

Caracterización de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) observadas en una institución asistencial de III nivel de complejidad

Characterization of Adverse Drug Reactions (ADRs) observed in a care institution of III level of complexity

Arroyo Monterrosa D¹, Castro Bolívar HF²

¹Clinica de la Costa (Col), ²Universidad del Atlántico

Resumen – Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) constituyen un problema de salud pública, acerca del cual han tomado intervención los organismos de Farmacovigilancia de cada país, no solo mediante su notificación sino también por su prevención y educación en el uso de los medicamentos. Objetivo: Documentar retrospectivamente los reportes de RAMs generados en una Clínica de IV nivel en Barranquilla (Atl., Col).

Metodología: Se incluyeron todas los reportes de RAMs identificadas por el personal clínico teniendo en cuenta que el proceso en tiempo real al momento de producirse el informe y el actuar del Químico Farmacéutico.

Resultado: En un lapso de 15 meses se reportaron 94 RAMs, con un promedio $6,27 \pm 4,35$ RAMs por cada mes. El género femenino fue quien más presentó RAMs (55,32 %), el grupo etario con mayor reporte fue el de 18-44 años (42,55 %). Las RAM de mayor reporte fueron en cuanto a Gravedad, las Moderadas (58,51%), causalidad las Probadas 37,23% y Evitabilidad las Prevenibles 57,45%. Los fármacos con mayor número de RAM fueron los Anti-infecciosos Vía General 31,9%. El personal de Salud que más reportó RAM fueron las Enfermeras (35,11%).

Conclusiones: El alto número de RAM referentes a los anti-infecciosos es posiblemente como una consecuencia a sus amplias indicaciones y alto uso, generando un gran espacio de oportunidad de aprendizaje para el Comité de Infecciones para promover su uso seguro.

Palabras Clave: Reacciones Adversas a Medicamentos, Anti-infecciosos, Uso de Fármacos (Fuente: DeCS).

Background: Adverse Drug Reactions (ADRs) are a public health problem, in which the pharmacovigilance agencies of each country have intervened, not only through their notification but also through their prevention and education in the use of medicines. Objective: To document retrospectively the reports of ADRs generated in an IV level clinic in Barranquilla (Atl., Col).

Methodology: All the reports of ADRs identified by the clinical staff were included taking into account that the process in real time at the time of the report and the action of the Pharmaceutical Chemist.

Results: In a period of 15 months, 94 ADRs were reported, with a mean of 6.27 ± 4.35 ADRs for each month. The female gender presented the highest ADRs (55.32%), the highest reporting age group Of 18-44 years old (42.55%). The highest reported ADRs were in terms of Severity, Moderate (58.51%), Probability 37.23% and Preventability 57.45%. The drugs with the highest number of ADRs were the Anti-infectious General Route 31.9%. The Health personnel who reported

the highest ADR were Nurses (35.11%).

Conclusions: The high number of ADRs related to anti-infectives is possibly as a consequence of their broad indications and high usage, generating a large space of learning opportunity for the Infection Committee to promote their safe use

Keywords: Adverse Drug Reactions, Anti-infectives, Drug Use (Source: MeSH, NLM).

INTRODUCCIÓN

Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) constituyen un problema de salud pública, acerca del cual han tomado intervención los organismos de Farmacovigilancia de cada país, no solo mediante su notificación sino también por su prevención y educación en el uso de los medicamentos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las RAMs como una respuesta nociva y no intencionada, que se produce a dosis normalmente utilizadas en los seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de la enfermedad o para la modificación de una función fisiológica.

Por otra parte el Decreto Presidencial 2200 de Junio de 2005 define para Colombia que un Evento Adverso es cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante un tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente relación causal con el mismo.

Hasta el 2013 se habían reportado a la OMS un total de 8.358.814 casos, los cuales se habían duplicado en tan solo 5 años es decir que los reportes de RAMs a nivel mundial van en progresivo aumento.

Lazarou et al., estiman que las RAMs se ubican como la sexta causa de muerte en los Estados Unidos, después de las enfermedades del corazón y el cáncer. En el Reino Unido (R.U), las RAMs generan entre el 5,2 % al 6,5 % de los ingresos hospitalarios. Ernst Fr. et al., por su parte han alertado que los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) generan costos que sobrepasan los \$177,4 billones de dólares en los Estados

Correspondencia: D. Arroyo Monterrosa. Universidad del Atlántico. Km 7 Ant. Via Pto Col. Barranquilla, Atlántico, Colombia. donterrosa@hotmail.com.

Citar: Arroyo D, Castro H. Caracterización de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) observadas en una institución asistencial de III nivel de complejidad. Cienc. innov. salud. 2015; 3 (2):11 - 16.

Recibido: Ene. 17 de 2015 / Modificado: Mar. 11 de 2015 / Aceptado: May. 10 de 2015.

Unidos y en el Reino Unido las prolongadas internaciones hospitalarias asociadas a eventos adversos tienen un costo adicional de cerca de £2.000 millones al año.

En la clínica institución asistencial en la cual se realizó este estudio, con una complejidad de III nivel, llamada Clínica de la Costa y ubicada en Barranquilla, Colombia, desde el año 2009 hasta el 2013 se habían detectado 399 RAMs, los cuales fueron identificados y evaluados mediante un programa interno de seguimiento farmacoterapéutico, que pone especial énfasis en un proceso de Farmacovigilancia Activa que forma parte de la Farmacia Clínica dependiente del Departamento de Servicio Farmacéutico. Estos datos alertaron sobre la necesidad de mantener actualizados los registros vinculados a las RAMs y realizar en forma periódica evaluaciones de riesgo e impacto clínico atribuibles al uso inadecuado o inoportuno de los medicamentos. Con ese objeto se realizó una investigación de carácter retrospectivo cuyo insumo básico de análisis lo constituyeron los reportes de RAMs generados desde Enero de 2014, hasta Marzo de 2015.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte longitudinal, en el cual se incluyeron todos los reportes de los pacientes en los cuales hubo manifestaciones clínicas atribuibles a RAMs en la Clínica de la Costa, institución asistencial de nivel III, con Farmacia Clínica y programa de Farmacovigilancia dependiente del Servicio Farmacéutico. Los datos fueron volcados al formulario denominado "Formato Reporte de Sospecha de Eventos Adversos a Medicamentos" (FOREAM) del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el cual fue incorporado a una hoja electrónica de Microsoft Excel® para mejor manipulación. A las variables cuantitativas se les calcularon la media, desviación estándar y se las clasificó según lo estipulado por el INVIMA. La causalidad fue evaluada empleando la «Guía para Determinar la Causalidad de RAMs» que emplea la OMS.

Se incluyeron todas los reportes de RAMs identificadas por el personal clínico teniendo en cuenta que el proceso en tiempo real al momento de producirse el informe y en cada uno de los casos incluía la actuación del químico farmacéutico clínico quien le daba estructura al formato del reporte de incidente y en colaboración con los notificantes se analizaba el caso notificado para tomar medidas correctivas de manera inmediata. A su vez, cada caso generaba la puesta en acción de un proceso de enseñanza – aprendizaje para

aprender sobre el error o incidente y actuar con proactividad hacia el futuro.

Es de destacar que; formando parte de la rutina habitual de la institución, mensualmente se realizan con la participación del Comité de Farmacia y Terapéutica conformado de acuerdo a los lineamientos del Decreto 2200 del año 2005 que regula las actividades y/o procesos propios del Servicio Farmacéutico, los ateneos clínico farmacológicos. En dichos ateneos se evalúan cada uno de los casos reportados, analizando los posibles desvíos en la práctica, errores metodológicos posibles, características individuales de los pacientes facilitadoras de las RAMs, tomando las medidas preventivas y las correctivas, que generaran un margen adecuado de seguridad. Para la divulgación de la información correspondiente a los reportes, se realizan comunicados, charlas educativas y boletines con el fin de promover el uso adecuado de los medicamentos.

RESULTADOS

Durante todo el año 2014 ingresaron a la Clínica de la Costa 8361 pacientes a los diferentes Servicios, que sumados a los 1409 ingresados desde Enero hasta Marzo del año 2015, ubican el universo de estudio en 9770 pacientes. En ese lapso de 15 meses se reportaron 94 RAMs en igual cantidad de pacientes, con un promedio $6,27 \pm 4,35$ RAMs por cada mes, siendo la moda de 4 reacciones adversas durante todos los meses. El mes en que más RAMs fueron identificadas fue enero de 2014 con 18 reportes, observándose una disminución creciente en los meses subsiguientes, posiblemente como una consecuencia a las medidas preventivas adoptadas.

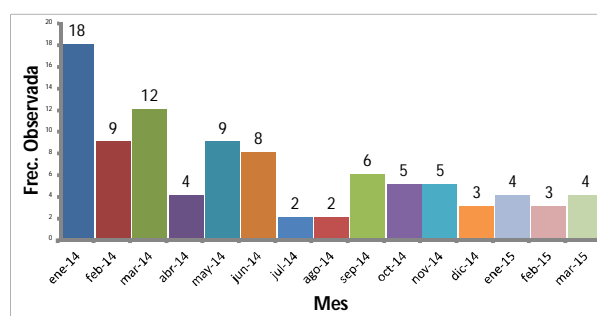


Ilustración 1 Distribución de RAMs presentadas en los meses de implementación del programa de Fármaco-vigilancia [Fuente: Base de Datos Clínica de Estudio]

Los pacientes que manifestaron RAMs durante todo el periodo de estudio fueron 42 (44,68 %) del género masculino y 52 (55,32 %) femenino, siendo el grupo etario de 18 – 44 años, con mayor número de reportes obtenidos.

Tabla 1 Características generales de los pacientes que manifestaron RAMs

Variable	Nivel	Frec. Obs.	Frec. %
Genero	Masculino	42	44,68%
	Femenino	52	55,32%
Grupo Etario	0 – 17 años	20	21,28%
	18- 44 años	40	42,55%
	45 -64 años	20	21,28%
	65 -88 años	14	14,89%

Las RAMs fueron clasificadas según su gravedad, causalidad, evitabilidad y tipo. (Ver Tabla 2).

Los reportes de las RAMs fueron realizadas por los diferentes profesionales de la salud siendo la enfermera jefe la mayor reportante, además de eso también los auxiliares y los estudiantes reportaban. (Ver figura 2)

Tabla 2 Clasificación de las RAMs según Gravedad, Causalidad, Evitabilidad y Tipo.

Clasificación	Nivel	Frec. Obs.	Frec. Obs. %
GRAVEDAD	Grave	0	0,00%
	Moderada	55	58,51%
	Leve	39	41,49%
CAUSALIDAD	Definitiva o probada	35	37,23%
	Dudosa	8	8,51%
	Posible	25	26,60%
	Probable	26	27,66%
EVITABILIDAD	No prevenible	40	42,55%
	Prevenible	54	57,45%
TIPO DE RAM	A	47	50,00%
	B	37	39,36%
	C	6	6,38%
	F	4	4,26%

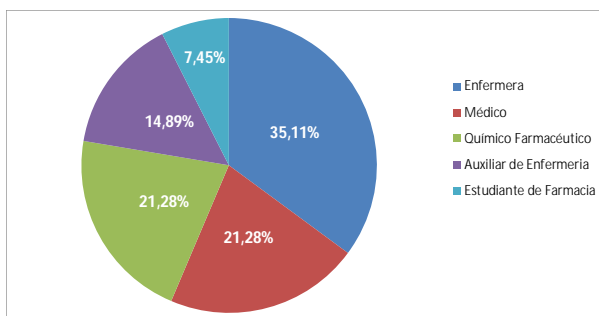


Ilustración 2 Distribución de los profesionales quienes más realizaron reportes de RAMs.

Un total de 35 diferentes medicamentos fueron identificados durante el análisis de los casos, los medicamentos con mayor número de reportes fueron la Ampicilina + Sulbactam y la Dipirona; cada medicamento con 7 reportes (8,43 %). (Ver figura 3).

Para el acoplamiento de todos los medicamentos que

manifestaron RAMs en los pacientes, se clasificaron según su código ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system), siendo los anti infecciosos de vía general J (32,53 %) los de mayor reportes. Teniendo como referencia los órganos y sistemas comprometidos, la piel fue el mayor afectado (39 reportes), con trastornos como rash y prurito, seguido del sistema gastrointestinal (24 casos) que se manifestaban como vómitos, diarreas, mucositis orales, entre otras, el resto de reportes se comprometían el Sistema Nervioso Central (SNC), fallas terapéuticas y otros órganos.

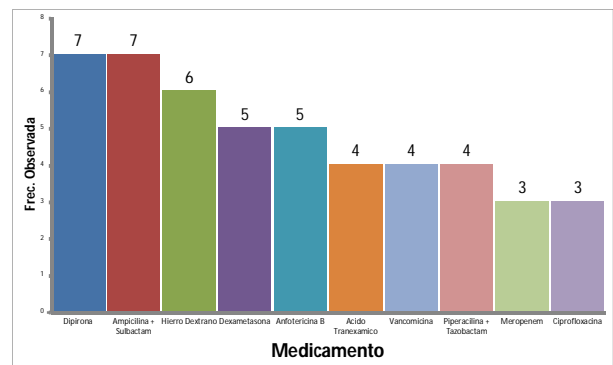


Ilustración 3 Distribución del número de reportes hecho en los 10 primeros medicamentos que más RAMs presentaron.

Tabla 3 Clasificación de los reportes de fármacos que manifestaron RAMs según su código ATC.

CLASIFICACIÓN ATC DE LOS FARMACOS	Frec. Obs.	Frec. %
J - Anti-infecciosos Vía General	30	31,9%
B - Sangre y Órganos Hematopoyéticos	19	20,2%
C - Aparato Cardiovascular	15	16,0%
L - Terapia Antneoplásica y Agentes Inmunomoduladores	10	10,6%
H - Preparados Generales	8	8,5%
A - Aparato Digestivo	6	6,4%
N - Sistema Nervioso Central	5	5,3%
M - Aparato Locomotor	1	1,1%
TOTAL	94	100,0%

Durante todo el período de estudio, se realizaron un total de 4 charlas cerradas al personal de la Clínica, en las cuales se destacó la importancia del cumplimiento y adherencia al Programa de Farmacovigilancia, identificación, clasificación y resolución de RAMs, diligenciamiento del FOREAM, preparación de medicamentos intravenosos, velocidades de infusión y formas farmacéuticas. Se entregaron 6 comunicados de medicamentos: Nifedipino de liberación controlada, Fenitoina capsulas, Acido Tranexámico, Ondansetron, Claritromicina, Cefalotina y Dipirona, resaltando su adecuado uso, preparación, reacciones adversas más frecuentes y cómo prevenirlas y/o tratarlas. Por último

se desarrollaron 8 boletines de Farmacovigilancia, distribuido en todos los servicios de la clínica donde se empleen medicamentos, con una periodicidad bimensual, en el cual se describen temáticas en uso adecuado de medicamentos y el resumen de los reportes de Farmacovigilancia de los meses terminados.

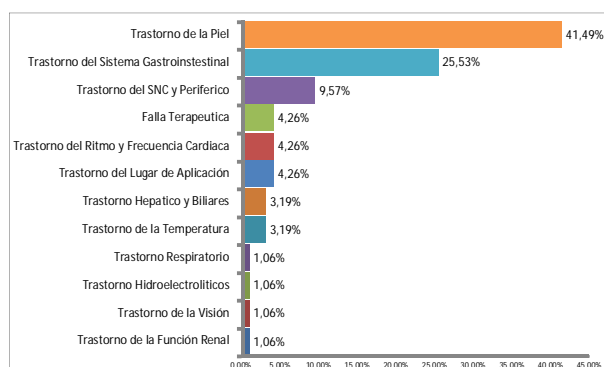


Ilustración 4 Distribución de los reportes de Reacciones adversas a medicamentos por órganos y sistemas afectados.

DISCUSIÓN

En la Clínica de la Costa se ha observado que ha habido una constante disminución de las RAMs, posiblemente como una consecuencia deseable y esperada a la correcta adecuación y seguimiento de esos eventos adversos en el Programa de Farmacovigilancia y la constante educación en servicio brindada al personal sobre el uso adecuado de medicamentos y sus riesgos potenciales.

Como ejemplo de observación, algunas complicaciones que se presentaban con alguna frecuencia, tales como el Síndrome de Hombre Rojo ocasionado por una administración rápida endovenosa de la Vancomicina, ha desaparecido en los reportes. Los investigadores infieren que es un ejemplo válido de la continuidad y la sistematización de los procesos de enseñanza – aprendizaje mediante programas de educación permanente en servicio (EPS), de carácter presencial, informes y comunicados y un boletín específico interno, denominado “Farmacosta”.

El género femenino fue quien más presentó RAMs (55,32 %), en comparación con el género masculino (44,68 %), sin diferencias estadísticamente demostrables por lo cual; en nuestro estudio ambos géneros tienen el mismo riesgo. Por el contrario, cuando se analizaron los grupos etarios, se observó que el de mayor reporte fue el de 18-44 años (42,55 %) mientras que tanto los del grupo de hasta 17 años y el de 45-64 años, tuvieron un 21,28 % de casos cada uno. Otros autores (Moscoso

Velosa S. et al), estudiando las reacciones adversas a medicamentos en un hospital de Suba en Bogotá, han publicado algunos datos diferentes a los de nuestro grupo y encontraron que el género femenino fue el de mayor prevalencia (58 %), y el grupo etario con mayor reporte fue el de 19 -36 años (44,2 %) siendo este comparable con el de nuestro estudio, que se encuentra en un rango de 18 -44 años.

Al clasificar las RAMs según su gravedad, nuestra investigación y en ese periodo, observó que 55 fueron de gravedad moderada (58,51 %) en comparación con 39 leves (41,49 %), con diferencia estadística significativa.

Por otro lado al evaluar la causalidad mediante el algoritmo de la OMS, se pudo demostrar que 35 RAMs (37,23 %) fueron definitivas pero no se aleja demasiado de las 25 posibles (26,60 %) y las 26 probables (27,66 %); Calderón-Ospina C. et al mostraron que las RAMs representan una proporción significativa de la consulta ambulatoria, y describen que dentro de ellas son las reacciones No serias las que mayor prevalencia manifiestan (95,6 %) lo que se compararía con nuestras reacciones leves, y sus reacciones serias (4,4 %), se compararían con nuestras reacciones moderadas y severas.

Según la evitabilidad el 57,45 % de las RAMs que se manifestaron fueron prevenibles, es decir que se pudieron haber tomado medidas para su aparición y el 42,55 % eran no prevenibles, a diferencia de lo reportado por Botero J. et al., en el cual caracterizaban las RAMs en un hospital de alta complejidad en Medellín en donde el 90,3 % de sus reportes eran no evitables.

Los reacciones de tipo A ocuparon el 50 % (47) de los reportes, es decir que la mitad de todos los reportes fueron presentados por una dosis inadecuada del medicamento, seguido de las reacciones de tipo B que se manifestaron en un 39,36 % (37), los cuales vienen representando reacciones idiosincráticas en el pacientes como las alergias; se presentaron 6 casos (6,38 %) de reacciones adversas de tipo C, en pacientes que empleaban por largo tiempo medicamentos en su terapia y por último 4 de los reportes (4,26 %) correspondieron a fallas terapéuticas, siendo estas últimas las menos frecuentes reportadas y más complejas de encontrar. Ocampo J. et al. Describieron las reacciones adversas a medicamentos presentadas en ancianos, en donde las más frecuentes fueron las de tipo

A (88,8 %), además de eso reportan reacciones de tipo E (7 %) y solo el 4,2 % fueron relacionadas con el tipo B.

El reporte de las RAMs lo puede realizar cualquier persona sin importar si es usuario o no de la IPS, en nuestro estudio el personal de enfermería es quien más aporte realiza al Programa de Farmacovigilancia (33 para la enfermera jefe y 14 para la enfermera auxiliar), esto es debido también al contacto constante con los pacientes, por otro lado cabe destacar que a pesar de que hay múltiples médicos y un solo Químico Farmacéutico los reportes para ambos profesionales son similares (20 reportes); por último los estudiantes también contribuyeron, reportando los eventos que encontraban al realizar el Seguimiento Farmacoterapéutico (7 reportes).

El medicamento con mayor reporte de RAMs fue la Dipirona (7 reportes), siendo este uno de los medicamentos más empleados a nivel institucional; Montoya G, et al. Describieron en un estudio de los efectos secundarios asociados a la administración de Tramadol y Dipirona en un hospital de alta complejidad en el cual reportaron 213 efectos secundarios en 171 pacientes, dentro de las cuales el 55,34 % pertenecían a la Dipirona, y generando costos de atención por los efectos adversos de US\$ 14.346,53.

Al realizar un análisis de los medicamentos con mayor reporte de RAMs, y reagrupándolos según su código ATC, se observó que el grupo con mayor reporte son los antiinfecciosos de vía general J (32,53 %) siendo comparable con el estudio realizado por Botero J. et al.14, quienes obtuvieron un mayor número de reporte con el mismo grupo de antiinfecciosos (28,76 %) además, en el 2007 se realizó un estudio por Hernandez L. et al., en la Clínica de la Costa En donde encontraron un mayor número de reportes sobre los antiinfecciosos (8 casos).

Dentro de los órganos y sistemas que fueron afectados por las RAMs, se destacan los trastornos de la piel (39 casos), con manifestaciones clínicas como rash, enrojecimiento, y/o cualquier cambio cutáneo debido al uso de medicamentos, luego y en segundo lugar los trastornos del sistema digestivo (9 casos), con manifestaciones como náuseas, vómito, diarrea, disgeusia, mucositis, estreñimiento; entre otras. Adicionalmente se observaron manifestaciones clínicas adversas sobre el Sistema Nervioso Central y Periférico (9 casos), encontrando trastornos como efectos

extrapiramidales y alucinaciones; entre otras. Con menor frecuencia se realizaron reportes de alteración en otros órganos, tales como los riñones (falla renal aguda), la visión (enrojecimiento ocular), hígado(aumento de enzimas hepáticas), sistemas como el respiratorio (disnea), y trastornos hidroelectrolíticos (hipokalemia) cada uno de ellos con el reporte de un caso.

Las alteraciones en los órganos mencionados pueden ser comparables con estudios como el realizado por Sanchez I. et al. quienes encontraron en el hospital del Salvador en Chile un total de 53 casos en 5 meses, dentro de los cuales el órgano con mayor reporte fue la piel (19 casos), seguido de los trastornos hematológicos (8 casos), encontrando también reportes en órganos como el hígado y la bilis (4 casos), ojos (1 caso) y páncreas (2 casos). Dentro de sus conclusiones surgió como interrogante si la existencia de un programa de Farmacovigilancia Activa realizada por el farmacéutico promueve el reporte de RAMs.

Es importante destacar que la labor del Químico Farmacéutico ha generado gran interés sobre el personal clínico y ha enfatizado en la importancia del reporte inmediato de la RAM, no solo por ser un deber del personal sanitario sino también un derecho de los pacientes de recibir una atención integral de sus problemas de salud con los mínimos riesgos posibles. Por otra parte el programa de educación continua implementado ha generado un espíritu de aprendizaje permanente en todo el equipo de salud y sobre todo en el personal de enfermería.

CONCLUSIONES

El programa de Farmacovigilancia en la Clínica de la Costa; como institución adherida a los programas de formación universitaria de grado y posgrado, ha ido evolucionando satisfactoriamente, siendo acogido con gran entusiasmo por todos los niveles asistenciales y docentes.

Los reportes de eventos adversos medicamentosos como consecuencia del programa de Farmacovigilancia han ido disminuyendo, tal como se ha mostrado en los resultados, lo cual permite inferir que los programas educativos y la intensificación de las medidas preventivas han inducido a que las RAMs ya no se manifiesten o se manifiesten en menor grado.

Ni la edad ni el género es un factor determinante para que una persona tenga un riesgo de presentar una RAM, aunque nuestros resultados hayan mostrado alguna diferencia, inferimos que en nuestro estudio existe un

sesgo motivado por la mayor afluencia de pacientes del grupo etario predominante, por lo cual amerita estudios posteriores y de mayor amplitud para corroborar si la población objeto tiene mayor predisposición a presentar reacciones adversas medicamentosas.

La presencia de RAMs de tipo moderado en mayor % que las leves, amerita la necesidad de mantener de manera constante la fármaco-vigilancia, para minimizar esos riesgos y prevenir reacciones graves. Un hecho de observación que podrá generar cambios en la dinámica de los procesos docentes al interior de la institución, es que los médicos son quienes menos reportes realizan, a pesar de su gran número e intensidad de procedimientos clínico quirúrgicos, debiendo destacarse la labor en farmacología clínica del químico farmacéutico que iguala en número de reportes a los de los médicos.

En cuanto a medicamentos específicos, por su intensidad de uso en la Clínica, se brinda una especial atención a la utilización del Metamizol o Dipirona para verificar la frecuencia de reportes adversos tales como agranulocitosis, anemia aplásica, reacciones cutáneas severas, hipotensión, broncoespasmo, náuseas, vómitos, mareos, cefalea, diaforesis, anafilaxia y también para analizar las dosis empleadas y su modo de empleo.

Por otra parte los medicamentos anti infecciosos analizados globalmente, poseen el primer lugar como el grupo con mayor reporte, posiblemente como una consecuencia a sus amplias indicaciones y alto uso, generando un gran espacio de oportunidad de aprendizaje para el Comité de Infecciones para promover su uso seguro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Organización panamericana de la Salud "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia". Washington, D.C.: OPS, 2011 (Red PARF Documento Técnico N° 5). 102 pág. ISBN 978-92-75-33160-6.
2. World Health Organization. VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD de los MEDICAMENTOS. OMS. 2012. ISBN 978-92-4 -350319-6.
3. World Health Organization-The Uppsala Monitoring Centre. UR63. Suecia: OMS, 2013. ISSN 1651-9779.
4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients—a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
5. Pirmohamed M. et al. Adverse Reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-19.
6. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: Updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2001;41:192-9.
7. Marina L. Rojas M. Evento adverso y salud pública. *Salud Uninorte Barranquilla* 2009; 25 (1):i-iv.
8. J.F Castro, E. Benavides, L. Martínez. Evolución del programa de Farmacovigilancia en la Clínica de la Costa Ltda. de Barranquilla.
9. Centro de Monitoreo Mundial de Uppsala, Disponible en: <http://www.who-umc.org/Graphics/26649.pdf>.
10. Colombia. Ministerio de la protección social. Decreto 2200 de 2005, Junio 28, por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones. Bogotá: El ministerio; 2005.
11. Fuente: Información suministrada por el departamento de Calidad de la Clínica de la Costa Ltda.
12. Moscoso-Veloz S, Ramírez –Cubillos G, Lopez –Gutierrez J, Gerena – Useche B. Reacciones adversas a Medicamentos en el Hospital de Suba de Bogotá. *Rev. Salud pública*.2006;8(2):209-217.
13. Calderón-Ospina C, Orozco-Díaz J, Reacciones Adversas a Medicamentos como Motivo de Consulta en un servicio de Atención prioritaria. *Rev. Salud Pública*. 2008;10(2):315-321.
14. Botero J, Restrepo A. Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos reportadas al programa de Farmacovigilancia de un hospital de alta complejidad y factores asociados con su evitabilidad. *MEDICINA U.PB*. 2013;32(2):129-137.
15. Ocampo J, Chacón J, Gómez J, Curcio C, Tamayo F. Reacciones y eventos adversos a medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias. *Colomb med*. 2008;39(2):135-46.
16. Montoya G, Vaca C, Parra M. Detección de efectos secundarios asociados a la administración de tramadol y Dipirona en un hospital de alta complejidad. *Biomédica* 2009;29:369-81
17. Hernández L, Espinosa S, Padilla A. Implementación de un programa de Farmacovigilancia en la Clínica de la Costa de Barranquilla-Atlántico 2007. [Trabajo de grado título Químico Farmacéutico]. Barranquilla: Universidad del Atlántico. Facultad de Química y Farmacia; 2008.
18. Sánchez I, Amador C, Plaza J, Correa G, Amador R. Impacto clínico de un sistema de Farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Rev Med Chile* 2014; 142:998-1005. •