

# Prevalencia nacional de Eventos Adversos Medicamentosos en pacientes hospitalizados

PATRICIO WOLFF<sup>1,a</sup>, MARÍA VEGOÑA YARZA<sup>1,2,b</sup>  
CRISTIAN JULIO<sup>1,c</sup>

## Adverse Drug Events in Hospitalized Patients in Chile: Prevalence & Implications

**Objective:** To study the prevalence of adverse drug events (ADE) in hospitalized patients in Chile. As part of our research, we also assessed the validity of the method used to identify the occurrence of an ADE based on the discharge diagnoses of the patient. **Design:** The study included 1,7 million patients hospitalized during 2019-2020. We analyzed the following variables for each patient: ICD-10 discharge diagnoses, sociodemographic information, and clinical outcome indicators, i.e., diagnosis-related group (DRG) weight, length of stay, and mortality. To validate the method for the identification of ADEs, first, we generated a random representative sample of patients, stratified by sex and medical specialty, hospitalized in a Chilean public hospital in 2019, and then we compared the outcome of the method with the opinion of a group of clinical experts that reviewed each patient's discharge summary retrospectively. **Results:** The prevalence of ADEs in hospitalized patients in Chile during 2019 and 2020 was 2,7% and 3,1%, respectively. The precision of the method used to identify ADEs was 83,3% or higher (CI 90%). **Conclusions:** This paper uses nationwide data to describe the prevalence of ADEs and their correlation with different factors associated with the patient, the patient's disease, and the health service. These studies are essential to designing public health policies that effectively address healthcare quality and patient safety.

(Rev Med Chile 2023; 151: 576-582)

**Key words:** Diagnosis-Related Groups; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions Prevalence; Inpatients.

### RESUMEN

**Objetivo:** El propósito de este trabajo es estudiar la prevalencia de eventos adversos medicamentosos (EAM) en pacientes hospitalizados durante el período 2019-2020 en Chile. Además, como parte de la investigación, se realizó una validación del método que etiqueta la ocurrencia de EAM en base a los diagnósticos de egreso de los casos analizados. **Diseño:** La prevalencia de EAM fue estudiada para cerca de 1,7 millones de pacientes, para los cuales se analizó, además de los diagnósticos CIE10 de egreso, información sociodemográfica e indicadores de resultado sanitario de la atención, tales como el peso GRD, largo de estadía y mortalidad. Para la validación del método de identificación

<sup>1</sup>Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>PhD en Sistemas de Ingeniería, Magister en Gestión de Operaciones, Magister en Ingeniería de Negocios, Ingeniero Civil Electricista.

<sup>b</sup>Médico Pediatra. PhD(c). en Ciencias de la Salud y Magister en Salud Pública.

<sup>c</sup>MSc. in Management, Magister en Ingeniería de Negocios, Ingeniero Civil industrial.

Fuente de apoyo financiero:  
FONDEF Idea I+D 2020  
ID20110001

Recibido el 17 de diciembre de 2021, aceptado el 21 de marzo de 2023.

Correspondencia a:  
Patricio Wolff

Departamento de Ingeniería Industrial, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Chile  
Republica 701  
Santiago, Chile.  
pwolff@ing.uchile.cl

de EAM, se seleccionó una muestra aleatoria representativa estratificada por sexo y especialidad médica del año 2019 en un hospital público de Chile, cuyos resúmenes de egreso fueron analizados por un grupo de expertos de forma retrospectiva. **Resultados:** Los resultados muestran una prevalencia de EAM u otras sustancias de 2,7% y 3,1% en los egresos hospitalarios de los años 2019 y 2020 a nivel nacional y una precisión del instrumento de al menos un 83,3% (IC 90%). **Conclusiones:** Este estudio permite describir un fenómeno por medio de la estimación basada en datos reales, el cual es esencial para el diseño de políticas públicas en salud y estudios que apunten a enriquecer la calidad y seguridad del paciente.

**Palabras clave:** Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Grupos Diagnósticos Relacionados; Pacientes Internos; Prevalencia.

La seguridad del paciente, definida como la ausencia de accidentes o lesiones prevenibles durante la atención, es un ámbito prioritario para mejorar el desempeño de los sistemas de salud a nivel mundial<sup>1</sup>. Una característica intrínseca de la atención médica es que existe el riesgo de que el paciente sufra consecuencias no deseadas producto de su tratamiento<sup>2</sup>. El riesgo clínico puede definirse como la probabilidad de que un paciente sea afectado por un evento adverso causado voluntaria o involuntariamente durante su tratamiento<sup>3</sup>. Por lo tanto, la gestión del riesgo es un aspecto fundamental en los sistemas de salud, que además es transversal a todos los procesos involucrados en la atención de los pacientes.

La terapia farmacológica juega un rol fundamental en la salud de la población. Muchas personas padecen diagnósticos que requieren de medicamentos, sin embargo, su uso tiene asociado un riesgo de causar eventos adversos. Los eventos adversos asociados a la medicación (EAM) consisten principalmente en efectos adversos y reacciones adversas a medicamentos (RAM); la diferencia entre estos términos radica en que los efectos adversos son usualmente detectados a través de pruebas de laboratorio o investigaciones clínicas, mientras que las RAM son identificadas por sus manifestaciones clínicas (e.g. síntomas)<sup>4</sup>.

La literatura internacional reconoce que los incidentes notificados reflejan sólo parcialmente el perfil de los EAM que ocurren en los hospitales o las tasas subyacentes, por lo que se requieren múltiples<sup>5</sup> y nuevos enfoques para respaldar una

detección y mitigación de errores de medicación más efectivas<sup>6</sup>. En este sentido, se reconoce un creciente interés por desarrollar mecanismos de identificación de EAM o RAM en registros clínicos electrónicos basados en el estándar de Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades (CIE). Específicamente, debido a que los métodos de registro que son utilizados para el financiamiento de los establecimientos -como es el caso de los registros de Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD)- prometen representatividad y completitud, éstos se han utilizado en la evaluación de los EAM en pacientes hospitalizados y ambulatorios<sup>7-10</sup>.

En los procesos de atención hospitalaria la ocurrencia de EAM representa el 13,6% de los eventos adversos señalados en la revisión retrospectiva de los registros clínicos hospitalarios en Iberoamérica<sup>11</sup>. En Chile, en un estudio de incidencia anual de eventos adversos realizado el 2009 en 32 hospitales chilenos se encontró 6,7% de los egresos hospitalarios presentaban eventos adversos relacionados a la atención de salud y en su mayoría asociados a procedimientos y medicamentos. En este mismo trabajo se señala que en más del 85% se consideran evitables<sup>12</sup>.

El impacto en la salud en las personas y en el gasto de los sistemas sanitarios provocados por la ocurrencia de EAM ha sido ampliamente estudiado y existen estudios que señalan que sólo en los Estados Unidos de América, los errores de medicación provocan al menos una muerte diaria y daños en aproximadamente 1,3 millones de personas al año y un costo mundial asociado

a los EAM es de US\$ 42.000 millones al año, es decir, casi 1% del gasto sanitario mundial<sup>13</sup>. En el caso de los eventos adversos y en particular de los EAM en estudios de medicamentos intravenosos, se señala que representan un aumento del costo debido a gastos médicos directos, de \$3.100 USD por paciente, lo que se convierte al año en un costo total de \$2,7 a \$5,1 billones de USD<sup>14</sup>.

El propósito de este trabajo es desarrollar un estudio de prevalencia de EAM a nivel nacional los años 2019 y 2020, así como una validación del método utilizado. Para esto, se realizó una búsqueda de los códigos CIE-10 seleccionados en los estudios de Stausberg & Hasford<sup>7</sup> y Wu et al.<sup>8</sup>, donde se proponen dos enfoques diferentes para seleccionar los códigos CIE-10. Para validar el método, se seleccionó una muestra aleatoria representativa estratificada del año 2019 en el hospital de La Florida (HLF) y se analizaron los resúmenes de egresos de los casos seleccionados positivos de acuerdo al método de Stausberg & Hasford<sup>7</sup>.

## Material y Método

Se utilizaron diferentes fuentes de información: la data GRD Nacional del año 2019, las listas de códigos de diagnósticos que se relacionan directamente con un EAM en los egresos y los resúmenes de los egresos retrospectivos anonimizados de un conjunto de pacientes del HLF durante el año 2019.

La data de los egresos nacionales de pacientes hospitalizados se obtuvo de la página web de FONASA. Esta data se filtró eliminando los registros de cirugías mayores ambulatorias de la muestra, quedando sólo hospitalizaciones y hospitalizaciones de urgencias. El registro contiene hasta 35 diagnósticos codificados con CIE10 por cada egreso. Esta data contiene la duración de la estancia del paciente al momento del egreso y también el peso GRD, que es considerado un indicador de la complejidad de tratamiento del paciente en el episodio, severidad y mortalidad.

La cantidad de registros de egresos contenida en estos archivos es cercano a 1,7 millones y con un alto nivel de caracterización de los pacientes en cuanto a información sociodemográfica y del tratamiento clínico recibido, que incluye, por ejemplo, los procedimientos realizados.

Para generar la etiqueta de ocurrencia de los EAM en los egresos GRD codificados, se utilizaron 2 métodos descritos en la literatura científica<sup>7,8</sup>. Estos métodos han sido aplicados anteriormente para analizar los egresos en Chile<sup>15</sup>, pero utilizando un registro de menor tamaño, tanto en relación a la cantidad de diagnósticos analizados como a la cantidad de egresos incluidos.

Según el método de Stausberg & Hasford, en el caso que un egreso contenga dos o más códigos CIE-10 que coincidan con el listado de diagnósticos asociados a un EAM, el tipo de EAM elegido en cada egreso depende del código CIE-10 indicado primero<sup>7</sup>.

Para el cálculo del aumento de la prevalencia se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Aumento de la Prevalencia} = (EAM_{2020}/E_{2020} - EAM_{2019}/E_{2019}) / (EAM_{2019}/E_{2019})$$

Donde  $EAM_{2020}$  corresponde al número de egresos con EAM del año 2020,  $E_{2020}$  corresponde al total de egresos del año 2020,  $EAM_{2019}$  corresponde al número de egresos con EAM del año 2019 y  $E_{2019}$  corresponde al total de egresos del año 2019.

Para validar el método, se seleccionó una muestra aleatoria representativa estratificada por sexo y especialidad médica del año 2019 en el HLF y se analizaron los resúmenes de egresos de los casos seleccionados positivos por el método de Stausberg & Hasford<sup>7</sup>. Considerando un nivel de confianza de 90% y un error de 10%, un grupo de expertos analizó los resúmenes de los egresos de forma retrospectiva y anonimizada. Para cada caso, los expertos respondieron las siguientes preguntas:

¿Existió un evento adverso asociado a medicamentos u otras sustancias?

El EAM en caso de haber ocurrido ¿fue asociado a medicamentos, sustancias ilícitas u otro?

¿El EAM en caso de haber ocurrido en el hospital?

¿Existió una reacción adversa a medicamentos?

Nuestro equipo sistematizó la información de las respuestas enviadas; sólo se consideró o descartó la presencia de EAM o RAM en caso de consenso absoluto de todos los expertos. En el caso de las RAM solo se consideraron las RAM confirmadas por el médico tratante y que

registró esta información en la ficha del paciente. Adicionalmente, se revisaron los casos de RAM reportados a Farmacovigilancia del ISP durante el año 2019 como fuente de información adicional. Para evitar incluir el efecto de la pandemia de COVID-19 en el análisis, sólo se utilizó la data del año 2019 en el proceso de validación.

## Resultados

En la Tabla 1 se presenta un resumen de los resultados obtenidos aplicando el método de Stausberg & Hasford<sup>7</sup> a los egresos hospitalarios de los años 2019 y 2020 en los hospitales en Chile que codificaron sus egresos utilizando GRD. En esta tabla se presenta el resultado de la prevalencia de EAM en egresos de pacientes hospitalizados, los años 2019 y 2020 de 2,7% y 3,1% respectivamente, expresado como la proporción de egresos donde se identificaron códigos CIE-10 con diagnósticos asociados a un EAM versus el total de egresos del periodo.

En la Tabla 2 se presenta el cálculo de tres indicadores de resultado sanitario: Promedio de mortalidad, Promedio de estadía y Promedio de peso GRD, para los años 2019 y 2020. Estos indicadores se obtienen calculando el promedio simple en cada subconjunto de egreso de pacientes

(egresos con EAM y egresos sin EAM), en cada año (2019 y 2020). Donde el Promedio de Mortalidad se calcula como el promedio del riesgo de mortalidad (Risk of mortality, ROM) de cada egreso (valor entre 1 y 3). En el caso del Promedio de estadía y el Promedio Peso GRD, estos se calculan como el promedio de los días de estadía y los pesos GRD de los egresos respectivamente, en cada subconjunto. Tanto el riesgo de mortalidad como el peso GRD son determinados por el codificador GRD, en base a las características de cada egreso. Además, se agrega la diferencia porcentual entre los egresos con y sin EAM para cada indicador, en cada año.

Durante el año 2019, en el HLF se identificaron 468 EAM (2,9% del total de egresos) aplicando el método de Stausberg & Hasford<sup>7</sup>. Se seleccionó una muestra aleatoria estratificada proporcional por sexo y especialidad de este subconjunto de egresos. En base a lo determinado por el panel de expertos 3,3% de los casos se descartó la presencia de eventos adversos asociados a medicamentos u otras sustancias; en el 13,3% de los egresos no fue posible establecer con la información disponible la ocurrencia del evento adverso. Esto muestra que la precisión experimental del instrumento es de al menos 83,3% (IC 90%). Si se utilizan los códigos seleccionados por Wu et al.<sup>8</sup>, entonces la precisión del instrumento disminuye

**Tabla 1. Prevalencia de EAM en egresos de pacientes hospitalizados 2019 y 2020**

	2019		2020		Aumento
	Cantidad	(%)	Cantidad	(%)	
Egresos con EAM	27.426	(2,7%)	21.503	(3,1%)	12,1%
Egresos sin EAM	977.101	(97,3%)	680.772	(96,9%)	
Total	1.004.527		702.275		

EAM: Eventos Adversos asociados a la Medicación.

**Tabla 2. Indicadores del impacto de EAM en el Resultado Sanitario**

	2019			2020		
	Egresos sin EAM	Egresos con EAM	Aumento	Egresos sin EAM	Egresos con EAM	Aumento
Prom. Mortalidad	1,35	1,62	20,2%	1,53	1,78	16,2%
Prom. Estadía	5,86	13,14	124,2%	7,05	16,19	129,6%
Prom. Peso GRD	0,88	1,21	37,8%	1,04	1,52	45,5%

EAM: Eventos Adversos asociados a la Medicación; GRD: Grupos Relacionados por el Diagnóstico.

al menos al 79,5%.

Dentro del conjunto de los egresos con EAM confirmados, el 60% es atribuible al uso de medicamentos y el 40% restante se atribuye al uso de sustancias ilícitas. El 56,7% (IC 90%) de los EAM detectados mediante el método de Stausberg & Hasford<sup>7</sup> ocurrieron en el hospital. En el 13,3% de los egresos revisados por el panel experto se encontraron RAM, de los cuales el 62,5% ocurrió en el hospital.

En el año 2019, el Hospital de la Florida reportó 97 RAM a farmacovigilancia del ISP (Sin considerar las ocurridas en policlínico y urgencias). El 70,1% (68 casos) de las RAM reportadas al ISP no fueron detectadas por el mecanismo. Sin embargo, el 50% de las RAM detectadas por el modelo y que fueron confirmadas por los expertos al revisar la ficha no se reportaron al ISP.

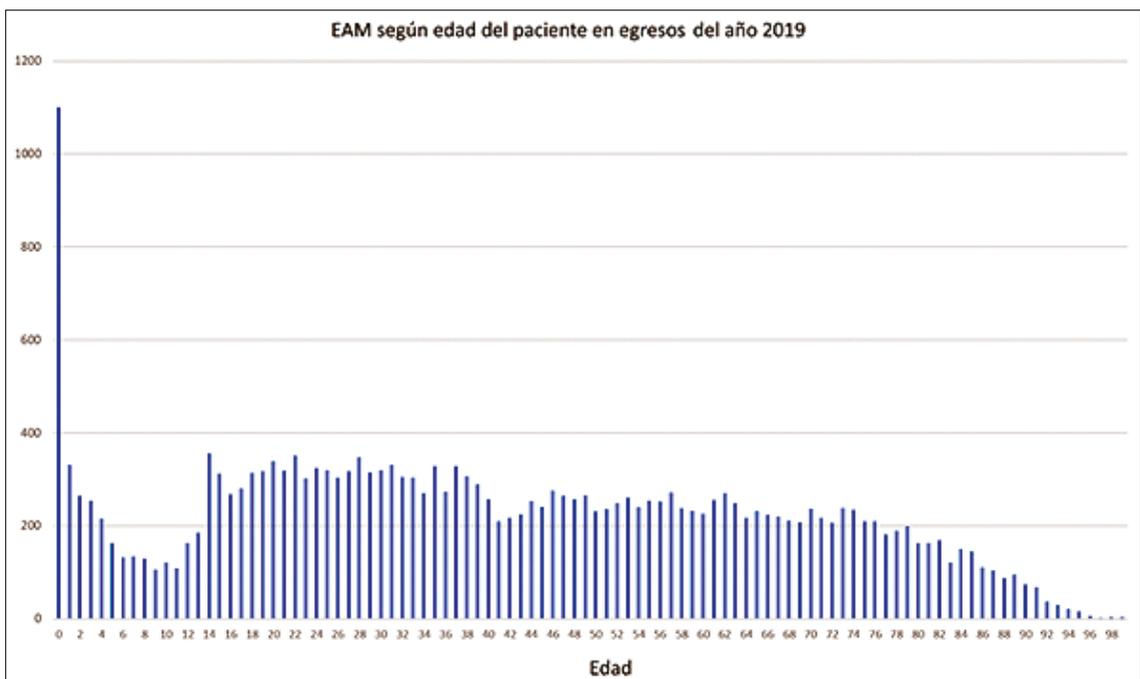
## Discusión

Recientemente, Collao et al.<sup>15</sup> presentaron un estudio de la prevalencia del daño asociado a medicamentos. Nuestra data extiende esta in-

vestigación en cuanto a la cantidad de códigos de diagnósticos incluidos (a 35 diagnósticos como máximo por paciente), la data sociodemográfica de los pacientes analizada y los indicadores de resultado sanitario.

En nuestro estudio hemos mostrado que la exclusión de los diagnósticos A.2 (que corresponden a los diagnósticos causados por una droga u otra sustancia) aumenta la precisión del instrumento al menos a 86,6% (IC 90%), pero disminuye la sensibilidad en 46% (IC 90%). Pese a que, no considerar estos casos disminuye la cantidad de egresos que presentan eventos adversos, permite focalizar el estudio en el uso de medicamentos. Con esta exclusión la tasa de RAM aumenta a 20% del total de egresos etiquetados como EAM.

En la Figura 1 se presenta la frecuencia de egresos con EAM según edad del paciente egresado durante el año 2019. En la Figura 1 se observa que la ocurrencia de EAM en pacientes recién nacidos es significativamente superior a otras edades. Esto concuerda con lo observado en la literatura, donde se muestra que los pacientes pediátricos son el segmento de la población más susceptible a errores de medicación<sup>16,17</sup> y que la



**Figura 1.** Cantidad de egresos con EAM según edad del paciente egresado en 2019.

ocurrencia de reacciones adversas debido a un EM en ellos es tres veces más frecuente que en adultos<sup>18</sup>.

El aumento en peso GRD, mortalidad y días de hospitalización relacionados con la ocurrencia de EAM y otras sustancias, debe ser un tema de preocupación para las autoridades de salud, en especial cuando el 56,7% (IC 90%) de los EA detectados ocurrieron en el hospital.

La utilización de los códigos CIE-10 para la identificación de casos con daño asociado a medicamentos ha mostrado que tiende a subestimar el número real de casos, debido a factores como la insuficiente información registrada en la historia clínica. A esto podemos agregar la habilidad del personal que realiza la codificación de los diagnósticos y su capacidad para identificar en registros longitudinales la presencia de un código en específico. Un ejemplo de esto son el 70,1% de reportes al ISP de RAM en el año 2019 que no se registraron en el sistema de codificación de GRD utilizando los códigos de diagnósticos asociados a daño por medicamentos, pese a que estos ocurrieron durante la atención. Esta discrepancia se puede explicar por falencias en la codificación de los diagnósticos asociados a las RAM o la detección tardía de estas mismas. El porcentaje de 50% de RAM confirmadas en la ficha de pacientes y que no fue notificada al ISP por medio del reporte de RAM es consistente con la literatura científica que muestra que la notificación espontánea por parte de los profesionales de la salud es incompleta como herramienta de farmacovigilancia<sup>19,20</sup>. Es decir, que se presenta un mecanismo de gran utilidad que debe ser considerado como complementario a las herramientas de reporte de EAM actuales.

Estos estudios de prevalencia de EAM permiten describir un fenómeno por medio de la estimación basada en datos reales. Esta información es esencial para el diseño de políticas públicas y estudios que apunten a enriquecer la calidad y seguridad del paciente. Además, estos estudios permiten orientar la construcción de herramientas o métodos enfocados en reducir las condiciones en las cuales ocurren los fenómenos, en tanto contribuyen a identificar los factores de riesgo o características propias del sistema sanitario que se relacionan con la ocurrencia de EAM en el contexto de la atención hospitalaria. Por otro lado, permiten, entre otras cosas, generar

hipótesis exploratorias de la ocurrencia de EAM y establecer una base sobre la cual definir los tamaños muestrales para estudios que requieren análisis sobre muestras representativas.

Nuestro estudio de prevalencia de EAM permite comparar el resultado de Chile en este ámbito con otros países en los años 2019 y 2020, también permitiría realizar comparaciones y rescatar buenas prácticas en Chile, ya que el método aplicado es también utilizado internacionalmente. Además, se muestra el potencial del GRD para mejorar la calidad y seguridad de la atención y para responder preguntas farmacoepidemiológicas. Aún no existen equipos de trabajo entre las unidades de calidad, las unidades de farmacia clínica y los equipos de codificación y análisis de GRD que de forma rutinaria generen investigación operativa conjunta, convirtiendo este instrumento en una fuente de verdadera Gestión de Calidad basadas en resultados sanitarios. Los estándares de acreditación de establecimientos de atención cerrada ya han cumplido un ciclo y es importante incorporar instrumentos como este en las nuevas versiones.

**Agradecimientos:** Agradecemos a Cristian Paredes, Claudio González, Cecilia Rojas, Leonardo Arancibia, Carlos Wolff y a Juan Francisco Collao por su colaboración en esta investigación y al Proyecto Fondef Idea I+D 2020 (ID ID20I10001).

## Referencias

1. World Health Organization. Rapid risk assessment of acute public health events. 2012.
2. Thomas EJ, Studdert DM, Burstin HR, Orav EJ, Zeena T, Williams EJ, et al. Incidence and Types of Adverse Events and Negligent Care in Utah and Colorado. *Med Care* [Internet]. 2000 Mar; 38(3): 261-71.
3. Donaldson MS, Corrigan JM, Kohn LT, others. To err is human: building a safer health system. Vol. 6. National Academies Press; 2000
4. Aronson JK. Distinguishing Hazards and Harms, Adverse Drug Effects and Adverse Drug Reactions. *Drug Saf*. 2013 Mar 16; 36(3): 147-53.
5. Barber N, Rawlins M, Franklin BD. Reducing prescribing error: competence, control, and culture. *BMJ Qual Saf*. 2003; 12(suppl 1): i29-i32.

6. Westbrook JI, Li L, Lehnbohm EC, Baysari MT, Braithwaite J, Burke R, et al. What are incident reports telling us? A comparative study at two Australian hospitals of medication errors identified at audit, detected by staff and reported to an incident system. *Int J Qual Heal Care*. 2015 Feb 1; 27(1): 1-9.
7. Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res*. 2011 Dic 29; 11(1): 134.
8. Wu T-Y, Jen M-H, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med*. 2010 Jun 1; 103(6): 239-50.
9. Bucher HC, Achermann R, Stohler N, Meier CR. Surveillance of Physicians Causing Potential Drug-Drug Interactions in Ambulatory Care: A Pilot Study in Switzerland. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147606.
10. Waller P, Shaw M, Ho D, Shakir S, Ebrahim S. Hospital admissions for 'drug-induced' disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Feb; 59(2): 213-9.
11. Ministerio de Sanidad y Política Social/OMS. Estudio IBEAS prevalencia de efectos adversos en hospitales de Latinoamérica. Informes, estudios e investigación 2010. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.
12. Ortiz N, Álvarez J. Informe final del estudio nacional de incidencia de eventos adversos en hospitales públicos de Chile, 2009. Santiago, 2009.
13. Aitken M, Gorokhovich L. Advancing the Responsible Use of Medicines: Applying Levers for Change, SSRN Electronic Journal; 2012.
14. Lahue BJ, Pyenson B, Iwasaki K, Blumen HE, Forray S, Rothschild JM. National Burden of Preventable Adverse Drug Events Associated with Inpatient Injectable Medications: Healthcare and Medical Professional Liability Costs. *Am Health Drug Benefits*. 2012; 5(7): 1-9.
15. Collao JF, Favereau R, Miranda R, Aceitón C. Daño asociado al uso de medicamentos en hospitales chilenos: análisis de prevalencia 2010-2017. *Rev Med Chile* 2019 Apr; 147(4): 416-25.
16. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2003; 111(4): 722-9.
17. Cowley E, Williams R, Cousins D. Medication errors in children: a descriptive summary of medication error reports submitted to the United States pharmacopeia. *Curr Ther Res [Internet]*. 2001 Sep; 62(9): 627-40.
18. Wong ICK, Wong LYL, Cranswick NE. Minimising medication errors in children. *Arch Dis Child*. 2008 Sep 18; 94(2): 161-4.
19. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 Oct; 356(9237): 1255-9.
20. Karson AS, Bates DW. Screening for adverse events. *J Eval Clin Pract*. 1999 Feb; 5(1): 23-32.
21. Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Serv Res*. 2014 Dec 13; 14(1): 125.