

## Intervención educativa sobre prescripción de AINES en un hospital de baja complejidad

Máximo A. Rodríguez Márceles<sup>1\*</sup>, Jorge A. Díaz Rojas<sup>1</sup>, Álvaro Duque Mahecha<sup>2</sup>, José R. Urrego Novoa<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, A. A. 14490, Bogotá, D. C., Colombia. \*Correo electrónico: *marodriguezma@unal.edu.co*.

<sup>2</sup> ESE. Hospital San Antonio de Marmato, Caldas, Colombia.

<sup>3</sup> Universidad de Ciencias Ambientales, UDCA, Bogotá, D. C., Colombia.

Recibido para evaluación: 8 de septiembre de 2010.

Aceptado para publicación: 10 de octubre de 2010.

### RESUMEN

Se analizó el efecto de dos intervenciones educativas en intervalos de seis meses sobre el uso de AINES (grupo M01 según ATC de 2008), medido en términos de costos totales y dosis diarias definidas (DDD)/consultas de urgencias y ambulatorias, entre enero de 2007 y junio de 2008 en el hospital San Antonio del municipio de Marmato (Caldas) en el centro de Colombia. El costo total del grupo M01 disminuyó el 69,3% a diciembre de 2007 y 65,1% en junio de 2008. En DDD/consultas de urgencias y ambulatorias, el descenso fue en el primer semestre del 40,7% y en el segundo semestre del 48,5%. Naproxeno 250 mg e ibuprofeno 400 mg tabletas y diclofenaco 75 mg ampolla disminuyeron en consumos el 74,1%, 38,9% y 78,7%, respectivamente; mientras que diclofenaco 50 mg tableta incrementó el 280,0%. La sustitución en el perfil de uso de diclofenaco oral en lugar de naproxeno oral, y la disminución del uso de diclofenaco inyectable, contribuyó a la disminución del costo total. Los resultados positivos se obtuvieron por la participación y actitud favorable de todos los médicos generales del hospital hacia las reuniones de educación basadas en evidencias.

*Palabras clave:* utilización de medicamentos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, prescripciones de medicamentos.

## SUMMARY

### Educational program on prescription of NSAIDs in a low-complexity hospital

Two educational interventions were analyzed at intervals of six months on the use of NSAIDs (group M01 as ATC, 2008) measured in terms of total costs and Defined Daily Dose (DDD)/Ambulatory and emergency visits between January 2007 and June 2008 at the San Antonio hospital of Marmato (Caldas) in the center of Colombia. The total cost of the M01 group decreased 69.3% in December 2007 and 65.1% in June 2008. The decline of DDD/emergency and ambulatory consultations was of 40.7% in the first semester, and 48.5% in the second semester. Consumptions of naproxen 250 mg and ibuprofen 400 mg tablets, and diclofenac 75 mg ampoules decreased 74.1%, 38.9%, and 78.7% respectively, while diclofenac 50 mg tablet increased 280.0%. Oral diclofenac substitution instead of oral naproxen, and decreased use of diclofenac injectable, contributed to low total cost. Positive results were obtained by the participation and positive attitude of hospital general physicians to the educational evidence-based meetings.

*Key words:* drugs utilization, non-steroidal anti-inflammatory drugs, drugs prescriptions.

## INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroidales (AINES) son de los medicamentos más prescritos en general, para aliviar condiciones con componentes inflamatorios y para dolores músculo-esqueléticos a pesar de los riesgos (1, 2). Sin embargo, debido a su efectividad comprobada, se trata de un grupo farmacológico muy abusado en que muchas veces se minimizan los riesgos gastrointestinales y cardíacos (3, 4). Las cifras de mortalidad y admisiones a hospitales asociados con estos medicamentos en tres países del tercer mundo se muestran en la tabla 1 (5). Por otra parte, reportes han evidenciado diferencias en los perfiles de seguridad entre los AINES, siendo el de menor tasa de complicaciones gastrointestinales el ibuprofeno (6, 7). Además, se ha reportado que la vía oral de estos AINES por disponer de alta biodisponibilidad puede ser igualmente efectiva que las vías parenterales (8).

Tabla 1. Muertes y hospitalizaciones asociadas a AINES en tres países (5).

Evento	Reino Unido	Estados Unidos	Canadá
Prescripciones anuales (millones) de AINES	25	70	10
Admisiones asociadas a AINES	12.000	100.000	3.900
Muertes asociadas a AINES	2.600	16.500	365

Bandolier. NSAIDs and adverse effects. URL: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/nsae/nsae.html#Heading10>. Consultado en enero de 2009.

El municipio de Marmato se localiza a 1.300 metros de altura sobre el nivel del mar al noroccidente del departamento de Caldas en el centro de Colombia, sobre el flanco oriental de la cordillera occidental y sobre la vertiente occidental de la hoya del río Cauca. En el 2007 reportó una población de 9.164 habitantes y su principal actividad económica se basa en la explotación de minería de oro desde tiempos de la Colonia (9). El Hospital San Antonio de baja complejidad es el encargado de atender a la población del municipio.

Un análisis de consumos de medicamentos del hospital en el primer semestre del 2007, mostró que los dos primeros grupos en el primer nivel ATC en costos fueron los antiinfecciosos sistémicos y los antiinflamatorios, sumando entre los dos casi una cuarta parte del total y sólo los segundos abarcaron el 10,14% del total de los costos. Dos AINES (naproxeno 250 mg tableta y diclofenaco 75 mg ampolla) estuvieron dentro los tres primeros medicamentos con mayores costos por consumos en el mismo período, lo que llevó a que se realizarán reuniones con el grupo de médicos generales para revisar su uso y proponer acciones de optimización.

La intervención para mejorar la prescripción racional de medicamentos comprende, inicialmente, establecer los patrones de prescripción, conocer las razones que motivan el uso y, posteriormente, plantear estrategias que permitan influir en el comportamiento de los prescriptores (10). Las estrategias de este tipo se pueden clasificar en tipo educativo, gerenciales y regulatorias. Las primeras buscan persuadir a los prescriptores proporcionándoles información o conocimiento. Estas estrategias únicas sin seguimiento y supervisión resultan habitualmente poco eficaces y su impacto es transitorio. Por su parte, las estrategias gerenciales pretenden orientar a los prescriptores en métodos como el proceso de toma de decisiones, revisión de los patrones de prescripción, supervisión, o entrega de protocolos de uso. En cambio, en las estrategias regulatorias, se imponen a los prescriptores restricciones en el proceso de decisión de formulación. Estas estrategias son estrictas y mal aceptadas por los médicos, con pocos resultados cuando la intervención se retira (10). Las estrategias educativas denominadas activas

han sido sustentadas en la literatura científica cuando son en grupos, o cara a cara, y dirigidas hacia objetivos concretos para modificar hábitos de prescripción específicos (11, 12, 13). Para el caso de mejorar la prescripción de AINES, se ha demostrado que la interfase individual con los prescriptores ha sido la más impactante (14).

Este estudio evalúa el cambio del consumo de los AINES en forma colectiva e individual antes y después de dos actividades educativas con intervalos semestrales con el grupo de médicos generales del hospital, a partir de una revisión de literatura de intervenciones educativas en la prescripción racional de AINES. Además, forma parte de las actividades de apoyo realizadas por la Administración de Entidades de Salud de Caldas y Quindío, COODESCA, en los hospitales asociados como la ESE San Antonio de Marmato, Caldas.

## METODOLOGÍA

El estudio de series de tiempos evaluó la intervención de tipo educativo sobre el grupo de los cuatro médicos generales del Hospital San Antonio de Marmato (Caldas) en reuniones de grupo, haciendo énfasis en: a) el uso prudente de AINES y b) evitar el uso innecesario de AINES inyectables cuando el paciente tiene vía oral y no existe contraindicación expresa. Los autores realizaron las sesiones con una duración de 2,5 horas por dos veces, en intervalos de un semestre; se muestra el consumo de AINES en comparación al total de medicamentos en términos de dosis diaria definida (DDD) y, así mismo, las evidencias bibliográficas sobre el uso seguro de estos medicamentos, y se hace especial énfasis en la comparación de seguridad y efectividad con los costos individuales (15, 16).

Para revisar las referencias bibliográficas de procedimientos de intervención en la prescripción de AINES, se realizó una búsqueda con los siguientes términos MESH: médicos generales (*general practitioners*), intervenciones educativas (*educational interventions*) y prescripción de AINES (*NSAIDs prescription*) en las bases de datos de PubMed, EMBASE, Cochrane-BIREME y LILACS, incluyendo artículos en idiomas español e inglés, entre 1990 y 2009.

Los medicamentos cuantificados correspondieron al grupo de la clasificación ATC y DDD del 2008 de la OMS, M01 e individualmente a naproxeno 250 mg, diclofenaco 50 mg e ibuprofeno 400 mg tabletas y diclofenaco 75 mg solución inyectable. Además, se cuantificaron las relaciones de ibuprofeno 400 mg/naproxeno 250 mg, ibuprofeno 400 mg/diclofenaco 50 mg, diclofenaco 50 mg/naproxeno 250 mg todas en presentaciones tabletas, y entre diclofenaco 50 mg tableta/diclofenaco 75 mg solución inyectable. Según la metodología clásica de la OMS, el consumo se expresa en DDD/1.000 habi-

tantes/día (17). Sin embargo, al desconocerse exactamente la población expuesta de la población atendida y a que no todos los consumos de estos medicamentos provinieron únicamente del hospital, se tomó como denominador de población la suma del número de consultas en urgencias y ambulatorias. Esta variación es similar a la que se utiliza en el Reino Unido, en donde el denominador de población es el término “episodio de consulta finalizada” (FCE, por sus siglas en inglés) definido como “período de atención de salud por una consulta en un hospital” (18).

El período analizado comprendió de enero de 2007 a junio de 2008, con las intervenciones educativas en junio de 2007 y enero de 2008. De esta forma se compararon tanto los consumos en DDD/consultas y costos en tres períodos: primer y segundo semestre de 2007 y primer semestre de 2008, sumando las DDD del grupo M01 y los medicamentos AINES, dividiéndolas por la suma de consultas de urgencias y ambulatorias para cada semestre. Seguidamente, se hizo una comparación mensual por cada semestre para comprobar el efecto de las intervenciones empleando las mismas variables.

Los costos correspondieron a los promedios de inventarios reportados por el sistema de información del hospital. Para la comparación de los consumos y costos se aplicó la prueba de *t* de Student, ya que los valores se ajustaron a criterios de normalidad, con un nivel alfa del 5%, utilizando el programa estadístico de Statgraphics Plus para Windows 5.1.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el segundo semestre de 2007, posterior a la primera intervención educativa, el número de DDD/consultas de urgencias y ambulatorias del grupo de los AINES (grupo M01 en el ATC) descendió el 40,7% y el costo el 69,3% (\$ 3.816.346), como se aprecia en la tabla 2. Una vez realizada la segunda intervención comenzando el primer semestre de 2008, la disminución de consumos con respecto al segundo semestre de 2007 fue del 13,1%, pero en costos mostró un incremento del 13,9% (véanse figuras 1 y 2). Sin embargo, al comparar las cifras del primer semestre de 2008 frente al primer semestre de 2007, el descenso en costos fue del 65,1% (\$ 3.582.336) y en consumos del 48,5% (1,47 DDD/consultas de urgencias y ambulatorias). Las medias de DDD/consultas de urgencias y ambulatorias y costos del grupo M01 en el segundo semestre de 2007 y el primero de 2008, fueron también menores y estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) frente al primer semestre de 2007 (véase tabla 3). En total, se alcanzaron ahorros en los dos semestres posteriores a las intervenciones educativas de \$ 12.902.807, si se hubiese mantenido el costo en el primer semestre de base (primero de 2007).

Tabla 2. Número de consultas de urgencias y ambulatorias del hospital, DDD/consultas de urgencias y ambulatorias y costos del grupo ATC M01 para los tres semestres comparados.

Período	Consultas de urgencias y ambulatorias	Grupo M01 (AINES)	
		DDD/consultas de urgencias y ambulatorias	Costo (\$)
Primer semestre 2007	6.068	3,03	5.504.125
Segundo semestre 2007	5.166	1,79	1.687.779
Primer semestre 2008	5.833	1,56	1.921.789

Tabla 3. Media y desviaciones estándar del consumo mensual del grupo ATC M01 en DDD/consultas de urgencias y ambulatorias y costos para los tres semestres comparados.

Período	DDD/consultas de urgencias y ambulatorias Media (DE)	Costo (\$) Media (DE)
Primer semestre 2007	3,05 (0,59)	917.354 (157.172)
Segundo semestre 2007	1,78 (0,40)*	281.296 (59.278)*
Primer semestre 2008	1,57 (0,18)*	320.298 (91.875)*

DE: desviación estándar.

\*  $p < 0,01$  con respecto al primer semestre.

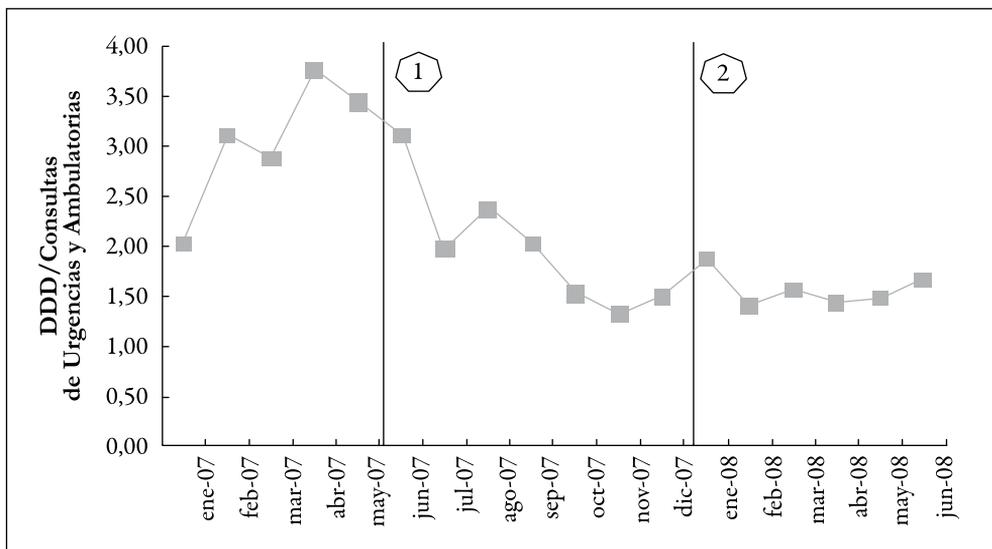


Figura 1. DDD/consultas de urgencias y ambulatorias del grupo M01 de enero de 2007 a junio de 2008. Intervenciones educativas en junio de 2007 (1) y enero de 2008 (2).

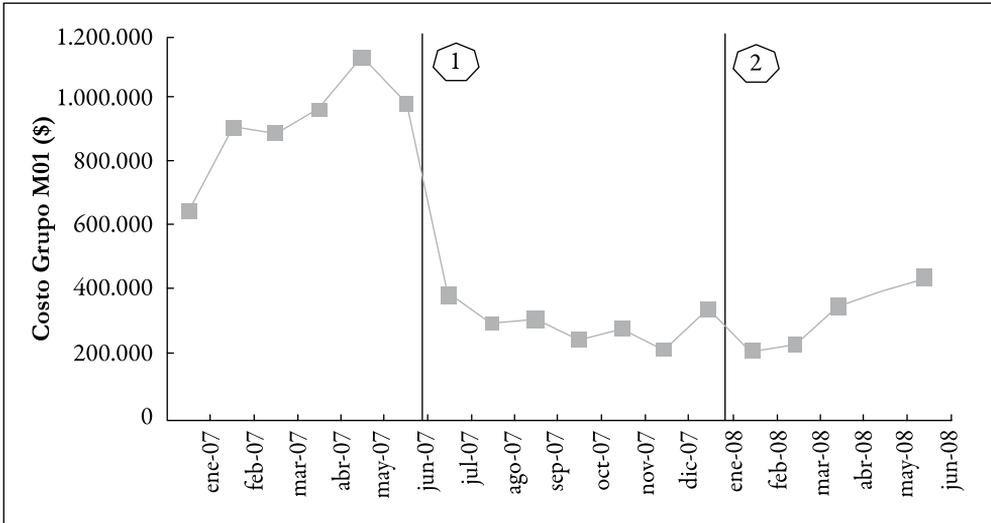


Figura 2. Costo del grupo M01 de enero de 2007 a junio de 2008. Intervenciones educativas en junio de 2007 (1) y enero de 2008 (2).

El consumo individual de los AINES en DDD/consultas de urgencias y ambulatorias, tomando como base el primer semestre de 2007, mostró un incremento para diclofenaco 50 mg tableta del 494,1% en el segundo semestre de 2007, y en el primer semestre de 2008 del 288,0% (véase tabla 4). Si bien se halló un descenso del 34,7% en el primer semestre de 2008 con respecto al segundo semestre de 2007, fue muy claro el aumento del uso de este medicamento oral con relación al primer semestre de 2007 (véase figura 3). La presentación inyectable de diclofenaco de 75 mg por el contrario descendió el 54,9% en el segundo semestre de 2007 y posteriormente otro 54,0% en el primer semestre de 2008, para un descenso total del 78,7% con respecto al primer semestre de 2007 (véase tabla 4).

Tabla 4. DDD/consultas de urgencias y ambulatorias de AINES en los tres semestres comparados.

Período	DDD/consultas de urgencias y ambulatorias			
	Diclofenaco 50 mg tableta	Diclofenaco 75 mg ampolla	Naproxeno 250 mg tableta	Ibuprofeno 400 mg tableta
Primer semestre 2007	0,15	0,75	1,55	0,54
Segundo semestre 2007	0,88	0,34	0,26	0,29
Primer semestre 2008	0,57	0,16	0,40	0,33

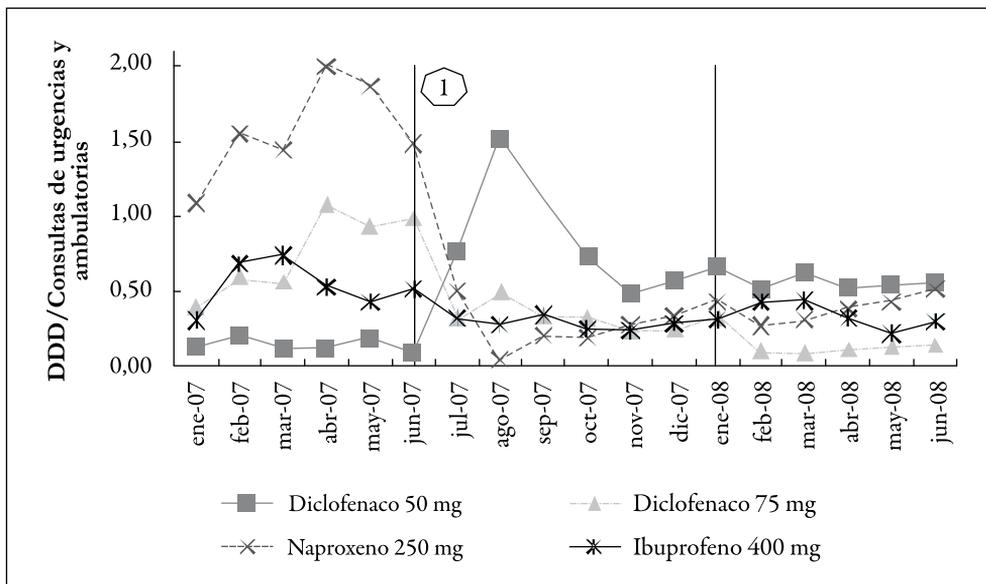


Figura 3. DDD/consultas de urgencias y ambulatorias de AINES de enero de 2007 a junio de 2008. Intervenciones educativas en junio de 2007 (1) y enero de 2008 (2).

El naproxeno 250 mg tableta fue el AINE que más disminuyó su consumo en el segundo semestre de 2007 al caer el 83,3% en DDD/consultas de urgencias y ambulatorias, y el 74,0% en el segundo semestre de 2008 (véase figura 3). Finalmente, ibuprofeno 400 mg tableta también disminuyó su consumo ostensiblemente en el segundo semestre de 2007 (46,2%), y 38,8% en el tercer semestre.

La disminución del consumo mensual de naproxeno 250 mg tableta y diclofenaco 75 mg solución inyectable, y el incremento de diclofenaco 50 mg tableta después de las dos intervenciones fue estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ), como se observa en la tabla 5. Para el caso del ibuprofeno 400 mg tableta, el descenso en el segundo semestre de 2007 fue también estadísticamente muy significativo ( $p < 0,01$ ), pero en el primer semestre de 2008 un poco menos significativo ( $p < 0,05$ ) (véase tabla 5).

Los costos de diclofenaco 50 mg tableta aumentaron después de la primera intervención el 423,4% y para la segunda 272,9% (véase tabla 6). Por el contrario, la presentación en solución inyectable del mismo medicamento disminuyó el 60,3% después de la primera intervención y el 80,1% posterior a la segunda; mientras que naproxeno 250 mg tableta descendió en costos 83,3% y 74,0% posterior a las intervenciones e ibuprofeno 400 mg tableta el 50,2% y el 38,1%, respectivamente (véase tabla 6). De esta forma, el incremento en los costos por consumos de diclofenaco 50 mg tabletas

Tabla 5. Media y desviación estándar de DDD/consultas de urgencias y ambulatorias de AINES en los tres semestres comparados.

Período	DDD/consultas de urgencias y ambulatorias			
	Diclofenaco 50 mg tableta Media (DE)	Diclofenaco 75 mg ampolla Media (DE)	Naproxeno 250 mg tableta Media (DE)	Ibuprofeno 400 mg tableta Media (DE)
Primer semestre 2007	0,15 (0,04)	0,76 (0,27)	1,57 (0,32)	0,54 (0,16)
Segundo semestre 2007	0,86 (0,38)*	0,34 (0,09)*	0,26 (0,15)*	0,29 (0,04)*
Primer semestre 2008	0,58 (0,06)*	0,16 (0,09)*	0,40 (0,09)*	0,34 (0,08)**

DE: desviación estándar.

\*  $p < 0,01$  con respecto al primer semestre.\*\*  $p < 0,05$  con respecto al primer semestre.

fue ampliamente compensado por la disminución de los otros tres AINES. Estas variaciones, tomando como referencia el primer semestres de 2007, fueron para los cuatro medicamentos estadísticamente muy significativas ( $p < 0,01$ ), a excepción del segundo semestre de 2008 para el ibuprofeno 400 mg tableta ( $p < 0,05$ ) (véase tabla 7).

Tabla 6. Costo (\$) de AINES en los tres semestres comparados.

Período	Costo (\$)			
	Diclofenaco 50 mg tableta	Diclofenaco 75 mg ampolla	Naproxeno 250 mg tableta	Ibuprofeno 400 mg tableta
Primer semestre 2007	42.912	1.818.600	3.169.908	327.781
Segundo semestre 2007	224.616	721.800	467.460	163.275
Primer semestre 2008	160.032	362.100	791.532	202.755

De esta forma se explica el descenso en los costos para estos medicamentos AINES, que de forma individual fue más apreciable a partir del segundo semestre de 2007 para naproxeno 250 mg tableta (disminución de \$ 1.096.800 o el 85,3%) y diclofenaco 75 mg ampolla (disminución de \$ 2.702.448 o el 60,3%), mientras que para los otros dos medicamentos la diferencia en los costos en los tres períodos no fue muy determinante (véase figura 5).

Tabla 7. Media y desviación estándar del costo (\$) de AINES en los tres semestres comparados.

Período	Costo (\$)			
	Diclofenaco 50 mg tableta Media (DE)	Diclofenaco 75 mg ampolla Media (DE)	Naproxeno 250 mg tableta Media (DE)	Ibuprofeno 400 mg tableta Media (DE)
Primer semestre 2007	7.152 (2.337)	303.100 (93.680)	528.318 (90.543)	54.630 (17.489)
Segundo semestre 2007	37.436 (17.888)*	120.300 (37.336)*	77.910 (47.671)*	27.213 (5.700)*
Primer semestre 2008	26.672 (4.295)*	60.350 (25.612)*	131.922 (48.557)*	33.793(5.986)**

DE: desviación estándar.

\*  $p < 0,01$  con respecto al primer semestre.

\*\*  $p < 0,05$  con respecto al primer semestre.

Tabla 8. Relación DDD/consultas de urgencias y ambulatorias para los AINES comparados en los tres semestres.

Relación de AINES	Relación DDD/consultas de urgencias y ambulatorias		
	Primer semestre 2007	Segundo semestre 2007	Primer semestre 2008
Ibuprofeno 400 mg/naproxeno 250 mg tabletas	2,09	10,96	11,04
Ibuprofeno 400 mg/diclofenaco 50 mg tabletas	23,45	2,27	2,32
Diclofenaco 50 mg/naproxeno 250 mg tabletas	0,57	44,35	44,36
Diclofenaco 50 mg tableta/diclofenaco 75 mg solución inyectable	1,32	14,97	14,65

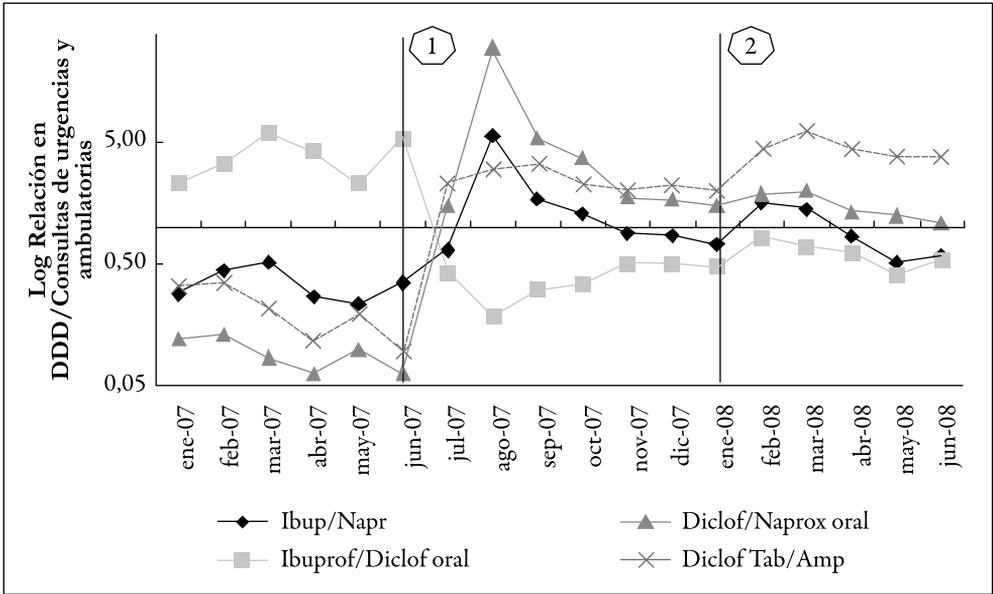


Figura 4. Logaritmo de relación DDD/consultas de urgencias y ambulatorias de aines de enero de 2007 a junio de 2008. Intervenciones educativas en junio de 2007 (1) y enero de 2008 (2).

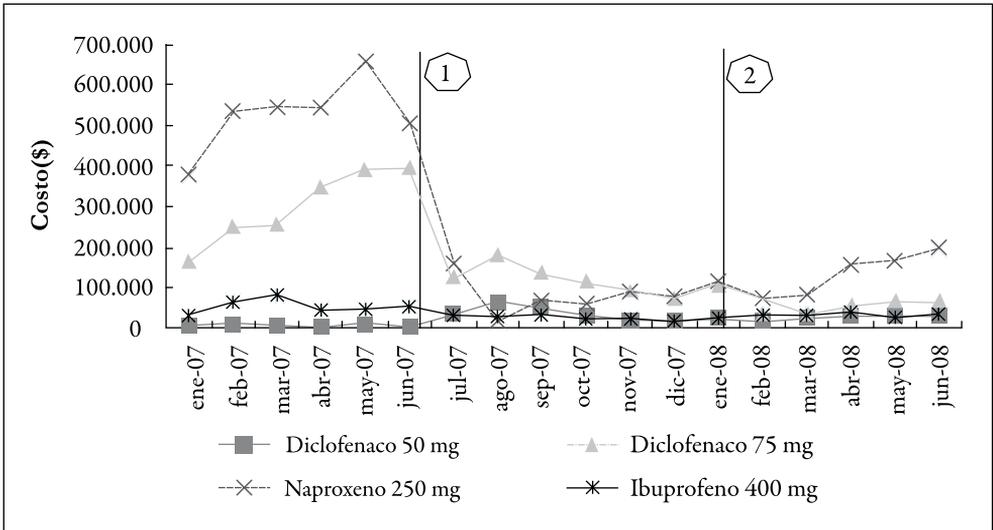


Figura 5. Costo de AINES entre enero de 2007 y junio de 2008. Intervenciones educativas en junio de 2007 (1) y enero de 2008 (2).

La intervención sobre el grupo de medicamentos más utilizados mostró una marcada disminución del grupo M01 en términos de DDD/consultas de urgencias y ambulatorias y en costos, tras una primera reunión de grupo, y se mantuvo después de una segunda intervención, seis meses después. El cambio contribuyó al aumento en la utilización de diclofenaco 50 mg tableta en sustitución de naproxeno 250 mg, al igual que a la disminución del uso de la presentación inyectable de diclofenaco 75 mg por otros orales.

La revisión bibliográfica produjo cinco referencias (11, 14, 20, 21) todas en idioma inglés; no se encontraron publicaciones en los países de Centro y Sur América y del Caribe. Las intervenciones educativas directamente a los médicos han sido denominadas en inglés como *academic detailing*, consistente en un proceso cognoscitivo cara a cara realizado por personal sanitario entrenado, con el fin de orientar la prescripción basada en evidencias científicas de ciertos medicamentos más costo-efectivos (11). La intervención en dos ocasiones, enfocada en mejorar el uso de los AINES a 210 médicos (79% generales) en la ciudad de Adelaida (Australia), condujo a una reducción del 9% en la primera visita y del 28% en la segunda intervención, en comparación con médicos de otra ciudad similar que no tuvieron dicha intervención (19). Otro estudio realizado en el Reino Unido (14), comparó la intervención activa de promoción de uso racional y costo-efectivo de los AINES por parte de asesores de prescripción a 40 médicos, y se encontraron cambios estadísticamente significativos en indicadores previamente seleccionados, en comparación con 29 médicos que sólo recibieron material escrito y otros 17 que no recibieron nada. No obstante, un estudio en el Avon, Inglaterra (20), mostró que los médicos generales seleccionados aleatoriamente, que recibieron material escrito por correo de guías de uso de AINES orales para desórdenes músculo-esqueléticos, más asistencia individual por farmacéuticos previamente entrenados, no presentaron cambios significativos en indicadores de prescripción y costos, en comparación con otros médicos que sólo recibieron el material escrito o ninguna información. Rahme y colaboradores (21) en Quebec (Canadá), encontraron que al realizar intervenciones de pares a médicos generales apoyadas en guías educativas y árboles de decisión para uso de AINES, inhibidores de ciclo-oxigenasa 2 (COX-2) y analgésicos en pacientes de la tercera edad con osteoartritis, la prescripción fue más racional en 94% comparado frente al 74% en el grupo que sólo tuvo reuniones de trabajo, y 55% en el grupo que únicamente contó con los árboles de decisión. La revisión sistemática del Grupo Cochrane de Atención de Organización y Práctica Efectiva del efecto de las intervenciones educativas a médicos generales, encontró ocho estudios en que la intervención activa fue ligeramente superior comparada con otro tipo de intervenciones como auditorías o de retroalimentación, llamando así a la necesidad de más estudios al respecto (11). En general, la intervención educativa realizada en el presente

trabajo, muestra una reducción en las variables evaluadas que están acordes a la mayoría de estudios encontrados en el contexto internacional.

Como limitación del estudio, en los resultados se asumió que no hubo cambios negativos en la seguridad o efectividad por la variación en el consumo de los AINES durante los dos semestres posteriores a las intervenciones educativas. Si bien el diseño del estudio fue un antes-después y no hubo comparación de las características de los pacientes, la medición doce meses después de la primera intervención siguió mostrando un impacto favorable en los costos y consumos de estos medicamentos. Por otro lado, aunque el ahorro fue modesto en términos nominales (un poco más de \$ 1 millón mensuales), porcentualmente sí fue notable (más del 40% en consumos y más del 60% en costos). Por ende, intervenciones similares en contextos análogos de otros hospitales con mayores consumos y costos, pueden presentar impactos numéricos más grandes.

La disponibilidad y actitud de todos los médicos generales participantes del hospital y las actividades educativas basadas en evidencias para mejorar el uso de estos medicamentos, fueron fundamentales para alcanzar los resultados obtenidos. En la medida que se trató de una decisión cognoscitiva por parte de los médicos tratantes, se presume que no hubo detrimento de la calidad de atención en los pacientes como consecuencia del cambio del perfil de prescripción.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración prestada por el personal del ESE, Hospital San Antonio de Marmato (Caldas, Colombia) para el desarrollo de esta investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. E.M. Antman, J.S. Bennett, A. Daugherty, C. Furberg, H. Roberts, K.A. Taubert, Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. An update for clinicians. A scientific statement from the American Heart Association, *Circulation*, **115**, 1634 (2007).
2. S. Hernández-Díaz, L.A.G. Rodríguez, Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s, *Arch. Intern. Med.*, **24**, 2093 (2000).

3. P. McGettigan, D. Hendry, Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2, *JAMA*, **296**, 1633 (2006).
4. E. Rahme, H. Nedjar, Risks and benefits of COX-2 inhibitors vs non-selective NSAIDs: Does their cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective cohort study, *Rheumatology*, **46**, 435 (2007).
5. Bandolier, "Evidence based thinking about health care", NSAIDs and adverse effects. URL: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/nsae/nsae.html#Heading10>, consultado en enero de 2009.
6. D. Henry, L. Lim, L. García-Rodríguez *et al.*, Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: Results of a collaborative meta-analysis, *Brit. Med. J.*, **312**, 1563 (1996).
7. T.M. MacDonald, S.V. Morant, G.C. Robinson *et al.*, Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: Cohort study, *Brit. Med. J.*, **315**, 1333 (1997).
8. Bandolier, "Evidence based thinking about Health care", Oral NSAID pharmacokinetics. URL: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/topical/oralkin.html>, consultado en enero de 2009.
9. Municipio de Marmato, El Pesebre de Oro de Colombia, sitio oficial de Marmato en Caldas. URL: <http://marmato-caldas.gov.co/presentacion.shtml?apc=m1y-1894638-1894638&cs=i>, consultado en enero de 2009.
10. Management Science for Health, "La gestión del suministro de medicamentos", 2ª edición, Organización Panamericana de la Salud, Boston, 2002, pp. 543-544.
11. M.A. O'Brien, S. Rogers, G. Jamtvedt *et al.*, Educational outreach visits: Effects on professional practice and health care outcomes, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, art. CD000409, DOI: 10.1002/14651858.CD000409.pub2 (2007).
12. J.M. Grimshaw, L. Shirran, R. Thomas *et al.*, Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions, *Med. Care*, **39**, 2 (2001).
13. Bandolier, "Evidence based thinking about Health care", Better prescribing of NSAIDs, URL: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/band78/b78-4.html>, consultado en enero de 2009.

14. S. Baybrook, R. Walker, Influencing NSAID prescribing in primary care using different feedback strategies, *Pharm. World Sci.*, **22**, 39 (2000).
15. T.J. Brown, L. Hooper, R.A. Elliott *et al.*, A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: A systematic review with economic modeling, *Health Technol. Asses.*, **38**, 1 (2006).
16. R. Chou, L.H. Huffman, Medications for acute and chronic low back pain: A review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline, *Ann. Intern. Med.*, **147**, 505 (2007).
17. World Health Organization, "Introduction to drug utilization research", Oslo, 2003, p. 42.
18. R.W. Fitzpatrick, C.M.C. Edwards, Evaluation of a tool to benchmark hospital antibiotic prescribing in the United Kingdom, *Pharm. World Sci.*, **30**, 73 (2008).
19. F.W. May, D.S. Rowett, A.L. Gilbert, J.I. McNeece, E. Hurley, Outcomes of an educational-outreach service for community medical practitioners: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Med. J. Austr.*, **170**, 471 (1999).
20. M. Watson, D. Gunnell, T. Peters, S. Brookes, D. Sharp, Guidelines and educational outreach visits from community pharmacists to improve prescribing in general practice: A randomised controlled trial, *J. Health Serv. Res. Policy*, **6**, 207 (2001).
21. E. Rahme, D. Choquette, M. Beaulieu, L. Bessette, L. Joseph, Y. Toubouti, J. LeLorier, Impact of a general practitioner educational intervention on osteoarthritis treatment in an elderly population, *Am. J. Med.*, **118**, 1262 (2005).