

Creación de un programa piloto de farmacovigilancia en el Hospital Universitario de San Ignacio

Rodolfo Dennis, Juan Martín Gutiérrez, María Nelcy Rodríguez,

María del Pilar Bernal, Fernando Rivadeneira, Diego Jiménez, Angela Rivera, Blanca Useche

Objetivo principal: implementar en el HUSI un programa de farmacovigilancia para la detección, análisis y notificación de eventos adversos asociados con el uso de medicamentos.

Diseño: 1. Desarrollo y validación de un formato de notificación del evento; 2.

Desarrollo de un programa de base de datos de uso fácil para la captura sistemática de la información; 3.

Elaboración y evaluación de una estrategia de notificación hospitalaria para detectar y registrar los eventos adversos.

Lugar: Hospital universitario de tercer nivel de atención.

Estrategia: diseñamos inicialmente un formato de notificación, basado en cuatro formatos diferentes disponibles en la literatura.

Este instrumento fue entonces sometido a evaluación de concordancia, para hacer modificaciones y decidir la versión definitiva. Mediante el uso de Epi-Info 6.0, diseñamos una base de datos; finalmente diseñamos

y evaluamos un sistema de notificación para detectar y registrar los eventos adversos observados en los departamentos de Medicina Interna y Cirugía.

Resultados: durante un período de cuatro meses, la incidencia global cumulativa fue de 18/1501 (12x1000). Los eventos adversos detectados con más frecuencia fueron exantema (5/18, 28%), elevación de enzimas hepáticas (3/18, 17%), hemorragias (3/18, 17%) y nefrotoxicidad (2/18, 11%).

La detección y notificación de los eventos adversos se asoció con cambios en el manejo en casi todos los pacientes (17/18).

Conclusiones: es posible dentro de la actividad de hospitales universitarios de atención terciaria en Colombia, iniciar y mantener un registro de eventos adversos dentro de un programa global de farmacovigilancia. Además de la conexión obvia con los esfuerzos de mejoría continuada de calidad en una institución, este programa puede beneficiar a los pacientes al permitir la detección sistemática y temprana de los eventos adversos.

Introducción

El Ministerio de Salud de Colombia ha impulsado en los últimos seis años, con la asesoría de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), una estrategia nacional para mejorar el acceso de la comunidad a medicamentos eficaces de buena calidad, el establecimiento de un programa de medicamentos esenciales y genéricos, y la promoción de prescripción racional de medicamentos (1,2). Dentro de este último programa, la farmacovigilancia se ha considerado como instrumento fundamental inicial, sobre el cual basar estrategias más avanzadas y complejas de utilización eficiente y racional de medicamentos.

En el último año en el país se han promovido foros sobre el tema con el patrocinio del Ministerio de Salud, el Instituto de

Dr. Rodolfo Dennis Verano: Departamento de Medicina Interna, Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística; Dr. Juan Martín Gutiérrez Dávila: Departamento de Medicina Interna. Comité de Farmacia: Dres. María Nelcy Rodríguez, MPH, María del Pilar Bernal, Fernando Rivadeneira: Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística; Dres. Diego Jiménez, Angela Rivera: Departamento de Medicina Interna, Dra. Blanca Useche, RN: Departamento de Medicina Interna y Comité de Farmacia. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario de San Ignacio. Santa Fe de Bogotá.

vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA) y la OPS (3,4), se ha recopilado información sobre el estado del arte en este tema (5), se ha elaborado un documento preliminar para proponer la constitución de una comisión nacional de farmacovigilancia (6), y se han llevado a cabo estudios sobre hábitos de prescripción (7). Dentro de este marco conceptual se ha evaluado la factibilidad de promover la creación de un programa nacional de farmacovigilancia para el registro y notificación sistemática de reacciones y eventos adversos asociados con el uso de medicamentos, mediante el desarrollo de centros regionales. Independiente de la estructura organizacional que tome un programa de esta magnitud, es claro que un punto de partida importante es la creación dentro de hospitales de cualquier nivel de complejidad, de comités de vigilancia epidemiológica de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados o atendidos en los servicios de urgencias. Estos comités de farmacovigilancia hospitalaria tendrían como objetivo primario la detección, registro, notificación, y análisis causal de eventos adversos a medicamentos. En una fase más avanzada, y dentro de un marco global de mejoramiento continuo de calidad hospitalaria, estos comités tendrían como objetivos adicionales realizar, de manera sistemática y continuada en el tiempo, estudios de utilización de medicamentos, prescripción racional, y monitoreo farmacocinético clínico (8). Tal infraestructura brindaría un ambiente envidiable en donde anidar estudios farmacoepidemiológicos analíticos

para contestar hipótesis novedosas de investigación sobre los efectos no intencionados -usualmente infrecuentes- de los medicamentos en el ser humano (9). El presente informe tiene como objetivo principal presentar la experiencia inicial con la implementación en el Hospital Universitario de San Ignacio (HUSI), de un programa intrahospitalario de farmacovigilancia, para la detección, registro, notificación y análisis de eventos adversos a medicamentos, de acuerdo con las directrices del Ministerio de Salud.

Material y métodos

Desarrollo del formato de recolección de la información

Inicialmente, para la creación de un instrumento válido y confiable donde recolectar los eventos adversos, tuvimos en cuenta cuatro tipos de formatos usados comúnmente en la literatura mundial: el sugerido por la OMS, el usado en el Sistema de Tarjeta Amarilla del Reino Unido y de España, y uno estándar usado por la industria farmacéutica para la notificación de eventos adversos. Habiendo decidido las diferentes variables que debería contener el formato, desarrollamos varios borradores de la hoja de recolección, que fuera a la vez autoexplicativa y que permitiera una recopilación eficiente de la información. Sin embargo, decidimos que un formato de recolección de información sobre acontecimientos adversos asociados con medicamentos en el ámbito hospitalario debería contener más variables que las usadas para el reporte comunitario. Este formato fue criticado y evaluado por pares, que dieron su retroalimentación y llevaron a otra modificación.

En una segunda fase, el formato fue evaluado por una bioestadística con nivel de maestría y entrenamiento formal en desarrollo de instrumentos de recolección de información (MNR), quien sugirió nuevos cambios en algunas variables, nuevos cambios a la hoja de recolección, y la factibilidad de iniciar el desarrollo de la base de datos según el formato.

En una tercera fase, unificamos el formato de recolección de la información y evaluamos su confiabilidad. Para esto obtuvimos la colaboración de dos médicos en programa de entrenamiento en Medicina Interna, quienes en dos tiempos diferentes utilizaron el formato para describir los eventos adversos vistos en 12 pacientes tratados en el HUSI. Evaluamos el tiempo que les tomaba diligenciarlo, la confiabilidad intra e interobservador de algunas de las variables, en cuáles no se llenaban los datos, y con cuáles había dificultad en la interpretación de las variables. Un resumen de este proceso se encuentra en la Tabla 1, e incluye el grado de acuerdo y el índice de concordancia (coeficiente kappa) dependiendo de la variable escogida.

En una cuarta fase discutimos con estos observadores las fuentes de error y de discordancia, lo que llevó a una nueva modificación del formato de recolección de los eventos adversos. La versión final se ilustra en la Figura 1.

Diseño de la base de datos

Se utilizó el programa Epi-Info 6.0, teniendo en cuenta dejar una página de introducción y de ayuda para su diligenciamiento, así como filtros y límites de valores que pueden tomar las variables,

Programa piloto de farmacovigilancia

- Informe todos los eventos no esperados, que se presenten durante la administración de medicamentos (Un evento por formulario).
- Informe los eventos adversos a vacunas, materiales quirúrgicos, suturas, y líquidos para lentes de contacto.
- Informe posibles interacciones medicamentosas adversas.

1. Médico que reporta el evento		2. Datos del paciente	
Nombre:		Nombre:	
Especialidad: Med. Interna <input type="checkbox"/> Cirugía general <input type="checkbox"/>		Edad:	
Otra <input type="checkbox"/>		Sexo: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Peso: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg	
Fecha:		H.C.: <input type="text"/>	
Antecedentes médicos relevantes: Negativos: <input type="checkbox"/>			
Antecedentes alérgicos: (descripción de la reacción alérgica- nombre del medicamento) Negativos: <input type="checkbox"/>			
3. Medicamentos: (Escriba los medicamentos en orden de sospecha de haber causado el evento. Si es posible, también incluya los medicamentos que ha recibido en los últimos 3 meses; incluyendo medicamentos automedicados)			
	Nombre medicamento	Vía de administración administración	Dosis y frecuencia de (dosis diaria, semanal o mensual)
			Fecha de inicio-Fecha de finalización D/M/A - D/M/A
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
4. Evento adverso:		5. Desenlace	
Descripción del evento adverso	Fecha de inicio y finalización	(Coloque la letra correspondiente en la casilla)	
		A. Recuperación sin secuelas	
		B. Recuperación con secuelas	
		C. Aun sin recuperación	
		D. Muerte - asociada al evento adverso	
		E. Muerte - ninguna relación con el medicamento	
		F. Desconocido (no se aplica en eventos intrahospitalarios)	
6. Tratamiento del evento adverso:		Marque en cada casilla:	
A. Suspensión de medicamentos por el evento		1. SI	2. NO
B. Reducción de la dosis de medicamentos		A <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/>
C. No cambios en los medicamentos			
¿Hubo resolución de los síntomas?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Hubo una segunda exposición del paciente al medicamento?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Reapareció el evento adverso?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
7. Comentarios: (añada cualquier información relevante con respecto a el evento)			
8. Firma:			

Figura 1. Reporte de eventos adversos a medicamentos.

para facilitar la captación de la información.

Desarrollo de la estrategia de identificación y recolección de la información

El programa de vigilancia de eventos adversos fue situado dentro de las actividades del Comité de Farmacia del HUSI, el cual es integrado por:

Director del Departamento de Medicina Interna (director del comité); Director Científico del hospital; químico farmacéutico, director de la farmacia hospitalaria; internista infectólogo; epidemiólogo y economista clínico; cirujano general director del departamento de urgencias; representante del departamento de ginecoobstetricia.

Las funciones dentro del programa son las siguientes: *Director del programa:* el director del Comité de Farmacia del HUSI: tiene la coordinación administrativa y la responsabilidad de la consecución del recurso humano. Está a cargo de implementar el programa, supervisar su ejecución, y promover las reuniones académicas de educación y motivación.

Enfermera licenciada: encargada de responder a la estrategia pasiva y supervisar el diligenciamiento de los formularios y el registro de los eventos adversos. *Médicos residentes (2):* ayudan a la enfermera jefe en sus funciones y en concientizar al personal médico y de enfermería día a día en las salas de pacientes. Con mayor entrenamiento estarán en capacidad de llevar a cabo el algoritmo de inferencia causal que se utilizará.

Secretaría: dígita la información en una base de datos, y genera informes administrativos bajo la

Variable	Concordancia interobservador		Concordancia intraobservador	
	31-3-97	4-4-97	Observador 1	Observador 2
Edad paciente	75%	66.6%	66.6%	58%
Sexo paciente	K=0.086	K=0.428	K=0.285	K=1.0
Medicamento No. 1	75%	91.6%	91.6%	66.6%
Fecha inicio tratamiento	25%	25%	66.6%	66.6%
Desenlace	K=0.236	K=0.092	K=0.755	K=0.374
Tratamiento evento adverso	K=0.483	K=0.572	K=0.561	K=0.727

Tabla 1. Concordancia de variables selectas en el instrumento.

supervisión del coordinador y de la enfermera jefe.

Asesores de farmacología y epidemiología: brindan la asesoría necesaria en todas las fases del programa: planeación, implementación, ejecución y evaluación.

El programa debe cobijar todo el hospital, incluyendo el servicio de urgencias. Para el proyecto piloto inicial, se empezó únicamente en los servicios de medicina interna y cirugía, donde se presentó inicialmente a todos los médicos que laboran en estos servicios, a los médicos en programa de entrenamiento de postgrado, al personal de enfermería, y a los estudiantes de pregrado de último año. Además, en ambos servicios se colocaron carteles que promovían y recordaban el programa.

El programa pagó una enfermera jefe de medio tiempo para la labor de pesquisa y seguimiento de las reacciones medicamentosas adversas, así como de dos residentes de medicina interna, los cuales estaban dedicados a la labor de imputabilidad (causalidad) del evento, como su trabajo de promoción de especia-

lidad. El programa entonces descansó sobre dos estrategias: estrategia pasiva: búsqueda de eventos atendiendo la llamada de los servicios clínicos. Para esta estrategia, y para asegurar la participación del cuadro médico y de enfermería, el programa se dedicó a responder y reaccionar ante el informe de una potencial reacción adversa. El diligenciamiento del formulario respectivo fue hecho por el cuerpo médico y de enfermería, bajo supervisión de la enfermera del programa, quienes llenaban el formato de registro de evento adverso. La enfermera cuantificó mensualmente con la ayuda del departamento de estadística el número de pacientes hospitalizados para obtener estimativos de denominadores para estadísticas básicas. Posteriormente, la información se capturó en computador, en la base de datos.

Estrategia activa/intensiva: esta estrategia involucró la participación activa de la enfermera del programa, quien se desplazó a los servicios de medicina interna y cirugía dos veces por semana con el fin de realizar la

Programa piloto de farmacovigilancia

evaluación continuada de eventos adversos y de promover la estrategia pasiva, y no únicamente confiar en el informe de los clínicos. Fuentes de información adicionales fueron la historia clínica, el médico, las enfermeras, y el paciente. Adicionalmente, los clínicos podían únicamente informar

personal o telefónicamente al equipo del estudio sobre la presencia de un evento, y el personal del programa entonces podían llenar el formato. La estrategia siguió entonces de acuerdo al formato anterior. Finalmente, con base en las notificaciones hechas en los cuatro meses que constituyeron el mar-

co de tiempo piloto, la actividad del programa originó estadísticas mensuales con la ayuda del departamento de estadística, las cuales empezarán a ser informadas y diseminadas una vez los datos obtenidos de la vigilancia epidemiológica sean sistematizados.

Resultados

Durante los meses de mayo a agosto de 1997 se cuantificaron 1.501 egresos, 621 del Departamento de Medicina Interna, y 880 del Departamento de Cirugía. La Tabla 2 muestra estos egresos hospitalarios, estratificados por sexo y edad. Durante los mismos meses se notificaron 18 eventos adversos en 18 pacientes, lo que representa una incidencia acumulativa de 12 x 1.000 (18/1501). La Figura 2 muestra la incidencia en función de mes, sexo y estrato de edad. De los 18 eventos, 14 (78%) fueron notificados en pacientes médicos, y sólo cuatro (22%) se presentaron en pacientes quirúrgicos. El promedio de edad de estos pacientes fue de 44,5 años (SD: 16,1, mediana: 45), y 61% fueron del sexo masculino. El tipo de evento, así como su frecuencia, se muestra en la Tabla 3; los eventos adversos notificados con más frecuencia fueron exantemas (5/18, 28%), hepatotoxicidad (3/18, 17%), hemorragias (3/18, 17%) y nefrotoxicidad (2/18, 11%). Los medicamentos prescritos en este grupo, sin categorización causal *a priori*, están enunciados en la Tabla 4, junto con la vía de administración inmediatamente anterior a la documentación del evento; la clase de medicamentos prescritos con mayor frecuencia fueron los

Mes	Medicina interna			Cirugía		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
Mayo	71	68	139	92	109	201
Junio	74	76	150	106	118	224
Julio	76	105	181	106	130	236
Agosto	60	91	151	120	99	219

Tabla 2. Distribución por departamento clínico, sexo y mes, de los egresos observados entre agosto y mayo de 1997 en el HUSI.

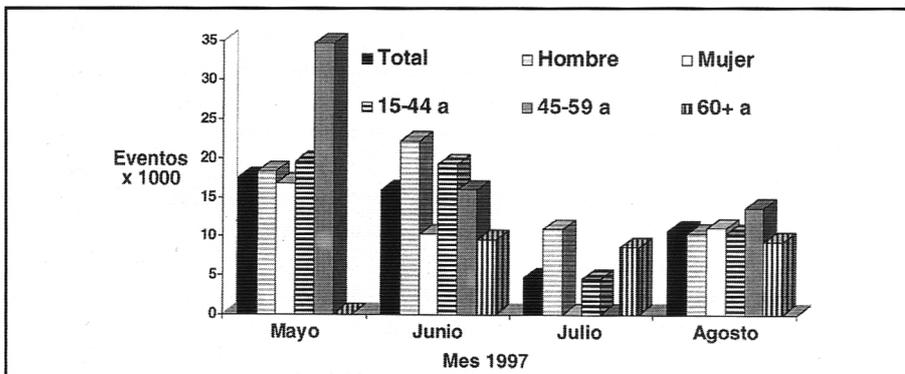


Figura 2. Distribución de eventos por mes, sexo y grupo etáreo, HUSI.

Evento adverso	Frecuencia
Reacciones cutáneas	5
Alteración pruebas función hepática	
Elevación de transaminasas	3
Nefrotoxicidad	
Aumento progresivo de creatinina	2
Sobreanticoagulación	
Hemorragia de vías digestivas altas	1
Hematuria	2
Hematoma pared abdominal	1
Síntomas gastrointestinales	
Epigastralgia y náuseas	1
Alteraciones hematológicas	
Trombocitopenia aislada	1
Ataque agudo de gota	1
Enrojecimiento-rubor facial	1

Tabla 3. Eventos adversos descritos (n=18).

antibióticos (13/51, 25%). En lo que respecta a recuperación del evento adverso, 50% de los pacientes lo había hecho sin secuela, mientras que el otro 50% había presentado recuperación incompleta o no se había recuperado. Nosotros no encontramos asociación entre el tipo de evento y la probabilidad de recuperación en este reducido grupo. Es de anotar que aunque estos pacientes ya estaban severamente comprometidos por sus entidades de base, y por ende es difícil establecer con justicia la real contribución del evento adverso en su evolución posterior, uno de los pacientes que presentaron elevación de nitrogenados necesitó hemodiálisis, y uno de los que presentaron hematoma de pared abdominal necesitó transfusión de sangre, drenaje quirúrgico del hematoma, y hospitalización en la unidad de cuidados intensivos.

Con respecto al manejo del evento adverso, su detección y notificación coincidió con cambio en el manejo farmacológico en 17 de los 18 pacientes, ya fuese retiro, disminución en la dosis de uno o más medicamentos.

Discusión

El presente informe muestra el intento piloto de instaurar un programa de detección, notificación y análisis de eventos adversos asociados al uso de medicamentos en un hospital universitario de atención terciaria en la ciudad de Santafé de Bogotá. Creemos que la experiencia ha sido positiva y que puede ser replicada en hospitales de características similares.

Experiencias semejantes han sido informadas en la literatura

mundial, mostrando que su implementación exitosa puede no sólo reducir costos asociados con el uso de los medicamentos, sino redundar en aumento de la prescripción racional y de la detección de eventos serios previamente desconocidos (8). Se ha calculado que la implementación de estos programas tiene por lo general un perfil económico favorable, dado que su costo es compensado con creces por el ahorro asociado con la detección temprana del evento y la consecuente modificación del esquema terapéutico. Cuando el programa es complementado con el análisis sistemático de la utilización hospitalaria de medicamentos, de tal manera que se pueda prevenir la aparición del evento adverso, el ahorro neto puede ser mucho mayor (10, 11).

La importancia de la detección y análisis puntual de eventos adversos a medicamentos, dentro de un programa global de farmacovigilancia es también universalmente reconocido desde el punto de vista del paciente; los eventos adversos en pacientes hospitalizados han sido asociados de manera convincente con aumento en la estadía hospitalaria y en la mortalidad, cuando se comparan con pacientes de igual grado de severidad y manejo similar que no presentan estos eventos (12).

Los resultados iniciales de nuestro trabajo son consistentes con la evidencia de la literatura mundial (13, 14); los eventos notificados de nuestro trabajo corresponden a los tipos A y B, y existe además un espectro de severidad presente de eventos tanto leves como severos. La frecuencia de eventos vistos, y los me-

Medicamento	Frecuencia	Vía administración
Antimicrobianos		
Amikacina	1	I.V.
Anfotericina B	1	I.V.
Ceftazidime	1	I.V.
Ceftriaxone	1	I.V.
Cefuroxime	1	I.V.
Ciprofloxacina	2	I.V.
Clindamicina	1	I.V.
Eritromicina	2	V.O.
Furoxona	1	V.O.
Vancomicina	2	I.V.
Isoniazida	2	V.O.
Rifampicina	1	V.O.
Pirazinamida	1	V.O.
Lamivudina	1	V.O.
Zidovudina	2	V.O.
Indinavir	1	V.O.
Ritonavir	1	V.O.
Antihipertensivos		
Diltiazem	2	V.O.
Nifedipina	1	V.O.
Clonidina	1	V.O.
Captopril	2	V.O.
Monopril	1	V.O.
Anticoagulantes		
Heparina	3	I.V.
Warfarina	3	V.O.
Antianginosos		
Nitroglicerina	1	I.V.
Benzodiazepinas		
Diazepam	1	I.V.
Aines		
Dipirona	1	I.V.
Acetaminofén	1	V.O.
Acido acetyl salicilico	1	V.O.
Opiodes		
Paracodina	2	V.O.
Anti reumatoideos		
Sales de oro	1	
Cloroquina	1	V.O.
Antiarrítmicos		
Amiodarona	2	V.O.
Antidepresivos TRICI		
Amitriptilina	1	V.O.
Hormonas		
Insulina NPH	1	S.C.
Prednisona	1	V.O.
Diuréticos		
Furosemida	1	V.O.
Protectores gástricos		
Sucralfate	1	V.O.

Tabla 4. Medicamentos prescritos en pacientes con eventos adversos (n=18).

dicamentos asociados, parecen reflejar más que todo la composición de la población hospitalaria en nuestro centro y la frecuencia con que se prescriben las diferentes clases de medicamentos en nuestra población. De igual manera, el número relativamente elevado de eventos sin resolver puede en cierto modo reflejar el momento en que se llena el formato, y no necesariamente la frecuencia verdadera de las secuelas del evento adverso.

Finalmente, queremos resaltar algunos puntos estratégicos que dentro del grupo de trabajo hemos observado como potencialmente críticos para el éxito de un programa hospitalario de farmacovigilancia. En primer lugar, debe existir la voluntad política de las directivas de alto nivel en el hospital para reconocer el programa como parte integral de una filosofía de mejoramiento continuo de calidad de la atención hospitalaria. En segundo lugar, la composición del grupo de trabajo debe reflejar las áreas del conocimiento generalmente comprometidas en la farmacovigilancia: químicos farmacéuticos, médicos, enfermeras, y epidemiólogos. En tercer lugar, los servicios clínicos deben ser no sólo notificados de la presencia del programa, sino ser involucrados como pieza vital sin la cual el programa fracasaría. Finalmente, la retroalimentación de lo notificado a los servicios clínicos participantes debe ser continua en el tiempo y llevada a cabo de manera constructiva; esto es especialmente cierto si se ha de promover cualquier tipo de intervención en un futuro (15-18).

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a la doctora Guillermina Albarracín de la División de Servicios Farmacéuticos del Ministerio de Salud, y al doctor Juan Ignacio Arango, de la Oficina en Bogotá de la Organización Panamericana de la Salud por su apoyo y críticas al presente manuscrito. Queremos agradecer además a los profesores, enfermeras, residentes, e internos de los Departamentos de Medicina Interna y Cirugía del HUSI por su apoyo y colaboración en el desarrollo del estudio, y a Mercedes Márquez por su labor de edición y redacción.

Summary

Development of a Pilot Pharmacovigilance Program at San Ignacio University Hospital.

Main objective: To implement at HUSI an in-hospital pharmacovigilance program to detect, register, analyze and notify adverse events associated with medication use.

Design: The program had three phases: 1. Development and validation of an event notification form; 2. Development of an easy to use database program to systematically capture the relevant information; 3. Devise and pilot an in-hospital notification system to detect and register observed adverse events.

Setting: Tertiary care, university based hospital in Santa Fe de Bogotá.

Strategy: We initially designed an event notification form, based on four different formats available in the literature. We subjected the instrument to inter and intra-rater agreement statistics to then make modifications and decide on a final version. Using Epi-Info 6.0, a database program was later designed, which has filters for off-limit values, finally, we devised and piloted both an active and passive notification system to detect and register observed adverse events in the Internal Medicine and Surgery departments.

Results: The overall cumulative incidence figure was 18/1501 (12 x 1.000). Fourteen adverse events were detected in medical patients (78%), and only four in surgical patients (22%). The most frequent adverse event reported were rash (5/18, 28%), liver enzyme elevation (3/18, 17%), bleeding (3/18,17%), and nephrotoxicity (2/18,11%). The most frequent medications prescribed in this group were antibiotics (13/51, 25%). Detection and notification of the adverse event led to change in therapy (medication withdrawal or doses reduction) in almost all patients (17/18).

Conclusions: It is feasible within the environment of a tertiary care university hospital in Colombia to initiate and maintain a registry of adverse events within a pharmacovigilance program. Besides the obvious connection with a hospital's continuous quality improvement efforts, this program may benefit patients directly by a more timely and systematic detection of adverse events.

Referencias

1. Programa Nacional de Medicamentos Esenciales. Colombia. Informe de Avance 1990-1991.
2. Programa Nacional de Medicamentos Esenciales. Colombia. Programa de Trabajo 1991-1992.
3. Seminario de Farmacovigilancia. Ministerio de Salud. Dirección General para el Desarrollo de los Servicios de Salud, abril 17-19 de 1995.
4. Invima-OPS-Ministerio de Salud: Farmacovigilancia Nacional. Taller, Hotel Tequendama. mayo 17-19, 1996.
5. Montoya N. Vigilancia de las reacciones adversas producidas por los medicamentos. Documento técnico, 1996.
6. Albarracín G, Gómez G, Maldonado C, García O, Varela C. Farmacovigilancia. documento técnico preliminar. 1996.
7. Dennis R, Lozano JM Ruiz JG Rodríguez MN, Londoño D, Ruiz A. Hábitos de prescripción en médicos rurales

- de Santafé de Bogotá. Aceptado para publicación. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*.
8. **Strom BL, Gibson GA.** A systematic integrated approach to improvement of drug prescribing in an acute care hospital. *Clin Pharmacol Ther* 1993; **54**: 126-133.
 9. **Grasela TH, Watkins WD, Hug CC, et al.** The role of pharmacoepidemiology research in postmarketing surveillance and anesthesia practice. *Anesth Analg* 1993; **77**: s44-50.
 10. **Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al.** The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; **277**: 307-311.
 11. **Lesar T, Briceland L, Stein DS.** Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA* 1997; **277**: 312-317.
 12. **Classen DC, Pestonik SL, Evans RS, et al.** Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; **277**: 301-306.
 13. *Farmacoepidemiología*. Carvajal A. Ed. Universidad de Valladolid, 1993.
 14. **Rawlings MD.** Drug Safety: a shared responsibility. Ed. Churchill Livingstone. 1991.
 15. **Avorn J, Soumerai SB.** Improving drug therapy decisions through educational outreach. *New Engl J Med* 1983; **308**: 1457.
 16. **Avorn J, Soumerai SB, Taylor W, et al.** Reduction of incorrect antibiotic dosing through a structured educational order form. *Arch Intern Med* 1988; **148**: 1720.
 17. **Dartnell J, Allen B, McGrath M, Moulds R.** Prescriber guidelines improve initiation of anticoagulation. *The Medical Journal of Australia* 1995; **162**: 70-74.
 18. **Allen B, Naismith, Manser A, Moulds R.** A campaign to improve the timing of conversion from intravenous to oral administration of antibiotics. *Australian Journal of Hospital Pharmacy* 1992; **22**: 434-439.