

Eventi avversi e conseguenze prevenibili: studio retrospettivo in cinque grandi ospedali italiani

Adverse events and preventable consequences: retrospective study in five large Italian hospitals

¹Centro gestione rischio clinico e sicurezza del paziente, Regione Toscana

²Istituto studi prevenzione oncologica, Firenze

³Azienda ospedaliera, ospedale Niguarda Ca'Granda, Milano

⁴Polclinico di Bari

⁵Azienda ospedaliera universitaria pisana

⁶Azienda ospedaliera San Filippo Neri, Roma

Corrispondenza
Riccardo Tartaglia
riccardo.tartaglia@
regione.toscana.it

Riccardo Tartaglia,¹ Sara Albolino,¹ Tommaso Bellandi,¹ Elisa Bianchini,² Annibale Biggeri,² Giancarlo Fabbro,² Luciana Bevilacqua,³ Alessandro Dell'Erba,⁴ Gaetano Privitera,⁵ Lorenzo Sommella⁶

Epidemiol Prev 2012; 36 (3-4): 151-161

OBIETTIVO: lo scopo principale della nostra ricerca è stato determinare il tasso d'incidenza di eventi avversi e la loro prevenibilità in un campione rappresentativo di pazienti ricoverati in cinque grandi ospedali italiani ubicati al Nord, al Centro e al Sud del Paese. Ulteriori obiettivi sono stati la valutazione delle conseguenze degli eventi avversi e la loro distribuzione in base alla tipologia.

DISEGNO: studio multicentrico e retrospettivo, la metodologia utilizzata s'incentra sulla revisione a due stadi di cartelle cliniche relative a dimissioni ospedaliere avvenute nell'anno 2008 in un campione di 5 ospedali appartenenti al SSN scelti secondo criteri di dislocazione territoriale e complessità. Le cartelle cliniche da includere nello studio sono state selezionate in maniera casuale a partire dagli archivi informatizzati sulle dimissioni ospedaliere di ciascun centro partecipante allo studio.

Al fine di verificare il livello di omogeneità nei giudizi dei revisori, è stata effettuata l'analisi di concordanza sia fra revisori di uno stesso centro sia fra centri differenti.

SETTING E PARTECIPANTI: sono state revisionate 7.573 cartelle cliniche su un campione di 9.000 relative a dimissioni avvenute nel 2008. Per i due stadi del processo di revisione sono

stati individuati due revisori per ogni centro. ■ Per il primo stadio le figure professionali coinvolte sono state 7 medici, 1 infermiere, 1 farmacista e 1 biologo con esperienza in gestione del rischio clinico e analisi della documentazione sanitaria.

■ Il secondo stadio di revisione è stato svolto da 10 medici, di cui 5 clinici, 3 igienisti e 2 medici legali, anche in questo caso tutti con esperienza in gestione del rischio clinico e analisi della documentazione sanitaria.

I revisori sono stati specificatamente formati con un corso teorico-pratico di 20 ore.

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME: lo studio misura l'incidenza degli eventi avversi causati o evidenziati durante i ricoveri presi in considerazione nello studio. Nel caso di eventi ripetuti per uno stesso paziente è calcolata anche l'incidenza cumulativa di eventi avversi per paziente.

Sono stati inoltre considerati:

■ la percentuale dei pazienti riammessi per evento avverso;

■ la percentuale di eventi avversi accaduti in fase di preospedalizzazione;

■ il grado di prevenibilità degli eventi avversi. E' stata inoltre fornita una descrizione degli eventi avversi rilevati nello studio.

Il campione di dati inseriti è descritto in termini di soggetti inclusi/esclusi rispetto a quanto pianificato in fase di disegno. Lo studio permette anche di testare e validare una serie di prodotti e risultati che possono essere poi riutilizzati in ricerche successive.

RISULTATI: l'incidenza media complessiva di eventi avversi è stata determinata del 5,2%, quella mediana del 5,5%: è coerente con l'atteso nel protocollo di studio e si colloca a un livello in media più basso rispetto al tasso mediano degli studi internazionali (9,2%).

La distribuzione di eventi avversi per specialità è risultata prevalente in area medica (37,5%);

Cosa si sapeva già

- Il tasso d'incidenza di eventi avversi e la loro prevenibilità determinati in studi retrospettivi condotti in vari Paesi europei ed extraeuropei mediante la revisione delle cartelle cliniche.

Cosa si aggiunge di nuovo

- Il tasso d'incidenza di eventi avversi e la loro prevenibilità in 5 grandi ospedali italiani. Maggiore accuratezza nella fase di revisione di cartelle cliniche, grazie al miglioramento della qualità degli strumenti di revisione, un campione considerevole di cartelle cliniche revisionate (7.460).

contrariamente ad altri studi, la chirurgia è in seconda posizione (30,1%), seguita da pronto soccorso (6,2%) e ostetricia (4,4%).

Lo studio ha evidenziato un totale di eventi prevenibili a livello nazionale pari al 56,7%. Riguardo alle conseguenze degli eventi avversi, essi possono essere di più tipologie: nella tabella prevale il prolungamento della degenza come conseguenza più frequente, seguito dalla presenza di una disabilità al momento della dimissione, mentre il decesso del paziente ha un'occorrenza mediana del 9,5%.

La concordanza tra revisori è risultata piuttosto elevata (in media superiore al 95%) tranne che in due centri.

CONCLUSIONE: I risultati ottenuti sono sostanzialmente in linea con quelli di altri studi analoghi per scopo della ricerca (determinazione dell'incidenza di eventi avversi) e disegno epidemiologico (studio di tipo retrospettivo). L'incidenza, seppure variabile tra i centri, rientra, come dato aggregato (5,2%) nel range dei tassi di eventi avversi determinati nei vari Paesi. La prevenibilità è risultata del 56,7%.

La variabilità dei risultati ottenuti nella nostra indagine è verosimilmente attribuibile a vari fattori presi in esame.

Parole chiave: eventi avversi, errore medico, sicurezza del paziente, prevenibilità, studio retrospettivo

ABSTRACT

Adverse events and preventable consequences: retrospective study in five large Italian hospitals

Epidemiol Prev 2012; 36 (3-4): 151-161

Objective: to define the incidence of adverse events and their preventability in a representative sample of patients in five acute hospitals located in the North, the Centre and the South of Italy. Other objectives include the evaluation of the consequences of adverse events and their distribution according to specialties.

Design: retrospective and multicentre study. The methodology is focused on the review of clinical records related to hospital admissions in the year 2008 with a sample of 5 hospitals belonging to the national healthcare system selected according to criteria of location (North, Centre and South of Italy) and complexity (regional reference hospitals). The clinical records included in the study were selected in a random way starting from the electronic archives of the hospital discharges of each participating centre.

Setting and participants: 7,573 clinical records were reviewed with a process of two stages managed by two reviewers each. The first stage of the review process involved 7 physicians, 1 nurse, 1 pharmacist and 1 biologist with skills and experiences in clinical risk management and in analysis of clinical documentation. The second stage was realized by 10 physicians (5 specialists, 3 experts in public health and 2 forensic physicians), also for the second stage every person involved had specific training in clinical

risk management. The reviewers attended a 20-hour training course.

Main outcome measures: study of the incidence of adverse events identified during the admissions included. In the case of more than one adverse event for each admission, it is calculated the cumulative incidence of adverse events for each patient.

We also considered the percentage of re-admitted patients for each adverse event, the percentage of adverse events which occurred in the phase of pre hospitalization and the degree of preventability of adverse events. A description of the identified adverse events was realized. The sample of the data included in the study was described in terms of included and excluded subjects with respect to the planned research design. Different products and results were tested and validated in the study and could be reused in the future research products.

Results: the overall average of the incidences of adverse events was 5.2%, the median was 5.5% and it is consistent with the expected results mentioned in the protocol of the study. The identified incidence of adverse events is lower than the median rate of international studies (9.2%).

The distribution of adverse events for specialties underlines the majority of adverse events in the medical area (37.5%), in opposition to the results of other studies; the surgery is the second specialty for number of

adverse events (30.1%), followed by the emergency room (first aid?) (6.2%) and obstetrics (4.4%).

The study identified 56.7% of adverse events as preventable.

The consequences of adverse events were classified in different typologies: the prolonged stay was the most frequent consequence, followed by the disability at discharge. The death of the patient had a median occurrence of 9.45%.

The concordance between the two reviewers in the evaluation of the clinical records was very high (higher than 95%) except for two centres.

Conclusions: the results were consistent with the results of other international studies similar in scope in terms of type of study (definition of the rate of adverse events) and epidemiological study design (retrospective study). The incidence rate, previously mentioned as 5.2%, coincides with the unfavorable rates of events determined in varied countries. The preventability resulted in an average of 56.7%.

The variability of the results obtained in our inquiry are likely attributable to varied factors occurred during the study.

Keywords: adverse events, medical error, patient safety, preventability, retrospective study

INTRODUZIONE

Negli ultimi dieci anni, gli eventi avversi in ospedale sono stati oggetto di numerosi studi epidemiologici. Varie sono state le definizioni utilizzate per «evento avverso», usualmente inteso come un danno derivante dalla gestione sanitaria piuttosto che dall'evoluzione della patologia.¹⁻¹⁰

Queste ricerche sono state realizzate in molti Paesi sia in via di sviluppo sia con sistemi sanitari avanzati e, sebbene abbiano utilizzato metodologie simili, hanno riportato incidenze differenti in rapporto alla prospettiva medico-legale o alla qualità delle cure su cui le valutazioni si erano basate. I costi degli eventi avversi sono risultati rilevanti. Negli Stati Uniti si calcola che ammontino annualmente tra 17 e 29 miliardi di dollari.¹¹ In Italia, invece, è stato stimato che i costi associati alle richieste di risarcimento nel 2002 ammontino a circa 2,5 miliardi di euro.¹²

La rilevanza di questo fenomeno ha portato la ricerca in questi ultimi anni ad affrontare la questione in modo diverso rispetto al passato, spostando il focus del problema dalle conseguenze legali per il singolo operatore (cultura della colpa) al miglioramento della sicurezza delle pratiche cliniche e della performance degli operatori (cultura del riportare e imparare dagli errori).

Gli obiettivi più rilevanti degli studi svolti sono stati:

- determinare il tasso d'incidenza;
- valutare la prevenibilità degli eventi avversi;
- individuare le specialità più coinvolte;
- individuare le misure di prevenzione più adeguate.

Una *review* sistematica condotta da De Vries et al. su otto studi, per un totale di 74.485 cartelle cliniche di pazienti esaminate, ha individuato un tasso mediano di eventi avversi del 9,2% con una percentuale mediana di prevenibilità del 43,5%.¹³ Una larga parte di questi eventi è correlata a interventi chirurgici o all'uso di farmaci.

A questa revisione sono seguiti più recentemente altri studi epidemiologici, tutti di tipo retrospettivo ma che presentano miglioramenti nella metodologia.¹⁴⁻¹⁶ Alcuni hanno riguardato la misura del tasso di eventi avversi anche in Paesi in via di sviluppo.⁶ In una *review* di Zegers et al.¹⁷ l'esame delle cartelle cliniche ha rilevato che un numero variabile tra il 2% e il 21% dei pazienti ricoverati è vittima di uno o più eventi avversi e che una percentuale che va dal 4,5% al 20,8% di questi eventi risulta fatale.

Lo strumento per l'individuazione degli eventi avversi basato sulla revisione delle cartelle cliniche da parte di revisori esperti e con strumenti di analisi standardizzati rappresenta oggi il metodo più affidabile di misurazione.^{10,18-20} Fino a oggi la totalità degli studi retrospettivi svolti ha utilizzato questo metodo per lo studio degli eventi avversi, con alcune varianti relative sia alle definizioni operative dei criteri di investigazione sia al disegno dello studio.

Il nostro Paese era uno dei pochi, tra quelli con servizi sa-

nitari avanzati, a non disporre di dati sulla frequenza di eventi avversi, anche se il problema era comunque già stato oggetto di analisi.²¹ I risultati, però, non consentivano ancora un confronto né interno né esterno al nostro servizio sanitario.

OBIETTIVO

Lo scopo principale della nostra ricerca è la determinazione del tasso d'incidenza di eventi avversi e la loro prevenibilità in un campione rappresentativo di pazienti ricoverati in cinque grandi ospedali italiani ubicati al Nord, al Centro e al Sud del Paese. Ulteriori obiettivi sono stati la valutazione delle conseguenze degli eventi avversi e la distribuzione per specialità.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio multicentrico e retrospettivo. La metodologia utilizzata s'incentra sulla revisione a due stadi di cartelle cliniche relative a dimissioni ospedaliere avvenute nell'anno 2008 in un campione di 5 ospedali appartenenti al SSN scelti secondo criteri di dislocazione territoriale (Nord, Centro e Sud del Paese) e di complessità dell'azienda (aziende ospedaliere di riferimento a livello nazionale).²²

A livello internazionale non c'è attualmente una definizione univoca di evento avverso. L'Organizzazione mondiale della sanità ha rilasciato una tassonomia nel 2009²³ e, nel 2005, una bozza di linee guida²⁴ che includono la definizione di evento avverso. Tali definizioni non sono poi state impiegate negli studi epidemiologici successivi, che hanno continuato a fare riferimento agli studi nazionali più importanti, come l'Harvard Medical Practice Study.³ Nello studio italiano, si è deciso di adottare la seguente definizione:

«**Evento avverso:** incidente inatteso e indesiderato, incluso nella cartella clinica e attribuibile alla gestione sanitaria piuttosto che alla patologia di base del paziente, che ha provocato una lesione e/o disabilità e/o il prolungamento del ricovero e/o la morte».

Si tratta di una definizione analoga a quella impiegata nello studio spagnolo¹ e simile a quella dello studio olandese.¹⁷ La principale differenza rispetto allo studio di Harvard³ consiste nel fatto che vengono inclusi sia i casi che comportano un prolungamento del ricovero o disabilità al momento della dimissione, sia i problemi che si risolvono nell'arco della degenza. Inoltre, tale definizione prevede chiaramente che i casi rientrino nella definizione quando sono causati dalla gestione sanitaria e non dipendenti dalle condizioni cliniche di base del paziente. La decisione di non utilizzare un termine come «complicanza» nella definizione è dovuta proprio al fatto che spesso con questo termine si intende un problema indesiderato associato alle condizioni cliniche del paziente – ma non del tutto inatteso – in

quanto prevedibile proprio in considerazione della patologia del paziente. Dallo studio sono esclusi i *near miss*, denominati in alcuni studi anche «eventi avversi potenziali» o «incidenti critici»,¹⁰ poiché sono di difficile riscontro dal solo esame della cartella clinica.²⁰

Strumenti di analisi

Le cartelle cliniche selezionate sono state analizzate con gli strumenti elaborati da Charles Vincent e colleghi, autori dello studio inglese pubblicato nel 2001.²⁵ Il metodo ha previsto l'applicazione alle cartelle cliniche di due strumenti: il *modular Review Form 1* (RF1), per una prima selezione (screening) dei casi potenzialmente rappresentativi di un evento avverso; il *modular Review Form 2* (RF2), che guida il valutatore all'analisi approfondita della cartella clinica per confermare o meno l'effettiva presenza di un evento avverso, rilevarne le caratteristiche e gli eventuali fattori contribuenti che lo hanno determinato.

La versione italiana dei moduli di revisione è stata definita attraverso una sperimentazione pilota condotta in alcune strutture del Servizio sanitario regionale della Toscana.²⁶ Questa sperimentazione ha confermato l'applicabilità del metodo e degli strumenti di revisione alle cartelle cliniche nel contesto italiano. Sono inoltre stati definiti alcuni indicatori di processo: il tempo medio necessario per la rilevazione con RF1 e con RF2 sono stati utilizzati per calcolare tempi e costi della fase di revisione delle cartelle cliniche per il presente progetto. Questi stessi indicatori sono stati impiegati nel presente studio, aggiungendovi un *format* strutturato per la raccolta delle osservazioni dei revisori in merito sia alla qualità e sostenibilità degli strumenti di revisione impiegati sia a eventuali informazioni di contesto utili a comprendere la valutazione della cartella clinica.

La procedura di revisione di RF1 prevede l'analisi in doppio cieco, da parte di due revisori, del 10% dei casi secondo l'ordine di campionamento per ciascun centro, seguendo apposite istruzioni operative con la definizione dettagliata dei criteri di inclusione ed esclusione per ciascun criterio di screening. Per quanto riguarda RF2, la modalità di analisi richiede la revisione in doppio di tutte le cartelle selezionate da parte di due revisori. In caso di disaccordo, ai revisori è richiesto di confrontarsi per determinare la presenza dell'evento avverso nelle cartelle cliniche in cui il giudizio di ciascun revisore sia discordante, con l'eventuale coinvolgimento di una *second opinion*. Questa procedura ricalca quella impiegata nello studio svedese.⁹ In considerazione dei limiti di questo metodo di indagine correlati alla soggettività del revisore,²⁵ sia per RF1 sia per RF2 è stata condotta una verifica di concordanza tra i revisori di uno stesso centro e tra i centri partecipanti, su tutti i casi esaminati in doppio, valutando:

■ per RF1 l'accordo nella selezione di uno o più criteri di screening;

■ per RF2 l'accordo sulla determinazione e la descrizione di uno o più eventi avversi per ciascun caso.

La concordanza tra i centri partecipanti è stata valutata sottoponendo ai revisori di un centro 5 cartelle per RF1 e 3 cartelle per RF2 di un altro centro, per un totale di 25 cartelle da verificare per RF1 e 15 per RF2, selezionate casualmente in modo proporzionale tra i casi risultati positivi e negativi alla prima valutazione.

I revisori dei cinque centri hanno quindi dedicato una giornata di lavoro presso il centro di coordinamento e si sono scambiati le rispettive cartelle (A con B e B con A, C con D, D con E e E con C). La scelta di limitarsi a un numero ridotto di casi per la concordanza intercentro è motivata dalle difficoltà logistiche di trasferire le cartelle cliniche e i revisori presso il centro di coordinamento anche in considerazione delle risorse disponibili per lo studio.

Tecnica di campionamento e analisi statistica

Le cartelle cliniche da includere nello studio sono state selezionate in maniera casuale a partire dai database delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) di ciascun centro partecipante allo studio.^{22,27}

Sulla base dei risultati ottenuti in analoghi studi condotti a livello internazionale (tasso medio di incidenza 8%-12%) e tenuto conto dei tassi più bassi (circa 3%) evidenziati dallo studio pilota Toscana,²⁶ la dimensione dello studio è ottenuta ipotizzando un tasso di incidenza (P_0) tra il 5% e il 10%, variando la precisione della stima richiesta dall'1% al 3% e tenendo conto che la percentuale di cartelle che passano dalla prima alla seconda revisione è assunta al 20%.

La dimensione campionaria di cartelle da selezionare per ogni centro (C) è stata quindi determinata utilizzando la formula seguente:^{22,27}

$$n \geq \frac{kz_{1-\alpha/2}^2}{d^2} + \frac{2}{d} - 2z_{\alpha/2}^2 + \frac{z_{\alpha/2} + 2}{k}$$

Dove

d = livello di precisione;

z = quantile della distribuzione Z normale standardizzata per IC95%

K = $4(P_0 + d/2)((1 - P_0) - d/2)$.

In particolare, assumendo di voler ottenere un intervallo di confidenza al 95% per P_0 , di ampiezza $d = 0,01$, dove P_0 è assunta pari a 0,05; la dimensione campionaria complessiva è di 9.000 cartelle. Ciò corrisponde alla necessità che ogni centro selezioni 1.800 casi. Il numero complessivo è quindi diviso equamente tra centri al fine di stimare la percentuale di eventi avversi per centro con uguale precisione.

Stimando che circa un 10% di cartelle potrebbe essere inutilizzabile per carenza di informazioni o scarsa leggibilità, alle 1.800 minime previste dal campionamento, se ne ag-

giungono altre 200 di riserva. In questo modo possono essere revisionate un numero di cartelle fino all'occorrenza delle 1.800 previste ricorrendo alle 200 di riserva se alcune risultano inutilizzabili. Dunque il numero di cartelle estratte per ciascun centro è fissato a 2.000, portando a 10.000 quelle complessive per i 5 ospedali.

Ogni centro ha provveduto a inviare su CD l'elenco dei codici delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) del periodo tra il 1 gennaio e il 31 dicembre del 2008, a esclusione dei casi di ricovero in regime di day hospital/day surgery. Successivamente, attraverso la predisposizione di una lista di numeri casuali, si è estratto un campione casuale semplice di 2.000 cartelle (1.800+200 di riserva). La lista di cartelle selezionate per ogni centro è stata inviata ai rispettivi responsabili della procedura di raccolta e revisione delle cartelle cliniche, che le hanno reperite e quindi assegnate ai revisori secondo le modalità descritte più avanti.

Una stima complessiva del rischio si può ottenere ponderando la percentuale di eventi avversi trovata in ogni centro per il loro volume di dimissioni (numero di dimissioni del centro/numero totale di dimissioni).

Anche tenuto conto del tempo necessario per la doppia revisione dei casi selezionati e delle risorse economiche/organizzative, tale numerosità appare appropriata. E' da notare inoltre come la dimensione dello studio sia ampiamente in linea con le caratteristiche degli studi scelti nella *review* di de Vries et al,¹³ dove vengono inclusi soltanto studi condotti con più di 1.000 osservazioni.

Data la forte variabilità della stima del tasso d'incidenza di eventi avversi trovata in letteratura, si riporta anche una valutazione sulla potenza dello studio, calcolata a posteriori, a partire dal livello di precisione desiderato nel calcolo dell'IC al 95% per una proporzione.²⁷

Una dimensione di 9.000 casi permette di indagare con una potenza maggiore del 90% differenze tra la proporzione ipotizzata sotto ipotesi nulla ($P_0=0,05$) e quella sotto ipotesi alternativa (P_1) di circa l'1,5%, ovvero comprese tra lo 0,0425 e lo 0,0575.

Principali caratteristiche degli ospedali e dei revisori

Le principali caratteristiche degli ospedali inclusi nello studio sono riportate in tabella 1. Si tratta di ospedali di rife-

rimento con alta specialistica, che sono anche sede universitaria, a eccezione del San Filippo Neri.

La modalità di selezione dei revisori ha tenuto conto delle precedenti esperienze realizzate a livello internazionale. Da una parte si è cercato di contenere il numero e la variabilità dei profili dei revisori coinvolti e dall'altra di mantenere la gestione del processo di revisione a livello locale per facilitare la gestione della documentazione sanitaria.

Sia per il processo di revisione con RF1 sia per quello con RF2 sono stati individuati due revisori per centro.

■ Per RF1 le figure professionali coinvolte sono state sette medici, un infermiere, un farmacista e un biologo con esperienza in gestione del rischio clinico e analisi della documentazione sanitaria.

■ RF2 è stata applicata da dieci medici, di cui cinque clinici, tre igienisti e due medici legali, anche in questo caso tutti con esperienza in gestione del rischio clinico e analisi della documentazione sanitaria.

I revisori sono stati specificatamente formati con un corso teorico-pratico di 20 ore, sulla modalità di revisione con RF1 e RF2. Al corso in aula è seguita una parte di formazione sul campo in cui, con la supervisione del centro di coordinamento, le coppie di revisori hanno utilizzato congiuntamente gli strumenti RF1 e RF2 appositamente informatizzati su una selezione di 10 casi studio di evento avverso.

Principali misure di outcome

Lo studio misura l'incidenza degli eventi avversi durante i ricoveri presi in considerazione nello studio. Nel caso di eventi ripetuti per uno stesso paziente è calcolata anche l'incidenza cumulativa di eventi avversi per paziente.²⁷

Per ogni cartella passata dalla fase di screening (RF1) alla seconda fase di revisione (RF2) sono descritti i criteri di screening di possibile presenza di evento avverso.

I criteri scelti per RF1 sono un adattamento dei 18 criteri utilizzati nello studio inglese,²⁵ mentre RF2 è la traduzione letterale dello strumento standard utilizzato nello stesso studio su citato. I criteri di RF1 sono i seguenti:

1. nuovo ricovero in ospedale non pianificato entro 21 giorni dalla dimissione;
2. infortunio/caduta durante la permanenza in ospedale;

NOME	SEDE	POSTI LETTO	DIMISSIONI ANNO 2008
Policlinico di Bari	Bari, Puglia	1.215	47.790
Azienda complesso ospedaliero San Filippo Neri	Roma, Lazio	558	19.854
Ospedale Niguarda Ca' Granda	Milano, Lombardia	1.250	48.721
Azienda ospedaliera universitaria pisana	Pisa, Toscana	1.520	45.161
Azienda ospedaliera universitaria Careggi	Firenze, Toscana	1.400	54.211

Tabella 1. Caratteristiche degli ospedali studiati.

Table 1. Characteristics of the investigated hospitals.

3. reazione allergica;
4. trasferimento non previsto da un reparto ad assistenza generale a un reparto a più alta dipendenza/terapia intensiva;
5. trasferimento non previsto presso altro ospedale per acuti;
6. rientro non previsto in sala operatoria durante il ricovero;
7. complicazioni durante intervento chirurgico, procedure invasive o parto;
8. altre complicazioni: infarto miocardico acuto (IMA), *stroke*, embolia polmonare eccetera;
9. insorgenza ed evoluzione di deficit neurologici non presenti all'ammissione;
10. morte inattesa, cioè non come risultato previsto della malattia durante l'ospedalizzazione presa in esame;
11. arresto cardiorespiratorio;
12. danno o complicazioni relative ad aborto o travaglio e parto, incluse le complicazioni neonatali e un basso indice di Apgar;
13. infezione/sepsi acquisita in ospedale e non presente all'ammissione;
14. qualsiasi altro risultato indesiderato non incluso nei quesiti sopra citati.

Rispetto al modello originale inglese, i criteri omessi sono stati il 16 e il 17, relativi a informazioni su reclami e sinistri solitamente non riportati in cartella clinica nel contesto italiano. I criteri 1 e 2 della versione originale relativi alle riammissioni sono stati integrati in un unico criterio che contempla i nuovi ricoveri non previsti entro 21 giorni dalle dimissioni. Si ritiene che queste minime differenze dettate dalle diverse pratiche di gestione della documentazione sanitaria abbiano un'influenza marginale sui risultati dello studio. Il modulo RF2 applicato in questo studio è composto da 5 sezioni:

- fase A: identificazione dell'evento avverso (EA);
- fase B: descrizione delle conseguenze dell'EA, che includono il tipo di lesione e i suoi effetti;
- fase C: fase del ricovero in cui si è verificato l'EA (C0: prima dell'ammissione in reparto di degenza; C1: all'ammissione in reparto di degenza; C2: durante le procedure diagnostico-terapeutiche; C3: in fase post-operatoria o in terapia intensiva; C4: durante la degenza; C5: alla dimissione);
- fase D: problemi principali nel processo assistenziale (D1: errore di diagnosi; D2: gestione del paziente; D3: monitoraggio e gestione clinica del paziente; D4: infezione nosocomiale; D5: procedura chirurgica; D6: terapia farmacologica; D7: procedure rianimatorie);
- fase E: fattori contribuenti e prevenibilità dell'EA.

Le principali misure di outcome relative a RF2 presentate in questo lavoro riguardano:

- l'incidenza degli EA;

- le conseguenze dell'EA, classificate in prolungamento della degenza, disabilità al momento della dimissione, morte;
- la prevenibilità dell'EA, considerata secondo la scala da 1 a 6, dove 1 è certa e 6 è improbabile;
- la distribuzione degli EA per specialità.

RISULTATI

In figura 1 è rappresentata la procedura di selezione delle cartelle cliniche con RF1 e RF2. Il campione iniziale di 9.000 cartelle cliniche, per motivi organizzativi legati al reperimento dagli archivi e alla conservazione delle cartelle, non è stato raggiunto. La revisione si è fermata a 7.460 casi (più 113 scartate) con una perdita sul campione iniziale compresa in un intervallo tra il 15% e il 19% per cento. Una simile riduzione del campione non ha interferito sulla potenza dello studio, che è rimasta superiore all'80%. Il numero di cartelle scartate da sostituire con quelle di riserva, rispetto alle attese, è risultato molto basso ($Z = 113$).

La tabella 2 mostra la distribuzione dei criteri di RF1 per ciascun centro. Emerge che la presenza di un'infezione ospedaliera (16,9%), l'aver avuto un nuovo ricovero entro 21 giorni dalla dimissione (15,1%), il trasferimento in altro reparto (6,6%) e la caduta del paziente (6%) sono i criteri più frequenti di selezione. Un numero non trascurabile di cartelle cliniche (19,6%), pur non rientrando nei criteri specifici di selezione, è stato comunque oggetto di approfondimento nella fase successiva da parte dei revisori. Non è stato possibile riaggregare eventuali criteri emergenti in-

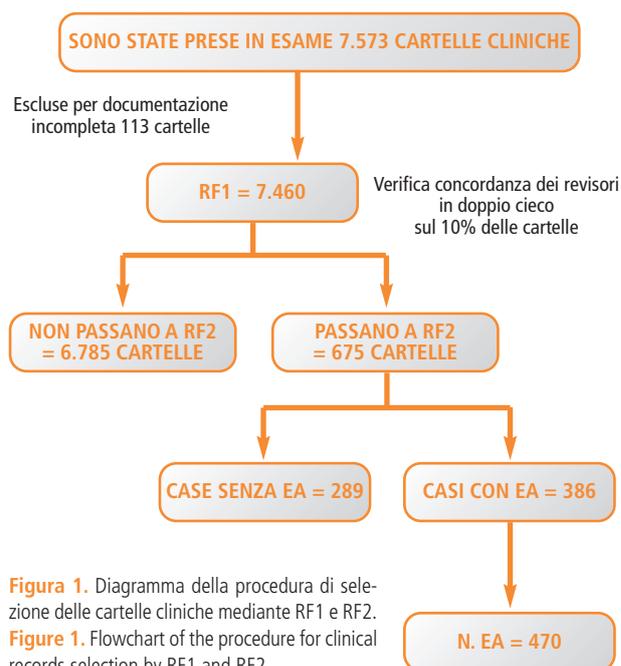


Figura 1. Diagramma della procedura di selezione delle cartelle cliniche mediante RF1 e RF2.

Figure 1. Flowchart of the procedure for clinical records selection by RF1 and RF2.

Totale centri	7.460	121	48	42	53	3	44	47	45	24	27	22	32	135	157
% sui criteri		15,1	6,0	5,3	6,6	0,4	5,5	5,9	5,6	3,0	3,4	2,8	4,0	16,9	19,6
% su cartelle		1,6	0,6	0,6	0,7	0,04	0,6	0,6	0,6	0,3	0,4	0,3	0,4	1,8	2,1

Tabella 2. Numero di cartelle selezionate per ognuno dei criteri di screening previsti da RF1. Nella penultima riga è indicata la percentuale di cartelle selezionate in base a ogni criterio; nell'ultima il tasso di incidenza del criterio sulle cartelle cliniche esaminate.

Table 2. Number of clinical records selected by each screening criteria included in RF1. In the last two rows are indicated respectively: the percentage of selected clinical records by each criteria; the incidence rate for each criteria on the checked records.

CENTRO	A	B	C	D	E
Concordanza revisori su criteri RF1 (media)	93,1%	96,8%	97,4%	98,8%	94,5%
Concordanza revisori su individuazione dell'EA su RF2 (media)	82,1%	66,3%	100%	69,5%	84,0%

Tabella 3. Percentuale media di concordanza dei criteri scheda RF1 e individuazione evento avverso in RF2 tra i due revisori.

Table 3. Average percentage of concordance of the two reviewers on the selected criteria and presence of adverse event.

CENTRO	RF1	RF2	CASI CON EA	% (IC95%)	N. EA	% (IC95%)
A	1.493	191	128	8,66 (7,2-9,9)	155	10,44 (8,8-11,9)
C	1.481	61	31	2,10 (1,3-2,8)	34	2,30 (1,5-3,1)
D	1.512	181	104	6,99 (5,6-8,2)	142	6,31 (7,9-10,9)
E	1.521	118	83	5,55 (4,3-6,6)	96	9,44 (5,1-7,5)
Totale	7.460	675	386	5,20	470	6,30

Tabella 4. Incidenza degli eventi avversi.

Table 4. Incidence rate of adverse events.

clusi in questa categoria residuale. L'incidenza dei criteri sul totale delle cartelle cliniche esaminate risulta più frequente per le infezioni (1,8%) e per le riammissioni (1,6%).

La percentuale di accordo tra i due revisori di RF1 in media è molto alta (oltre il 93% per tutti i centri, tabella 3). Per quanto riguarda la scheda RF2, la concordanza oscilla da un minimo del 66% nel centro B al completo accordo nel centro C.

Per quanto riguarda la concordanza intercentro, sono stati completati 23 dei 25 confronti previsti per RF1, solo 13 su 15 per RF2, a causa di errori di registrazione dei dati. La percentuale di risposte concordanti nei 14 criteri di RF1 è del 100%; in un caso i revisori non hanno ritenuto la documentazione medica sufficiente per procedere con il resto dell'analisi durante la sessione di verifica della concordanza. Con riferimento al criterio di concordanza sulla scheda RF2 si rileva un solo caso di disaccordo sui 13 appaiamenti completati. La prevalenza dell'accordo tra i revisori intercentro è pertanto indicativa della tendenza ad applicare in modo simile il metodo e gli strumenti di revisione delle cartelle cliniche. Nella tabella 4 sono riportati i risultati rispetto all'obiettivo principale dello studio, riguardanti la determinazione del tasso d'incidenza di eventi avversi. Si nota che l'incidenza media complessiva (5,2%) e mediana (5,5%) è coerente con l'at-

teso nel protocollo di studio. I centri B e C hanno un'incidenza molto inferiore agli altri. Il tasso d'incidenza relativa al numero assoluto di eventi avversi è considerevolmente maggiore (più eventi per singola cartella clinica verso un singolo evento per cartella clinica, rispettivamente 470 verso 386). Si tratta di una condizione riscontrabile in altri studi,^{1,3} dovuta al fatto che un errore può determinarne altri con conseguenti ulteriori eventi avversi sullo stesso paziente.

La distribuzione di eventi avversi per specialità è risultata prevalente in area medica (37,5%), l'area chirurgica è in seconda posizione (30,1%), seguita da pronto soccorso (6,2%) e ostetricia (4,4%).

La tabella 5 mostra il grado di prevenibilità degli eventi avversi rilevati. Se consideriamo come potenzialmente prevenibili gli eventi la cui prevenibilità è giudicata almeno "abbastanza probabile", così come è stato fatto negli altri studi citati, si evidenzia un totale di eventi prevenibili a livello nazionale pari al 56,71%. Per i valori della scala la cui prevenibilità è almeno "abbastanza probabile" si è calcolato l'intervallo di confidenza. Una maggiore variabilità interna è apprezzabile per i centri A e D.

La tabella 6 mostra le conseguenze associate agli eventi avversi rilevati. In particolare, si mostrano le conseguenze in termini di danni al paziente che hanno provocato prolun-

PREVENIBILITÀ %	A	B	C	D	E	MEDIA NAZIONALE	CUMULATIVA NAZIONALE
Certa	4,9	7,9	22,9	2,2	2,0	8,0	8,0
Molto probabile	6,1	26,3	28,6	2,9	2,0	13,2	21,1
Probabile	10,4	13,2	17,1	8,6	10,0	11,9	33,0
Abbastanza probabile	17,7	31,6	14,3	28,1	27,0	23,7	56,7
Cumulata da 1 a 4 (IC95%)	39,0 (31,6-46,5)	79,0 (66,0-91,9)	82,9 (70,4-95,3)	41,7 (33,5-50,0)	41,0 (31,4-50,6)	-	-
Difficile	21,3	7,9	0	13,0	32,0	14,9	71,6
Improbabile	39,6	13,2	17,1	45,3	27,0	28,5	100,0

Tabella 5. Prevenibilità degli eventi avversi.

Table 5. Preventability of adverse events.

CENTRI	EVENTI AVVERSI CON CONSEGUENZE		PROLUNGAMENTO DEGENZA		DISABILITÀ AL MOMENTO DELLA DIMISSIONE		MORTE DEL PAZIENTE	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
A	127	99,2	83	65,4	22	17,3	12	9,2
B	32	80,0	20	62,5	2	6,5	3	9,4
C	18	58,0	12	66,7	3	16,7	3	16,7
D	102	98,1	69	67,7	38	37,3	8	7,8
E	83	100,0	79	71,1	10	12,1	8	9,6
Totale	362	93,8	263	66,7	75	18,0	34	10,6

Tabella 6. Descrizione delle conseguenze dei casi con eventi avversi in ciascun ospedale.

Table 6. Description of consequences for adverse events in each hospital

ANNI	A	B	C	D	E
0-16	17 (13,3)	0	3 (9,7)	9 (8,65)	2 (2,4)
17-69	68 (50,1)	17 (42,5)	21 (67,7)	49 (47,1)	53 (63,9)
oltre 69	43 (33,6)	23 (57,5)	7 (22,6)	46 (44,2)	28 (33,7)
Totale EA	128	40	31	104	83
Pearson test χ^2 (p-value)	1,26 (0,53)	1,67 (0,43)	0,23 (0,89)	8,68 (0,01)	6,09 (0,05)

Tabella 7. Distribuzione per classi di età del numero di casi con evento avverso e percentuale in ciascun ospedale.

Table 7. Distribution of adverse event incidence per age in each hospital.

GENERE	A	B	C	D	E
Maschio	69 (53,9)	21 (52,5)	17 (54,8)	57 (54,8)	46 (55,4)
Femmina	50 (39,1)	19 (47,5)	14 (45,16)	45 (43,3)	37 (44,6)
Totale EA	128*	40	31	104**	83
Pearson test χ^2 (p-value)	2,08 (0,35)	1,22 (0,54)	0,01 (0,91)	8,92 (0,01)	1,29 (0,26)

* Informazione sul genere mancante in 9 casi; ** Informazione sul genere mancante in 2 casi

Tabella 8. Distribuzione per genere del numero di casi con evento avverso e percentuale in ciascun ospedale.

Table 8. Distribution of adverse event incidence per gender in each hospital.

gamento della degenza, disabilità alla dimissione o morte. La definizione di evento avverso impiegata nello studio non prevede necessariamente conseguenze dannose per il paziente, in quanto sono inclusi gli effetti che si risolvono nella durata della degenza, come per esempio la necessità di fare un'ulteriore approfondimento diagnostico a seguito di una caduta o un errore di somministrazione di una terapia

senza esito. Ad ogni modo, nella grande maggioranza dei casi (93,78%) l'evento avverso ha procurato un effetto non immediatamente risolvibile per il paziente.

Per uno stesso evento avverso, le conseguenze possono essere di più tipologie. Nel complesso prevale il prolungamento della degenza come conseguenza più frequente, seguito dalla presenza di una disabilità al momento della dimissione.

L'esito più grave, cioè la morte del paziente, si è riscontrato in una proporzione del 10,59% dei casi con evento avverso. E' da evidenziare che in una percentuale non trascurabile di casi la conseguenza dell'evento avverso non è desumibile dalla cartella clinica (*missing* per morte circa 12%, per disabilità circa 25%, per prolungamento circa 19%).

La distribuzione degli eventi avversi per classi di età e genere ha evidenziato che non c'è una differenza significativa nella distribuzione per età, tranne che per i centri D (test del chi quadro di Pearson 8,68 p -value =0,01) ed E (test del chi quadro di Pearson 6,09, p -value =0,04) (vedi tabella 7).

Analogamente, la valutazione dei casi di eventi avversi distribuiti per genere non evidenzia distinzioni significative tranne che per il centro D, dove si concentrano maggiormente nel genere maschile (tra i maschi del 55% e tra le femmine del 45% – test del chi quadro di Pearson 8,92 p -value =0,01; vedi tabella 8).

DISCUSSIONE

I risultati ottenuti sono sostanzialmente in linea con quelli di altri studi analoghi per scopo della ricerca (determinazione dell'incidenza di eventi avversi) e disegno epidemiologico (studio di tipo retrospettivo). L'incidenza, seppure variabile tra i centri, rientra, come dato aggregato (5,17%), nel range dei tassi di eventi avversi determinati nei vari Paesi. Si colloca a un livello in media più basso rispetto al tasso mediano degli studi internazionali (9,2%).¹³ Il risultato ottenuto è più vicino a quello determinato negli studi nazionali spagnolo,²⁸ canadese,² francese¹⁸ e olandese.¹⁷ Contrariamente ad altri studi, la proporzione di eventi avversi più consistente si verifica in area medica e non in area chirurgica. Ad ogni modo, questi confronti hanno un valore limitato a causa delle differenti definizioni operative impiegate negli studi, pertanto la variabilità è in parte attribuibile a questa carenza che l'Organizzazione mondiale della sanità sta cercando di colmare con un sistema internazionale e univoco di classificazione degli eventi avversi.²³ La variabilità dei risultati ottenuti nella nostra indagine è verosimilmente attribuibile a vari fattori:

- l'interpretazione non univoca della definizione di evento avverso da parte dei revisori;
- il campione di cartelle cliniche selezionato riferibile a popolazioni di pazienti con differente livello di esposizione agli eventi avversi (per esempio prevalenza di anziani rispetto a giovani);
- differente esperienza e competenza clinica dei revisori;
- differenti caratteristiche degli ospedali con presumibilmente differente cultura della sicurezza.

Riguardo alla definizione di evento avverso adottata in questo studio, sovrapponibile all'indagine spagnola,¹ è più restrittiva rispetto ad altre ricerche analoghe; non include, per esempio, gli incidenti senza conseguenze per i pazienti.

Gli ospedali considerati nello studio sono tutti all'interno di aziende ospedaliere e presentano caratteristiche sovrapponibili come numero di letti e ricoveri, eccetto che nel caso dell'azienda ospedaliera San Filippo Neri, che, pur avendo dimensioni inferiori, è sede di alta specialistica come le altre. I centri differiscono, quindi, per volume di attività e questo implicherebbe nei nostri calcoli una correzione per popolazioni finite. Tuttavia il numero di ricoveri dei centri arruolati nel presente studio è molto grande: possiamo allora ragionevolmente assumere le popolazioni come infinite. Infatti, nel caso del centro con volume più piccolo, il fattore di correzione per popolazioni finite è 0,95.

Lo studio escluderebbe la presenza di *confirmation bias* (tendenza a confermare le informazioni in base a preconcetti, per esempio «la mia azienda non ha professionisti validi ed è disorganizzata, questo conferma la mia impressione di alto rischio») che possono avere influenzato i revisori. La verifica di concordanza sembrerebbe infatti escludere questa possibilità, risultando molto elevata alla prima selezione con RF1 ed elevata tra i revisori nella fase RF2.

Analogamente riteniamo di escludere che un *selection bias* dovuto all'età e al sesso possa avere influenzato i risultati ottenuti. Non sembrano emergere infatti differenze statisticamente significative per la distribuzione degli eventi avversi per età e sesso se non per i due centri D ed E, in cui la distribuzione di eventi avversi per classe di età è maggiore in quella intermedia (da 17 a 69 anni) e non in quella più anziana (oltre 69 anni), che sappiamo essere in generale maggiormente esposta a rischio per i problemi legati alla maggior fragilità dell'organismo. Un limite dello studio è la mancanza di un approfondimento per spiegare questa differenza, che, seppure limitata a due centri, potrebbe essere oggetto di una verifica connessa con i fattori di rischio dei pazienti al momento del ricovero.

La distribuzione random delle cartelle cliniche ai revisori nella fase RF1 e il controllo in doppio nella fase RF2 sembra escludere un *assignment bias*. E' da sottolineare però come l'impiego nella fase di selezione con RF1 di personale medico formato abbia reso più accurata tale selezione rispetto ad altri studi, in cui la fase di screening, realizzata in prevalenza da personale infermieristico, aveva individuato un numero maggiore di potenziali eventi avversi. Nello studio spagnolo, per esempio, la percentuale di casi positivi alla prima selezione è stata di circa il 30%,¹ superiore al dato della presente ricerca, pari in media al 9,04% (4,1%-12,8%).

Questa differenza emersa nella fase di selezione non sembra aver influito in quella di valutazione degli eventi avversi, essendo stato determinato un tasso d'incidenza coerente con le aspettative.

Per quanto concerne la competenza tecnica dei revisori, non si può escludere da parte di alcuni la tendenza a una valutazione più restrittiva e orientata alla responsabilità profes-

sionale piuttosto che alla qualità e sicurezza delle cure. Sebbene i revisori siano stati sottoposti a un training sul metodo di revisione e avessero tutti un background formativo sulla qualità e la sicurezza, non si può escludere che le competenze tecniche del professionista e la cultura della sicurezza nell'organizzazione di appartenenza possano aver influito sulle valutazioni.

Tutti i metodi disponibili per lo studio degli errori e degli eventi avversi in sanità presentano vantaggi e svantaggi. La revisione delle cartelle cliniche rappresenta oggi uno degli strumenti d'indagine più affidabili degli eventi avversi nella pratica clinica.²⁹ La variabilità di giudizio dei revisori e l'incompletezza delle cartelle cliniche possono essere in parte controllati attraverso l'uso di *review form* standardizzati, come quelli impiegati nel presente studio. Comunque il numero limitato di cartelle escluse nel presente studio per l'incompletezza dei dati è stato conseguente al fatto che, proprio laddove la documentazione è scarsa, possono annidarsi degli eventi avversi ed è quindi necessario un approfondimento. Lo schema di campionamento usato è quello usuale in questo tipo di studi.¹⁻¹⁰ In indagini future, schemi più complessi potrebbero essere utilizzati soprattutto nella preselezione delle cartelle cliniche da sottoporre a revisione. Infatti alcuni risultati, come l'associazione tra eventi avversi, età e genere, suggeriscono una potenziale stratificazione in fase di disegno dello studio, come rilevato da un *referee* anonimo.

Non è possibile escludere del tutto la presenza tra i revisori di un *recall bias*, ovvero la tendenza sulla base del ricordo ad attribuire a un caso una certa gravità in base alla propria personale esperienza di una particolare rischiosità del reparto in cui il paziente era ricoverato. Un problema di *recall bias* potrebbe altresì sussistere allorché lo stesso revisore ha selezionato la cartella clinica con RF1 e, in fase successiva, lo ha rivalutato con RF2. Questa situazione riguarda 4 dei 10 revisori coinvolti in RF2. In particolare, potrebbe averne risentito solo il centro A, dove sia la selezione con RF1 sia la valutazione con RF2 è stata condotta dagli stessi operatori. Il tasso di eventi avversi del 5,17% a livello nazionale e il tasso di prevenibilità del 56,7%, pur se quest'ultimo dato risulta superiore rispetto al dato internazionale emerso dalla *review* di de Vries (pari al 43,5%),¹³ rendono la ricerca in linea con i risultati ottenuti a livello internazionale, dimostrando come il fenomeno sia rilevante anche nella realtà italiana, sebbene a un livello inferiore rispetto alla media determinata negli studi realizzati fino ad oggi.

E' opportuno precisare che non è corretto tradurre i dati ottenuti in termini di responsabilità professionale, poiché la prospettiva della ricerca non era medico-legale, ma piuttosto orientata alla qualità e sicurezza delle cure.

La mole di dati raccolti consentirà ulteriori elaborazioni che potranno fornire altri interessanti elementi di conoscenza relativamente alle tipologie di eventi avversi più frequenti, alle fasi del ricovero, alla stratificazione degli esiti degli eventi avversi in termini di danno fisico e psichico, ai fattori contribuenti alla base dell'evento.

Un ulteriore risultato raggiunto da questo studio è aver messo a punto un sistema di revisione delle cartelle cliniche, supportato da un sistema informatico, che potrebbe servire in futuro per survey periodiche degli eventi avversi a livello nazionale o regionale. Il metodo comprende una serie di strumenti e procedure che potranno essere riutilizzati in studi successivi: lo strumento e la procedura di revisione delle cartelle cliniche; le modalità di reclutamento e formazione dei revisori coinvolti nel processo di revisione delle cartelle; le modalità di definizione del disegno dello studio e della definizione del campione; le modalità di analisi e approfondimenti degli eventi avversi.

Il tasso di eventi avversi identificato in questo studio conferma anche a livello italiano la gravità e rilevanza delle conseguenze della ridotta sicurezza delle cure. Come avvenuto in tutti gli altri Paesi, questi dati dovrebbero stimolare le istituzioni sanitarie a interventi urgenti per contenere il numero di incidenti. In particolare, operare secondo protocolli e linee guida basate su evidenze, intensificare la formazione sulle competenze tecniche e non tecniche (comunicazione, capacità di leadership e *decision making*), maggiore supporto amministrativo oltre che infermieristico all'attività clinica rappresentano solo alcune delle azioni maggiormente consigliate per la prevenzione e il controllo del rischio clinico.³⁰ In Italia, inoltre, il Ministero della salute e l'Agenzia nazionale dei servizi sanitari regionali hanno reso disponibili, sui rispettivi siti web, raccomandazioni e buone pratiche per la sicurezza del paziente rivolte alle strutture sanitarie pubbliche e private, basate su consolidate evidenze scientifiche e che possono permettere di ridurre su larga scala gli eventi avversi prevenibili.

Conflitti di interesse: nessuno

Il progetto di ricerca è stato integralmente finanziato dal Ministero della salute.

Hanno collaborato allo studio, in particolare per il lavoro di revisione delle cartelle cliniche, i seguenti operatori sanitari: **Giuseppe Oppizzi** e **Aldo Silvani** (Azienda ospedaliera, ospedale Niguarda Ca'Granda, Milano); **Amalia Biasco**, **Silvana Cinalli**, **Luigi Pinnarelli**, **Maria Maddalena Sanna** (Azienda ospedaliera San Filippo Neri, Roma); **Fiorenza Zotti**, **Maria Cassano**, **Sara Sblano**, **Lidia Dalfino** (Policlinico di Bari); **Alberto Farese**, **Elisabetta Magnelli** (AOU Careggi, Firenze); **Annalaura Costa**, **Elena Belli**, **Francesca Battisti**, **Simona Frangioni** (Azienda ospedaliera universitaria di Pisa)

BIBLIOGRAFIA

1. Aranaz-Andrés JM, Aiobar-Remòn C, Vitalle-Murillo J et al. Incidence of adverse events related to health care in Spain: results of the Spanish National study of Adverse events. *J Epidemiol Community Health* 2008; 62(12):1022-9.
2. Baker GR, Norton PG, Flintoft V et al. The Canadian adverse events study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ* 2004;170(11):1678-86.
3. Brennan TA, Leape LL, Laird NM et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients; results from the Harvard medical practice study. *N Engl J Med* 1991; 324(6):370-6.
4. Davis P, Lay-Yee R, Briant R, Ali W, Scott A, Schug S. Adverse events in New Zealand public hospitals I: occurrence and impact. *N Z Med J* 2002;115(1167):1-9.
5. Gawande A, Thomas EJ, Zinner MJ, Brennan TA. The incidence and nature of surgical adverse events in Utah and Colorado in 1992. *Surgey* 1999;126(1):66-75.
6. Letaief M, Mhamdi S, El-Asady R, Siddiqi S, Abdullatif Ahmed. Adverse event in a Tunisian hospital: result of a retrospective color study. *Int J Qual Health Care* 2010; 22(5):380-5.
7. Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, Travassos C. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. *Int J Qual Health Care* 2009;21(4):279-84.
8. Schiøler T, Lipczak H, Pedersen BL et al. Danish adverse event study. Incidence of adverse events in hospitals. A retrospective study of medical records. *Ugeskr Laeger* 2001;163(39):1585-6.
9. Soop M, Fryksmark U, Koster M, Haglund B. The incidence of adverse event in Swedish hospitals: a retrospective medical record review study. *Int J Qual Health Care* 2009;21(4):285-91.
10. Wilson T, Runciman WB, Gibber RW, Harrison BT, Newby L, Hamilton JD. The quality in Australian healthcare study. *Med J Australia* 1995;163(9):458-71.
11. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To Err is human: building a safer health system*. Committee on quality. Institute of Medicine, Washington D.C., National Academic Press, 1999.
12. Bellocco A. Risk management in ospedale. *Risk News CINEAS* (Consorzio Universitario per l'Ingegneria nelle Assicurazioni) 2002;23.
13. de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2008;17(3):216-23.
14. Neale G, Woloshynowych M. Retrospective case record review: a blunt instrument that needs sharpening. *Qual Saf Health Care* 2003;12(1):2-3.
15. Sari AA, Sheldon T, Cracknell A, Turnbull A. Sensitivity of routine system for reporting patient safety incidents in an NHS hospital: retrospective patient case note review. *BMJ* 2007;334(7584):79.
16. Woloshynowych M, Neale G, Vincent C. Case record review of adverse events. *Qual Saf Health Care* 2003;12(6):411-5.
17. Zegers M, de Brijne MC, Wagner C et al. Adverse event and potentially preventable deaths in Dutch hospitals: results of a retrospective patient records review study. *Qual Saf Health Care* 2009;18(4):297-302.
18. Michel P, Quenon JL, de Sarasqueta AM, Scemama O. Comparison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. *BMJ* 2004; 328(7433):199.
19. Naessens JM, Campbell CR, Huddleston JM et al. A comparison of hospital adverse events identified by three widely used detection methods. *Int J Qual Health Care* 2009;21(4):301-7.
20. Olsen S, Neale G, Schwab K et al. Hospital staff should use more than one method to detect adverse events and potential adverse events: incident reporting, pharmacist surveillance and local real-time record review may all have a place. *Qual Saf Health Care* 2007;16(1):40-4.
21. Albolino S, Tartaglia R, Bellandi T, Amicosante AMV, Bianchini E, Biggeri A. Patient safety and Incident Reporting: the point of view of the Italian Healthcare Workers. *Qual Saf Health Care* 2010;19 suppl 3:8-12.
22. Cochran WG. *Sampling Techniques*. 3rd edition. New York, Wiley Interscience, 1977.
23. World Health Organization. *Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety*. Version 1.1. Final technical report, January 2009. Disponibile in: http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf
24. World Alliance for Patient Safety;. *Draft Guideline for adverse event reporting and learning system*, WHO, 2005. Disponibile in: http://www.who.int/patientsafety/events/05/Reporting_Guidelines.pdf
25. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: Preliminary retrospective record review. *BMJ* 2001;322(7285):517-9.
26. Tartaglia R, Albolino S. Gestione rischio clinico e sicurezza del paziente – Le esperienze delle Regioni. *Monitor* (rivista dell'Agenzia nazionale dei servizi sanitari regionali) 2007;19.
27. Fleiss L, Levin B, Paik MC. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 3rd edition. New York, Wiley Interscience, 2003.
28. Aranaz JM, Aibar C, Galán A et al. Health assistance as a risk factor: side effects related to clinical practice. *Gac Sanit* 2006;20 suppl 1:41-7.
29. Charles V. *Sicurezza del paziente*. Edizione italiana a cura di Tartaglia R, Albolino S, Bellandi T. Milano, Springer-Verlag Italia, 2012.
30. Wilson RM, Michel P, Olsen S et al. Patient safety in developing countries: retrospective estimation of scale and nature of harm to patients in hospital. *BMJ* 2012;344:e832. doi: 10.1136/bmj.e832.