad de los eventos adversos detectados en los artículos incluidos en la búsqueda bibliográfica

Autor	Tamaño de muestra	Nº de EAM	GRAVEDAD				
			E	F	G	H	I
Carnevali ⁹³	240	62	42 (68%)	17 (27%)	2 (3%)	1 (2%)	--
Eggleton ¹¹³	170	45	34 (76%)	8 (18%)	2 (4%)	--	1(2%)
Rozich ¹⁰⁶	2.837	720*	219 (79,9%)	34 (12,5%)	3 (1,0%)	13 (4,7%)	5 (1,8%)
Seddon ⁹²	1.210	353	216 (61%)	118 (33,5%)	4 (1,1%)	9 (2,5%)	6(1,5%)
Seynaeve ¹⁰⁹	79	230	221 (96%)	9 (4%)	--	--	--

*No en todos los eventos adversos a medicamentos evaluaron la gravedad.

Con respecto a la evitabilidad de los eventos adversos a medicamentos, se consideraron evitables 119 de los 215 EAM (55,3%). Estos 119 EAM evitables se clasificaron según el tipo de error de acuerdo con la taxonomía establecida por el Grupo Ruiz-Jarabo 2000 ⁶⁷ en 121 tipos de errores. El tipo de error más común fue la monitorización inadecuada de la terapia (31,4%); definida como un error en el uso de los datos clínicos o de laboratorio para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento prescrito. Secundariamente una dosis incorrecta (31,4%) y la falta de prescripción de un medicamento necesario (19,0%) (**Tabla 26**).

En nuestro estudio, analizamos con detalle los EAM detectados en cada hospital, debido a la colaboración entre farmacéuticos y médicos, y comprobamos que más de la mitad de los EAM eran evitables. Nos encontramos que los tipos de errores que habían causado estos EAM evitables eran mayoritariamente errores de prescripción y monitorización, como en otros estudios^{70,84,120,122,123}. Esto era bastante predecible, ya que los datos se recogieron de las historias clínicas, en las que los errores relacionados con la dispensación y la administración de medicamentos no se registran habitualmente y requieren otros métodos de observación para que puedan detectarse¹²⁴. Toda la información recopilada en este trabajo se puede utilizar para desarrollar intervenciones que pudieran disminuir los daños evitables de los medicamentos.

Tabla 26. Frecuencia de errores asociados con los 119 eventos adversos a medicamentos prevenibles

	Tipo de error de medicación	Error ^a (n= 119)	
		N	(%)
1	Medicamento erróneo	6	5,0
2	Omisión de dosis o medicamento	23	19,0
3	Dosis incorrecta	38	31,4
4	Frecuencia de administración errónea	3	2,5
5	Forma farmacéutica errónea	0	--
6	Error en el almacenamiento	0	--
7	Error de preparación/manipulación/acondicionamiento	0	--
8	Técnica de administración incorrecta	0	--
9	Vía de administración errónea	0	--
10	Velocidad de administración errónea	0	--
11	Hora de administración incorrecta	0	--
12	Paciente equivocado	0	--
13	Duración del tratamiento incorrecta	1	0,8
14	Monitorización insuficiente del tratamiento	38	31,4
15	Medicamento deteriorado	0	--
16	Falta de cumplimiento por el paciente	1	0,8
17	Otros tipos	11	9,1
	Total	121	--

^a En algunos EAM evitables se ha podido presentar más de un tipo de error, por ello el número de errores es superior al número de EAM.

5.2.4. Utilidad de cada una de las señales alertantes

En la Tabla 27, dividida en dos bloques (Tabla 27.a y Tabla 27.b), se muestra para cada señal alertante el número de veces que se identificó después de revisar las historias, el número de EAM detectados tanto totales como evitables y el VPP de cada una de las SA. Esta Tabla se ha dividido en dos partes, las SA con VPP > 5% (incluidas en TRIGGER-CHRON) y la segunda parte de la tabla con las SA con VPP menores. Cada una de las SA varió mucho en su frecuencia de aparición, así como en su rendimiento para la detección de EAM. La mediana de los VPP fue de 12,7 con un rango de 0,0-100%. Algunas SA identificadas con frecuencia tenían VPP muy bajos, como en el caso de Cl Cr <35 ml / min / 1,73 m² (6,8%) que se identificó 147 veces y solo permitió la detección de diez EAM. También se encontró una gran variabilidad en los EAM detectados y los VPP dentro de cada uno de los cinco módulos. El módulo de cuidados y el módulo de parámetros analíticos fueron los módulos que permitieron identificar más EAM.

Tabla 27. Prevalencia de cada una de las SA, EAM y VPP de cada SA

Tabla 27a. Prevalencia de cada una de las SA, EAM y VPP de cada SA. SA incluidas en el TRIGGER-CHRON

SEÑALES ALERTANTES	Nº de SA encontradas	Total EAM ^a (n= 215)			EAM evitables ^a (n= 119)		
		N	%	VPP (%)	N	%	VPP (%)
SA seleccionadas = TRIGGER CHRON							
Módulo 1. Cuidados	391	113	40,5	28,9	59	39,1	15,0
Rash	11	2	0,7	18,2	1	0,7	9,1
Nueva alergia	3	1	0,4	33,3	1	0,7	33,3
Letargia o sobredosificación	81	25	8,9	30,9	16	10,6	19,8
Hipotensión	82	28	10,0	34,1	10	6,6	12,2
Trasfusión o uso de hemoderivados	63	5	1,8	7,9	1	0,7	1,6
Estreñimiento	100	25	8,9	25	18	11,9	18
Reacción adversa registrada	51	27	9,7	50	12	7,9	23,5
Módulo 2. Medicamentos y antídotos	263	63	22,6	23,9	31	20,5	11,8
Administración de vitamina K	30	6	2,1	20	5	3,3	16,7
Uso de antihistamínicos intravenosos	8	2	0,7	25	1	0,7	12,5
Uso de flumazenilo	5	3	1,1	60	3	2,0	60
Uso de naloxona	4	2	0,7	50	2	1,3	50
Uso de antieméticos	63	8	2,9	12,7	2	1,3	3,2
Uso de haloperidol	84	5	1,8	5,9	4	2,6	4,8
Suspensión brusca de la medicación	69	37	13,3	53,6	14	9,3	20,3
Módulo 3. Concentraciones plasmáticas	9	3	1,1	33,3	3	2,0	33,3
Digoxina > 2 ng/ml	8	2	0,7	25	2	1,3	25
Carbamazepina > 12 µg/ml	1	1	0,4	100	1	0,7	100

Tabla 27a. Prevalencia de cada una de las SA, EAM y VPP de cada SA. SA incluidas en el TRIGGER-CHRON (Continuación)

SEÑALES ALERTANTES	Nº de SA encontradas	Total EAM ^a (n= 215)			EAM evitables ^a (n= 119)		
		N	%	VPP (%)	N	%	VPP (%)
SA seleccionadas = TRIGGER CHRON							
Módulo 4. Parámetros analíticos	575	96	34,4	16,7	55	36,4	9,6
<i>Toxina de Clostridium difficile positiva en heces</i>	5	2	0,7	40	2	1,3	40
Glucosa < 50 mg/dl	16	2	0,7	12,5	1	0,7	6,3
Glucemia > 110 mg/dL	182	38	13,6	25	23	15,2	12,7
INR > 5	25	8	2,9	32	8	5,3	32
Aumento del BUN o Cr mayor de dos veces los niveles basales*	11	1	0,4	9,1	0	0	0
CL Cr < 35 ml/min/1,73m ²	147	10	3,6	6,8	4	2,6	2,7
K > 6,0 mEq/L	26	7	2,5	26,9	6	4,0	23,1
K < 2,9 mEq/L	30	9	3,2	30	4	2,6	13,3
Na < 130 mEq/L	55	7	2,5	12,7	2	1,3	3,6
ALT > 80 U/L and AST > 84 U/L	24	3	1,1	12,5	1	0,7	4,2
FA > 350 U/L bilirrubina total > 4 mg/dL	8	1	0,4	12,5	0	0	0
CPK > 269 U/L	16	1	0,4	6,3	1	0,7	6,3
TSH < 0,34 µUI/L ó T4>12 µg/dL	7	1	0,4	14,3	1	0,7	14,3
HA1c > 6% y glucocorticoides	7	5	1,8	71,4	2	1,3	28,6
Leucocitos < 3000/ mm ³	16	1	0,4	6,3	0	0	0
Módulo 5. Urgencias	9	1	0,4	11,1	1	0,7	11,1
Reingreso en urgencias en menos de 48 horas	9	1	0,4	11,1	1	0,7	11,1
Subtotal de las SA seleccionadas	1247	276	98,9	22,1	149	98,6	11,9

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BUN: nitrogeno ureico plasmático; Cl Cr: aclaramiento de creatinina; CPK: creatinina fosfoquinasa; FA: fosfatasa alcalina; HA1c: hemoglobina glicosilada; INR: índice internacional normalizado; NA: no aplicable, TSH: hormona estimulante del tiroides.

^a En ocasiones un EAM podía ser identificado con más de una SA

Tabla 27b. Prevalencia de cada una de las SA, EAM y VPP de cada SA. SA no incluidas en el TRIGGER-CHRON

SEÑALES ALERTANTES	Nº de SA encontradas	Total EAM ^a (n= 215)			EAM evitables ^a (n= 119)		
		n	%		n	%	
SA seleccionadas = TRIGGER CHRON							
Módulo 1. Cuidados	60	1	0,4	1,7	1	0,4	1,7
Caída	6	0	0	0	0	0	0
Diálisis aguda (nueva diálisis)	1	0	0	0	0	0	0
Emergencia médica/quirúrgica inesperada o muerte súbita	5	0	0	0	0	0	0
Reingreso en 30 días	48	1	0,4	2,1	1	0,7	0,4
Módulo 2. Medicamentos y antídotos	82	1	0,4	1,2	1	0,7	1,2
Uso de risperidona	36	1	0,4	2,8	1	0,7	0,4
Medicamento prescrito de forma crónica y sin indicación aparente/definida	46	0	0	0	0	0	0
Módulo 3. Concentraciones plasmáticas	3	0	0	0	0	0	0
Litio > 1,5 mmol/ L	0	0	0	NA	0	0	NA
Fenitoína >20 µg/mL	0	0	0	NA	0	0	NA
Fenobarbital > 45 µg/mL	0	0	0	NA	0	0	NA
Ácido valproico > 120 µg/mL	0	0	0	NA	0	0	NA
Gentamicina /Tobramicina: pico > 10 µg/mL, valle > 2 µg/mL	0	0	0	NA	0	0	NA
Amikacina: pico > 30 µg/mL, valle > 10 µg/mL	0	0	0	NA	0	0	NA
Vancomicina: pico > 40 µg/mL y valle 20 µg/mL	3	0	0	0	0	0	0
Ciclosporina > 400 ng/L	0	0	0	NA	0	0	NA
Tacrolimus >20 ng/mL	0	0	0	NA	0	0	NA
Módulo 4. Parámetros analíticos	38	1	0,4	2,6	0	0	0
Calcemia > 10,5mg/dL	2	0	0	0	0	0	0
Plaquetas < 50,000 10 ⁶ /L	5	0	0	0	0	0	0
Hemoglobina > 12 g/dL	2	0	0	0	0	0	0
Disminución del 25% o superior en los valores de hemoglobina o de hematocrito	29	1	0,4	3,5	0	0	0
Subtotal de las SA no incluidas	183	3	1,1	1,6	2	1,3	1,1
Total de todas las SA	1430	279	100	19,5	151	100	10,6

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BUN: nitrógeno ureico plasmático; Cl Cr: aclaramiento de creatinina; CPK: creatinina fosfoquinasa; FA: fosfatasa alcalina; HA1c: hemoglobina glicosilada; INR: índice internacional normalizado; NA: no aplicable, TSH: hormona estimulante del tiroides.

^a En ocasiones un EAM podía ser identificado con más de una SA

5.3. FASE 3: ELABORACIÓN DE LA LISTA DE SEÑALES ALERTANTES DEFINITIVA. TRIGGER-CHRON

La lista definitiva se definió en base a la metodología previa desarrollada por Singh *et al*⁷⁹ en la que se atribuyen como adecuadas las SA con un VPP mayor del 5%. La **Tabla 27**, está dividida en dos bloques (Tabla 27.a y Tabla 27.b), en ella se resume los resultados de las señales alertantes que tenían VPP superiores al 5% y, por otro lado, las demás señales alertantes con VPP inferiores o iguales al 5% (punto de corte). Las SA con VPP superiores al 5% fueron 32 y se seleccionaron para configurar herramienta definitiva llamada TRIGGER-CHRON (la denominación de la herramienta se detalla en el apartado 4.1)

El VPP de las 51 SA evaluadas en la fase tres del proyecto fue del 19,6% y el VPP del TRIGGER-CHRON fue del 22,1%. Estas 32 SA seleccionadas representaron el 98,9% de todos los EAM y el 98,6% de los EAM evitables. Si nos fijamos en los VPP obtenidos en otros estudios incluidos en la revisión nos encontramos como valores similares como el estudio de Hebert *et al*¹¹⁴ con un VPP de 18,4%, otros superiores como Carnevali *et al*⁹³ con un 30% o inferior a nuestro estudio con un VPP de 14% como Brenner *et al*¹¹⁰ o Eggleton *et al*¹¹³.

Como se ha mencionado anteriormente, la aplicación de la lista inicial, la desarrollada por los expertos de 51 SA, condujo a la identificación de al menos un evento adverso a medicamentos por cada cinco pacientes. Sin embargo, una revisión de estas señales alertantes basada en los resultados obtenidos en la práctica clínica mostró la necesidad de acortar la lista inicial para obtener una herramienta más eficiente y, por lo tanto, se eliminaron 19 señales alertantes en base al límite establecido, obtenido de la referencia de Singh *et al*⁷⁹. Este límite se ha usado posteriormente en otros estudios como es el caso de Hu Q *et al* y Zerah *et al*¹¹⁷⁻¹¹⁸.

Cabe señalar que de las 19 señales alertantes que se eliminaron, ocho del módulo de concentraciones plasmáticas de medicamentos nunca se detectaron en los pacientes. Este módulo muestra una sensibilidad muy baja, solo permitió detectar 1,1% de todos los EAM y 2% de los EAM evitables. La prevalencia de EAM que pueden detectarse a través de estas señales alertantes es baja. Este hecho podemos atribuirlo a varios motivos, el primero que el uso de algunos de estos medicamentos es actualmente bastante limitado (como por ejemplo el fenobarbital) y otro factor que puede haber contribuido a que estas ocho señales alertantes no se presenten en la población del estudio, es que se limitó a pacientes hospitalizados en medicina interna y unidades geriátricas, y que estas señales alertantes

podrían haber resultado de manera diferente si se aplicaran en otros entornos hospitalarios, por ejemplo, unidades de cuidados intensivos.

Las otras 11 señales alertantes que se descartaron para formar el TRIGGER-CHRON no permitieron identificar ningún EAM o solo detectaron un EAM. Por ejemplo, “Caídas” se encontró seis veces en las historias clínicas y no se detectó ningún EAM. Otro ejemplo es el de “Reingreso en 30 días” apareció 48 veces en las historias y solo permitió detectar un EAM. Esto pone de manifiesto la necesidad tras el panel de expertos de evaluar la lista en la práctica clínica real.

La herramienta final TRIGGER-CHRON consta de 32 señales alertantes. Este número es similar a otras listas publicadas de señales alertantes para medir EAM en poblaciones específicas^{87, 103-105}, aunque es superior al listado desarrollado por Hu Q *et al*¹¹⁷ que incluye 20 SA con un VPP de 28,5.

Esta herramienta podría reducirse aún más estableciendo el valor de corte en un valor VPP más alto, con tan solo seis señales alertantes (glucemia > 110 mg / dL, suspensión brusca de la medicación, hipotensión, reacción adversa registrada, sobredosificación / letargia y estreñimiento) se detectarían el 65,5% de todos los EAM y 61,6% de EAM evitables, debido a que tiene un VPP \geq 25. Si se añaden diez señales alertantes más (como se muestran en la **Tabla 28** con una “R” el denominado TRIGGER-CHRON reducido) sería posible detectar el 89,6% de todos los EAM y el 86,8% de los EAM evitables.

Tabla 28. Resultados del TRIGGER-CHRON reducido

SEÑALES ALERTANTES		Nº de SA encontradas	Total EAM ^a			EAM evitables ^a		
			N	%	VPP (%)	n	%	VPP (%)
SA seleccionadas = TRIGGER CHRON								
R	Letargia o sobredosificación	81	25	8,9	30,9	16	10,6	19,8
R	Hipotensión	82	28	10,0	34,1	10	6,6	12,2
R	Trasfusión o uso de hemoderivados	63	5	1,8	7,9	1	0,7	1,6
R	Estreñimiento	100	25	8,9	25	18	11,9	18
R	Reacción adversa registrada	51	27	9,7	50	12	7,9	23,5
R	Administración de vitamina K	30	6	2,1	20	5	3,3	16,7
R	Uso de antieméticos	63	8	2,9	12,7	2	1,3	3,2
R	Uso de haloperidol	84	5	1,8	5,9	4	2,6	4,8
R	Suspensión brusca de la medicación	69	37	13,3	53,6	14	9,3	20,3
R	Glucemia > 110 mg/dL	182	38	13,6	25	23	15,2	12,7
R	INR > 5	25	8	2,9	32	8	5,3	32
R	CL Cr < 35 ml/min/1,73m ²	147	10	3,6	6,8	4	2,6	2,7
R	K > 6,0 mEq/L	26	7	2,5	26,9	6	3,9	23,1
R	K < 2,9 mEq/L	30	9	3,2	30	4	2,6	13,3
R	Na < 130 mEq/L	55	7	2,5	12,7	2	1,3	3,6
R	HA1c > 6% y glucocorticoides	7	5	1,8	71,4	2	1,3	28,6
Utilidad de 16 señales alertantes (TRIGGER-CHRON reducido)		1095	250	89,6	22,8	131	86,7	12,0

Cl Cr: aclaramiento de creatinina; INR: índice internacional normalizado; R: SA incluidas en la herramienta reducida.

^a En ocasiones un EAM podía ser identificado con más de una SA

Sin embargo, entre estos no se incluirían las señales alertantes que tienen una baja prevalencia, pero un VPP alto (como son el uso de flumazenilo o naloxona) y que podrían proporcionar información relevante sobre daños prevenibles aunque ocurran pocas veces. Fue por esta razón que se decidió definir la lista final con 32 señales alertantes para aumentar la capacidad de detectar otros EAM menos prevalentes. Si estas señales alertantes se implantaran en un programa informático que pudiera acceder a la historia clínica de los pacientes, facilitaría la detección y también permitiría identificar el EAM en tiempo real durante un episodio clínico y, por lo tanto, permitiría intervenciones para prevenir o mitigar el daño¹¹⁵.

En este sentido, una medida que podría ser útil sería integrar el TRIGGER-CHRON en un sistema activo de vigilancia para estandarizar la cuantificación de eventos adversos a

medicamentos en pacientes con multimorbilidad y así evaluar las distintas iniciativas que se lleven a cabo en estrategias de seguridad del paciente. Otra opción válida, para aquellas situaciones en las que se utiliza un procedimiento manual de revisión de historias clínicas y para profesionales que no desean utilizar la versión completa, sería el uso de "TRIGGER-CHRON reducido". Finalmente, debe tenerse en cuenta que los hospitales pueden personalizar el TRIGGER-CHRON de acuerdo con sus propios objetivos y seleccionar las señales alertantes que pueden ser más útiles en un momento dado para estrategias de seguridad y para guiar intervenciones concretas en la organización sanitaria, como por ejemplo si se buscan la identificación de EAM asociados con un medicamento concreto o un grupo de medicamentos¹¹¹.

5.4. FASE 4: SELECCIÓN DE LAS SEÑALES ALERTANTES MÁS EFICIENTES PARA DETECTAR EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS INCLUIDOS EN LA LISTA MARC (MEDICAMENTOS DE ALTO RIESGO EN PACIENTES CRÓNICOS)

De los 215 eventos adversos que se detectaron en el estudio, 158 eventos adversos (74,5%) estuvieron al menos provocados por un medicamento incluido en la lista MARC y estos se produjeron en 139 pacientes, de los cuales el 58,2% eran mujeres. El resto de las características de los pacientes se detallan en la **Tabla 29** dónde se comparan además con las características de los pacientes que sufrieron eventos adversos a medicamentos de todo tipo y a la muestra total del estudio.

Tabla 29. Características de los pacientes que sufrieron EA a medicamentos incluidos en la lista MARC comparado con todos los pacientes que sufrieron EAM y con toda la muestra

Características	Todos los pacientes (n= 720)		Pacientes con EAM (n=178)		Pacientes con EA a medicamentos incluidos en la lista MARC (n=139)	
	Media (DS)	Mediana (rango)	Media (DS)	Mediana (rango)	Media (DS)	Mediana (rango)
Edad (años)	82,9 (7,1)	83 (65-102)	83,7 (7,2)	84 (65-99)	83,7 (7,2)	84 (65-99)
Duración de la estancia (días)	9,0 (7,1)	7 (2-67)	10,3 (7,4)	8 (2-53)	10,2 (7,1)	8 (3-53)
Medicamentos por paciente (nº)						
Antes del ingreso.	8,8 (3,5)	8 (2-20)	9,2 (3,6)	9 (1-19)	9,2 (3,4)	9 (3-19)
Durante la estancia	14,4 (6,1)	13 (3-42)	17,1 (6,1)	17 (7-37)	17,3 (6,1)	17 (7-37)
Dosis administradas durante el ingreso (nº)	142,6 (129,9)	106,5 (7-972)	193,7 (166,8)	150 (23- 972)	193,3 (165,9)	149 (23-972)
Patologías por paciente (nº)	6,1 (2,3)	6 (2-17)	6,2 (2,1)	6 (2-12)	6,3 (2,1)	6 (2-12)

La prevalencia de eventos adversos a medicamentos incluidos en la lista MARC fue de 19,3 por cada 100 ingresos, esta prevalencia de casi el 20% pone de manifiesto que el TRIGGER-CHRON es útil para detectar los EA provocados por los medicamentos incluidos en la lista. Dentro de las prioridades marcadas por la OMS en cuanto a seguridad de pacientes existen tres áreas prioritarias que son las transiciones asistenciales, los pacientes polimedicados y situaciones de alto riesgo. Con esta herramienta específica para pacientes con multimorbilidad detectamos daño en los pacientes polimedicados y su implementación podría disminuir su gravedad e incluso evitar estos eventos adversos¹²⁵.

El alto porcentaje de EA detectados causado por los medicamentos incluidos en la lista MARC con respecto al número total de EAM, también podría ser explicado por el propio desarrollo del TRIGGER-CHRON, en el que incluye señales alertantes específicas que están asociadas con EAM que ocurren con frecuencia en pacientes de edad avanzada con multimorbilidad, y que a menudo son causadas por estos medicamentos. De hecho, esta herramienta contiene al menos una señal alertante específica para cada grupo o medicamento incluido en la lista

MARC, como se muestra en la **Tabla 30**. Esta tabla muestra las diferentes señales alertantes y los posibles eventos adversos que podría detectar de los medicamentos de la lista MARC.

Tabla 30. Lista de señales alertantes incluidas en el TRIGGER-CHRON que se asocian a medicamentos incluidos en la lista MARC

.TRIGGER-CHRON	Medicamentos incluidos en la lista MARC
Módulo 1. Cuidados	
Rash	Cualquier medicamento
Nueva alergia	Cualquier medicamento
Letargia o sobredosificación	Antipsicóticos, Benzodiazepinas, Opioides
Hipotensión	β-Bloqueantes adrenérgicos. Diuréticos del asa, Espironolactona/eplerenona.
Trasfusión o uso de hemoderivados	Anticoagulantes orales, Antiagregantes plaquetarios, AINEs
Estreñimiento	Opioides
Reacción adversa registrada	Cualquier medicamento
Módulo 2. Medicamentos y antídotos	
Administración de vitamina K	Anticoagulantes orales
Uso de antihistamínicos intravenosos	Cualquier medicamento
Uso de flumazenilo	Benzodiazepinas
Uso de naloxona	Opioides
Uso de antieméticos	Opioides, Metotrexato, otros
Uso de haloperidol	Opioides
Suspensión brusca de la medicación	Cualquier medicamento
Módulo 3. Concentraciones plasmáticas	
Digoxina > 2 ng/mL	Digoxina
Carbamazepina > 12 µg/mL	Antiepilépticos

Tabla 30. Lista de señales alertantes incluidas en el TRIGGER-CHRON que se asocian a medicamentos incluidos en la lista MARC (Continuación)

.TRIGGER-CHRON	Medicamentos incluidos en la lista MARC
Módulo 4. Parámetros analíticos	
<i>Toxina de Clostridium difficile positiva en heces</i>	-
Glucosa < 50 mg/dL	Insulinas, Hipoglucemiantes orales
Glucemia > 110 mg/dL	Corticosteroides, Insulinas
INR > 5	Anticoagulantes orales
Aumento del BUN o Cr mayor de dos veces los niveles basales*	Diuréticos del asa, AINEs, Amiodarona/ dronedarona, Espironolactona/eplerenona,
CL Cr < 35 ml/min/1,73m ²	Diuréticos del asa, inmunosupresores, AINEs, Espironolactona/eplerenona
K > 6,0 mEq/L	Inmunosupresores, Diuréticos del asa, Espironolactona/eplerenona
K < 2,9 mEq/L	Diuréticos del asa
Na < 130 mEq/L	Diuréticos del asa, Espironolactona/eplerenona
ALT > 80 U/L and AST > 84 U/L	Corticosteroides, Metotrexato
FA > 350 U/L bilirrubina total > 4 mg/dL	Corticosteroides, Metotrexato
CPK > 269 U/L	Metotrexato
TSH < 0,34 µUI/L ó T4 > 12 µg/dL	Amiodarona/ dronedarona
HA1c > 6% y glucocorticoides	Corticosteroides
Leucocitos < 3000/ mm ³	Inmunosupresores, Metotrexato
Módulo 5. Urgencias	
Reingreso en urgencias en menos de 48 horas	Cualquier medicamento

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BUN: nitrógeno ureico plasmático; Cl Cr: aclaramiento de creatinina; CPK: creatinina fosfoquinasa; FA: fosfatasa alcalina; HA1c: hemoglobina glicosilada; INR: índice internacional normalizado; TSH: hormona estimulante del tiroides.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la tasa de EA encontrada en el presente estudio solo para los medicamentos de alto riesgo es más alta que los resultados encontrados en otros estudios que incluyen todo tipo de medicamentos en pacientes hospitalizados mayores¹²⁶⁻¹²⁸. Aunque están cerca de las tasas encontradas en estudios que utilizaron señales alertantes^{123,129}. Estos hallazgos apoyan la utilidad de la metodología de señales alertantes para detectar EAM y muestran claramente que su rendimiento es alto cuando se desarrolla un conjunto de señales alertantes para poblaciones de pacientes o entornos específicos en los que se utilizan.

En total hubo 167 medicamentos de alto riesgo asociados con los 158 EAM (**Tabla 31**). Los grupos farmacológicos más involucrados fueron corticoides (38 EAM 24,1%), diuréticos de

asa (30 EAM, 19%), opioides (26 EAM, 16,5%) y anticoagulantes orales (21 EAM, 13,3%). La mayoría de los EAM fueron categorizados según su gravedad y la clasificación NCC MERP Index de la categoría E (n = 144); 21 EAM estaban en la categoría F, mientras que solo un EAM se clasificó como G y otro como H. Un total de 94 EAM fueron potencialmente prevenibles (59,5%; 94/158). Los medicamentos asociados con mayor frecuencia con EAM prevenibles también fueron corticoides, opioides, anticoagulantes orales y diuréticos de asa.

Tabla 311. Eventos adversos detectados de medicamentos incluidos en la lista MARC, gravedad y evitabilidad

Medicamentos incluidos en la lista MARC	EAM detectados* n= 158 (%)	Gravedad				Evitabilidad	
		E	F	G	H	SI n=94 (59,5%)	No n= 64 (40,5%)
Corticosteroides	38 (24,1%)	37	1	-	-	21	17
Diuréticos del asa	30 (19,0%)	27	3	-	-	15	15
Opioides	26 (16,5%)	23	2	1	-	21	5
Anticoagulantes orales	21 (13,3%)	15	6	-	-	16	5
Antipsicóticos	14 (8,9%)	13	1	-	-	9	5
Espironolactona/ eplerenona	9 (5,7%)	9	-	-	-	3	6
Antiagregantes plaquetarios (incluyendo la aspirina)	7 (4,4%)	3	4	-	-	2	5
Benzodiacepinas y análogos	7 (4,4%)	7	-	-	-	7	-
Insulinas	5 (3,2%)	3	1	-	1	3	2
B-bloqueantes adrenérgicos	3 (1,9%)	3	-	-	-	-	3
Hipoglucemiantes orales	2 (1,3%)	-	2	-	-	1	1
Digoxina	2 (1,3%)	2	-	-	-	2	-
Antiepilépticos de estrecho margen terapéutico	1 (0,6%)	1	-	-	-	1	-
Antiinflamatorios no esteroideos	1 (0,6%)	1	-	-	-	-	1
Inmunosupresores	1 (0,6%)	-	1	-	-	1	-
Total	167	144	21	1	1	102	65

* En algunas ocasiones más de un medicamento podía provocar un solo EAM.

Los medicamentos implicados con mayor frecuencia fueron los corticosteroides, diuréticos de asa, opioides y anticoagulantes orales. En este sentido solo podemos hacer comparaciones con estudios en los que han dado resultados sobre el daño provocado por medicamentos en cualquier servicio clínico. Y encontramos que los datos de la literatura son consistentes con los medicamentos encontrados en este estudio^{120,130,131}, aunque debe tenerse en cuenta que los antibióticos y antitrombóticos, que no están incluidos en este

estudio por no formar parte de la lista MARC, a menudo también son responsables de una gran proporción de EAM.

La **Tabla 32**, muestra para cada señal alertante el número de EAM que permitió identificar, la cantidad de veces que se activó esa señal alertante en las historias clínicas de los pacientes, el VPP de cada señal y por último los medicamentos involucrados en los EAM detectados. Algunos EAM fueron identificados por más de una señal alertante, por eso obtenemos 212 eventos adversos de los 158 iniciales.

Tabla 322. Prevalencia de EAM y VPP de cada señal alertante

Señal alertante (TRIGGER-CHRON)	Nº de EAM detectados con la SA *	Nº de activaciones de la SA en las HC	VPP (%)	Medicamento de la lista MARC implicado en el EAM (n) †
Glucemia > 110 mg/dL	38	182	20,9	Corticosteroides (36), Insulinas (2)
Suspensión brusca de la medicación	32	60	53,3	ACO (8), diuréticos del asa (7), Antiagregantes plaquetarios (5), Antipsicóticos (4), Benzodiazepinas (3), β -bloqueantes (2), Espironolactona (2), Insulinas (1)
Letargia o sobredosificación	22	71	30,9	Antipsicóticos (13), Benzodiazepinas (5), Opioides (4)
Hipotensión	19	56	33,9	Diuréticos del asa (15), β -bloqueantes (3), Espironolactona (1)
Reacción adversa registrada	19	38	50	ACO (5), Diuréticos del asa (3), Opioides (3), Benzodiazepinas (2), Hipoglucemiantes orales (2), Espironolactona (2), Antiagregantes plaquetarios (1), AINEs (1)
Estreñimiento	18	72	25	Opioides (18)
INR > 5	8	25	32	ACO (8)
CL Cr < 35 ml/min/1,73m ²	7	99	7,1	Diuréticos del asa (4), Espironolactona (2), Inmunosupresores (1)
Administración de vitamina K	6	30	20	ACO (6)
K < 2,9 mEq/L	6	20	30	Diuréticos del asa (6)
Trasfusión o uso de hemoderivados	5	63	7,9	Antiagregantes plaquetarios (3), ACO (2)
K > 6,0 mEq/L	5	18	27,7	Diuréticos del asa (3), Espironolactona (2)

Tabla 32. Prevalencia de EAM y VPP de cada señal alertante (Continuación)

Señal alertante (TRIGGER-CHRON)	Nº de EAM detectados con la SA *	Nº de activaciones de la SA en las HC	VPP (%)	Medicamento de la lista MARC implicado en el EAM (n) †
HA1c > 6% y glucocorticoides	5	7	71,4	Corticosteroides (5)
Uso de antieméticos	4	31	12,9	Opioides (3), Digoxina (1)
Uso de flumazenilo	3	5	60	Benzodiacepinas (3)
Uso de haloperidol	3	50	6	Antipsicóticos (2) Opioides (1)
Glucosa < 50 mg/dl	2	16	12,5	Insulinas (2)
Uso de naloxone	2	4	50	Opioides (2)
Digoxina > 2 ng/mL	2	8	25	Digoxina (2)
Carbamazepina > 12 µg/mL	1	1	100	Antiepilépticos (1)
Aumento del BUN o Cr mayor de dos veces los niveles basales	1	11	9,1	Diuréticos del asa (1)
Na < 130 mEq/L	1	8	12,5	Espironolactona (1)
ALT > 80 U/L y AST > 84 U/L	1	8	12,5	Corticosteroides (1)
CPK > 269 U/L	1	16	6,3	Corticosteroides (1)
Reingreso en urgencias en menos de 48 horas	1	9	11,1	Diuréticos del asa (1)
Total	212	908		

*En algunos casos, 1 EAM podía ser detectado por más de 1 SA. † En ocasiones más de un medicamento podía provocar un solo EAM.

ACO: anticoagulantes orales; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BUN: nitrógeno ureico plasmático; Cl Cr: aclaramiento de creatinina; CPK: creatinina fosfoquinasa; HC: historias clínicas; HA1c: hemoglobina glicosilada; INR: índice internacional normalizado.

Por ejemplo, se podría identificar un EAM causado por anticoagulantes orales que activará más de una señal alertante, tanto específica para el medicamento como "INR > 5", "uso de vitamina K" y "transfusión o uso de productos sanguíneos" y también activará alguna señal alertante general como "interrupción brusca de la medicación" y "reacción adversa registrada".

De las 32 señales alertantes que integraban el TRIGGER-CHRON, 25 se encontraron en este subanálisis. Aunque cada señal alertante tuvo un VPP diferente y, por tanto, un rendimiento en la detección de EAM diferente, 15 de ellas tuvieron una efectividad del 20% o mayor, evaluado en función de VPP.

Las señales alertantes que permitieron la identificación de un número mayor de EAM fueron de las señales alertantes específicas; “glucemia > 110 mg / dL” (n = 38), “sobresedación / letargia” (n = 22), “hipotensión” (n = 19) y “estreñimiento” (n = 18) con VPP de 20,9%; 30,9%; 33,9% y 25%; respectivamente. Dos señales alertantes generales: “suspensión brusca de la medicación” (n= 32) y “reacción adversa registrada” (n=19), con VPP iguales o superiores al 50%. Se encontró que con estas seis señales alertantes se detectaron el 69,8% (148/212) de los EAM identificados. Este resultado es similar a los hallazgos encontrados en otros estudios que utilizan esta metodología y en la que se demuestra que con solo unas pocas señales alertantes se detectan la mayoría de los EAM y sugiere la posibilidad de utilizar en situaciones concretas un número reducido de señales alertantes ^{79,94}.

Como se ha mencionado anteriormente, 25 de las 32 señales alertantes que formaban el TRIGGER-CHRON permitieron detectar eventos adversos provocados por medicamentos incluidos en la lista MARC. Por nuestra experiencia con la herramienta creemos que lo lógico es utilizar estas 25 señales alertantes, pero no limitar más el número de señales alertantes, para obtener una visión más detallada de los diferentes daños que le pueden ocurrir a este grupo de pacientes. Además, sus VPP siempre fueron superiores al 6%. En cualquier caso, esta herramienta se puede adaptar a las necesidades de cada hospital, existe la posibilidad que los investigadores o clínicos puedan seleccionar las señales alertantes centradas en identificar EAM causados por un grupo farmacológico o un medicamento concreto, para realizar intervenciones específicas centradas solo en esos medicamentos.

Hasta donde sabemos, no hay estudios disponibles sobre la tasa de eventos adversos en medicamentos de la lista MARC, por lo que no podemos realizar comparaciones.

5.5. LIMITACIONES

5.5.1. Limitaciones en la selección de las señales alertantes

Existen varias limitaciones en el presente estudio, la primera, aunque la metodología Delphi utilizada presenta características que son aparentemente objetivas, es realmente un método subjetivo, porque básicamente mide opiniones. Sin embargo, esta técnica tiene ventajas sobre otros métodos también utilizados para llegar a un consenso. Es considerado un método riguroso, ya que requiere una combinación de evidencia científica junto con la opinión de expertos, y se recomienda como un método para determinar la idoneidad de un procedimiento o para desarrollar herramientas de toma de decisiones ¹³². La utilización del consenso por parte de expertos como metodología en el desarrollo de una herramienta

constituida de una lista de señales alertantes a partir de un listado de señales inicial no es algo novedoso o único de este estudio, sino que se ha utilizado tanto en otras poblaciones como en otros ámbitos^{107,116,117,135,136}.

La segunda limitación viene determinada porque el panel de expertos se realizó sin ninguna reunión cara a cara, lo que sólo ha permitido a los encuestados compartir opiniones de manera telemática. La posibilidad de tener reuniones cara a cara era limitada, precisamente porque se buscó que en el panel de expertos tuviese una amplia representación geográfica.

5.5.2. Limitaciones del estudio de campo

Existen varias limitaciones en nuestro estudio que son inherentes a la metodología de desarrollada por el IHI. Primero, el proceso es una revisión retrospectiva y obviamente depende de la calidad de los registros en la historia clínica del paciente. En segundo lugar, hay un cierto grado de subjetividad en el proceso de revisión de las historias médicas y en la interpretación de las señales alertantes y sus EAM, aunque la realización del taller previo y el estudio piloto, es decir la formación de investigadores se realizó con la intención de combatir la subjetividad. Por último, el número de las señales alertantes son limitadas, por lo que es posible que no capturen todos los EAM.

5.6. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Recientemente se ha desarrollado un entorno de internet en el que se ha codificado la herramienta del TRIGGER-CHRON junto con dos herramientas más dentro del proyecto “Desarrollo Tecnológico Integral De Herramientas Para La Mejora De La Seguridad De Pacientes Pluripatológicos: Desprescripción, Reducción De Carga Anticolinérgica Y *Trigger Tool*. Proyecto Less-Pharma-Chron”. En el caso de la herramienta TRIGGER-CHRON el objetivo es facilitar su uso por sí algún clínico quiere utilizar la herramienta, para ello se realiza una revisión de historias en busca de la señal alertante, si el clínico encuentra alguna señal, puede marcarla en la herramienta electrónica y esta web te orienta sobre en qué parte de la historia clínica del paciente y que medicamentos debes buscar para comprobar si el paciente ha tenido un EAM, además la web te indica el riesgo que tiene el paciente de estar sufriendo un EAM. Este entorno web se ha desarrollado en una aplicación móvil Android y queda pendiente el desarrollo en IOS.

Otras líneas futuras de esta herramienta, que podrían ser de gran utilidad, son la validación de la herramienta en otros entornos sanitarios diferentes al hospitalario como son la

validación del TRIGGER-CHRON en centros sociosanitarios y en atención primaria, que constituyen entornos naturales para este perfil de pacientes.

Por último, la posible integración de la herramienta en la historia clínica del paciente supone un reto que potencialmente prevendría la aparición de eventos adversos a medicamentos así como su detección temprana.

6.

CONCLUSIONES



UTILIDAD DE LOS TRIGGER TOOL
PARA DETECTAR EVENTOS
ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN
PACIENTES MAYORES CRÓNICOS
CON MULTIMORBILIDAD



1. Se ha desarrollado una herramienta para detectar eventos adversos por medicamentos en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad llamada TRIGGER-CHRON, constituida por 32 señales alertantes.
2. Una vez implementada en pacientes, se ha demostrado su utilidad detectando un evento adverso a medicamentos en casi un cuarto de los pacientes mayores crónicos con multimorbilidad.
3. En la literatura científica se han identificado una gran variedad de señales alertantes aplicadas en pacientes adultos, algunas de las cuales constituyen herramientas en grupos de población concretos. Sin embargo, durante la búsqueda bibliográfica no se ha localizado ninguna herramienta diseñada específicamente para la población objetivo de estudio.
4. El panel de expertos consideró adecuadas la mayoría de las señales alertantes evaluadas para la población objetivo de estudio. Siendo el criterio de solidez de la evidencia el considerado menos adecuado.
5. La evaluación de la capacidad predictiva de las señales alertantes varió mucho entre unas y otras, siendo en su mayoría consideradas de utilidad en la detección de eventos adversos a medicamentos.
6. Los pacientes crónicos con multimorbilidad que ingresan en los hospitales españoles en las unidades de medicina interna o geriatría se caracterizaron por tener muchas patologías, ser polimedicados y octogenarios.
7. De todas las señales alertantes que iniciaron la evaluación de su utilidad, casi la mitad de ellas demostraron ser útiles en la práctica clínica tras las dos fases del proyecto, siendo las más implicadas en la detección de eventos adversos por su alta prevalencia y alto valor predictivo positivo las seis siguientes: glucemia > 110 mg / dL, suspensión brusca de la medicación, hipotensión, reacción adversa registrada, sobredosificación / letargia y estreñimiento.
8. Los eventos adversos encontrados en pacientes crónicos y con multimorbilidad fueron en su mayoría de carácter leve y mayoritariamente evitables; siendo los errores de prescripción y monitorización los más frecuentes entre los eventos adversos evitables.
9. Se han identificado como factores que predisponen a sufrir eventos adversos a medicamentos, la edad, el número de medicamentos al ingreso y el número de dosis de medicamentos administrados durante el ingreso.
10. El TRIGGER-CHRON es una herramienta útil en la detección de eventos adversos provocados por medicamentos incluidos en la lista MARC, constituyendo estos

medicamentos un alto porcentaje de los eventos adversos ocurridos en la población objetivo de estudio. Las señales alertantes que permitieron la identificación de un número mayor de eventos adversos a estos medicamentos fueron las mismas seis señales que detectaron más eventos adversos en general (glucemia > 110 mg / dL, suspensión brusca de la medicación, hipotensión, reacción adversa registrada, sobredosificación / letargia y estreñimiento).

7.

BIBLIOGRAFÍA



UTILIDAD DE LOS TRIGGER TOOL
PARA DETECTAR EVENTOS
ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN
PACIENTES MAYORES CRÓNICOS
CON MULTIMORBILIDAD



1. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva: World Health Organization; 2005. [consultado 10 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43314>
2. Instituto Nacional de Estadística. Proyección de la Población de España 2014–2064. Notas de prensa. Madrid; 2014. [consultado 13 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np870.pdf>
3. OECD (2018), Panorama de la Salud 2017: Indicadores de la OCDE, OECD Publishing, Paris. [consultado 13 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/9789264306035-es>
4. World Health Organization. World Report on Disability. Malta: World Health Organization; 2011. [consultado 10 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564182>
5. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2012. [consultado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
6. Picco L, Achilla E, Abdin E, Chong SA, Vaingankar JA, McCrone P, et al. Economic burden of multimorbidity among older adults: impact on healthcare and societal costs. BMC Health Serv Res. 2016;16:173
7. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC). Mejoras en la atención a personas con enfermedades crónicas en España. Declaración de posición común de la Sociedad Española de Medicina Interna y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Aten Primaria [Internet] 2020 [consultado 13 de diciembre de 2020]; 52: 1-2. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-S0212656719307620>.
8. Zambrana García JL, Velasco Malagón MJ, Díez García F, Cruz Caparrós G, Marín Escalante MD, Adarraga Cansino MD. Características clínicas diferenciales de los enfermos pluripatológicos hospitalizados en servicios de Medicina Interna. Rev Clin Esp. 2005; 205: 413-7.
9. Contel JC, Muntané B, Camp L. La atención al paciente crónico en situación de complejidad: el reto de construir un escenario de atención integrada. Aten Primaria. 2012; 44: 107-13.

10. Anderson G. Chronic care: making the case for ongoing care. Princeton, NJ: Robert Wood Johnson Foundation, 2010.
11. Abizanda P, Paterna G, Martínez E, López E. Evaluación de la comorbilidad en la población anciana: utilidad y validez de los instrumentos de medida. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010; 45: 219-28.
12. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011; 10(4): 430-9.
13. Ministerio de Sanidad y Consumo. Unidad de Pacientes Pluripatológicos. Estándares y Recomendaciones. 2009. [consultado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EyR_UPP.pdf
14. Hernández-Rodríguez MÁ, Sempere-Verdú E, Vicens-Caldentey C, González-Rubio F, Miguel-García F, Palop-Larrea V, et al. Evolution of polypharmacy in a spanish population (2005-2015): A database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020; 29(4): 433-43
15. Encuesta Europea de Salud en España. Ministerio de Sanidad. Año 2020 [consultado 10 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/MODULO1ABSOLUTO.pdf>
16. Anderson G. Partnership for Solutions. Chronic care conditions: making the case for ongoing care. Robert Wood Johnson Foundation. 2002. [consultado 19 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.partnershipforsolutions.org/DMS/files/chronicbook2004.pdf>
17. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poncel-Falcó A, et al. Multimorbidity patterns in primary care: interactions among chronic diseases using factor analysis. *PLoS One.* 2012; 7(2): e32190.
18. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2015; 70(8): 989–95.
19. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med.* 2015; 13:74.

20. Midao L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018; 78: 213–20.
21. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med.* 2021; 12(3): 443-52.
22. World Health Organization. Medication safety in polypharmacy. Geneva: World Health Organization, 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325454>.
23. Vogeli C, Shields AE, Lee TA, Gibson TB, Marder WD, Weiss KB, et al. Multiple chronic conditions: prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs. *J Gen Intern Med.* 2007; 22(3): 391-5.
24. Palladino R, Tayu Lee J, Ashworth M, Triassi M, Millett C. Associations between multimorbidity, healthcare utilisation and health status: evidence from 16 European countries. *Age Ageing.* 2016; 45(3): 431-5.
25. Tyack Z, Frakes KA, Barnett A, Cornwell P, Kuys S, McPhail S. Predictors of health-related quality of life in people with a complex chronic disease including multimorbidity: a longitudinal cohort study. *Qual Life Res.* 2016; 25(10): 2579-92.
26. Wharshaw G. Introduction: advances and challenges in care of older people with chronic illness. *Generations.* 2006; 30: 5-10.
27. U.S. Department of Health and Human Services. Multiple Chronic Conditions. A Strategic Framework: Optimum Health and Quality of Life for Individuals with Multiple Chronic Conditions. Washington, DC. 2010. [consultado 10 de marzo de 2018]. Disponible en: https://www.hhs.gov/sites/default/files/ash/initiatives/mcc/mcc_framework.pdf
28. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13(1): 57–65.
29. Busse R, Blümel M, Scheller-Kreinsen D, Zentner A. Tackling chronic disease in Europe. Strategies, interventions and challenges. European Observatory on Health Systems and Policies. Observatory Studies Series N.º 20. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010. [consultado 10 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1242246/retrieve>
30. Institute of Medicine. Living Well With Chronic Illness: A Call for Public Health Action. *Mil Med.* 2015; 180(5): 485–7.

31. Craig DE, Orleáns L, Likosky WH, Caplan WM, Litsky P, Smithey J. Implementation of a hospitalist system in a large health maintenance organization: the Kaiser Permanente experience. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 355-9.
32. Shiffman J. Has donor prioritization of HIV/AIDS displaced aid for other health issues? *Health Policy Plan.* 2008; 23(2): 95–100.
33. Kim JY, Farmer P, Porter ME. Redefining global health-care delivery. *Lancet.* 2013; 382 (9897): 1060–9.
34. Fortin M, Dionne J, Pinho G, Gignac J, Almirall J, Lapointe L. Randomized controlled trials: do they have external validity for patients with multiple comorbidities? *Ann Fam Med.* 2006; 4: 104-8.
35. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2870-4
36. Wasson JH. Multiple Health Problems in Elderly People: Adapting what is known. *BMJ.* 2008; 336: 950-1.
37. World Health Organization. Integrated care models: an overview. Denmark: World Health Organization; 2016. [consultado 15 de marzo de 2018]. Disponible en:
https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/322475/Integrated-care-models-overview.pdf
38. Moreno-Gaviño L, Bernabeu-Wittel M, Álvarez-Tello M, Rincón-Gómez M, Bohórquez- Colombo P, Cassani-Garza M, et al. Sobrecarga sentida por la figura del cuidador principal en una cohorte de pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria.* 2008; 40(4): 193-8.
39. Coleman K, Austin B, Brach C, Wagner E. Evidence on The Chronic Care Model In The New Millennium. *Health Aff.* 2009; 28 (1): 75-85
40. Department of Health. Supporting People with Long Term Conditions. An NHS and Social Care Model to support local innovation and integration. 2005. [consultado 10 de marzo de 2018]. Disponible en:
<http://www.improvingchroniccare.org/index.php?p=Graphics&s=164>
41. Singh, D. How Can Chronic Disease Management Programmes Operate Across Care Settings and Providers? WHO Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark, 2008. [consultado 10 de mayo del 2022]. Disponible en:
https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/75474/E93416.pdf

42. Nuño Solinís R. Buenas prácticas en gestión sanitaria: el caso Kaiser Permanente. *Rev Adm Sanit.* 2007; 5(2): 283-92
43. Santos-Ramos B, Otero López MJ, Galván-Banqueri M, Alfaro-Lara ER, Vega-Coca MD, Nieto-Martín MD, et al. Modelos de atención al paciente pluripatológico y el papel de la farmacia hospitalaria. *Farm Hosp.* 2012; 36(6): 506-17.
44. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe del proyecto de Estratificación de la población por Grupos de Morbilidad Ajustados (GMA) en el Sistema Nacional de Salud (2014-2016); 2018. [consultado 10 de febrero del 2022]. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/informeEstratificacionGMASNS_2014-2016.pdf.
45. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Medicina Interna y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Documento de Consenso para la Atención al Paciente con Enfermedades Crónicas. Sevilla: MERGABLUM. Edición y Comunicación, S.L. 2011.
46. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Plan Estratégico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2012. Depósito legal: M-28819-2012. ISBN: 978-84-695-4474-7
47. Otero MJ, Moreno-Gómez AM, Santos-Ramos B, Agra Y. Developing a list of high-alert medications for patients with chronic diseases. *Eur J Intern Med.* 2014; 25(10): 900–8.
48. The Research Priority Setting Working Group of the WHO World Alliance for Patient Safety. Summary of the Evidence on Patient Safety: Implications for Research. 2007. [consultado 21 de enero de 2020] Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43874>
49. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. To err is human: Building a safer health system. Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. Washington (DC): National Academy Press, 2000.
50. Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez Encinas M, en representación del Grupo de Trabajo Ruiz-Jarabo 2000. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. Resultados de la Beca Ruíz-Jarabo 2000. *Farm Hosp.* 2003; 27(3): 137-49.

51. Leape LL, Kabacoff A, Gandhi TK, Carver P, Nolan TW, Berwick DM. Reducing adverse drug events: lessons from a breakthrough series collaborative. *Jt Comm J Qual Saf.* 2000; 26(6): 321-31.
52. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCCMERP Taxonomy of medication errors, 1998. [consultado 5 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>
53. World Health Organization, World Alliance for Patient Safety. Marco conceptual de la clasificación internacional para la seguridad del paciente. Informe técnico definitivo. [Monografía en Internet]. Geneva: World Health Organization, 2009 [citado 5 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/67178/retrieve>
54. World Health Organization. Requirements for adverse reaction reporting. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1975.
55. Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp.* 2000; 24: 258-66.
56. Reason J. Human error: models and management. *BMJ* 2000; 320: 768-70.
57. National Patient Safety Agency. Seven steps to patient safety. London: National Patient Safety Agency; 2004.
58. Kizer KW. Large system change and a culture of safety. In: Proceedings of enhancing patient safety and reducing errors in health care, Rancho Mirage, CA, 1998. Chicago: National Patient Safety Foundation; 1999. p. 31-3.
59. Heinrich HW. Industrial accident prevention: a scientific approach. New York and London: McGraw-Hill; 1941. 7.
60. Reason JT. Understanding adverse events: human factors. En: Vincent CA, editor. *Clinical risk management: enhancing patient safety.* London: BMJ; 2001. p. 9-30.
61. Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hosp Pharm.* 1991; 48: 2611-6.
62. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors. [citado 5 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/indexColor2001-06-12.pdf>
63. Otero MJ, Martín R, Robles D, Codina C. Errores de medicación. En: Bonal Falgas J, Domínguez-Gil Hurlé, Gamundi Planas MC, et al, editores. *Farmacia Hospitalaria.* 3ª ed. Madrid: SCM, SL (Doyma); 2002.p. 713-47.

64. Woods DM, Thomas EJ, Holl JL, Weiss KB, Brennan TA. Ambulatory care adverse events and preventable adverse events leading to a hospital admission. *Qual Saf Health Care*. 2007; 16(2): 127-31.
65. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización, ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. [consultado 19 febrero 2015] Disponible en: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2006/ENEAS.pdf>
66. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reaction. *Hosp Pharm*. 1992; 27(6): 538-9.
67. Otero Lopez MJ, Castaño Rodriguez B, Pérez Encinas M, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Sánchez Muñoz T. Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp*. 2008; 32(1): 38-52.
68. Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. [consultado 20 febrero 2015] Disponible en: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2008/APEAS.pdf>
69. Otero MJ, Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Ceruelo Bermejo J, Domínguez-Gil A, Sanchez Rodriguez A. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario. *Farm Hosp*. 2006; 30: 161-70.
70. Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández JA, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez-Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126(3): 81-7.
71. Berga-Culleré C, Gorgas Torner MQ, Altamiras Ruiz J, Tuset Creus M, Besalduch Martín M, Capdevila Sunyer M, et al. Detección de acontecimientos adversos producidos por medicamentos durante la estancia hospitalaria. *Farm Hosp*. 2009; 33(6): 312-23.
72. Fernández-Megía MJ, Font Noguera I, Merino Sanjuán M, Poveda Andrés JL. Monitorización de la calidad del proceso farmacoterapéutico hospitalario mediante el programa paciente centinela. *Farm Hosp*. 2018; 42(2): 45-52.
73. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13(1): 57-65.

74. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45(8): 945-8.
75. Avery T, Barber N, Ghaleb M, Dean Franklin B, Armstrong S, Crowe S, et al. Investigating the prevalence and causes of prescribing errors in general practice: The PRACTiCe Study. A report for the GMC. 2012. [consultado 20 febrero 2020] Disponible en: www.gmc-uk.org/about/research/12996.asp
76. Guzmán Ruiz O, Ruiz López P, Gómez Cámara A, Ramírez Martín M. Detección de eventos adversos en pacientes adultos hospitalizados mediante el método Global Trigger Tool. *Rev Calid Asist.* 2015; 30(4): 166-74.
77. Wong BM, Dyal S, Etchells EE, Knowles S, Gerard L, Diamantouros A, et al. Application of a trigger tool in near real time to inform quality improvement activities: a prospective study in a general medicine ward. *BMJ Qual Saf.* 2015; 24(4): 272-81
78. Suárez C, Menendez MD, Alonso J, Castaño N, Alonso M, Vazquez F. Detection of adverse events in an acute geriatric hospital over a 6-year period using the Global Trigger Tool. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62(5): 896-900.
79. Singh R, McLean-Plunckett EA, Kee R, Wisniewski A, Cadzow R, Okazaki S, et al. Experience with a trigger tool for identifying adverse drug events among older adults in ambulatory primary care. *Qual Saf Health Care.* 2009; 18(3): 199–204.
80. Cohen MR, Proulx SM, Crawford SY. Survey of hospital systems and common serious medication errors. *J Healthc Risk Manag.* 1998; 18(1): 16-27.
81. Cohen MR, Smetzer JL, Tuohy NR, Kilo CM. High-alert medications: safeguarding against errors. En: Cohen MR, editor. *Medication Errors.* 2nd ed. Washington (DC): American Pharmaceutical Association; 2007. p. 317- 411.
82. World Health Organization. Medication safety in high-risk situations. Geneva: World Health Organization, 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325131>
83. Proyecto MARC. Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014. [consultado 20 enero 2018] Disponible en: http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2014/Proyecto_MARC_2014.pdf.
84. Schneider PJ. Measuring medication safety in hospitals. Workshop summaries. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002; 59: 2333-6.

85. Jick H. Drugs--remarkably nontoxic. *N Engl J Med.* 1974; 291(16): 824-8.
86. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Description of a computerized adverse drug event monitor using a hospital information system. *Hosp Pharm.* 1992; 27(9): 774,776-9,783.
87. Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. IHI Innovation Series white paper. 2nd Edn Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement, 2009. [consultado 19 febrero 2015] Disponible en: <http://www.IHI.org>
88. Agency for Healthcare Research and Quality. Triggers and Targeted Injury Detection Systems (TIDS) Expert Panel Meeting: Conference Summary. Rockville, MD. AHRQ Pub. No. 090003. Feb. 2009
89. Burch KJ. Using a trigger tool to assess adverse drug events in a children's rehabilitation hospital. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2011; 16(3): 204-9.
90. Classen DC, Resar R, Griffin F, Federico F, Frankel T, Kimmel N, et al. "Global trigger tool" shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood).* 2011; 30(4): 518-9.
91. Matlow AG, Cronin CM, Flintoft V, Nijssen-Jordan C, Fleming M, Brady-Fryer B, et al. Description of the development and validation of the Canadian Paediatric Trigger Tool. *BJM Qual Saf.* 2011; 20(5): 416-23.
92. Seddon ME, Jackson A, Cameron C, Young ML, Escott L, Maharaj A, et al. The adverse drug event collaborative: a joint venture to measure medication-related patient harm. *N Z Med J.* 2012; 126(1368): 9-20.
93. Carnevali L, Krug B, Amant F, Van Pee D, Gérard V, de Béthune X, et al. Performance of the adverse drug event trigger tool and the global trigger tool for identifying adverse drug events: experience in a Belgian hospital. *Ann Pharmacother.* 2013; 47(11): 1414-9.
94. Marcum ZA, Arbogast KL, Behrens MC, Logsdon MW, Francis SD, Jeffery SM, et al. Utility of an adverse drug event trigger tool in veterans affair nursing facilities. *Consult Pharm.* 2013; 28(2): 99-109.
95. Von Buedingen F, Hammer MS, Meid AD, Müller WE, Gerlach FM, Muth C. Changes in prescribed medicines in older patients with multimorbidity and polypharmacy in general practice. *BMC Fam Pract.* 2018; 19(1): 131.
96. U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion. National Action Plan for Adverse Drug Event Prevention. Washington, DC: Author; 2014. [consultado 20 febrero 2020] Disponible en:

<https://health.gov/our-work/national-health-initiatives/health-care-quality/adverse-drug-events/national-ade-action-plan>

97. Health Quality & Safety Commission. The Global Trigger Tool: A Review of the Evidence. Wellington: Health Quality & Safety Commission; 2016.
98. Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics*. 2008; 121(4): e927-35.
99. Weingart SN, Nelson J, Koethe B, Yaghi O, Dunning S, Feldman A, et al. Developing a cancer-specific trigger tool to identify treatment-related adverse events using administrative data. *Cancer Med*. 2020; 9(4): 1462-72.
100. Fortin M, Soubhi H, Hudon C, Bayliss EA, van den Akker M. Multimorbidity's many challenges. *BMJ*. 2007; 334(7602): 1016-7.
101. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51(5): 367-75.
102. Van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: What's in a name?. A review of literature. *Eur J Gen Pract*. 1996; 2(2): 65 -70.
103. Institute for Healthcare Improvement. Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2003.
104. Institute for Healthcare Improvement. Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting. Version 2. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2008.
105. Institute for Healthcare Improvement. Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in the Nursing Home. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2009.
106. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care*. 2003; 12(3): 194-200.
107. Handler SM, Hanlon JT, Perera S, Roumani YF, Nace DA, Fridsma DB, et al. Consensus list of signals to detect potential adverse drug reactions in nursing homes. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56(5): 808–15.
108. Franklin BD, Birch S, Schachter M, Barber N. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: a pilot study. *Int J Pharm Pract*. 2010; 18(5): 305-11.

109. Seynaeve S, Verbrugge W, Claes B, Vandenplas D, Reyntiens D, Jorens PG. Adverse drug events in intensive care units: a cross-sectional study of prevalence and risk factors. *Am J Crit Care*. 2011; 20(6): e131-40.
110. Brenner S, Detz A, López A, Horton C, Sarkar U. Signal and noise: applying a laboratory trigger tool to identify adverse drug events among primary care patients. *BMJ Qual Saf*. 2012; 21: 670-5.
111. Nwulu U, Nirantharakumar K, Odesanya R, McDowell SE, Coleman JJ. Improvement in the detection of adverse drug events by the use of electronic health and prescription records: an evaluation of two trigger tools. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(2): 255–9.
112. O'Leary KJ, Devisetty VK, Patel AR, Malkenson D, Sama P, Thompson WK, et al. Comparison of traditional trigger tool to data warehouse based screening for identifying hospital adverse events. *BMJ Qual Saf*. 2013; 22(2): 130-8.
113. Eggleton KS, Dovey SM. Using triggers in primary care patient records to flag increased adverse event risk and measure patient safety at clinic level. *N Z Med J*. 2014; 127(1390): 45-52
114. Hébert G, Netzer F, Ferrua M, Ducreux M, Lemare F, Minvielle E. Evaluating iatrogenic prescribing: development of an oncology-focused trigger tool. *Eur J Cancer*. 2015; 51(3): 427-35.
115. Classen DC, Griffin FA, Berwick DM. Measuring patient safety in real time: an essential method for effectively improving the safety of care. *Ann Intern Med*. 2017; 167(12): 882–3.
116. Prieto Sánchez R, Troncoso Mariño A, coordinadoras. Posicionamiento SEFAP en la atención farmacéutica a centros sociosanitarios (Monografía en internet). Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria; 2020. [citado 15 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.sefap.org/wp-content/uploads/2020/09/Posicionamiento-SEFAP-en-la-atencion-farmacautica-a-centros-sociosanitarios.pdf>
117. Hu Q, Qin Z, Zhan M, Chen Z, Wu B, Xu T. Validating the Chinese geriatric trigger tool and analyzing adverse drug event associated risk factors in elderly Chinese patients: A retrospective review. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0232095.
118. Zerah L, Henrard S, Thevelin S, Feller M, Meyer-Masetti C, Knol W, et al. Performance of a trigger tool for detecting drug-related hospital admissions in older people: analysis from the OPERAM trial. *Age Ageing*. 2022; 51(1): afab196.

119. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. *JAMA*. 1995; 274(1): 29- 34.
120. 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.
121. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Bonnerup DK, Brock B. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(4): 808-17.
122. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions- A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012; 7(3): e33236.
123. Klopotoska JE, Wierenga PC, Stuijt CC, Arisz L, Dijkgraaf MG, Kuks PF, et al. on behalf of the WINGS Study Group. Adverse drug events in older hospitalized patients: results and reliability of a comprehensive and structured identification strategy. *PLoS One*. 2013; 8(8): e71045.
124. Classen DC, Lloyd RC, Provost LI, Griffin FA, Resar R. Development and evaluation of the Institute for Healthcare Improvement global trigger tool. *J Patient Saf*. 2008; 1: 169-77.
125. Sheikh A, Dhingra-Kumar N, Kelley E, Kieny MP, Donaldson LJ. The third global patient safety challenge: tackling medication-related harm. *Bull World Health Organ*. 2017; 95(8): 546.
126. Vilà A, San José A, Roure C, Armadans L, Vilardell M. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. *Medicina Clínica*. 2003; 120(16): 613–8.
127. Sikdar KC, Dowden J, Alaghebandan R, MacDonald D, Peter P, Gadag V. Adverse drug reactions in elderly hospitalized patients: a 12-year population-based retrospective cohort study. *Ann Pharmacother*. 2012; 46: 960–71.
128. Tangiisuran B, Davies JG, Wright JE, Rajkumar C. Adverse drug reactions in a population of hospitalized very elderly patients. *Drugs Aging*. 2012; 29(8): 669–79.
129. Lavan A, Eustace J, Dahly D, et al. Incident adverse drug reactions in geriatric inpatients: a multicentred observational study. *Ther Adv Drug Saf*. 2018; 9(1): 13–23.

130. Pérez-Ricart A, Gea-Rodríguez E, Roca-Montañana A, Gil-Máñez E, Pérez-Feliu A. Integrating pharmacovigilance into the routine of pharmacy department: experience of nine years. *Farm Hosp.* 2019; 43(4): 128–33.
131. Institute for Safe Medication Practices. ISMP list of high-alert medications in acute care settings. Huntingdon Valley, PA: ISMP, 2018. [consultado 19 febrero 2022] Disponible en: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-08/highAlert2018-Acute-Final.pdf>
132. Nair N, Aggarwal R, Khanna D. Methods of formal consensus in classification/diagnostic criteria and guideline development. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2): 95–105.
133. Unbeck M, Lindemalm S, Nydert P, Ygge Bm, Nylén U, Berglund C et al. Validation of triggers and development of a pediatric trigger tool to identify adverse events. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14: 655.
134. Griffey RT, Schneider RM, Adler LM, Capp R, Carpenter CR, Farmer BM, et al. Development of an emergency department trigger tool using a systematic search and modified Delphi process. *J Patient Saf.* 2020; 16(1): e11-17.

8.



ANEXOS

UTILIDAD DE LOS TRIGGER TOOL
PARA DETECTAR EVENTOS
ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN
PACIENTES MAYORES CRÓNICOS
CON MULTIMORBILIDAD



Anexo 1. Global Trigger Tool

Cares Module Triggers		+ Event Description and Harm Category (E-I)	Medication Module Triggers		+ Event Description and Harm Category (E-I)
C1	Transfusion or use of blood products		M1	<i>Clostridium difficile</i> positive stool	
C2	Code/arrest/rapid response team		M2	Partial thromboplastin time greater than 100 seconds	
C3	Acute dialysis		M3	International Normalized Ratio (INR) greater than 6	
C4	Positive blood culture		M4	Glucose less than 50 mg/dl	
C5	X-ray or Doppler studies for emboli or DVT		M5	Rising BUN or serum creatinine greater than 2 times baseline	
C6	Decrease of greater than 25% in hemoglobin or hematocrit		M6	Vitamin K administration	
C7	Patient fall		M7	Benadryl (Diphenhydramine) use	
C8	Pressure ulcers		M8	Romazicon (Flumazenil) use	
C9	Readmission within 30 days		M9	Naloxone (Narcan) use	
C10	Restraint use		M10	Anti-emetic use	
C11	Healthcare-associated infection		M11	Over-sedation/hypotension	
C12	In-hospital stroke		M12	Abrupt medication stop	
C13	Transfer to higher level of care		M13	Other	
C14	Any procedure complication				
C15	Other				
Surgical Module Triggers			Intensive Care Module Triggers		
S1	Return to surgery		I1	Pneumonia onset	
S2	Change in procedure		I2	Readmission to intensive care	
S3	Admission to intensive care post-op		I3	In-unit procedure	
S4	Intubation/reintubation/BiPAP in Post Anesthesia Care Unit (PACU)		I4	Intubation/reintubation	
S5	X-ray intra-op or in PACU		Perinatal Module Triggers		
S6	Intra-op or post-op death		P1	Terbutaline use	
S7	Mechanical ventilation greater than 24 hours post-op		P2	3rd- or 4th-degree lacerations	
S8	Intra-op epinephrine, norepinephrine, naloxone, or romazicon		P3	Platelet count less than 50,000	
S9	Post-op troponin level greater than 1.5 ng/ml		P4	Estimated blood loss > 500 ml (vaginal) or > 1,000 ml (C-section)	
S10	Injury, repair, or removal of organ		P5	Specialty consult	
S11	Any operative complication		P6	Oxytocic agents	
			P7	Instrumented delivery	
			P8	General anesthesia	
			Emergency Department Module Triggers		
			E1	Readmission to ED within 48 hours	
			E2	Time in ED greater than 6 hours	

Acti
Ve a t

Anexo 2. Contrato comunicativo: Panel de expertos

PARTICIPACIÓN EN GRUPO DE EXPERTOS

D./D^a..... con
D.N.I.....

Acepto participar en el panel de expertos organizado por el equipo investigador del proyecto “Elaboración de una lista de señales alertantes para detectar eventos adversos a medicamentos en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad” durante los meses de octubre y noviembre de 2015 para la selección de las señales alertantes más eficaces para detectar eventos adversos a medicamentos en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad.

Autorizo que mis valoraciones y opiniones, recogidas a través de metodología Delphi modificada, sean registradas y utilizadas con fines científicos, sabiendo que mis respuestas serán desvinculadas de mi nombre para el análisis en cuanto sean recibidas y en ningún caso aparecerá información sobre las respuestas individuales.

Autorizo a que, eventualmente, aparezca mi nombre en la composición del grupo de expertos en las publicaciones que se generen, de las cuales recibiré información previa a su envío para publicación.

Conozco que el desarrollo del grupo de expertos es una parte de un estudio más amplio en el que colaboran los grupos de trabajo CRONOS y de SEGURIDAD de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y del que se espera poder leer una tesis doctoral.

Firmado,

En _____, a _____ de _____ de 2015

Anexo 3. Resumen del proyecto

- Resumen general del proyecto -

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN:

El *Global Trigger Tool* (GTT) es un método de detección de eventos adversos que fue desarrollado por el *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) en 1999 para aumentar la eficiencia de la revisión de historias clínicas, método de referencia en seguridad del paciente, pero que consume mucho tiempo y es muy costoso. La revisión de las historias se efectúa por personal entrenado utilizando un listado de señales alertantes, cuya presencia puede servir de pista para sospechar que se ha producido un evento adverso a medicamentos y posteriormente investigarlo, lo que hace más rápida y rentable la recogida. Las señales alertantes incluyen situaciones clínicas, niveles de fármacos, parámetros de laboratorio y antidotos/fármacos, asociados con posibles daños a medicamentos. Tras realizar una revisión rápida de la historia en busca de una de estas señales y en el supuesto de detectarlas, se lleva a cabo un análisis exhaustivo de las causas de la señal alertante en la historia clínica del paciente, para comprobar o descartar si ha ocurrido un evento adverso.

La diferencia entre utilizar señales alertantes o revisar la historia clínica completa del paciente es que la aplicación de estas señales va directamente a identificar el evento adverso asociado con la señal, siendo por tanto, un proceso más selectivo y que implica menos tiempo. El principal inconveniente radica en que se puede perder sensibilidad, por lo que pueden quedar sin identificar eventos adversos que no sean susceptibles de ser detectados con las señales alertantes seleccionadas.

En los últimos años se han desarrollado diferentes listas de señales alertantes para detectar eventos adversos de diversos tipos, no sólo los asociados con medicamentos, y en diferentes grupos de pacientes específicos (p.ej. pacientes pediátricos) y se han realizado numerosos estudios que han puesto de manifiesto su utilidad para detectar eventos adversos frente a otros métodos tradicionales.

Sin embargo, la eficiencia de esta técnica depende de que las señales alertantes que se utilicen se correspondan con los eventos adversos más frecuentes y graves que ocurren en la población en que se vayan a aplicar en función de sus características y de la medicación que habitualmente utilizan, por lo que se ha destacado la necesidad de disponer de listas de

señales alertantes específicas para los distintos grupos de población y que estén adecuadamente validadas.

Apenas se dispone de estudios que hayan establecido y que hayan evaluado la utilidad de señales alertantes en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad, población en la cual la prevalencia de eventos adversos en general y de eventos adversos prevenibles causados por errores de medicación en particular es superior que en el resto de la población, debido a sus características (edad avanzada, polimedicación, pluripatología, etc.). Se ha comprobado que a mayor número de medicamentos, mayor es la probabilidad de que se produzca un evento adverso. De hecho, el 35% de los pacientes ancianos polimedicados (consumo de 5 o más fármacos) sufren un evento adverso a medicamentos.

Por este motivo, se ha planteado la realización del presente estudio, con el fin de seleccionar y validar las señales alertantes más adecuadas y eficaces para detectar eventos adversos a medicamentos en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad. Estas señales pueden resultar de gran interés para incorporar en los objetivos de mejora de la seguridad de los medicamentos de las estrategias de cronicidad.

OBJETIVOS:

Elaborar y validar un listado de señales alertantes adecuadas/eficaces para detectar eventos adversos a medicamentos en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad.

Objetivos secundarios:

- Identificar las distintas señales alertantes para la detección de eventos adversos a medicamentos en pacientes adultos disponibles en la literatura científica.
- Seleccionar, mediante un panel de expertos, las señales alertantes teóricamente más adecuadas para detectar eventos adversos a medicamentos en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad.
- Evaluar el valor predictivo positivo de cada una de las señales alertantes en la detección de eventos adversos a medicamentos.
- Determinar las señales alertantes más implicadas en la detección de eventos adversos a medicamentos que presentan los pacientes mayores crónicos con multimorbilidad durante la hospitalización.

- Caracterizar los eventos adversos a medicamentos que se detecten y evaluar su gravedad, su evitabilidad y los tipos de errores de medicación asociados a los eventos adversos prevenibles.

METODOLOGÍA

Fase 1. Selección de las señales alertantes para detectar eventos adversos a medicamentos a evaluar

Para la selección de las señales alertantes más adecuadas para aplicar en este colectivo de pacientes se realizará inicialmente una búsqueda bibliográfica estructurada en las principales bases de datos biomédicas (EMBASE, MEDLINE, WOS, *Centre for Review and Dissemination* e Índice Médico Español) dirigida a identificar las distintas señales alertantes para la detección de eventos adversos a medicamentos en pacientes adultos disponibles en la literatura científica.

Se utilizará posteriormente la metodología “Delphi modificada”, cuyo objetivo fundamental es la consecución de un consenso basado en la discusión entre expertos, para seleccionar las señales alertantes teóricamente más adecuadas para detectar eventos adversos a medicamentos en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad. Se trata de un proceso repetitivo y su funcionamiento se basa en la elaboración de un cuestionario que ha de ser contestado por los expertos. Una vez recibida la información, se vuelve a realizar otro cuestionario basado en el anterior para ser contestado de nuevo.

Finalmente los responsables del estudio elaborarán sus conclusiones a partir de la explotación estadística de los datos obtenidos y establecerán el listado inicial de señales alertantes a evaluar.

Fase 2. Evaluación de la utilidad de las señales alertantes seleccionadas

Se realizará un estudio observacional, prospectivo en los diez hospitales participantes. La inclusión de pacientes durará ocho meses y se aplicará la lista de señales alertantes seleccionadas para detectar eventos adversos a medicamentos, siguiendo la metodología desarrollada por el *Institute for Healthcare Improvement*. Se calculará el valor predictivo positivo de cada señal y el porcentaje de pacientes hospitalizados con eventos adversos. Se analizará también la gravedad y la evitabilidad de los eventos adversos detectados.

Fase 3. Elaboración de la lista de señales alertantes definitiva

Se seleccionarán aquellas señales alertantes que hayan demostrado presentar mayor eficacia en base a su valor predictivo positivo en la fase anterior.

Anexo 4. Método de evaluación de los distintos escenarios

METODOLÓGÍA DELPHI MODIFICADO

INSTRUCCIONES PARA EVALUACIÓN

La metodología Delphi consiste en un método de generación de consenso basado en opinión de expertos que respeta la máxima autonomía de los miembros del grupo. La propuesta de investigación se estructura en un listado de indicaciones, donde cada indicación es una señal alertante a valorar. En este trabajo se va a llevar a cabo una metodología Delphi modificada, que aúna características de la técnica Delphi y la metodología RAND/UCLA.

El proceso se caracteriza por realizarse en dos rondas, de forma que los miembros del grupo evalúan dos veces cada una de las **indicaciones**, con la diferencia de que en la segunda ronda se suministra un juego de formularios similar al primero, pero mostrando la frecuencia de respuestas para cada indicación por parte del resto del grupo y recordando la propia (marcada con un asterisco). También se proporciona en ellas los comentarios y opiniones realizados por el resto de colegas, manteniendo en todo momento el anonimato, de forma que se pueda reflexionar la puntuación de cada escenario para modificarla o mantenerse.

Para ello, se envía bibliografía sobre las señales alertantes y la lista de las indicaciones, junto con un glosario de términos y un resumen general del proyecto.

- Bibliografía sobre señales alertantes:

Se envía un artículo de metodología sobre las señales alertantes y dos son trabajos de campo en el que se aplican las señales alertantes. La finalidad es que conozcan la metodología desarrollada por el Institute for Healthcare Improvement (IHI) y dos artículos que se han considerado lo más representativos de como se ha utilizado la herramienta.

Es importante por tanto antes de revisar la bibliografía, leer la estructura de la lista de escenarios.

- Lista de escenarios:

Los distintos escenarios (enumerados dentro de cada tabla) están agrupados en distintos capítulos constituidos por los módulos de estudio (de cuidados, de medicamentos y de urgencias).

Cada escenario debe evaluarse según 3 criterios:

- Solidez de la evidencia que soportan esa señal alertante.
- Utilidad en el paciente mayor crónico con multimorbilidad.
- Factibilidad de su aplicación en la práctica clínica.

Para lo cual se dispone de una escala del uno al nueve, donde uno significaría muy poco adecuado y nueve muy adecuado. Las puntuaciones deben ser cumplimentadas cada una en la casilla correspondiente con la puntuación que haya seleccionado.

También existe la posibilidad dentro de cada capítulo de escribir al final posibles opiniones, comentarios y/o sugerencias acerca de las indicaciones de ese capítulo, con el objetivo comentado anteriormente.

Por favor, escriba su nombre en el espacio indicado para ello en la primera página de los formularios.

- Glosario de términos:

Con él se pretende, por un lado, estandarizar los conceptos más relevantes utilizados en las listas de escenarios para una mayor homogenización en las evaluaciones, y por otro, facilitar dicho proceso, dada las diversas líneas de estudio que acoge este panel de expertos.

4. Resumen general del proyecto:

Permitirá al experto establecer el contexto, así como la finalidad de la realización de este panel de expertos. Se recomienda su lectura antes de la valoración de los escenarios.

5. Panel:

Para la constitución del panel se balancearon, siempre que fuera posible, las siguientes categorías: ámbito (atención hospitalaria, atención primaria o institución sanitaria), profesión (medicina o farmacia), perfil de conocimientos (seguridad del medicamento/paciente o paciente crónico complejo), sexo y comunidad. Se adjunta cuadro con las personas que lo forman.

6. Envío:

Una vez rellenos los formularios de indicaciones tras la primera y segunda ronda deben ser enviados por vía electrónica al correo s.alertantes@gmail.com. Tras cada envío, **todas las recepciones serán confirmadas** mediante un nuevo correo al mismo. Para cualquier duda puede ponerse en contacto con nosotros a través de este mismo correo o a través del número de teléfono 687XXXX55 (María Dolores Toscano Guzmán).
Gracias por su colaboración.

Nombre y contacto	Ámbito			Profesión		Perfil de conocimientos		Sexo		Comunidad/ País
	AH	AP	IS	Medicina	Farmacia	Seguridad del medicamento/ paciente	Crónicos complejos	Hombre	Mujer	
Azevedo, Tania	X				X	X			X	Brasil
Amariles Muñoz, Pedro			X		X	X		X		Colombia
García Aparicio, Judit	X			X		X	X		X	Castilla y León
Bugna, Laura			X		X	X			X	Argentina
Campillo Artero, Carlos			X	X		X		X		Baleares
Gavilán, Enrique		X		X			X	X		Extremadura
Lorenzo Martínez, Susana	X			X		X			X	Madrid
Gorjas, María Queralt	X				X	X	X		X	Cataluña
Ruiz López, Pedro	X			X		X		X		Madrid
Del Nozal Nalda, Marta	X			X		X			X	Andalucía
Vazquez Valdés, Fernando	X			X		X		X		Asturias
Rincón Gómez, Manolo	X			X			X	X		Andalucía
Climent, Consuelo	X				X	X				Cataluña
TOTALES	9	1	3	7	6	11	4	6	6	

AH: Atención Hospitalaria; AP: Atención Primaria; IS: Instituciones Sanitarias.

Anexo 5. Glosario de término

GLOSARIO DE TÉRMINOS

1. En relación a las variables a evaluar:

- **Solidez de la evidencia que lo apoya:** Calidad de estudios publicados, calidad de la metodología de validación, tamaño muestral empleado, etc.
- **Utilidad en el paciente crónico con multimorbilidad:** Utilidad para detectar eventos adversos a medicamentos en este colectivo de pacientes.
- **Factibilidad de su aplicación en la práctica clínica:** Nivel de dificultad, brevedad, etc.

2. En relación a las distintas indicaciones:

- **Evento Adverso a Medicamento:** Se entiende por reacción adversa un daño imprevisto derivado de un tratamiento justificado. Los daños comprenden las enfermedades, las lesiones, los sufrimientos, las discapacidades y la muerte, y pueden ser físicos, sociales o psicológicos.
- **Error de Medicación:** Es cualquier error, ya sea grande o pequeño, que se produce en cualquier punto en el proceso de medicación desde el momento en el que fármaco se prescribe hasta que el paciente lo recibe.
- **Daño:** es cualquier lesión física no deseada resultante de o contribuido por la atención médica que requiere seguimiento, tratamiento u hospitalización, o incluso que resulte en la muerte del paciente.
- **Señales alertantes:** constituyen una herramienta para detectar eventos adversos (EA) en base a unos criterios específicos, estos criterios detectan daño y tras esta alerta se revisa la historia clínica en busca de EA.

Anexo 6. Distintas señales alertantes a evaluar

ELABORACIÓN DE UNA LISTA DE SEÑALES ALERTANTES PARA DETECTAR EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES MAYORES CRÓNICOS CON MULTIMORBILIDAD

Objetivo y aclaraciones:

El objetivo principal de esta evaluación es, mediante su opinión de experto, seleccionar aquellas señales alertantes previsiblemente más eficaces para detectar eventos adversos a medicamentos en pacientes crónicos con multimorbilidad, en términos de solidez, fiabilidad y factibilidad. La revisión bibliográfica previa a la realización de este panel ha permitido recopilar las distintas señales alertantes utilizadas en distintos estudios, incluir aquellas de mayor utilidad en el contexto del presente proyecto, y relacionarlas tal y como se le presentan a usted para evaluar.

Posteriormente, las señales alertantes que se seleccionen se validarán mediante un estudio multicéntrico, en el que se tratará de extraer/elegir aquellas más eficientes en la detección de eventos adversos a medicamentos en esta población.

Dada la amplia cantidad de trabajos similares realizados en este sentido, sólo se adjuntan tres artículos de referencia para que el experto se familiarice con el contexto en el que se pide que evalúe. Uno de ellos se trata un artículo de metodología sobre las señales alertantes y los otros dos son trabajos de campo en el que se aplican las señales alertantes.

Con el fin de agilizar la evaluación y realizarla de forma más organizada, dichas señales están agrupadas en los siguientes capítulos:

- Módulo de señales alertantes de cuidados.
- Módulo de señales alertantes de medicamentos.
- Módulo de señales alertantes de concentraciones plasmáticas.
- Módulo de señales alertantes de parámetros analíticos.
- Módulo de señales alertantes de urgencias.

Lo que se pretende es que valore la adecuación de cada uno de los escenarios que se plantean, en términos de solidez de la evidencia que lo apoya, utilidad en el paciente crónico con multimorbilidad y factibilidad para su aplicación en la práctica clínica. Para ello deberá utilizar una escala que va de uno a nueve, siendo uno la puntuación correspondiente a un escenario sumamente inadecuado y nueve la puntuación correspondiente a aquellos escenarios que considere sumamente adecuados.

Número de indicación	CAPITULO 1: Módulo de cuidados Parte 1	Solidez de la evidencia que lo apoya	Utilidad en el paciente crónico con multimorbilidad	Factibilidad de su aplicación en la práctica clínica
		1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
1	Rash			
2	Nueva alergia			
3	Letargia o sobredosificación			
4	Hipotensión			
5	Caída de la presión sistólica			
6	Caída			
7	Transfusión o uso de hemoderivados			
8	Diarrea			
9	Estreñimiento			

Número de indicación	CAPITULO 1: Módulo de cuidados Parte 2	Solidez de la evidencia que lo apoya	Utilidad en el paciente crónico con multimorbilidad	Factibilidad de su aplicación en la práctica clínica
		1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
10	Vómitos			
11	Diálisis aguda			
12	Emergencia médica/quirúrgica inesperada o muerte súbita			
13	Reingreso en 30 días			
14	Reacción adversa registrada			

Comentarios:

Número de indicación	CAPITULO 2: Módulo de medicamentos Parte 1	Solidez de la evidencia que lo apoya	Utilidad en el paciente crónico con multimorbilidad	Factibilidad de su aplicación en la práctica clínica
		1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
15	Administración de vitamina K			
16	Uso de antihistamínico IV			
17	Prednisona e hidroxicina			
18	Administración de flumazenilo			
19	Administración de naloxona			
20	Metilnaltrexona			
21	Administración de antieméticos			
22	Administración de ondansetrón			
23	Antidiarreicos			

Número de indicación	CAPITULO 2: Módulo de medicamentos Parte 2	Solidez de la evidencia que lo apoya	Utilidad en el paciente crónico con multimorbilidad	Factibilidad de su aplicación en la práctica clínica
		1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
24	Administración de loperamida			
25	Administración de enema			
26	Anticuerpos antidigoxina			
27	Glucagón			
28	Administración de 50 ml de glucosa al 50% + 10 UI de Insulina rápida			
29	Vancomicina oral			
30	Heparinas de bajo peso molecular y CLCr < 60ml/min			
31	Administración de haloperidol			
32	Administración de risperidona			

Número de indicación	CAPITULO 2: Módulo de medicamentos Parte 3	Solidez de la evidencia que lo apoya	Utilidad en el paciente crónico con multimorbilidad	Factibilidad de su aplicación en la práctica clínica
		1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
33	Suspensión brusca de la medicación			
34	Reducción brusca en la dosis del medicamento			
35	Cambio en la medicación habitual			
36	Medicamento prescrito de forma crónica y sin indicación aparente*			
Comentarios:				

*Medicamento prescrito de forma crónica y sin indicación aparente/definida: Cuando un medicamento está prescrito de forma crónica pero el paciente no tiene entre la lista de sus diagnósticos la indicación de este fármaco. Un ejemplo sería un fármaco antihipertensivo cuando el paciente no está diagnosticado de hipertensión

Número de indicación	CAPITULO 3: Módulo de concentraciones plasmáticas Parte 1	Solidez de la evidencia que lo apoya	Utilidad en el paciente crónico con multimorbilidad	Factibilidad de su aplicación en la práctica clínica
		1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
37	Digoxina > 2ng/mL			
38	Teofilina > 20 µg/mL			
39	Litio > 1,5 mmol/ L			
40	Carbamazepina > 12 µg/mL			
41	Fenitoína >20 µg/mL			
42	Fenobarbital > 45 µg/mL			
43	Ácido valproico >120 µg/mL			
44	Gentamicina /Tobramicina pico> 10 µg/mL y valle > 2 µg/mL			
45	Amikacina: pico > 30 µg/mL y valle >10 µg/mL			
46	Vancomicina: pico > 40 µg/mL y valle > 20 µg/mL			
47	Ciclosporina > 400 ng/L			
48	Tacrolimus >20 ng/mL			
Comentarios				

Número de indicación	CAPITULO 4: Módulo de parámetros analíticas Parte 1	Solidez de la evidencia que lo apoya	Utilidad en el paciente crónico con multimorbilidad	Factibilidad de su aplicación en la práctica clínica
		1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
49	Toxina de <i>Clostridium difficile</i> positiva en heces			
50	Glucosa < 50 mg/dL			
51	Glucemia > 110 mg/dL			
52	Tiempo de tromboplastina parcial activada > 100 segundos			
53	INR >5			
54	Aumento del BUN o Cr mayor de dos veces los niveles basales			
55	Cl Cr <35 mL/min/1.73m ²			
56	K > 6,0 mEq/L			
57	K < 2,9 mEq/L			
58	Na < 130 mEq/L			

Número de indicación	CAPITULO 4: Módulo de parámetros analíticas Parte 2	Solidez de la evidencia que lo apoya	Utilidad en el paciente crónico con multimorbilidad	Factibilidad de su aplicación en la práctica clínica
		1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
59	Calcemia > 10,5 mg/dL			
60	ALT > 80 U/L y AST > 84 U/L			
61	FA > 350 U/L y bilirrubina total > 4 mg/dL			
62	CPK > 269 U/L			
63	TSH < 0,34 µUI/L o T4 > 12 µg/dL			
64	TSH > 5,6 µUI/L o T4 < 6 µg/dL			
65	HA1C > 6% y glucocorticoides			
67	Leucocitos < 3,000/mm			
68	Plaquetas < 50,000 10 ⁶ /L			

Número de indicación	CAPITULO 4: Módulo de parámetros analíticas Parte 3	Solidez de la evidencia que lo apoya	Utilidad en el paciente crónico con multimorbilidad	Factibilidad de su aplicación en la práctica clínica
		1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
68	Eosinófilos > 9%			
69	Hemoglobina > 12 g/dL			
70	Disminución del 25% o superior en los valores de hemoglobina o de hematocrito			
Comentarios				

Número de indicación	CAPITULO 5: Módulo de urgencias	Solidez de la evidencia que lo apoya	Utilidad en el paciente crónico con multimorbilidad	Factibilidad de su aplicación en la práctica clínica
		1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
71	Visita urgente a la habitación			
72	Reingreso en urgencias en menos de 48 horas			
Comentarios				

Anexo 7. Documentación entregada con la metodología de trabajo y documentos de apoyo.

VALIDACIÓN DE UN LISTADO DE SEÑALES ALERTANTES PARA DETECTAR EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES MAYORES CRÓNICOS CON MULTIMORBILIDAD

Definiciones:

- Evento Adverso a Medicamento (EAM): incidente (evitable o no) que produce daño al paciente derivado del uso o de la falta de uso de un medicamento.
- Error de medicación: es cualquier incidente evitable que se produce en cualquier punto del circuito de utilización de los medicamentos.
- Daño: es cualquier lesión física no deseada que se deriva de los planes o medidas adoptados durante la provisión de la atención sanitaria o que se asocia a ellos, y que requiere seguimiento, tratamiento u hospitalización, o incluso resulta en la muerte del paciente.
- Señales alertantes (SA): constituyen una herramienta para detectar eventos adversos (EA) en base a unos criterios específicos (señales) que detectan daño y tras esta señal se revisa la historia clínica en busca del EA.
- Multimorbilidad: es la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas, donde ninguna de ellas tiene un papel más central que las otras.
- Medicamento: entendiendo medicamento como la forma farmacéutica acompañada de la dosis y vía (es decir, si un comprimido tiene tres principios activos es un medicamento). No se considerarán medicamentos la fluidoterapia, ni las nutriciones o suplementos nutricionales, ni pomadas o colirios (no se contabilizan las formas farmacéuticas tópicas, de acción local).

Descripción de la herramienta

La herramienta TRIGGER-CHRON está constituida en cinco módulos y cada módulo está compuesto por un número de señales alertantes (SA). Son los siguientes:

- Módulo de señales alertantes de cuidados → 11 SA.
- Módulo de señales alertantes de medicamentos y antidotos → 9 SA.

- Módulo de señales alertantes de concentraciones plasmáticas→11 SA.
- Módulo de señales alertantes de parámetros analíticos→19 SA.
- Módulo de señales alertantes de urgencias→1 SA.

En el **Anexo A** se muestra la versión en papel de la herramienta, además se adjunta en este Anexo una relación de señales alertantes y los posibles eventos adversos a medicamentos que se pueden detectar con ellas.

Metodología de trabajo

Fase 1- Selección de los pacientes

El tamaño de muestral requerido será de al menos 600 pacientes, por ello se prevé un periodo de inclusión de tres meses, recogiendo cinco pacientes semanales en cada centro, alcanzando los 60 pacientes por centro.

Cada lunes se seleccionarán todas las altas de la planta de medicina interna o geriatría de la semana anterior.

Para realizar la aleatorización se utilizará la siguiente herramienta:

<https://www.random.org/sequences/>

Una vez generada la secuencia de aleatorización se les aplicará la herramienta a los cinco primeros que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (véase a continuación).

El número de pacientes que formen la secuencia completa (todos los ingresos) se enviará mediante un correo electrónico s.alertantes@gmail.com para que los investigadores coordinadores puedan estimar la **prevalencia** de EAM.

Sujetos de estudio:

- Criterios de inclusión:
 - Paciente mayor (>65 años) crónico con multimorbilidad.

- Hospitalizados en unidades de medicina interna/geriatría.
- Pacientes con ingresos hospitalarios superiores a 48 h.
- Criterios de exclusión:
 - Pacientes en cuidados paliativos.
 - Pacientes que hayan sido trasladados a otras unidades clínicas (UCI).
 - Pacientes en los que no se tenga acceso a la información necesaria para analizar las señales alertantes.

Fase 2- Revisión de la historia clínica

Una vez seleccionados los pacientes candidatos a la aplicación de la herramienta, el investigador rellenará los datos demográficos y clínicos del paciente. Además, deberá revisar el tratamiento que el paciente ha tenido durante el ingreso para calcular el número de dosis que se le han administrado durante el mismo. Todos estos datos se cumplimentarán en el apartado número dos del CRDe **“En relación a la caracterización de la muestra”**

El procedimiento consistirá en la revisión de la historia clínica de los pacientes seleccionados buscando en la misma la existencia de señales alertantes incluidas en la herramienta Trigger-Chron. Para ello se utilizarán los siguientes documentos:

- Las prescripciones médicas: en estas se prestará más atención a las señales alertantes de medicamentos.
- Las hojas de anamnesis de evolución y de curso clínico: en estas obtendrá la mayoría de los datos demográficos, así como las patologías y tratamientos previos, además de poder encontrar distintas señales alertantes y EAM.
- El informe de alta: de este informe podrá obtenerse si el paciente sufrió un EAM.
- Los informes de laboratorio: en estos se prestará mayor atención a las señales alertantes de parámetros analíticos y concentraciones plasmáticas.
- Las hojas de cuidados de enfermería: en esta se revisarán las caídas, el estado de conciencia del paciente, las deposiciones, tensiones, etc.

Cuando se identifique alguna señal, debe marcarse en el CRD electrónico en el apartado número tres **“En relación al objetivo de estudio”** y se analizará la posible relación de la misma con un evento adverso a medicamentos. En caso de discrepancia entre los

distintos documentos se contactará con el clínico responsable del paciente. En la primera aparición de las señales alertantes hay que indicar **todas aquellas que aparecen** en la historia del paciente, **tengan o no asociado un EAM**.

Cuando se detecte alguna señal alertante, se investigará en la historia clínica del paciente si está asociada o no con algún evento adverso a medicamentos, revisando la parte de la historia clínica más adecuada. En el supuesto de estar la señal alertante asociada a un EAM se registrará **esta señal o estas señales** nuevamente en el CRD electrónico en el apartado número cuatro “**Apartado para recoger información de los distintos EAM**” y también se registrará la descripción del EAM. Se recomienda que el tiempo de la revisión no sea superior a 20 minutos (NOTA: Puede que un EAM haya sido detectado por más de una SA).

Se registrarán también todos aquellos eventos adversos a medicamentos que se detecten al revisar las historias clínicas que no estén asociados con las señales alertantes utilizadas. Para ello se registrará la señal alertante del módulo seis (EAM sin señal alertante y se registrará el EAM).

Fase 3- Evaluación de la gravedad y evitabilidad de los EAM

Para todos los eventos adversos a medicamentos detectados se valorará la gravedad según la clasificación del NCC MERP (*National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*), de la que se han eliminado las categorías A-D, correspondientes a los errores sin daño (véase **Anexo B**). Para distinguir entre las categorías G y H, se considerará categoría H cuando si en una hora o menos no se realiza una intervención al paciente, éste podría morir.

La evitabilidad de los eventos adversos a medicamentos detectados se analizará mediante el cuestionario de Schumock y Thornton, adaptado por Otero et al. En este apartado solo se registrará SI/NO (será afirmativo cuando una o más de las 12 cuestiones que se indican a continuación sea afirmativa). Una vez se califique un evento adverso como prevenible se realizará la clasificación del/de los tipo/s de error/es de acuerdo con la taxonomía actualizada de errores de medicación establecida por el Grupo Ruiz-Jarabo 2000.

Toda la información recabada se registrará en el cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe), que estará disponible en la plataforma de la SEFH. Para acceder, serán necesarias las claves de socio. Cada socio podrá descargar los datos de sus pacientes.

Ejemplo breve de los pasos a seguir:

- Generar el lunes la secuencia de aleatorización de los pacientes dados de alta la semana previa.
- Aplicar los criterios de inclusión y exclusión.
- Seleccionar los cinco primeros pacientes y obtener los datos demográficos y clínicos.
- Aplicar la herramienta revisando en la historia clínica.
- En caso de detectar EAM clasificar la gravedad según NCC MERP Index.
- Valorar su evitabilidad según cuestionario de Schumock y Thornton, adaptado por Otero et al.
- Registrar todo en el CRD electrónico.

Anexo A:

Herramienta para revisar los EAM en la Historia Clínica del paciente

Identificación del paciente:

Fecha de ingreso:

Edad:

Sexo:

Fecha de alta:

Nº medicamentos crónicos antes del ingreso:

Nº de patologías crónicas:

Nº medicamentos durante el ingreso:

Tipo de patologías:

Anemia:

Ansiedad:

Asma:

Arritmia cardiaca:

Demencia:

Depresión:

Diabetes:

Dislipemia:

Enf. articular:

Enf. coronaria:

Enf. Renal:

Enf. tiroidea:

EPOC:

HPB:

Hipertensión:

Ictus:

Incontinencia:

Insuficiencia cardiaca congestiva:

Neoplasia sólida o hematológica activa:

Problemas de audición:

Obesidad:

Osteoporosis:

Otra:

Nº dosis totales de medicamentos recibidas por el paciente:

Módulo de cuidados				
Señales detectadas			G (E-I)	Breve descripción del EAM (fecha de EAM)
C1	Rash			
C2	Nueva alergia			
C3	Letargia o sobredosificación			
C4	Hipotensión			
C5	Caída durante el ingreso			
C6	Trasfusión o uso de hemoderivados			
C7	Estreñimiento			
C8	Diálisis aguda (nueva diálisis)			
C9	Emergencia médica/quirúrgica inesperada o muerte súbita			
C10	Reingreso en 30 días*			
C11	Reacción adversa registrada			

*Se comprueba que el mes anterior ya tuvo un ingreso y durante ese ingreso pudo tener un cambio de medicación que le ha provocado este ingreso.

Módulo de medicamentos y antídotos				
Señales detectadas			G (E-I)	Breve descripción del EAM (fecha de EAM)
M1	Administración de vitamina K			
M2	Uso de antihistamínico intravenoso			
M3	Uso de flumazenilo			
M4	Uso de naloxona			
M5	Uso de antieméticos			
M6	Haloperidol			
M7	Risperidona			
M8	Suspensión brusca de la medicación			
M9	Medicamento prescrito de forma crónica y sin indicación aparente/definida*			

*Medicamento prescrito de forma crónica y sin indicación aparente/definida: Cuando un medicamento está prescrito de forma crónica pero el paciente no tiene entre la lista de sus diagnósticos la indicación de este fármaco. Un ejemplo sería un fármaco antihipertensivo cuando el paciente no está diagnosticado de hipertensión.

Módulo de concentraciones plasmáticas			
Señales detectadas		G (E-I)	Breve descripción del EAM (fecha de EAM)
P1	Digoxina > 2ng/ml		
P2	Litio > 1,5 mmol/L		
P3	Carbamazepina > 12 µg/mL		
P4	Fenitoína > 20 µg/mL		
P5	Fenobarbital > 45 µg/mL		
P6	Ácido valproico > 120 µg/mL		
P7	Gentamicina /Tobramicina pico > 10 µg/mL y valle > 2 µg/MI		
P8	Amikacina pico > 30 µg/mL y valle > 10 µg/mL		
P9	Vancomicina pico > 40 µg/mL y valle 20 µg/mL		
P10	Ciclosporina > 400 µg/mL		
P11	Tacrolimus > 20 µg/mL		

Módulo de parámetros analíticos			
Señales detectadas		G (E-I)	Breve descripción del EAM (fecha de EAM)
A1	Toxina de <i>Clostridium difficile</i> positiva en heces		
A2	Glucosa < 50mg/dl		
A3	Glucemia > 180 mg/dL		
A4	INR > 5		
A5	Aumento del BUN o Cr mayor de dos veces los niveles basales		
A6	CL Cr < 35 ml/min/1,73m ²		
A7	K > 6 mEq/L		
A8	K < 2,9 mEq/L		
A9	Na < 130 mEq/L		
A10	Calcemia > 10,5 mg/dL		
A11	ALT > 80 U/L y AST > 84 U/L		
A12	FA > 350 U/L y Bilirrubina total > 4 mg/dL		
A13	CPK > 269 U/L		
A14	TSH < 0,34 µUI/L T4 > 12 µg/dL		
A15	HA1c > 6% y glucocorticoides		
A16	Leucocitos < 3000/mm		
A17	Plaquetas < 50.000 10 ⁶ /L		
A18	Hemoglobina > 12 g/L y EPO		
A19	Disminución del 25% o superior en los valores de hemoglobina o de hematocrito		

Utilidad de los Trigger Tool para detectar EAM en pacientes mayores crónicos con multimorbilidad

INR: ratio internacional normalizado, BUN: examen de nitrógeno ureico en sangre, Cr: creatinina, CLCr: Aclaramiento de creatinina, K: potasio, Na: sodio, ALT: alaninaaminotransferasa, AST: aspartatoaminotransferasa, FA: fosfatasa alcalina, CPK: creatinina fosfoquinasa, TSH: Hormona tiroestimulante, T4: tiroxina libre, HA1c: hemoglobina glicosilada.

Módulo de urgencias			
Señales detectadas		G (E-I)	Breve descripción del EAM (fecha de EAM)
U1	Reingreso en urgencias en menos de 48 horas. (Tras el alta, reingresa en urgencias a las 48 h).		

EAM no asociado con señal		G (E-I)	Breve descripción del EAM (fecha de EAM)

Nº de EAM detectados:

Medicamentos implicados con EAM:

¿El EAM o los EAMs se produjeron durante el ingreso?

Gravedad del EAM o EAMs:

Evitabilidad:

Herramienta para revisar los EAM en la Historia Clínica del paciente

Módulo de cuidados

C1 Rash

Existen múltiples circunstancias por las que se puede producir un rash, por ello es importante distinguir si el motivo es producido por un fármaco o se debe a otra circunstancia.

C2 Nueva alergia

En aquellos pacientes en los que se registra una nueva alergia se ha podido producir previamente una reacción adversa a un medicamento.

C3 Letargia o sobredosificación

Pacientes en tratamiento con medicamentos que pueden provocar somnolencia como los opioides, benzodiazepinas y análogos, antipsicóticos...etc.

C4 Hipotensión

Pacientes con medicamentos que pueden provocar hipotensión como los diuréticos, o los betabloqueantes, etc.

C5 Caída durante el ingreso

Pacientes con medicamentos que pueden provocar caídas. Ejemplos: benzodiazepinas, análogos de benzodiazepinas, anticolinérgicos...)

C6 Trasfusión o uso de hemoderivados

Pacientes en tratamiento con anticoagulantes, antiagregantes, AINEs u otros medicamentos que puedan haber necesitado uso de plaquetas, o concentrados de hematíes.

C7 Estreñimiento

Pacientes en tratamiento con fármacos que pueden disminuir la motilidad intestinal como los opioides.

C8 Diálisis aguda (nueva diálisis)

Pacientes que hayan sufrido un evento adverso como insuficiencia renal aguda tras la administración de un fármaco.

C9 Emergencia médica/quirúrgica inesperada o muerte súbita

Algunas emergencias e incluso muertes pueden ser producidas por fármacos, es conveniente revisar la historia para confirmar o descartar que han sido eventos adversos a fármacos.

C10 Reingreso en 30 días (Se comprueba que el mes anterior ya tuvo un ingreso y durante ese ingreso pudo tener un cambio de medicación que le ha provocado este ingreso).

Algunas de los reingresos en 30 días o menos, pueden deberse a eventos adversos de medicamentos prescritos en ingresos previos, como pueden ser un fracaso renal, hemorragia etc.

C11 Reacción adversa registrada

Si un paciente tiene registrada una reacción adversa a un fármaco o una sospecha de reacción adversa, habría que revisar la historia clínica para confirmar que esa reacción ha sido producida por un fármaco y caracterizar dicho evento adverso.

Módulo de medicamentos y antidotos

M1 Administración de vitamina K

Pacientes en tratamiento con anticoagulantes que pueden haber sufrido una hemorragia.

M2 Uso de antihistamínico intravenoso

Cualquier paciente que el uso de un fármaco le haya provocado una reacción alérgica.

M3 Uso de flumazenilo

Pacientes en tratamiento con benzodiazepinas en los que se hayan usado una dosis superior a la adecuada, generalmente si se administra suele existir un EAM.

M4 Uso de naloxona

Pacientes en tratamiento con opioides y que se haya usado una dosis superior de la adecuada, generalmente si se administra suele existir un EAM.

M5 Uso de antieméticos

Las náuseas y vómitos pueden resultar debidas a una sobredosificación de algún fármaco, algunos ejemplos son la teofilina, los opioides, los citostáticos, etc.

M6 Haloperidol

El haloperidol en ocasiones se utiliza en pacientes mayores cuando sufren delirium producido por algunos fármacos, como pueden ser la morfina, la petidina, etc. En estos casos se considera un evento adverso a medicamentos.

M7 Risperidona

Al igual que ocurre con la señal alertante anterior, la risperidona en ocasiones se usa en pacientes mayores que sufren delirium y en ocasiones este delirium puede deberse a un evento adverso de algún fármaco.

M8 Suspensión brusca de la medicación

En muchas ocasiones la suspensión de un fármaco puede deberse a un evento adverso del fármaco, es conveniente revisar en la historia clínica del paciente para conocer a que se ha debido la suspensión.

M9 Medicamento prescrito de forma crónica y sin indicación aparente/definida.

Se presentaría en aquellos pacientes que tienen prescrito un fármaco sin indicación. Estos fármacos parecen ser más susceptibles de generar eventos adversos. Un ejemplo sería un paciente con un antihipertensivo prescrito sin ser un paciente con diagnóstico de hipertensión.

Módulo de concentraciones plasmáticas

No se explican por motivos obvios.

Módulo de parámetros analíticos

A1 Toxina de *Clostridium difficile* positiva en heces.

La infección por *C. difficile* suele relacionarse con un uso excesivo de antibióticos.

A2 Glucosa < 50mg/dl.

Una glucemia tan baja puede relacionarse con una dosificación excesiva de antidiabéticos orales o insulinas. (No se considera evento adverso al medicamento cuando el paciente no tenga ningún síntoma, aunque si será positiva la señal alertante).

A3 Glucemia > 180 mg/dL .

Una glucemia tan elevada debe considerarse cuando el paciente está en tratamiento con medicamentos que pueden elevar la glucemia en sangre como son los glucocorticoides.

A4 INR > 5

Un INR elevado puede estar indicando una posible hemorragia y esta puede estar relacionada con el uso de anticoagulantes.

A5 Aumento del BUN o Cr mayor de dos veces los niveles basales

Hay que revisar los niveles de creatinina y de BUN y si aumentan dos veces los niveles basales, hay que revisar que no haya ningún fármaco nefrotóxico (como son los AINEs, IECAs., etc.). Es importante también descartar que este aumento no se deba al fármaco sino al propio empeoramiento de una insuficiencia renal de base.

A6 CL Cr < 35 ml/min/1,73m² (Estimación del filtrado glomerular mediante MDR/CKD-EPI)

Aquellos pacientes que tienen un aclaramiento de creatinina disminuido son más susceptibles a sufrir eventos adversos a medicamentos, ya que en muchas ocasiones es recomendable ajustar la dosis y no se realiza.

A7 K > 6 mEq/L

Pacientes en tratamiento con algún fármaco que puedan aumentar los niveles de potasio, como son los IECA, antagonistas de la aldosterona, etc.

A8 K < 2,9 mEq/L

Pacientes en tratamiento con algún fármaco que puedan disminuir los niveles de potasio, como son los diuréticos y en ocasiones el exceso de laxantes.

A9 Na < 130 mEq/L

Pacientes en tratamiento con algún fármaco que puedan disminuir los niveles de sodio, como son los diuréticos, los antidepresivos, los antipsicóticos, etc.

A10 Calcemia > 10,5 mg/dL

Pacientes en tratamiento con algún fármaco que puedan aumentar los niveles de calcio, como son los diuréticos tiazídicos, el litio, etc.

A11 ALT > 80 U/L y AST > 84 U/L

Pacientes en tratamiento con algún fármaco que puedan provocar hepatotoxicidad, como son el paracetamol y otros AINEs, valproico, fenitoína, fenobarbital, ketoconazol, etc.

A12 FA > 350 U/L y Bilirrubina total > 4 mg/dL

Pacientes en tratamiento con algún fármaco que puedan aumentar los niveles de bilirrubina y de fosfatasa alcalina, como puede ser el diazepam, el paracetamol, etc.

A13 CPK > 269 U/L

Pacientes en tratamiento con algún fármaco que puedan provocar miopatías como son las estatinas, los fibratos, la colchicina, etc.

A14 TSH < 0,34 μ UI/L T4 > 12 μ g/dL

Pacientes en tratamiento con algún fármaco que puedan provocar hipertiroidismo, como son la amiodarona, el litio, etc.

A15 HA1c > 6% y glucocorticoides

Aquellos pacientes en tratamiento con glucocorticoides y que puedan tener aumentada la hemoglobina glicosilada.

A16 Leucocitos < 3000/mm

En ocasiones la leucocitosis puede deberse a un evento adverso de un medicamento, como pueden ser la clozapina, el ganciclovir, la indometacina, etc.

A17 Plaquetas < 50.000 10^6 /L

En ocasiones la plaquetopenia puede deberse a un evento adverso de un medicamento como son la heparina, la clozapina, el linezolid, etc.

A18 Hemoglobina > 12 g/L y EPO

Pacientes en tratamiento con eritropoyetina que pueden tener los niveles de hemoglobina superiores a los recomendados.

A19 Disminución del 25% o superior en los valores de hemoglobina o de hematocrito

Una disminución del 25% o superior en un periodo menor de 72 horas puede deberse a una hemorragia y esta puede estar relacionada con el uso de algunos fármacos como son los antiagregantes y los anticoagulantes.

Módulo de urgencias

U1 Reingreso en urgencias en menos de 48 horas

Un reingreso en menos de 48 horas puede deberse a eventos adversos de medicamentos prescritos en el ingreso previos, como pueden ser un fracaso renal, hemorragia, etc.

Anexo B:

Anexo B. Clasificación de la gravedad de los EAM con la clasificación del NCC MERP.

**Evaluación de la gravedad de los EAM con la clasificación del NCC MERP
(*National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*)**

GRAVEDAD	
E	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó intervención
F	El paciente precisó o causó daño temporal y preciso o prolongó la hospitalización
G	El error contribuyó o causó daño permanente al paciente
H	El error comprometió la vida del paciente y se precisó intervención para mantenerlo con vida
I	El error contribuyó o causó la muerte del paciente

Anexo 8. Herramienta del Trigger Tool para detectar EAM

Patient Identification Number _____

Admission Date _____ **Patient's Age** _____

Discharge Date _____ **Date** _____

(Two-day minimum hospital stay required)

- | | |
|---|---|
| T1 Diphenhydramine (Benadryl) | T10 PTT > 100 seconds |
| T2 Vitamin K (Aqua-mephyton) | T11 INR > 6 |
| T3 Flumazenil (Romazicon) | T12 WBC < 3,000 |
| T4 Anti-emetics (Inapsine, Zofran, Phenergan, Vistaril, Compazine, Reglan) | T13 Platelet Count < 50,000 |
| T5 Naloxone (Narcan) | T14 Digoxin Level > 2 |
| T6 Anti-diarrheals (diphenoxylate/Lomotil, loperamide/Imodium, Kaopectate) | T15 Rising Serum Creatinine |
| T7 Sodium Polystyrene (Kayexalate) | T16 Over-sedation/lethargy/fall/hypotensio |
| T8 Serum glucose < 50 | T17 Rash |
| T9 C. difficile positive | T18 Abrupt Cessation of Medication |
| | T19 Transferred to a Higher Level of Care |

Triggers Found:	ADE Found?		Harm Category*	Description of ADE
	Yes	No		
Total ADEs for this patient:				
Total number of doses of medications for this patient (if available):				

Anexo 9. Herramienta Trigger Tool para detectar EAM en residencias de mayores

Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in the Nursing Home
Nursing Home ADE Resident Record Review Sheet

Patient Identification _____ **Number:** _____

Admission Date: _____ **Patient's** _____ **Age:** _____

Discharge Date: _____ **Date:** _____

Trigger Number	Laboratory/Medication Combination Signals
T1	Hypoglycemia (as indicated by a low or decreasing glucose concentration) is found in an individual taking a drug that may cause or worsen hypoglycaemia
T2	Supratherapeutic (above upper limit of normal range) international normalized ratio (INR) is found in an individual taking warfarin
T3	<i>Clostridium difficile</i> toxin is found in an individual taking a drug that may cause pseudomembranous colitis
T4	Hyperkalemia (as indicated by a high or increasing potassium concentration) is found in an individual taking a drug that may cause or worsen hyperkalemia
T5	Hypokalemia (as indicated by a low or decreasing potassium concentration) is found in an individual taking a drug that may cause or worsen hypokalemia
T6	Thrombocytopenia (as indicated by a low or decreasing platelet count) is found in an individual taking a drug that may cause or worsen thrombocytopenia
T7	Supratherapeutic activated partial thromboplastin time (PTT) is found in an individual taking heparin
T8	Subtherapeutic concentration (below lower limit of normal range) of thyroid-stimulating hormone (TSH) or elevated concentration of thyroxine (T4) is found in an individual taking a drug that may cause hyperthyroidism
T9	Hyponatremia (as indicated by a low or decreasing sodium concentration) is found in an individual taking a drug that may cause or worsen hyponatremia
T10	Leukopenia (as indicated by a low or decreasing white blood cell count) is found in an individual taking a drug that may cause or worsen leukopenia
T11	Elevated alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) concentration is found in an individual taking a drug that may cause hepatocellular toxicity
T12	Elevated creatinine or blood urea nitrogen (BUN) concentration is found in an individual taking a drug that may increase creatinine or BUN
T13	Supratherapeutic concentration of TSH or decreased concentration of T4 is found in an individual taking a drug that may cause hypothyroidism
T14	Agranulocytosis or neutropenia (as indicated by a low or decreasing neutrophil count) is found in an individual taking a drug that may cause or worsen agranulocytosis or neutropenia
T15	Elevated creatine phosphokinase (CPK) concentration is found in an individual taking a drug that may increase CPK

Medication Concentration Signals	
T16	Aminoglycoside peak or trough concentration is supratherapeutic in an individual taking an aminoglycoside antibiotic (e.g., amikacin, gentamicin, or tobramycin)
T17	Phenytoin concentration is supratherapeutic in an individual taking phenytoin
T18	Lithium concentration is supratherapeutic in an individual taking lithium
T19	Theophylline trough concentration is supratherapeutic in an individual Taking theophylline
T20	Digoxin concentration is supratherapeutic in an individual taking digoxin
T21	Procainamide concentration or N-acetylprocainamide (NAPA) concentration is supratherapeutic in an individual taking procainamide
T22	Primidone (Mysoline) concentration or phenobarbital concentration is supratherapeutic in an individual taking primidone
Medication Concentration Signals (continued)	
T23	Quinidine concentration is supratherapeutic in an individual taking quinidine
T24	Valproic acid concentration is supratherapeutic in an individual taking valproic acid
T25	Phenobarbital concentration is supratherapeutic in an individual taking phenobarbital
T26	Carbamazepine concentration is supratherapeutic in an individual taking carbamazepine
T27	Disopyramide (Norpace) concentration is supratherapeutic in an individual taking disopyramide
Antidote Signals	
T28	Naloxone (Narcan) is given to an individual taking an opioid analgesic
T29	Phytonadione (vitamin K) in oral, subcutaneous, or intravenous form is given to an individual taking warfarin
T30	Dextrose 50%, glucagon, or liquid glucose is given to an individual taking a drug that may cause hypoglycaemia
T31	Protamine sulfate is given to an individual taking heparin
T32	Digoxin immune Fab (Digibind) is given to an individual with a supratherapeutic digoxin concentration
T33	Epinephrine is given to an individual taking a drug that may cause an anaphylactic reaction
T34	Metronidazole (oral) or vancomycin (oral) is given to an individual who has recently taken a drug that may cause pseudomembranous colitis
T35	Benztropine (Cogentin), diphenhydramine, or trihexyphenidyl (Artane) is given to an individual taking a drug that may cause extrapyramidal symptoms
T36	Lepirudin (Refludan) is given to an individual taking a drug that may cause heparin-induced thrombocytopenia
T37	Sodium polystyrene (Kayexalate) is given to an individual taking a drug that may cause hyperkalemia
Resident Assessment Protocol Signals	
T38	Falls RAP is triggered in an individual taking a drug that may cause or worsen falls (falls with or without injury)
T39	Delirium RAP is triggered in an individual taking a drug that may cause or worsen delirium (periodic disordered thinking or awareness)
T40	Dehydration/Fluid Maintenance RAP is triggered in an individual taking a drug that may cause or worsen dehydration (fluid loss exceeding the amount of fluid intake)

Anexo 10. Trigger Tool para detectar EAM en unidades de Salud Mental

Trigger:	Trigger Found in Review?		ADE Found? If yes, indicate harm category* and describe ADE.	
	Yes	No	Yes	No
T ₁ Antihistamines				
T ₂ Vitamin K				
T ₃ Flumazenil				
T ₄ Anti-Emetics				
T ₅ Naloxone (Narcan)				
T ₆ Antidiarrheals				
T ₇ Sodium Polystyrene Sulfonate (SPS)				
T ₈ Serum glucose < 50				
T ₉ <i>C. difficile</i> Positive Stool				
T ₁₀ PTT > 100 seconds				
T ₁₁ INR > 6				
T ₁₂ WBC < 3,000				
T ₁₃ Platelet Count < 50,000				
T ₁₄ Digoxin Level > 2mg/ml				
T ₁₅ Rising Serum Creatinine				
T ₁₆ Over-sedation/Lethargy/Falls				
T ₁₇ Rash				
T ₁₈ Abrupt Cessation of Medication				
T ₁₉ Abrupt Reduction of Dose of Medication				
T ₂₀ Transfer to a Higher Level of Care				
T ₂₁ Unexpected Death				
T ₂₂ Serum Lithium >1.0 mmol/liter				
T ₂₃ Slow Sodium				
T ₂₄ Serum Sodium<135 mmol/liter				
T ₂₅ Laxatives				
T ₂₆ Antimuscarinic Drugs				
T ₂₇ Tetrabenazine				
T ₂₈ Urinary Catheter				
T ₂₉ Significant Weight Gain				
T ₃₀ Drug Combinations				

Anexo 11. Selección de señales alertantes realizada por el grupo coordinador del panel

	Used in ADE studies ^{a, b, c}	Included on IHI trigger lists ^d				Triggers selected for the Delphi survey	Observations/ Adaptations
		ADE TT	ADE MTT	ADE ^b NHTT	GTT ^c		
Care Module Triggers							
Rash	1, 4, 7, 11	X	X			X	
New allergy	10, 13					X	
Over-sedation/lethargy/falls/hypotension	4, 11	X					
Over-sedation/lethargy/falls	1		X				
Over-sedation /lethargy	7					X	
Over-sedation/hypotension					X		
Over-sedation	10						
Emergence of confused state	7						
Hypotension					X	X	
Drop in systolic blood pressure	10					X	
Falls	2, 7, 10, 13			X	X	X	
Transfusion or use of blood products	10, 13				X	X	
Dehydration/fluid maintenance	2			X			
Diarrhea	13					X	
Constipation	13					X	
Vomiting	13					X	
Acute dialysis	10				X	X	

Delirium	2			X			
Weight gain >200mg/24 h during first 96 h	13		X				
Unexpected medical or surgical emergency/sudden death	3, 10, 12		X			X	
Hospitalization (unplanned)	3						
Readmission within 30 days	10, 13				X	X	
Transfer to higher level of care	1, 4, 7, 10, 11	X	X		X		
Adverse reaction recorded	12					X	
Antidotes/ Treatments Module Triggers							
Vitamin K administration	1-5, 7, 10, 11, 13	X	X	X	X	X	
Diphenhydramine administration	1	X			X		
Antihistamines	4, 7, 11, 13		X			X	Intravenous antihistamines
Prednisone and diphenhydramine	3						
Prednisone and hydroxyzine	3					X	
Chlorphenamine/loratadine/hydrocortisone	4						
Flumazenil administration	1, 3, 4, 7, 10, 11, 13	X	X		X	X	
Naloxone administration*	1- 4, 7, 9, 10, 11,13	X	X	X	X	X	
Methylnaltrexone	13					X	
Antiemetic administration	1, 4, 7, 11	X	X		X	X	
Ondansetron administration	10					X	
Antidiarrheal	1, 4, 7, 11	X	X			X	
Loperamide administration	10					X	
Laxatives			X				
Enema administration	10					X	
Sodium polystyrene administration	1-3, 5, 7, 10	X	X	X			
Calcium resonium	4, 11						

Digoxin immune fab	2, 3, 10			X		X	
Glucagon	3					X	
Glucagon or dextrose 50%	2			X			
50 mL of dextrose 50% and 10 IU Actrapid insulin administration	5					X	
Protamine sulphate	2, 3			X			
Nystatin	3						
Vancomycin oral	3,10					X	
Vancomycin oral /metronidazole oral	2			X			
Heparin low molecular weight and CL< 60 ml/min	13					X	
Antimuscarinic drugs	2		X	X			
Tetrabenazine			X				
Haloperidol administration	10					X	
Risperidone administration	10					X	
Epinephrine	2			X			
Lepirudine	2			X			
Abrupt cessation of medication*	1, 3, 4, 7, 10-12	X	X		X	X	
Abrupt reduction of dose of medication	12		X			X	
Change of habitual medications	12					X	
Long-term medications and classifications are at variance	12					X	
> 6 medications prescribed (at the same time)	12						
Medication list not complete	12						
Medication Concentration Module Triggers							
Digoxin level > 2 ng/mL	1-4, 7, 8, 10-12	X	X	X		X	
Theophylline >20 µg/mL	1-4, 8, 12			X		X	

Lithium > 1,5 mmol/ L	2, 8, 12		X	X		X	
Carbamazepine trough level > 4.2 µg/mL	2, 8			X			
Carbamazepine > 13 µg/mL	3, 12					X	> 12 µg/mL
Phenytoin >20 µg/mL	2, 3, 5, 8, 12			X		X	
Phenobarbital > 45 µg/mL	2, 3, 8			X		X	
Primidone trough level > 10 µg/mL	2, 8			X			
Valproic acid >100 µg/mL	2, 5, 8			X			
Valproic acid >120 µg/mL	3, 12					X	
Gentamicin /Tobramycin levels: peak> 10 µg/mL, trough > 2 µg/mL	1, 2, 4, 8			X		X	
Amikacin levels: peak> 30 µg/mL, trough 10 µg/mL	1, 4					X	
Amikacin levels: peak> 30 µg/mL, trough 8 µg/mL	2, 8			X			
Amikacin level: trough >8 µg/mL	5						
Vancomycin level: peak> 40 µg/mL and trough 20 µg/mL	8					X	
Vancomycin level: >26 µg/mL	1, 4						
Vancomycin level: peak >40 µg/mL	5						
Disopyramide > 5.1 µg/ml	2, 8			X			
Lidocaine level> 5 ng/mL	1, 4						
Procainamide >4 µg/mL or Procainamide+N-acetylprocainamide > 30µg/mL	3						
Procainamide > 12 µg/mL	2, 3, 8			X			
Quinidine > 5 µg/mL	2, 3, 8			X			
Cyclosporine > 400 ng/L	3					X	
Cyclosporine trough level > 300 µg/mL	5						
Tacrolimus level >20 ng/mL	5					X	

Laboratory Results Module Triggers							
<i>Clostridium difficile</i> positive stool	1-4, 7, 10, 11, 13	X	X	X	X	X	
Serum glucose < 50 mg/dL	1, 2, 4, 5, 7, 10, 11, 13	X	X	X	X	X	
Serum glucose < 70 mg/dL	8						
Serum glucose > 11 mmol/L	10, 13					X	110 mg/dL
Activated Partial Thromboplastin Time > 100 seconds	1, 2, 4, 5, 8, 10, 11	X	X	X	X	X	
International Normalized Ratio (INR) > 6	1, 2, 4, 7, 9-11, 13	X	X	X	X		
INR >5	3, 6, 12					X	
INR >4.5	8						
INR >3	5						
Rising serum creatinine	1, 4, 8, 11	X	X				
Rising BUN or serum creatinine greater than 2 times baseline*	2, 7, 10, 13			X	X	X	
eGFR <35 mL/min/1.73m2	12					X	
CL Cr < 60 mL/min	13						
Creatinine > 2.5 mg/dL	3, 6						
BUN > 60 mg/dL	3, 6						
K < 2.9 or > 6,0 mEq/L	3					X	Unfold
K > 5.5 mEq/L	2, 5, 8, 10, 13			X			
K < 3.5 mEq/L	2, 8			X			
K < 3 mEq/L	5, 13						
Na < 130 mEq/L	2, 8		X	X		X	
Hypernatemia >120 mmol/l	13						
Hypercalcemia > 2.62 mmol/L	13					X	> 10.5 mg/dL
ALT/AST> x 3 ULN (ALT 60 U/L and AST 42 U/L)	8						
ALT > 84 U/L	3, 6						

AST > 80 U/L	3, 6						
ALT > 80 U/L and AST > 84 U/L	2			X		X	
Alk phos (ALP) > 350 U/L	3					X	Link
Bilirubin > 4 mg/dL	3					X	Link
ALP>121 IU/L and bilirubin > 2 U/L	8						
CPK > 269 U/L	2, 8			X		X	
TSH < 0.3 µU/L and levothyroxine	3, 6						
TSH < 0.34 µUI/L or T4>12 µg/dL	2, 8			X		X	
TSH > 5.6 µUI/L or T4< 6 µg/dL	2, 8			X		X	
HA1C > 6% and glucocorticoid	3					X	
White Blood Cell (WBC) < 3,000	1, 2, 4, 7, 11	X	X	X		X	
White Blood Cell (WBC) < 3,000 and clozapine	3						
White Blood Cell (WBC) < 3,000 and ganciclovir	3						
Platelet count < 50,000	2, 3, 7, 11	X	X	X		X	
Platelet count < 75,000	8						
Platelet count <100,000	13						
Eosinophil > 9%	3					X	
Granulocyte < 1,400	2, 8, 13			X			
Hemoglobin > 12 g/dL	8					X	
Decrease in hemoglobin or hematocrit greater than 25%	10				X	X	
Emergency Department Module Triggers							
Emergency room visit	3					X	
Readmission to ED within 48 hours*					X	X	

^a Reference number of the study.

^b For reference 2 and the ADE NHTT list only the laboratory, medication concentration, antidote or other triggers were considered, without associated medication, and were adjusted to the laboratory values used in other retrieved triggers.

^c For references 11 and 12, and GTT only triggers related to medication use were included.

^d Included on the IHI trigger lists: ADE TT (Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events), ADE MTT (Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in Mental Health Setting), ADE NHTT (Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in Nursing Homes), GTT (Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events).

Reference:

1. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care*. 2003; 12:194-200.
2. Handler SM, Hanlon JT, Perera S, Saul MI, Fridsma DB, Visweswaran S, et al. Assessing the performance characteristics of signals used by a clinical event monitor to detect adverse drug reactions in the nursing home. *Proceedings/AMIA 2008*; 278-82.
3. Singh R, McLean-Plunckett EA, Kee R, Wisniewski A, Cadzow R, Okazaki S, et al. Experience with a trigger tool for identifying adverse drug events among older adults in ambulatory primary care. *Qual Saf Health Care*. 2009; 18:199-204.
4. Franklin BD, Birch S, Schachter M, Barber N. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: a pilot study. *Int J Pharm Pract*. 2010; 18:305-11.
5. Seynaeve S, Verbrugghe W, Claes B, Vandenplas D, Reyntiens D, Jorens PG. Adverse drug events in intensive care units: a cross-sectional study of prevalence and risk factors. *Am J Crit Care*. 2011; 20:e131-40.
6. Brenner S, Detz A, López A, Horton C, Sarkar U. Signal and noise: applying a laboratory trigger tool to identify adverse drug events among primary care patients. *BMJ Qual Saf*. 2012; 21:670-5.
7. Carnevali L, Krug B, Amant F, Van Pee D, Gérard V, de Béthune X, et al. Performance of the adverse drug event trigger tool and the global trigger tool for identifying adverse drug events: experience in a Belgian hospital. *Ann Pharmacother*. 2013; 47:1414-9.

8. Marcum ZA, Arbogast KL, Behrens MC, Logsdon MW, Francis SD, Jeffery SM, et al. Utility of an adverse drug event trigger tool in Veterans Affairs nursing facilities. *Consult Pharm.* 2013; 28:99-109.
9. Nwulu U, Nirantharakumar K, Odesanya R, McDowell SE, Coleman JJ. Improvement in the detection of adverse drug events by the use of electronic health and prescription records: an evaluation of two trigger tools. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69:255-9.
10. O'Leary KJ, Devisetty VK, Patel AR, Malkenson D, Sama P, Thompson WK, et al. Comparison of traditional trigger tool to data warehouse based screening for identifying hospital adverse events. *BMJ Qual Saf.* 2013; 22:130-8.
11. Seddon ME, Jackson A, Cameron C, Young ML, Escott L, Maharaj A, et al. The Adverse Drug Event Collaborative: a joint venture to measure medication-related patient harm. *N Z Med J.* 2013; 126(1368):9-20.
12. Eggleton KS, Dovey SM. Using triggers in primary care patient records to flag increased adverse event risk and measure patient safety at clinic level. *N Z Med J.* 2014; 127:45-52.
13. Hébert G, Netzer F, Ferrua M, Ducreux M, Lemare F, Minvielle E. Evaluating iatrogenic prescribing: development of an oncology-focused trigger tool. *Eur J Cancer.* 2015; 51:427-35.
14. Institute for Healthcare Improvement. *Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events.* Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement, 2003.
15. Institute for Healthcare Improvement. *Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting.* Version 2. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement, November 2008.
16. Institute for Healthcare Improvement. *Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in the Nursing Home.* Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement.
17. Griffin FA, Resar RK. *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events.* 2nd edition. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement, 2009.

