

**Evaluación de intervención de alertas para riesgo cardiovascular
por diclofenaco en afiliados al régimen contributivo 2014 -2015**

Sandra Torres - Rodríguez

**Trabajo de grado para optar al título de
Especialista en Epidemiología**

Universidad del Rosario

Universidad CES

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Epidemiología**

Bogotá, D.C., septiembre de 2015

Evaluación de intervención de alertas para riesgo cardiovascular por diclofenaco en afiliados al régimen contributivo 2014 -2015

Sandra Torres - Rodríguez

Tutor

Ángela Fernanda Espinosa, Magíster Epidemiología

Asesor

Álvaro Vallejos-Narváez, Magister Farmacología

**Trabajo de grado para optar el título de
Especialista en Epidemiología**

Universidad del Rosario

Universidad CES

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Epidemiología

Bogotá, D.C., septiembre de 2015

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la Justicia”.

Contenido

Agradecimientos	10
Resumen	11
Abstract.....	12
INTRODUCCIÓN.....	14
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	15
Justificación	17
Pregunta de investigación	19
MARCO TEÓRICO	20
Riesgo cardiovascular asociado a diclofenaco	20
Farmacovigilancia-Generalidades	23
Gestión de un PBM (Pharmacy Benefit Management) en control del riesgo por el uso de medicamentos.	26
Alertas clínicas como una herramienta para el control del riesgo	26
Detección de otros riesgos asociados al uso al diclofenaco por alertas clínicas.....	30

Evaluación de alertas clínicas en la prescripción electrónica	31
OBJETIVOS	33
Objetivo general.....	33
Objetivos específicos	33
METODOLOGÍA	34
Enfoque metodológico.....	34
Población	36
Diseño Muestral.....	36
Descripción de variables.....	37
Técnicas de recolección de la información.....	38
Fuentes de Información	38
Instrumentos de recolección de información.....	39
Procesos de obtención de información	39
Control de errores y sesgos.....	39
Técnicas de procesamiento y análisis de los datos	40

Plan de análisis	41
CONSIDERACIONES ÉTICAS	43
RESULTADOS	44
Características demográficas población prescrita con diclofenaco.	45
Características de la prescripción	47
Descripción alertas clínicas	48
Comparación alertas de acuerdo a periodo de implementación (Antes- después).....	49
DISCUSIÓN	56
CONCLUSIONES	63
REFERENCIAS	65

CONTENIDO DE TABLAS

Tabla 1 Criterios de inclusión y exclusión	36
Tabla 2 Cuadro descripción de variables.....	38
Tabla 3 No pacientes con prescripción de diclofenaco	45
Tabla 4 Tasa de prescripción diclofenaco por cada 100 pacientes a los que se les prescribe un medicamento.....	46
Tabla 5 Número de pacientes con alertas clínicas	48
Tabla 6 Pacientes con alertas y diagnósticos de riesgo cardiovascular	49
Tabla 7 valores estadísticos comparación diferencias promedio.....	52
Tabla 8 valores estadísticos comparación diferencias media, prueba de Wilcoxon-Mann-Withney	54

CONTENIDO DE FIGURAS

Figura 1 Trabajo de campo	34
Figura 2 Diagrama de Variables	37
Figura 3 Diagrama de flujo detalle depuración información de la base de datos de transacciones.	44
Figura 4 Tendencia número de pacientes con uso de diclofenaco.....	46
Figura 5 Tendencia prescripción diclofenaco.....	47
Figura 6 Distribución tipo de presentación comercial de diclofenaco por regional.....	48
Figura 7 Tendencia pacientes alerta clínicas y con riesgo cardiovascular (antes-después).....	50
Figura 8 Tendencia pacientes alerta fármaco – enfermedad y diagnósticos de alto riesgo cardiovascular (antes-después).....	50
Figura 9 Tendencia pacientes alerta fármaco – enfermedad y diagnósticos de muy alto riesgo cardiovascular (antes-después).....	51
Figura 10 Tendencia pacientes alerta fármaco – edad con riesgo cardiovascular (antes-después).....	51

Figura 11 Tendencia alerta fármaco – edad restrictiva y no restrictiva (antes-después)..... 52

Figura 12 Prueba t diferencia de medias alerta restrictiva fármaco – enfermedad para diagnóstico de muy alto riesgo** 53

Figura 13 Prueba t diferencia de medias alerta restrictiva fármaco –edad**.
..... 54

Agradecimientos

A Hernán Camilo Yate, estadístico de MC21 Colombia, por su colaboración y apoyo en el análisis estadístico de la información.

A las directivas de MC 21 Colombia y en especial al personal de la vicepresidencia de servicios clínicos por el apoyo y acceso a la información que permitió culminar con esta investigación.

A los docentes de la especialización de la Universidad del Rosario y CES por los aportes en mi formación, que permitieron la finalización de esta investigación.

Resumen

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en el 2013 contraindicó el uso de diclofenaco, basado en los resultados de los estudios que lo relacionan con generación de riesgo cardiovascular similar al de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

El objetivo fue evaluar la intervención de las alertas en la prescripción de diclofenaco. Estudio observacional, comparativo, post intervención, de un antes después, en una población promedio mensual de 2.411.003 afiliados, en un período de un año, en pacientes con prescripción de diclofenaco registrada en la plataforma tecnológica del Administrador de Beneficios de Medicamentos PBM (Pharmacy Benefit Management por sus siglas en inglés).

Se evaluó la intervención de las alertas restrictivas antes y después de su implementación en los pacientes prescritos con diclofenaco y que tenían asociado un diagnóstico de riesgo cardiovascular según CIE 10 o eran mayores de 65 años.

Un total de 315.135 transacciones con prescripción de diclofenaco, en 49.355 pacientes promedio mes. El 94,8% (298.674) de las transacciones fueron prescritas por médicos generales, el 13,7% (43.241) de las transacciones tenían una alerta clínica. Un promedio mensual de 804 (3.2%) pacientes tenían asociado un diagnóstico de riesgo cardiovascular. Posterior a la intervención se redujo el

riesgo en el 100% de los pacientes mayores de 65 años y un 32% en los pacientes con un diagnóstico de riesgo cardiovascular.

Las alertas restrictivas permitieron reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con patologías asociadas a riesgo cardiovascular. Este tipo de intervención apoya las actividades de farmacovigilancia.

Palabras clave: antiinflamatorios, AINES, diclofenaco, cardiovascular, farmacovigilancia.

Abstract

The European Medicines Agency (EMA) contraindicated the use of diclofenac in 2013 based on the results of the last studies, due to they relate this use with a cardiovascular risk, which is similar to the risk with selective inhibitors of cyclooxygenase 2 (COX – 2).

The aim was to evaluate an intervention with alerts in the diclofenac prescription. Observational study, comparative, post intervention, before and after, in a monthly averaged population of 2.411.003 affiliates, in a period of a year, in patients with records of diclofenac prescription in the technological platform of the PBM (Pharmacy Benefit Management).

The intervention of restrictive alerts was evaluated before and after that they were implemented in patients with diclofenac prescription and diagnoses of cardiovascular risk according to ICD-10 or over 65 years.

315.135 transactions with diclofenac prescription were found, in 49.355 patients' average per month. The 94,8 % (298.674) of the transactions were prescribed by general physicians and the 13,7 % (43.241) of the transactions had a clinic alert. A monthly average of 804 (3,2 %) patients had a cardiovascular diagnosis. After the intervention, the risk decreased in 100% of patients over 65 and 32 % in patients with a cardiovascular diagnosis.

The restrictive alerts allowed to reduce the risk of cardiovascular events in patients with diseases associated with cardiovascular risk. This kind of intervention supports pharmacovigilance activities.

Key words: NSAID, diclofenac, Cardiovascular diseases, pharmacovigilance.

INTRODUCCIÓN

En el 2013 las agencias regulatorias de medicamentos a nivel internacional emitieron una alerta de seguridad para los prescriptores y usuarios sobre el incremento del riesgo cardiovascular de diclofenaco (1, 2). Basado en este riesgo dichas agencias contraindican su uso en pacientes con: enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva estadio II-IV (1, 2). Así mismo, recomiendan con el uso de diclofenaco en solución inyectable en dosis de 75 mg/día no utilizarlo por más de 3 días (2).

Teniendo en cuenta estas recomendaciones y el riesgo cardiovascular, se definió conocer los pacientes con uso de diclofenaco y diagnósticos asociados a las patologías donde se contraindica su uso; a partir de estos resultados se determinó restringir el uso de diclofenaco en estos afiliados, mediante la generación de una alerta restrictiva para su prescripción; así mismo, se definió socializar la información con el personal asistencial que prescribe el medicamento.

Basado en la implementación de las alertas se pretendió evaluar el impacto de dicha intervención para el control del riesgo cardiovascular en estos pacientes, mediante la evolución de la prescripción del medicamento, el número de alertas restrictivas que se generaron y evitaron la prescripción de diclofenaco en estos

pacientes, de tal forma que permitió establecer si las actividades de intervención lograron hacer gestión del riesgo de seguridad.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Bajo la problemática de seguridad de riesgo cardiovascular frente al uso de diclofenaco y en especial en los pacientes con patologías de riesgo cardiovascular se evaluó el comportamiento de su prescripción frente a la parametrización de alertas restrictivas que permitieron reducir su riesgo cardiovascular y ver el impacto de la intervención.

Planteamiento del problema

Los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) son uno de los grupos terapéuticos más empleados en el manejo del dolor (3) a nivel ambulatorio y hospitalario. Su alta prescripción, en especial de los AINEs no selectivos de la ciclo-oxigenasa 2 (COX2), como diclofenaco, que ha presentado mayor riesgo a nivel cardiovascular. Por tanto, algunas de las agencias regulatorias de medicamentos a nivel internacional como European Medicines Agency (EMA) (1), Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (2) y más recientemente la Food and Drug Administration (FDA) (4) emitieron una alerta para el personal sanitario que contraindica su uso en pacientes con patologías de alto riesgo cardiovascular (1,2,4).

La revisión de la literatura concluye que existe una asociación de riesgos vasculares a dosis altas de diclofenaco y posiblemente ibuprofeno, y son

comparables a las manifestadas por los COX-2, mientras que dosis elevadas de naproxeno se asocia con menos riesgo vascular que otros AINEs (5).

Para la Empresa Promotora de Salud (EPS) a estudio, se observó una tasa de uso de diclofenaco entre octubre a diciembre de 2014 de 78 por cada 1.000 prescripciones. Sobre esta tasa de prescripción el 3% (870 prescripciones en promedio mes) tenían asociado un diagnóstico de riesgo cardiovascular y de estos pacientes 211 (24,2 %) tenían asociado dos diagnósticos de alto riesgo cardiovascular.

De los pacientes prescritos con diclofenaco 1.266 (4,5 %) eran mayores de 65 años, de estos 455 (15%) pacientes tenían asociado un diagnóstico de riesgo cardiovascular. Basado en estos resultados se definió con la EPS parametrizar una alerta restrictiva para la prescripción de diclofenaco en estos pacientes y se evaluó el impacto de dicha medida en la reducción de riesgo cardiovascular.

Justificación

A causa del retiro en el mercado de algunos de los AINEs selectivos de la COX2 por su riesgo cardiovascular, diferentes ensayos clínicos han evaluado este riesgo en los AINEs no selectivos de la COX2, observando este mismo evento a nivel cardiovascular y cerebrovascular en especial para diclofenaco (4,6).

Dentro de la EPS, los AINEs y principalmente el diclofenaco es uno de los medicamentos de mayor frecuencia de prescripción, tanto en su forma farmacéutica en solución inyectable, como en tabletas. En promedio mes, 25.000 pacientes se les ordenó diclofenaco, es decir al 7% de la población que se les prescribe un medicamento, se le ordenó diclofenaco y de estos el 4% son mayores de 65 años, siendo estos pacientes de edad avanzada los de mayor riesgo de eventos adversos ya establecidos a nivel gastrointestinal y cardiovascular, motivo que justificó la realización de este estudio.

Basado en la contraindicación de riesgo cardiovascular, los consumos del medicamento para la EPS y el porcentaje de pacientes en riesgo, se planteó por parte del Comité Farmacia y Terapéutica: contraindicar el uso de diclofenaco en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad arterial periférica,

enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardiaca congestiva en estadios II al IV, mediante la generación de una alerta restrictiva¹ para esta población.

Intervenir a los pacientes con uso de diclofenaco y con diagnóstico de riesgo cardiovascular registrado, priorizando aquellos con patología relacionada con alto riesgo y muy alto riesgo cardiovascular y mayores de 65 años.

Basado en la implementación de las alertas restrictivas se evaluó el impacto de estas a fin de conocer si las mismas beneficiaron a la población con riesgo frente a la prescripción de diclofenaco.

¹ Entendiendo como alerta restrictiva la generación de información al prescriptor sobre riesgo de un medicamento y no permite la prescripción del mismo.

Pregunta de investigación

¿Cómo es el comportamiento de prescripción de diclofenaco en pacientes con diagnóstico asociado a riesgo cardiovascular posterior a la implementación de las alertas restrictiva de seguridad en una EPS?

MARCO TEÓRICO

Riesgo cardiovascular asociado a diclofenaco

Los AINEs son los medicamentos más prescritos en el mundo por su gran utilidad en el manejo del dolor e inflamación. El efecto de este grupo de medicamentos se logra mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) de forma selectiva o no (COX -1 y COX-2). Los AINEs no selectivos son los más antiguos y de uso convencional (7), pero a raíz de sus efectos adversos a nivel gastrointestinal se diseñaron los AINEs selectivos de la COX-2.

Los inhibidores de la COX-2 al ser selectivos reducen los eventos adversos a nivel gastrointestinal, pero con el tiempo se ha cuestionado su seguridad cardiovascular, en especial por la relación con la selectividad de la COX-2 (3, 8). Las posibles causas de este evento cardiovascular se deben a la reducción a nivel endotelial en la producción de prostaciclina y la no alteración en la producción de tromboxano A₂ (TXA₂), generando un desequilibrio entre los prostanoideos protrombótico / antitrombótico hemostáticos en la superficie endotelial lo que aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares (8).

También se propone como causa de los eventos cardiovasculares el aumento en la retención de sodio y agua, producción de edema, así como exacerba la insuficiencia cardíaca e hipertensión; llevando a presentar infarto agudo de

miocardio y adelgazamiento de la pared ventricular izquierda en la zona del infarto (8).

En el 2004 MERCK anunció el retiro voluntario del mercado a nivel internacional de rofecoxib (Vioxx®), un AINEs selectivo de la COXs-2 (9,10), por aumento en el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, observado en el ensayo clínico VIGOR(9). A partir de este retiro, la FDA en diciembre de 2004 determina adicionar en las etiquetas de valdecoxib (Bextra®) la advertencia que contraindicó su uso en pacientes sometidos a cirugía arterial coronaria (11).

A la vez, el Instituto Nacional de Salud (NIH) suspende el uso de celecoxib (Celebrex®) en prevención de adenoma teniendo en cuenta el aumento de los eventos cardiovasculares (12), este último no se retira del mercado por parte de la FDA, pero se advierte a los prescriptores de buscar otras alternativas o dosis menores del medicamento.

Los AINEs no selectivos de la COX-2 o tradicionales, han demostrado mediante diferentes revisiones efectos adversos a nivel cardiovascular similar al de los COXs-2, al parecer por inhibir tanto la COXs-1 como COX-2(8). Se han planteado diferentes estudios que evalúan esta hipótesis frente a la selectividad de inhibición de las Ciclooxygenasas (COX). Diclofenaco parece inhibir las dos vías de la COX; estudios como MEDAL (13) donde se evaluó diclofenaco frente a etoricoxib (COX-2) observó que diclofenaco tendrían perfiles similares a etoricoxib frente al riesgo de eventos cardiovasculares y eventos trombóticos (13).

Un meta-análisis publicado en el 2006 (14) comparó 138 estudios con AINEs tradicionales frente a los COX-2, demostrando que la incidencia de eventos adversos cardiovasculares fueron similares para los dos grupos. Los eventos cardiovasculares entre los AINEs tradicionales fueron superiores para diclofenaco con un riesgo relativo (RR) de 1,63 intervalo de confianza (IC) del 95% (1,12-2,37) (14). Se concluyó que los COX-2 presentan un aumento moderado de riesgo cardiovascular y evento cerebrovascular similar al presentado por los AINEs tradicionales como ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco a dosis altas, pero menor para naproxeno (14).

Una revisión sistemática de McGettigan y col. (15) evaluó el riesgo de eventos cardiovasculares en 233 estudios, generando serias dudas sobre la seguridad cardiovascular del diclofenaco (RR 1,4 IC (1,19-1,65)). Estos mismos autores en el 2011 (16), evaluaron el riesgo cardiovascular de los AINEs más comunes (naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco entre otros), concluyendo que diclofenaco a las dosis existentes en el mercado, incrementan el riesgo RR 1,22 (1,12-1,33).

En el 2008 Haag y col. (17) evaluó los eventos cerebrovasculares en una población de 7.636 individuos, la mayoría mujeres (61%), determinando que los AINEs tanto los no selectivos como los selectivos (COX-2) presentan mayor riesgo de eventos cerebrovasculares (17).

En el 2011 Trelle y col. (5) también confirmaron que los AINEs se asocian con mayor riesgo cardiovascular, y naproxeno parece ser el AINEs más seguro.

En el 2013 Baigen C. (6) determinan que los riesgos cardiovasculares de los AINEs en especial para diclofenaco e ibuprofeno a dosis alta son comparables con los riesgos de los COX-2, y al parecer naproxeno se asocia con un menor riesgo.

Las diferentes publicaciones llevan a concluir el riesgo cardiovascular y en algunos cerebrovascular para diclofenaco similar a la de los COX-2, al parecer por la no selectividad e intervenir en las dos vías de la COX-1 y COX-2(8).

Teniendo en cuenta algunas de estas publicaciones, la Asociación Americana de Cardiología (AHA) en el 2007 (8) publica una actualización enfocada a conocer los riesgos con el uso de los AINEs, la evidencia sobre el aumento del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca e hipertensión por el uso de AINEs (8). Sugieren algunas recomendaciones similares a las planteadas por las agencias regulatorias de medicamentos que en los últimos años contraindicaron su uso en población con factores de riesgos cardiovasculares asociados (1,2,4). Esta información hace necesario trabajar en los programas de farmacovigilancia y la implementación de planes de gestión de riesgo.

Farmacovigilancia-Generalidades

Los medicamentos son una de las herramientas terapéuticas más utilizada para: eliminar, reducir, prevenir y combatir las diferentes condiciones clínicas o enfermedades (18); sin embargo, su utilización lleva a la morbi-mortalidad de los medicamentos, problemas que han generan riesgos por eventos adversos (19).

Por otra parte, los medicamentos para ser aprobados para uso en poblaciones deben garantizar su eficacia y seguridad a corto plazo bajo los estudios de pre-comercialización, en poblaciones muy específicas (19, 20). Dentro de la práctica clínica habitual, el uso de medicamentos en poblaciones más amplias y por periodos de tiempo prolongado ha desarrollado problemas de seguridad (19, 21), por lo que se requiere estudios post comercialización.

La farmacovigilancia nace a raíz de informes relevantes como la epidemia de focomelia en los recién nacidos causada por la talidomida en Europa en 1960 (19, 21), varios países comenzaron a “vigilar” los medicamentos. En 1968 la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el marco del programa internacional para la monitorización de medicamentos, propuso la implementación de un centro de farmacovigilancia internacional, que actualmente está localizado en Uppsala, Suecia (19, 21).

La OMS define farmacovigilancia como “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos”(2) (Organización Panamericana de Salud 2011, pag3).

² Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Washington, D. C.: OPS, © 2011. (Red PARF Documento Técnico No. 5). Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>.

Cada vez existe más evidencia de los riesgos de seguridad de los medicamentos, se han identificado diferentes problemas descritos en estudios desde 1971 (19), algunos determinaron 140.000 muertes y más de 1 millón de hospitalizaciones en Estados Unidos a causa de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) (18), datos que con los años, han permitido determinar los altos costos en salud que esto representan.

Publicaciones como la de Baena I. (22), que determino que uno de cada tres pacientes que llegan a los servicios de urgencias lo hacen por un problema relaciona con los medicamentos y de estos el 73% pueden ser evitables; así mismo, el grupo terapéutico de mayor frecuencia de eventos es el M (muscular y esquelético)(22).

Otro estudio publicado por Martín M. T. y col. (23), estimó que el 11,9% de los ingresos hospitalarios se debe a problemas relacionados con medicamentos y de estos el 50,2% se debe a RAM. Dentro de los principales fármacos implicados en los ingresos hospitalarios corresponden a AINEs (43,2%). Vilà A. (24), determinó que la incidencia de reacciones adversas a medicamentos es del 9% y fueron de gravedad moderada y parcialmente pudieron ser evitadas.

Por tanto, se requiere trabajar en el fortalecimiento de los programas de farmacovigilancia activa, que permitan identificar el perfil de seguridad de los medicamentos en las poblaciones en las que realmente se utilizan los medicamentos y basado en esta información generar planes de gestión de riesgo.

Gestión de un PBM (Pharmacy Benefit Management) en control del riesgo por el uso de medicamentos.

Los PBM (Pharmacy Benefit Management, por sus siglas en inglés) son compañías encaminadas a desarrollar, diseñar, implementar y administrar programas de beneficios de medicamentos, cuya finalidad es mejorar la farmacoterapia del paciente a nivel ambulatorio, mediante estrategias de seguridad y costo-efectividad (25). Son compañías dedicadas a administrar y gestionar beneficios de medicamentos, se encargan de desarrollar servicios, estrategias, procesos y programas que permitan optimizar el uso de medicamentos ambulatorios, con el objetivo de generar mayor seguridad, efectividad y costo-efectividad de las terapias farmacológicas, promoviendo así una mayor calidad en la atención de los pacientes (25, 26).

Algunos de los beneficios que los PBM brindan a los sistemas de salud se enfocan al uso adecuado y racional de los medicamentos a nivel ambulatorio, con actividades de enfoque de seguridad al paciente y la efectividad al tratamiento farmacológico. Para lograr estos objetivos se requiere contar con servicios como: las alertas clínicas, vademécum con enfoque clínico, programas clínicos, análisis de uso de medicamentos, Comité de Farmacia y Terapéutica, educación a médicos e investigación fármaco-epidemiológica (25, 26).

Alertas clínicas como una herramienta para el control del riesgo

Las alertas clínicas es una herramienta que apoya al prescriptor brindando información del tratamiento farmacológico y dan información en línea a los

prescriptores y dispensadores para apoyar la prescripción y utilización de medicamentos, al advertir sobre los riesgos que los medicamentos pueden generar con su uso (27).

De acuerdo a la relevancia en el riesgo, las alertas clínicas se pueden clasificar en:

Alerta informativa: aquella alerta que se muestra en la pantalla del computador del prescriptor dando información de riesgo de uso de un medicamento sin exigir una modificación en su fórmula, busca educar e informar al prescriptor sobre el riesgo que se presenta con el uso del medicamento (27).

Alerta restrictiva: aquella alerta que se muestra al prescriptor y le exige una modificación en su formulación por el impacto en el riesgo que puede tener el paciente con el uso del medicamento, por tanto no le permite la prescripción del medicamento (27).

Alerta visible para el médico: aquellas de relevancia clínica que apoyan efectivamente al prescriptor al momento de realizar una prescripción de medicamentos (27).

Existen diferentes alertas en línea que se pueden parametrizar en el sistema de información, dentro de las que se encuentran: Interacciones farmacológicas, dosis máxima, terapia duplicada, fármaco - enfermedad, fármaco - edad y fármaco – embarazo (27).

Interacciones farmacológicas: alerta que evidencia el efecto de un fármaco por la acción de otro cuando se administran conjuntamente, lo cual puede ser benéfico o perjudicial para el paciente. Esta acción puede ser por aumento del efecto generando un beneficio o un riesgo de reacciones adversas; o disminución del efecto de uno o de ambos medicamentos, ocasionando un fallo terapéutico (27). Las interacciones farmacológicas pueden presentarse en la farmacocinética del medicamento (absorción, distribución, metabolismo o eliminación del fármaco), o en la farmacodinamia. Aparecerán en la pantalla del prescriptor solamente las interacciones farmacológicas de alta significancia clínica, que se marcarán como "Riesgo Moderado" éstas para medicamentos de margen terapéutico estrecho, "Alto Riesgo" o "Contraindicada" (27).

Interacción farmacológica contraindicada: alteración del efecto de un medicamento por otro, que ocasiona un riesgo muy grave de reacción adversa o de fallo terapéutico, y en algunos casos puede comprometer la vida del paciente; por lo cual se aconseja no utilizar estos dos medicamentos concomitantemente (27).

Interacción farmacológica de alto riesgo: alteración del efecto de un medicamento a otro, que ocasiona un riesgo de reacción adversa o de fallo terapéutico importante para el paciente; por lo cual el prescriptor debe evaluar muy detenidamente el beneficio/riesgo; y de acuerdo a eso definir si utiliza o no los dos medicamentos concomitantemente (27).

Interacción farmacológica de riesgo moderado: alteración del efecto de un medicamento a otro, que ocasiona un riesgo de reacción adversa o de fallo terapéutico moderado para el paciente; por lo cual el prescriptor debe evaluar

el beneficio/riesgo y de acuerdo a eso definir si utiliza o no los dos medicamentos concomitantemente (27).

Terapia duplicada: se presenta cuando se realiza la prescripción de medicamentos que pertenecen al mismo grupo farmacológico, por lo cual los efectos farmacológicos de los medicamentos en cuestión pueden resultar similares y muy probablemente ocasionar algunos riesgos de efectos adversos en el paciente (27).

Dosis máxima: hace referencia a la dosis máxima diaria de un medicamento que un paciente puede recibir, para que a partir de esta no se produzcan efectos tóxicos. Puede suceder en escasas situaciones clínicas que sea necesario considerar la utilización de una dosis por encima del máximo permitido, pero en estos casos se recomienda un monitoreo muy cercano del paciente, ya que se aumenta de manera significativa la probabilidad de generar problemas de inseguridad con el uso del fármaco (27).

Interacción fármaco - edad: el uso de medicamentos en los menores de edad y la población adulta mayor es de mucho cuidado y supone riesgos importantes, ya que ocurren cambios fisiológicos, causado por la variabilidad en la respuesta a un tratamiento, cambios en la farmacocinética, la farmacodinamia y riesgo de toxicidad. La alerta presentada es un apoyo para la toma de la mejor decisión, en estos pacientes en particular (27).

Interacción fármaco - enfermedad: relaciona algunos diagnósticos de enfermedades con los riesgos que pueden llegar a suceder por el uso de determinados fármacos. Estos riesgos pueden empeorar la condición del paciente (27).

Interacción fármaco - embarazo: muchos de los medicamentos actualmente comercializados pueden llegar a causar efectos teratogénicos cuando la mujer en estado de embarazo los consume. Es por esto que con esta alerta se pretende dar la alerta al médico de no prescribir un medicamento el cual es clasificado como contraindicado, según los criterios de la FDA (27).

Así mismo, para determinar y clasificar parte de las alertas se requiere definir los siguientes términos:

Transacción: registro único contenido en una formula, de esta manera una formula está compuesta por una o más transacciones (28).

Transacción de prescripción: transacciones generadas en la prescripción, por parte del médico tratante (28).

Transacción de transcripción: transacciones generadas en el proceso de transcripción de medicamentos, generalmente está la realiza personal administrativo (28).

Transacción de dispensación: transacciones generadas desde la dispensación del medicamento, es decir el servicio farmacéutico (28).

Sabana transaccional: registro de la totalidad de transacciones del periodo analizado, generadas desde la plataforma tecnológica (28).

Detección de otros riesgos asociados al uso al diclofenaco por alertas clínicas.

Teniendo en cuenta la frecuencia de prescripción, el riesgo a nivel cardiovascular generado por el diclofenaco y ser parte del Plan Obligatorio de Salud (POS) y el porcentaje de prescripción en población mayor de 65 años, fue

necesario parametrizar dos alertas en el sistema. Una de ellas la alerta restrictiva fármaco - edad, para pacientes de edad avanzada y quienes tiene mayor riesgo de desarrollar eventos tanto a nivel gastrointestinal como cardiovascular.

Parametrizar como alerta restrictiva fármaco - enfermedad en pacientes con patología de muy alto riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular)(1,2) y una alerta informativa fármaco - enfermedad para la prescripción de diclofenaco en las siguientes condiciones clínicas: hipertensión arterial, enfermedad arterial periférica, dislipidemia y tabaquismo.

Evaluación de alertas clínicas en la prescripción electrónica

La prescripción de medicamentos permite la generación de tratamientos eficaces y adecuados, sin embargo estos pueden generar algunos eventos adversos, especialmente los relacionados con errores de medicación (29); por tanto, estrategias que permitan mitigar los riesgos. Una de estas estrategias es la creación de alertas clínicas en la prescripción, que permitan la reducción de los mismos (26, 29). A fin de conocer el impacto que presentan las alertas en la prescripción electrónica frente a la reducción de riesgo por eventos adversos o errores en la medicación es necesarios su evaluación, lo que permitirá la toma de decisiones en el manejo adecuado del paciente (29).

Es así como una revisión sistemática demostró el beneficio que presentan las alertas en la prescripción electrónica, en dicha publicación se evaluaron 20 publicaciones que incluyo 27 alertas, observando que 23 de las alertas (85 %)

demonstraron beneficios en el comportamiento de la prescripción y por ende en la reducción de errores (29). Los resultados fueron evaluados mediante los cambios presentados en la prescripción que permitieron reducir los riesgos por medio del análisis antes - después, series temporales o interrupción de tiempo (29).

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la intervención en la reducción de riesgo cardiovascular al implementar una alerta restrictiva con el uso de diclofenaco en pacientes con riesgo cardiovascular en una EPS con cobertura nacional.

Objetivos específicos

- Caracterizar demográficamente los pacientes con prescripción de diclofenaco durante el tiempo del estudio.
- Describir el comportamiento de la prescripción de diclofenaco en la población de estudio tanto en prescripción como en las formulaciones generadas desde la transcripción.
- Clasificar los niveles de riesgo asociados a la prescripción de diclofenaco, mediante los diagnósticos establecidos por las alertas sanitarias.
- Comparar la frecuencia de prescripción antes y después de la generación de alertas restrictivas.
- Comparar los niveles de riesgos asociados a la prescripción antes y después de las alertas restrictivas.
- Describir el resultado de la intervención realizada frente a la reducción del riesgo de uso de diclofenaco por alertas clínicas (fármaco-edad y fármaco enfermedad) en la prescripción.

METODOLOGÍA

Este estudio se enmarca en una investigación de tipo observacional, comparativo de un antes y un después; en pacientes afiliados al régimen contributivo del sistema general de seguridad social, con prescripción de diclofenaco registradas en la base de transacciones electrónicas de prescripción y transcripción de medicamentos de la EPS.

Enfoque metodológico

Figura 1 Trabajo de campo



Obtención Información: del sistema de información de procesamiento y adjudicación de medicamentos ambulatorios de MC21 Colombia, se obtuvo la

información de prescripción y transcripción de diclofenaco en el periodo comprendido entre agosto 2014 a julio de 2015.

Se determinó el comportamiento de prescripción mediante la frecuencia mensual y se obtuvo el análisis de tendencia de prescripción y uso para la EPS.

Se definió conocer los pacientes con ordenamientos de diclofenaco desde la base de datos de registro de prescripción y transcripción de medicamentos y con diagnósticos de riesgo cardiovascular mediante la clasificación de los códigos de diagnóstico CIE10.

Se clasificaron los diagnósticos en: muy alto riesgo (diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular), alto riesgo (hipertensión arterial, dislipidemia y enfermedad arterial periférica) y riesgo moderado (tabaquismo), teniendo en cuenta las recomendaciones de las agencias regulatorias (1,2, 4).

Se definió parametrizar una alerta restrictiva fármaco - enfermedad para los diagnósticos CIE10 asociados a muy alto riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, enfermedad isquémica, enfermedad cerebrovascular). Para los diagnósticos de alto riesgo y riesgo moderado se parametrizó como alerta informativa fármaco - enfermedad. Estas alertas restrictivas se implementaron a partir del 1 de junio de 2015.

Así mismo, se parametrizó como alerta restrictiva fármaco - edad para mayores de 65 años, esta se implementó a partir del 1 de mayo de 2015; de tal

forma que la alerta no permitiera la prescripción de diclofenaco en esta población y si el paciente requiere un AINEs se busque una alternativa más seguros como naproxeno.

Población

Universo: de la base de datos de la información que se generó en la plataforma tecnológica del PBM (Pharmacy Benefit Management) MC21 Colombia, la cual registra la prescripción y transcripción de medicamentos ambulatorios de la EPS, se tomaron las transacciones con diclofenaco de los pacientes afiliados al régimen contributivo de una Empresa Promotora de Salud, durante los meses de agosto 2014 a julio de 2015.

Población Elegible: todos los pacientes afiliados al régimen contributivo de la EPS, a quienes se les prescribió diclofenaco en el período mencionado.

Diseño Muestral

No se realizó cálculo de muestra, debido a que se toma toda la población elegible prescrita con diclofenaco en el período establecido.

Tabla 1 Criterios de inclusión y exclusión

TIPO	DESCRIPCIÓN
Inclusión	Afiliados a la EPS que registren en la base de datos transacciones por prescripción y transcripción de diclofenaco en el periodo evaluado.

	<u>Análisis comparativo</u> : se tendrá en cuenta solo las transacciones que se generan desde la prescripción, que es donde la alerta restrictiva se implementó.
Exclusión	No se consideran criterios de exclusión para el desarrollo del presente estudio, ya que se tomó toda la población de pacientes con prescripción diclofenaco.
Eliminación	Aquellas transacciones que no cuenten con toda la información requerida para el estudio.

Descripción de variables

Figura 2 Diagrama de Variables

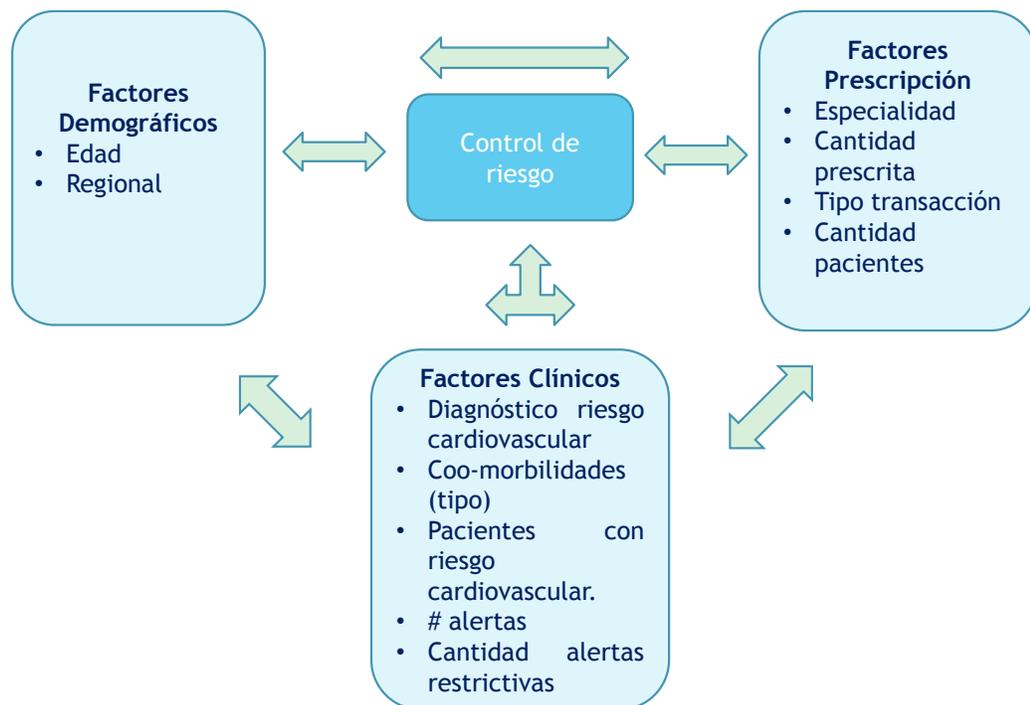


Tabla 2 Cuadro descripción de variables

TIPO	VARIABLE	NOMBRE	DESCRIPCION	ESCALA (NIVEL DE MEDICION)	UNIDAD DE MEDIDA (INDICADOR)	CODIGO	CODIGO EXCEP	OBJETIVO
INDEPENDIENTE	EDAD	AGE	CUANTITATIVA CONTINUA	RAZON	# AÑOS	N.A.		Caracterizar la población que usa diclofenaco
INDEPENDIENTE	REGIONAL DE PRESCRIPCION	REG	CUALITATIVA	NOMINAL		N.A.		Caracterizar la población que usa diclofenaco
INDEPENDIENTE	CANTIDADES PRESCRITAS	CANT	CUANTITATIVA DISCRETA	RAZÓN	# UNIDADES PRESCRITAS	N.A.		Describir comportamiento de prescripción y Evaluar impacto
INDEPENDIENTE	TIPO TRANSACCIONES	TRANS	CATEGORICA	NOMINAL	PRESCRIPCIÓN TRANSCRIPCIÓN	1= PRESCRIPCIÓN 2= TRANSCRIPCIÓN		Describir comportamiento de prescripción y Evaluar impacto
INDEPENDIENTE	CANTIDAD PACIENTES	PCTE	CUANTITATIVA DISCRETA	RAZÓN	# pacientes prescritos	N.A.		Describir comportamiento de prescripción y Evaluar impacto
INDEPENDIENTE	COMORBILIDADES	COM	CATEGORICA	NOMINAL	SI/NO	1=Muy alto riesgo; 2=Alto riesgo; 3: Riesgo moderado	9=Sin Dato	Identificar factores de riesgo CV
INDEPENDIENTE	RIESGO CARDIOVASCULAR	RCV	CATEGORICA	NOMINAL	SI/NO	1=SI; 2=NO	9=Sin Dato	Identificar factores de riesgo CV
INDEPENDIENTE	PACIENTES CON RIESGO CARDIOVASCULAR	PCTE RCV	CUALITATIVA	ORDINAL	# pacientes con RCV	N.A.		Identificar factores de riesgo CV y Evaluar impacto
INDEPENDIENTE	# ALERTAS DETECTADAS	ALET	CUANTITATIVA DISCRETA	RAZÓN	# Alertas	N.A.		Identificar factores de riesgo CV y Evaluar impacto
INDEPENDIENTE	TIPO DE ALERTA	TAL	CUALITATIVA	NOMINAL	RESTICTIVA/INFORMATIVA	1=RESTRICTIVA 2= INFORMATIVA		Evaluar impacto
INDEPENDIENTE	CANTIDAD ALERTAS RESTRICITIVAS	ALET RT	CUANTITATIVA DISCRETA	RAZÓN	# Alertas	N.A.		Evaluar impacto
DEPENDIENTE	CONTROL DE RIESGO DE SEGURIDAD	CONTRIES	V. DESENLACE	NOMINAL	SI/NO			Evaluar en impacto

Técnicas de recolección de la información

Fuentes de Información

La fuente de información fue la base de datos (sabana transaccional) donde se registra la prescripción y transcripción de medicamentos ambulatorios para la EPS.

Instrumentos de recolección de información

Se tomó toda la información de las transacciones de medicamentos, a la cual se le realizó un análisis estadístico, previa validación de la información, por tanto no se requiere de instrumentos de recolección.

Procesos de obtención de información

Se generó la base transaccional de las transcripciones y prescripciones realizadas para diclofenaco en el periodo de evaluación; así mismo, se solicitó la sabana transaccional para cada una de las alertas parametrizadas en el sistema de información con el uso de diclofenaco y generadas en ese periodo.

Control de errores y sesgos

El estudio puede presentar sesgos de información, los cuales se controlaron como se describe a continuación:

- ▶ Sesgo de información:
 - ▶ La información fue generada de manera automática proviene de la prescripción y transcripción de medicamentos en una EPS del régimen contributivo en Colombia.
 - ▶ Por censura de información del prescriptor al no registrar los diagnósticos de riesgo cardiovascular, el cual se controló revisando de forma retrospectiva los diagnósticos previos del paciente.

- ▶ Por tipo de transacciones (prescripción y transcripción), el análisis comparativo se realizó solo con la variable tipo de transacción (prescripción), teniendo en cuenta que en el proceso de transcripción las alertas restrictivas no funcionan, ya que no es posible la intervención porque el personal de transcripción es administrativo y no cuenta con la formación para modificar la prescripción y buscar otra alternativa más segura.
- ▶ Calidad del dato: Los funcionarios de la EPS no conocen el desarrollo del presente estudio para evaluar de las alertas restrictivas, por tanto favorece la calidad de los datos.

Técnicas de procesamiento y análisis de los datos

Análisis de tipo observacional para la evaluación de cada variable independiente, así como el comportamiento de prescripción de diclofenaco en el antes y después. El análisis de comparación por diferencia de medias considerando que el enfoque del estudio está dado netamente en este contexto, utilizó el programa estadístico R (30).

Análisis Univariado: para las variables cualitativas, se utilizaron medidas estadísticas como proporciones.

Para las variables cuantitativas, se calcularon medidas de resumen (promedio aritmético o mediana acorde a la distribución de los datos). Los datos

se presentaron en texto, tablas, cuadros, gráficas, según aplique para resaltar la información que se consideró relevante por el investigador.

Análisis Bivariado: en el análisis para variables categóricas se emplearon tablas de contingencia para determinar la interacción y dependencia entre las variables.

El análisis comparativo entre las variables categóricas versus numéricas se realizó mediante pruebas de comparación de promedio de pacientes, por el periodo de análisis mediante la prueba t con corrección de Bonferroni (27) y la comparación de los valores de los rangos de la media en dos poblaciones, mediante la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney (31).

Plan de análisis

Partiendo de la base de datos, insumo que consiste en la prescripción total de medicamentos para los pacientes afiliados a la EPS, se cargó en el software estadístico R para posterior proceso de validación, depuración y filtro, usando el paquete SQLDF (32) se obtuvo la base resultado que contiene solo la prescripción de diclofenaco de las tres descripciones (tableta de 50 mg, tableta de 100 mg y solución inyectable 75 mg).

Posteriormente, se crearon las variables dicotómicas muy alto riesgos, alto riesgo y riesgo moderado, según la variable categórica que contiene los códigos de diagnóstico CIE 10 diagnóstico para cada registro. Se determinaron las variables tanto dependientes como independientes y se definió el rol de cada una (objetivo,

segmentación, explicativa, entre otras). Las variables de segmentación son aquellas que discriminan cada uno de los análisis dependiendo de las características de la población.

Se aplicó los métodos estadísticos que respondieran a los objetivos como: medidas de tendencia central, frecuencias, medidas de localización, medidas de dispersión, detección de valores atípicos, entre otras; utilizando las funciones básicas de R sobre la base de datos depurada.

Para el análisis comparativo se realizó un análisis de tablas de contingencia con el fin de demostrar dependencia entre las variables de interés, tomando como variable dependiente "control riesgo de seguridad" realizando pruebas de diferencia significativa entre el promedio de pacientes antes y después de la alerta. Se realizó específicamente la prueba t de comparación de promedios, ajustando el coeficiente de error máximo por experimento mediante el factor de corrección de Bonferroni (Miller 1981) (33,34), generado por la diferencia entre el número de observaciones de las dos poblaciones a comparar (alerta restrictiva fármaco-edad y fármaco-enfermedad de muy alto riesgo cardiovascular). Fue necesario la aplicación de esta corrección por contar con más datos para el periodo de análisis del antes (10 meses) que en el escenario del después (dos meses).

Adicionalmente, para confirmar los resultados se realizó una prueba no paramétrica comparación de rangos de Wilcoxon-Mann-Whitney que permite comparar dos muestras aleatorias independientes en cuanto a los valores de su

media o respecto a los ordenamientos de los scores de los rangos en dos poblaciones (31).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según la Resolución 8430 Titulo II – Capitulo 1 – Artículo 11 (35), este estudio se considera como una investigación sin riesgo, pues es un estudio que empleará bases de datos retrospectivas con registros de medicamentos, sin generar riesgos para el paciente y guardando la debida confidencialidad de la información tanto de los pacientes como prescriptores (35).

Por otra parte, el Artículo 15, numeral h) habla de mantener la seguridad de la información; se garantizará la privacidad de los participantes (nombre, identificación, número de historia clínica), mediante codificación interna de cada paciente con números ordinales, solo conocidos por el investigador, responsable de la asignación de los grupos (35).

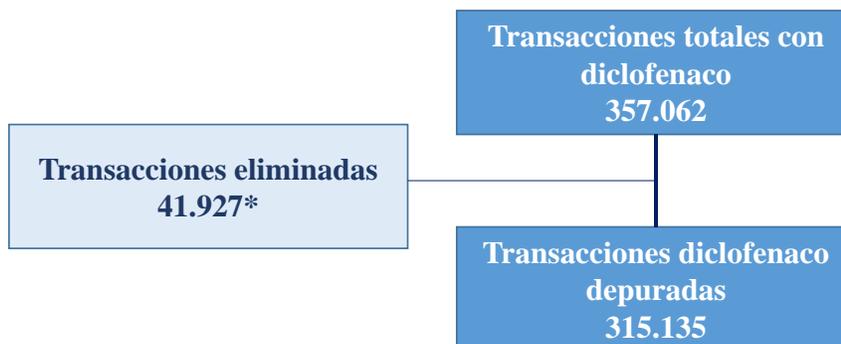
La confidencialidad de la información se garantizará mediante el manejo de los registros según las normas de la Resolución 1995 de 1999 y la Ley General de Archivos 594 de 2000 (36). De acuerdo a normatividad, por ser evaluación sin riesgo no requiere consentimiento informado.

Conflictos de interés: se declara que la autora principal trabaja con MC21 Colombia; sin embargo, no hay conflicto, ya que este tipo de intervenciones es conveniente tanto para los pacientes, la EPS y para MC21 Colombia en sus resultados de gestión de riesgos.

RESULTADOS

De una población promedio mes de 2.504.010 pacientes afiliados a la EPS, de los cuales en promedio mes se realizaron 1.295.017 transacciones y se les prescribió medicamentos a 331.999 pacientes en promedio mes, para un total de transacciones en el periodo analizado de 3.983.993 transacciones.

Figura 3 Diagrama de flujo detalle depuración información de la base de datos de transacciones.



*Las transacciones eliminadas corresponden a transacciones canceladas, modificadas o no autorizadas, se eliminan con el fin de llegar al medicamento dispensado.

Se tomó la base transaccional de prescripción y transcripción de diclofenaco, generando un registro total para el periodo analizado de 315.135 transacciones. El total de pacientes con prescripción de diclofenaco se describe a continuación:

Tabla 3 No pacientes con prescripción de diclofenaco

Periodo	Número Pacientes	No. de Pacientes con RCV	Pacientes con Muy Alto Riesgo	Pacientes con Alto Riesgo	Pacientes con Riesgo Moderado
2014-08	25.546	878	8	868	9
2014-09	27.800	952	20	943	3
2014-10	25.731	823	19	813	5
2014-11	22.906	713	14	701	8
2014-12	25.542	838	22	829	1
2015-01	25.462	845	12	839	1
2015-02	25.210	906	15	892	8
2015-03	25.924	859	15	845	4
2015-04	23.912	839	19	831	2
2015-05	23.469	824	11	815	3
2015-06	20.671	574	2	572	2
2015-07	23.949	599	2	597	1
Promedio	24.677	804	13	795	4

*La sumatoria de pacientes con riesgo moderada puede ser diferente frente a la clasificación, ya que un paciente puede tener dos o más diagnósticos cardiovasculares.

Es decir en promedio el 15,6% de los pacientes con prescripción de medicamentos se les formula diclofenaco. De este porcentaje 804 (3,3%) de pacientes en promedio mes tiene asociado un diagnóstico de riesgo cardiovascular.

Características demográficas población prescrita con diclofenaco.

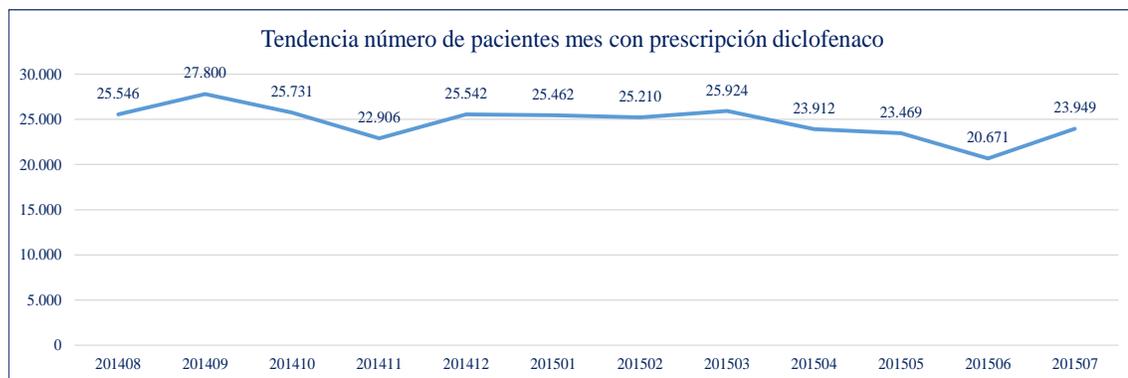
La edad no siguió una distribución normal según el estadístico de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0.010$). El promedio de edad de prescripción de diclofenaco fue 39,1 años con una desviación estándar 14.36 años. Siendo el grupo quinquenal de los 30 a 34 años el más prescrito (33.564).

La tasa de prescripción de diclofenaco de acuerdo a la regional se describe a continuación:

Tabla 4 Tasa de prescripción diclofenaco por cada 100 pacientes a los que se les prescribe un medicamento

Regional Periodo	Nor Occidente	Caribe	Nor Oriente	Sur Occidente	Centro Oriente	Eje Cafetero
2014-08	8,47	5,23	10,16	5,73	7,13	5,71
2014-09	8,61	5,32	10,89	5,56	6,97	5,64
2014-10	8,57	5,05	10,98	5,15	6,91	6,34
2014-11	8,51	5,44	11,70	4,93	6,88	6,13
2014-12	9,60	5,70	12,38	4,83	6,88	6,61
2015-01	8,77	5,38	12,36	5,85	6,68	6,32
2015-02	9,28	4,95	10,59	5,93	7,24	6,10
2015-03	8,08	4,92	10,49	5,43	6,80	5,76
2015-04	7,92	4,79	9,91	5,96	6,95	5,92
2015-05	7,51	4,65	10,31	6,27	7,32	5,59
2015-06	6,80	3,96	9,80	5,28	6,61	5,23
2015-07	7,86	4,14	10,20	5,09	6,78	5,07

Figura 4 Tendencia número de pacientes con uso de diclofenaco



Características de la prescripción

Las prescripciones de diclofenaco en su mayoría fueron realizadas por el médico general 298.674 (94,8%), seguido de odontólogos con un 2,0% (6.377 transacciones). El 68,0% (1.337.473) de las cantidades prescritas de diclofenaco corresponde a tabletas de 50 mg y 569.015 (28,9%) unidades a diclofenaco solución inyectable 75 mg.

Para el total de transacciones con diclofenaco se asociaron 203.235 diagnósticos; donde lumbago no específico 47.730 (9,3%) fue el diagnóstico más asociado a la prescripción de diclofenaco, seguido de dolor en articulación 18.936 (4,0%) e infección viral 15.652 (3,2%).

Figura 5 Tendencia prescripción diclofenaco

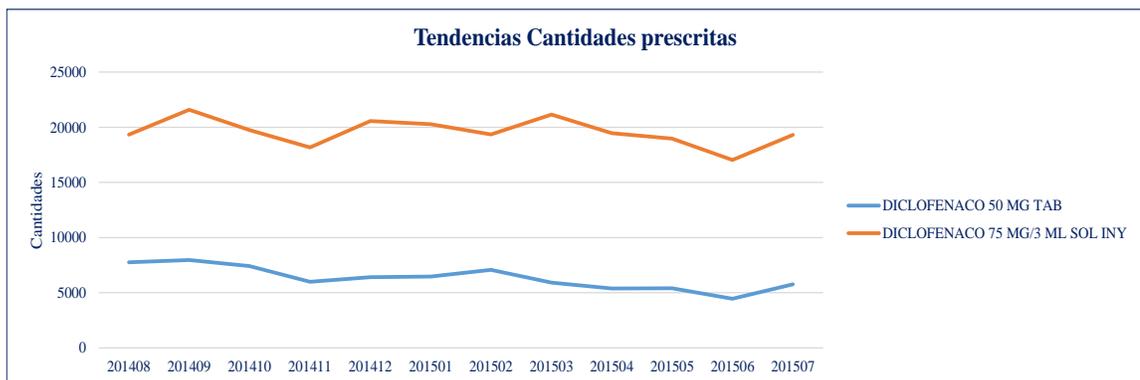
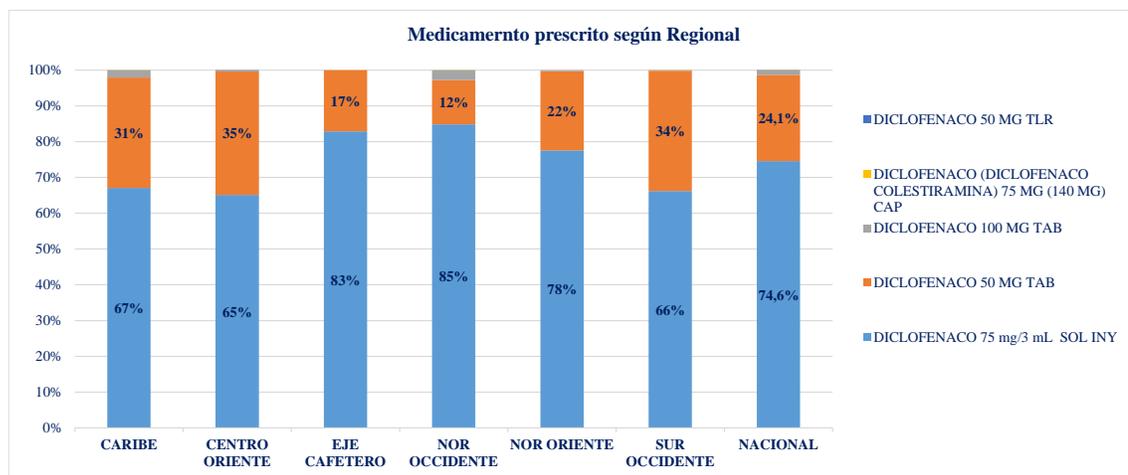


Figura 6 Distribución tipo de presentación comercial de diclofenaco por regional



Descripción alertas clínicas

Del total de transacciones con diclofenaco, se presentaron 137 alertas clínicas por cada 1.000 transacciones de diclofenaco. La distribución de alertas por pacientes se describe a continuación:

Tabla 5 Número de pacientes con alertas clínicas

Tipo Alerta Periodo	Interacción farmacológica	Dosis Máxima	Fármaco edad NR	Fármaco enfermedad NR
2014-08	4.791	348	3.030	2.673
2014-09	7.797	372	3.231	2.871
2014-10	5.927	279	2.448	2.085
2014-11	8.043	309	2.736	2.226
2014-12	9.132	366	3.249	2.664
2015-01	8.958	483	3.474	2.715
2015-02	6.496	320	2.352	2.038
2015-03	8.712	342	3.009	2.727
2015-04	8.196	456	2.916	2.700

Evaluación de intervención de alertas para riesgo cardiovascular por diclofenaco en afiliados al régimen contributivo 2014 - 2015

2015-05	7.779	462	0	3.387
2015-06	6.114	384	0	2.421
2015-07	6.912	300	0	2.562
Promedio	7.404,8	368,4	2.203,8	2.589,1
Porcentaje	58,9%	2,9%	17,5%	20,6%

Comparación alertas de acuerdo a periodo de implementación (Antes-después)

En promedio mes se presentaron 2.589 pacientes con alertas fármaco – enfermedad, de los cuales 535 pacientes (20,7%) tenían asociado un diagnóstico de riesgo cardiovascular, como se describe a continuación.

Tabla 6 Pacientes con alertas y diagnósticos de riesgo cardiovascular

Periodo	Alerta Fármaco - Enfermedad					
	Total alertas	Sin Riesgo CV	Con Riesgo CV	Alto Riesgo	Muy Alto Riesgo	Riesgo Moderado
2014-08	2.673	2.165	508	502	5	1
2014-09	2.871	2.296	575	561	14	0
2014-10	2.085	1.672	413	404	8	0
2014-11	2.226	1.792	434	425	8	1
2014-12	2.664	2.115	549	536	13	0
2015-01	2.715	2.172	543	536	7	0
2015-02	2.038	1.640	398	392	6	0
2015-03	2.727	2.199	528	523	5	0
2015-04	2.700	2.181	519	508	11	0
2015-05	3.387	2.564	823	815	5	3
2015-06	2.421	1.861	560	557	1	2
2015-07	2.562	1.996	566	565	0	1

Figura 7 Tendencia pacientes alerta clínicas y con riesgo cardiovascular (antes-después)

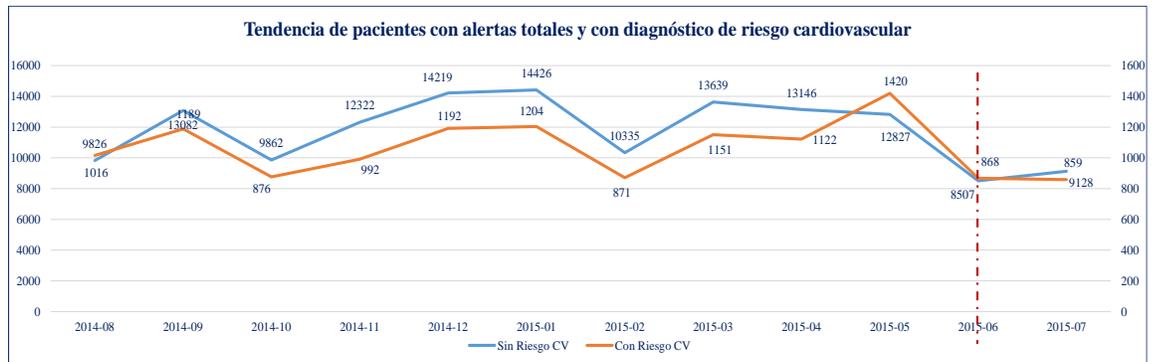
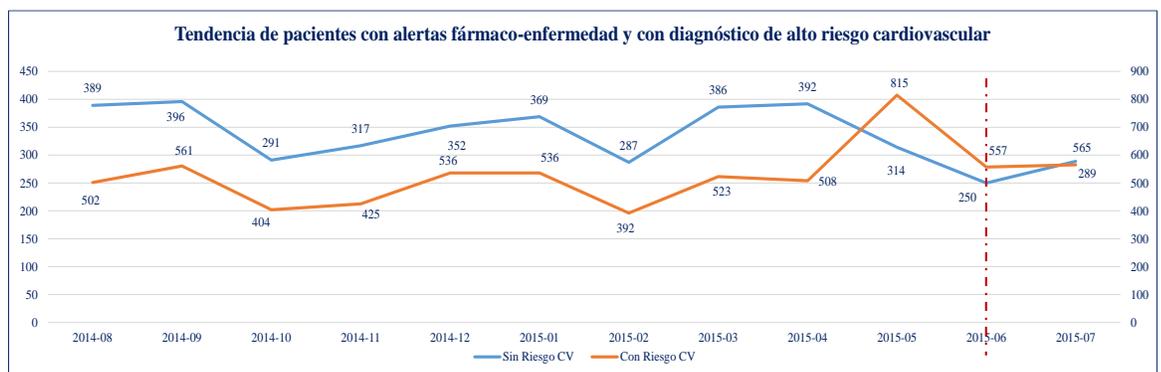


Figura 8 Tendencia pacientes alerta fármaco – enfermedad y diagnósticos de alto riesgo cardiovascular (antes-después).



Se presentó una reducción en el porcentaje de la alerta informativa en los pacientes con diagnóstico de riesgo cardiovascular alto del 32,3%, en el periodo comprendido entre junio a mayo, y del 31,4% en el periodo julio-mayo.

Figura 9 Tendencia pacientes alerta fármaco – enfermedad y diagnósticos de muy alto riesgo cardiovascular (antes-después)

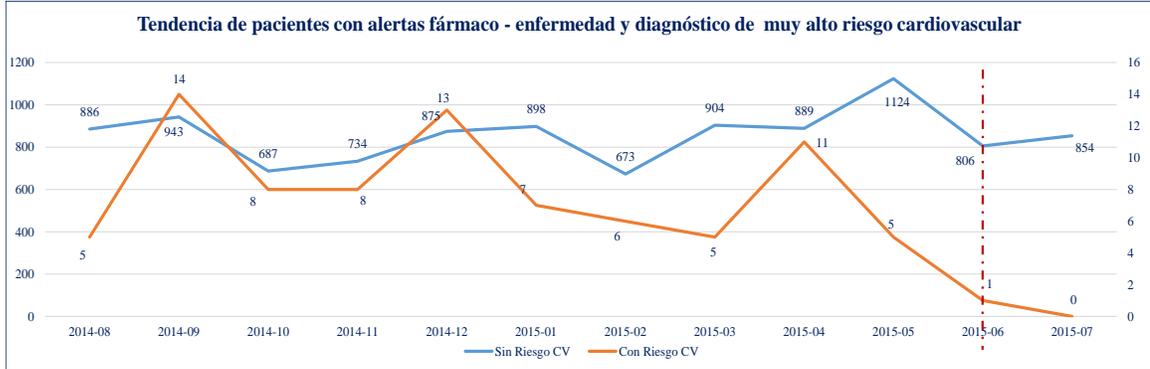


Figura 10 Tendencia pacientes alerta fármaco – edad con riesgo cardiovascular (antes-después)

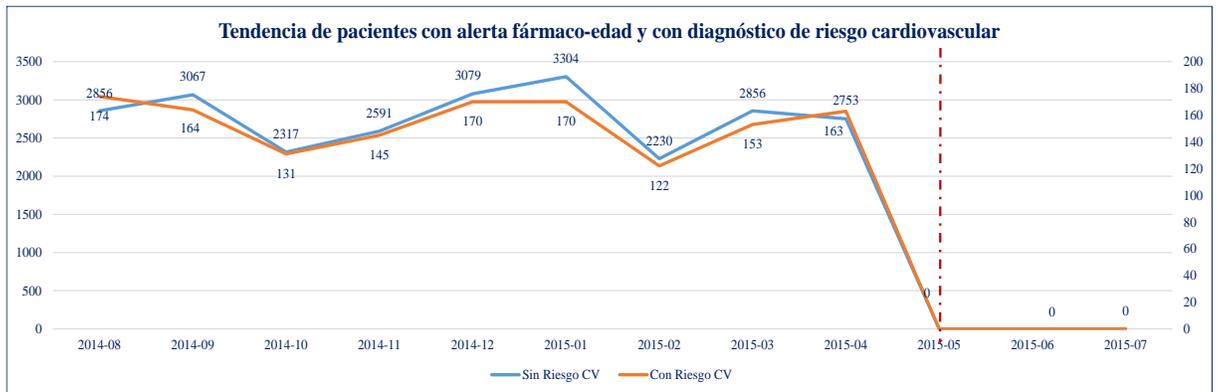
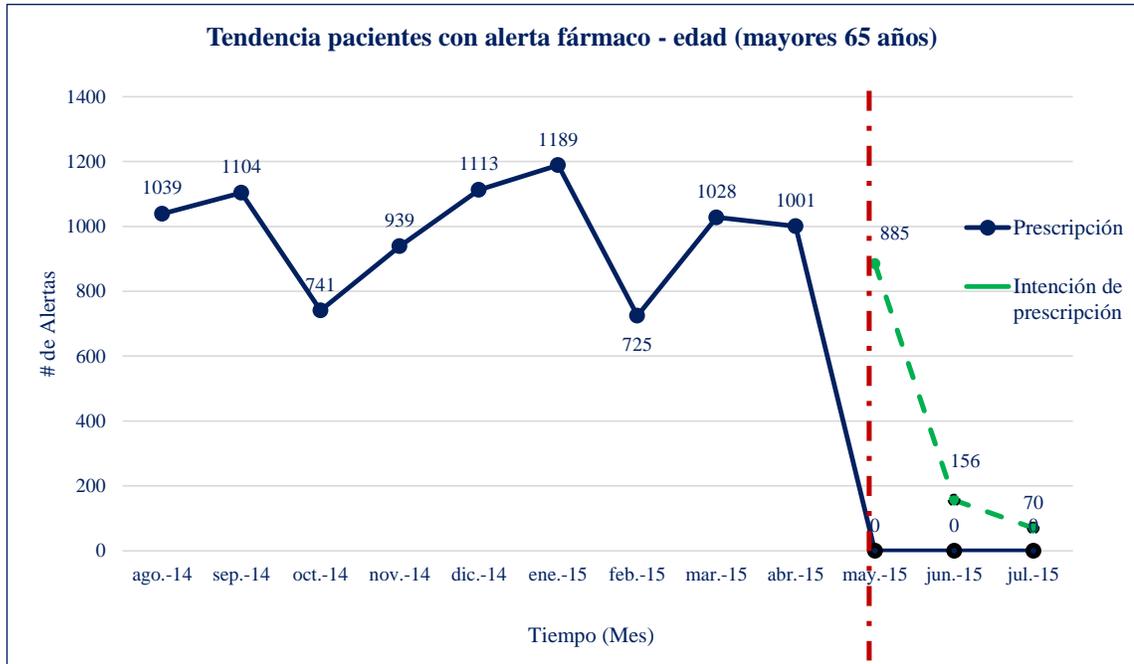


Figura 11 Tendencia alerta fármaco – edad restrictiva y no restrictiva

(antes-después)



La reducción de pacientes con un diagnóstico asociado a muy alto riesgo cardiovascular fue del 81% de reducción de la alerta restrictiva en el periodo comprendido entre de junio y mayo; y del 93,8% con respecto al periodo julio-mayo.

La diferencia promedio entre las dos alertas restrictivas en la comparación de un antes y después es:

Tabla 7 valores estadísticos comparación diferencias promedio

Tipo Intervención	Promedio	IC Lim Inferior	IC Lim Superior
Fármaco Enfermedad antes	9.3	7,07	11,53

Fármaco Enfermedad después	2,00	-0,23	4,23
Fármaco Edad antes	1096,5	1.094,27	1.098,73
Fármaco Edad después	133,5	131,27	135,73

Se realizó la prueba t, con corrección de Bonferroni (33) para comparar el promedio de pacientes con alertas fármaco edad y fármaco enfermedad, encontrando que las diferencias entre las dos poblaciones (antes y después de la alerta restrictiva) son significativas, alerta fármaco - enfermedad en diagnósticos de muy alto riesgo ($p=0.0314$) y para la alerta fármaco - edad con un $p<0.0001$.

Figura 12 Prueba t diferencia de medias alerta restrictiva fármaco – enfermedad para diagnóstico de muy alto riesgo**

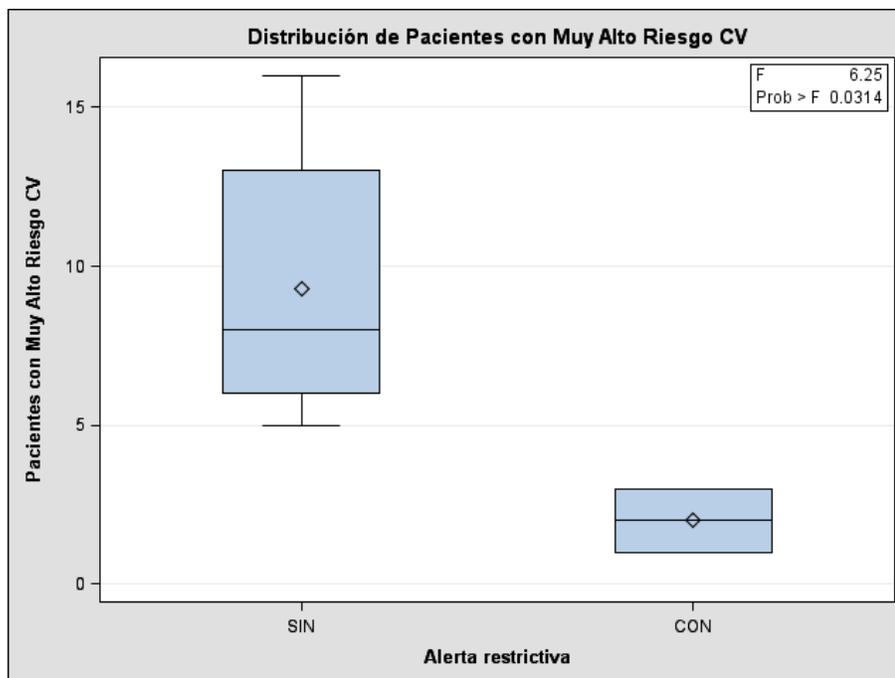
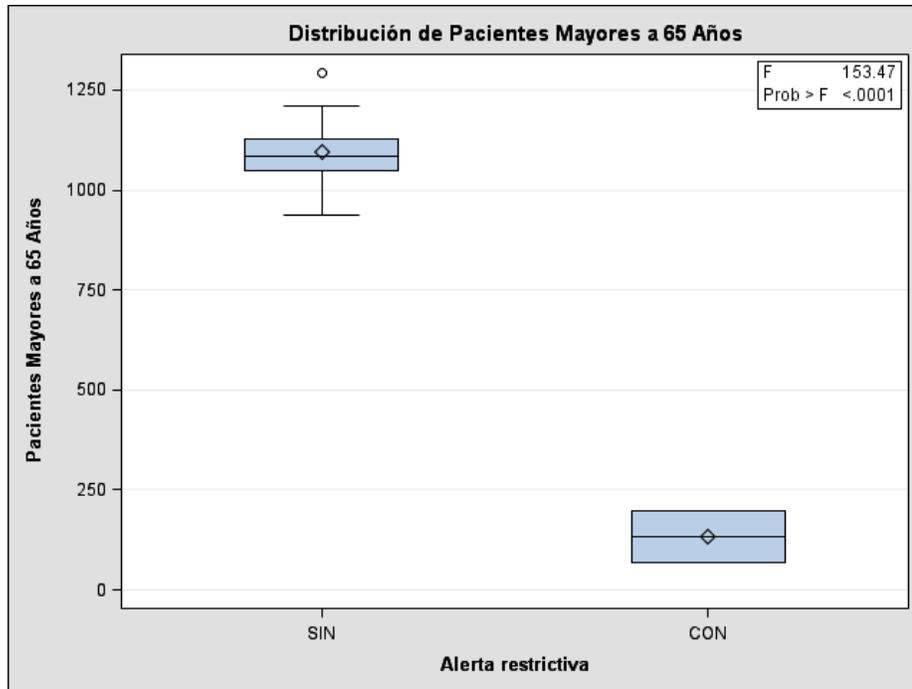


Figura 13 Prueba t diferencia de medias alerta restrictiva fármaco – edad.**



** Gráficas tomadas por el autor como aparecen en el paquete estadístico R y construidas utilizando el paquete ggplot2: elegant graphics for data analysis (37).

Tabla 8 valores estadísticos comparación diferencias media, prueba de Wilcoxon-Mann-Withney

Tipo Intervención		Valor p
Fármaco Enfermedad	A dos colas $\geq S - \text{Media} $	0,0303
Fármaco Edad	A dos colas $\geq S - \text{Media} $	0,0303

Se realizó la prueba Wilcoxon (31), para comparar el rango de la mediana del antes-después de los pacientes con alertas fármaco edad y fármaco enfermedad, encontrando que las diferencias entre las dos poblaciones (antes y después de la alerta restrictiva) son significativas.

DISCUSIÓN

El diclofenaco es uno de los AINEs de mayor prescripción, de acuerdo Osorio y col. (38), el 15,2% de las prescripciones con AINEs fueron con diclofenaco, este estudio mostró que el 15,6% de pacientes afiliados a la EPS y con formulación de un medicamento, se les prescribe diclofenaco; valor similar al descrito por la literatura.

Sin embargo, otra publicación Schmidt y col. (39), determinó que el uso de AINEs en Dinamarca en el 2013 es del 15% y 4% corresponde a la utilización de diclofenaco, cifras inferiores a las observadas en el estudio, lo que supone que en la población estudiada se prescribió en mayor proporción y puede incrementar los riesgos de seguridad tanto a nivel gastrointestinal como cardiovascular, ya establecidas por la literatura (6, 15).

La edad promedio de prescripción de diclofenaco fue 39,1 años, al realizar la prueba de normalidad se observó que la población no presentó una distribución normal; como se observó en el estudio el rango de edad de mayor frecuencia de prescripción fue 30-34 años, seguido de 25-29 años y 35-39 años. Rangos de edad similares frente al consumo observado por Mendoza y col. (40), encontrando una edad promedio de 31,8 años para la ciudad de Chiclayo y 32,7 años para Cajamarca frente al consumo de diclofenaco.

Los especialistas con mayor frecuencia de prescripción de diclofenaco fueron médicos generales (95%), seguidos de odontólogos (2%), población de gran interés para plantear una estrategia de intervención en educación, de tal

forma que se conozcan y evalúen los factores de riesgo asociados a la prescripción de diclofenaco. Rodríguez y col. observaron dentro del análisis de consumo de AINES 100% de la prescripción por médicos generales, datos que se acercan a lo observado en el estudio (41).

El diagnóstico asociado a mayor frecuencia de prescripción fue lumbago no específico con el 9,3%, seguido de dolor en articulaciones 4% que corresponden con las indicaciones de uso de acuerdo con la literatura (3).

Llama la atención el consumo de diclofenaco en solución inyectable, que mostró el mayor número de transacciones (74,6%) del total de transacciones con diclofenaco. De acuerdo con Rodríguez M. y col. (41), quienes observaron que esta forma farmacéutica hace parte de los medicamento de mayor prescripción, lo que nos afirma el incremento en los riesgos por consumo del mismo.

En cuanto a las alertas clínicas que se registraron en la plataforma tecnológica, el mayor número de alertas que se presentó con las interacciones farmacológicas 58,9%. Nikolic y col. (42) estimaron que la prevalencia de las interacciones farmacológicas es del 33,3%. Por otra parte, Payne y col. (43) encontraron que el 11% de las transacciones por medicamentos generó una interacción farmacológica (fármaco-fármaco). Datos inferiores al determinado en el estudio, variaciones presentadas posiblemente por el número de alertas parametrizadas en el sistema. Actualmente existen parametrizadas en el sistema del PBM 8.624 alertas por interacciones farmacológicas, el 80% de las alertas que

se registran en el sistema corresponden a interacciones farmacológicas, por tanto no es posible determinar una comparación.

La segunda alerta de mayor frecuencia registrada fue la alerta fármaco-enfermedad (20,6%). Varios ensayos clínicos y revisiones de la literatura relacionan el diclofenaco con un alto riesgo cardiovascular; por tanto, con patologías cardiovasculares de base su riesgo incrementa (5,6,16).

La tercer alerta de mayor frecuencia de registro fue las interacciones fármaco – edad, se presentaron en un 17,5%, Ljung y col., estimaron que el 17% de los pacientes de los pacientes mayores de 65 años utilizaron un AINEs (44), cifra similar a la observada con las alertas fármaco - edad del estudio.

Para este grupo de pacientes, existen unos criterios específicos para su prescripción o indicación, establecidos por la Sociedad Americana de Geriátría (Criterios Beers) (45) quienes definieron una lista de medicamentos potencialmente inapropiados, los AINES hacen parte de este grupo por incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal (45). Adicionalmente, la literatura reporta que con la edad, las funciones de los órganos se reducen y por tanto son más vulnerable a eventos adversos, especialmente al grupo de los AINEs, los cuales aumenta exponencialmente en este grupo (46).

Plouin y col. describieron que el riesgo en pacientes mayores de edad incrementa aproximadamente en el 70% de los pacientes mayores de 70 años, ya

que tienen asociada una patología de riesgo cardiovascular como es la hipertensión arterial (47).

Por último, se realizó la comparación de la alerta fármaco - edad entre las alertas restrictivas y no restrictivas (figura 11), como se observó, la prescripción de este medicamento en este rango de edad a partir de su implementación en mayo, dejó de indicarse en estos pacientes. Así mismo, la alerta restrictiva se empezó a registrar desde el mes de mayo generando 856 intentos de prescripción, para el mes de junio bajó a 150 intentos, y ya en el mes de julio no se registran intentos; lo que nos permitió deducir que la alerta educa al prescriptor para la no prescripción del medicamento y por ende a la reducción tanto de la alerta como el riesgo a los que están expuestos este grupo de pacientes (45, 46).

De las comparaciones de un antes - después frente a implementar una intervención, las alertas clínicas informativas no mostraron un claro impacto en la reducción del riesgo; sin embargo, las alertas restrictivas claramente mostraron un impacto, ya que no pueden ser evadidas por parte del prescriptor.

Oscanoa T. (48), planteó que de los problemas relacionados con medicamentos por ingresos hospitalarios, eran del 8.3% y se presentaban por el uso de medicamentos del sistema musculo esquelético donde se encuentra el diclofenaco y que las manifestaciones clínicas más frecuentes por problemas relacionados con medicamentos con ingresos hospitalarios, fueron principalmente hemorragia de vías digestivas (25%). El estudio mostró un 13% de riesgos

evitables para diclofenaco y de estos 3,2% fueron por riesgos a nivel cardiovascular.

Shedlbauer (29) mediante una revisión sistemática evaluó la eficacia de las alertas en la prescripción electrónica, demostrando que las mismas lograron beneficios y reducción de riesgos. Dicha publicación mediante tres estudios que evaluaron las alertas de fármaco - edad específicamente en adultos mayores, evidencio una reducción en la prescripción de medicamentos no recomendados para esta edad del 18%, 22% y 30% respectivamente. La revisión, muestra datos superiores frente a la reducción del riesgo posterior a la intervención, ya que en todos los pacientes mayores de edad se contraindico su uso y por tanto los prescriptores no lo pueden formular y es necesario buscar otra alternativa más segura.

La tendencia en la reducción de pacientes prescritos con diclofenaco, evidenció claramente sus ventajas en reducción de riesgo, posterior a la implementación de las alertas restrictivas. Se presentó una reducción del 93% en pacientes con muy alto riesgo cardiovascular y una reducción del 32% en pacientes con diagnóstico de alto riesgo cardiovascular. La literatura plantea una reducción del 78,7% para diclofenaco inyectable (41). Estas diferencias se deben a que la intervención en el caso de la literatura fue la educación directa al personal prescriptor y en el caso del estudio fue sobre información de riesgo directa en la prescripción en línea, por tanto no son comparables.

Por otra parte, (Rosich y col.) (49) evaluaron una intervención dirigida a mejorar la prescripción de AINEs en atención primaria, logrando una reducción general del 39,5% dato que se acerca con la intervención de alertas informativas de fármaco - enfermedad (32 %). Para las alertas restrictivas la intervención no permite la prescripción del medicamento, medida que permite reducir el riesgo en la totalidad de pacientes y no se cuenta con literatura que permita compararla.

El análisis comparativo mediante prueba t permitió establecer la relación entre la intervención de alertas restrictivas y la reducción del riesgo cardiovascular, ya que como se observó en esta y los valores p, se puede concluir que la intervención de una alerta restrictiva tiene un impacto significativo para mitigar los riesgo de seguridad. Sin embargo, en la alerta fármaco enfermedad con diagnóstico de muy alto riesgo presentó un intervalo de confianza negativo, esto posiblemente porque la cantidad de pacientes con este diagnóstico es muy pequeña y desviaciones altas; por tanto fue necesario realizar la comparación no paramétrica (Wilcoxon-Mann-Withney) observando evidencia estadísticamente significativa en cuanto a la diferencia de las dos poblaciones.

Como se pudo observar los valores p para las dos pruebas fueron significativos, por tanto para la alerta fármaco – edad se confirma que la implementación de la alerta restrictiva tiene un impacto significativo para mitigar los riesgo de seguridad. Pero para la alerta fármaco - enfermedad en pacientes con diagnósticos de muy alto riesgo por ser una población tan pequeña y presentar diferencias en los periodos de comparación, tiene un impacto en reducción de

riesgo al comparar las poblaciones antes y después de la implementación de la alerta; sin embargo, estos resultados no son extrapolables a otras poblaciones y es necesarios trabajar con un número mayor de periodos y de pacientes.

CONCLUSIONES

Las alertas clínicas son un apoyo para mejorar la prescripción en tiempo real y para la toma de decisiones de los directivos en gestión con el buen uso de los medicamentos.

Las alertas restrictivas son una estrategia útil que generan impacto frente a la minimización de riesgos de eventos adversos, ya descritos por la literatura y que deben hacer parte de los planes de gestión de riesgo de los programas de farmacovigilancia activa.

La participación activa de un grupo multidisciplinario para definir qué alertas clínicas restrictivas pueden ser implementadas, es fundamental para obtener resultados que beneficien la seguridad de los medicamentos.

Las regionales con mayor tasa de prescripción de diclofenaco fueron NorOriente y NorOccidente con 10,8 y 8,3 pacientes con diclofenaco por cada 100 pacientes con prescripción de medicamentos respectivamente. Regionales que pueden llevar a mayor riesgo de eventos adversos para este medicamento; es necesario una intervención adicional bajo un programa de educación a prescriptores, con el fin que conozcan los riesgos del uso de diclofenaco y por tanto se reduzcan los eventos adversos.

La regional de menor tasa de prescripción fue Caribe, con 4,9 pacientes con diclofenaco por cada 100 pacientes con prescripción de un medicamento, estimando que es la regional con menos riesgos de seguridad por el uso de diclofenaco.

Se requiere de un análisis comparativo que incluya un periodo mayor de tiempo de análisis en el después, así como de un mayor número de pacientes con diagnósticos de muy alto riesgo cardiovascular.

Es necesario hacer monitoreo permanente a la tendencia de las alertas, que permita conocer la utilidad de las mismas; y si las mismas están logrando la modificación de los medicamentos.

Un estudio de tipo analítico permitiría evaluar el impacto de las alertas en la prescripción electrónica.

Es necesario que otras compañías del sector salud adopten este tipo de estrategias que permitan mejorar la racionalidad de la terapia farmacológica en pacientes a nivel ambulatorio.

REFERENCIAS

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) [internet] United Kingdom. Drug Safety Update, Diclofenac: new contraindications and warnings. [update 2013; june 24]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/diclofenac-new-contraindications-and-warnings>.

2. European Medicines Agency (EMA) PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors. [update 2013; june 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001816.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

3. Broek I., Harris N., Henkens M., Mekaoui H., Palma P., Szumilin E., et al. Guía clínica y terapéutica para uso del personal sanitario cualificado en programas curativos en hospitales y dispensarios. Documento Médicos Sin Fronteras 2013, 31-35. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17078s/s17078s.pdf>.

4. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. [update 2014; february 11] Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm454962.htm>.

5. Trelle S., Reichenbach S., Waldel S., Hildebrand P., Tschannen B., Villiger P., et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis *BMJ* 2011; 324: c7086, 1-11.

6. Baigent C., Doll R., Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769–79. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9).

7. Batlouni M. Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(4): 538-546 Available from: http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n4/es_v94n4a19.pdf

8. Antman E., Bennett J., Daugherty A., Furberg C., Roberts H., Taubert K., Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs An Update for Clinicians A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 115: 1634-1642. Downloaded from <http://circ.ahajournals.org/> by guest on August 27, 2015.

9. Krumholz HM, Ross JS, Presler AH, Egilman DS. What have we learnt from Vioxx? *BMJ*. 2007; 334:120 –123.

10. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1092-102.

11. US Food and Drug Administration Web site. Drugs, Public Health Advisory: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Products (NSAIDs). [update 2004; December 23]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm051900.htm>.

12. US Food and Drug Administration Web site. News & Events, FDA News Statement. FDA Statement on the Halting of a Clinical Trial of the Cox-2 Inhibitor Celebrex. [update 2004; December 17]. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2004/ucm108384.htm>.

13. Cannon CP, Curtis SP, Bolognese JA, Laine L. MEDAL Steering Committee. Clinical trial design and patients demographics of the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term (MEDAL) study program: cardiovascular outcomes with etoricoxib versus diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am Heart J.* 2006; 152: 237-45.

14. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Hall H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal

antiinflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006; 332: 1302-8. Available form: <http://www.bmj.com/content/bmj/332/7553/1302.full.pdf>

15. McGettigan P., Henry D., Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observation studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006; 296: 1633-44. Available form: <http://jama.jamanetwork.com/by a MC21> Use on 02/13/2015.

16. McGettigan P, Henry D., Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Med* 2011; 8(9): 1-18. Available from: e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098.

17. Haag Mendel DM, Michiel JB, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler Monique MB, Stricker Bruno HC. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Inter Med*. 2008; 168 (11): 1219-24.

18. Hepler C. D., Strand L. M., Opportunities and responsibilities in the Pharmaceutical Care, *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533-543.

19. Gil G. P., Amell A., Manrique R., La Farmacovigilancia, Aspectos Generales y Metodológicos. Facultad Salud Pública, Universidad CES. Medellín, 2008, En: http://bdigital.ces.edu.co:8080/dspace/bitstream/123456789/323/2/La_farmacovigilancia_aspectos_generales_metodologicos.pdf

20. Ministerio de Salud Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. 2009. Available from: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia_BPF.pdf.

21. Organización Panamericana de la Salud. “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”. Washington, D. C.: OPS, © 2011. (Red PARF Documento Técnico No. 5). Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>.

22. Baena I. Problemas Relacionados con Medicamentos como causa de Consulta en el Servicio de urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, Tesis Doctoral U de Granada, 2003; 11.

23. Martín M. T., Codina C., Tuset M., Carné X., Nogué S., Ribas J., Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2002;118(6):205-10.

24. Vilà A., San Jose A., Roure C., Armadans Ll., Vilardell M., Grupo para el estudios de las Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes mayores hospitalizados. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos. *Med Clin (Barc)* 2003; 120 (16):613-8.

25. Vallejos A., Administrador de Beneficios de Medicamentos (Pharmacy Benefit Management-PBM): modelo de gestión integral para el uso adecuado y eficiente de los medicamentos a nivel ambulatorio. *Conexión. Acemi* 2014; (7): 58-67.

26. Olson B.M., Approaches to Pharmacy Benefit Management and the impact of Consumer Cost Sharing. *Clinical Therapeutics* 2003; 25(1): 250-272.

Available from: <http://moscow.sci-hub.bz/163c2d8c79094c415a3d09c62f944f56/10.1016%40s0149-2918%2803%2990035-x.pdf>

27. Procedimiento Gestión de Alertas Clínicas. MC21 Colombia 2014 Vicepresidencia de Servicios clínicos. Glosario términos, Sistema de gestión de Calidad 2014.

28. Procedimiento Elaboración de Análisis de utilización de medicamentos. MC21 Colombia 2014, Vicepresidencia de Servicios clínicos. Glosario términos, Sistema de gestión de Calidad 2014.

29. Schedlbauer A., Prasad V., Mulvaney C., Phansalkar S., Stanton W., Bates D.W., et al. What Evidence Supports the Use of Computerized Alerts and Prompts to Improve Clinicians' Prescribing Behavior?. *J. Am. Med Inform Assoc.* 2009;16:531-538

30. R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

31. Sheskin D., Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures, CHAPMAN & HALL/CRC, Boca Raton, 2da edición, 2000

32. G. Grothendieck (2014). sqldf: Perform SQL Selects on R Data Frames. R package version 0.4-10. <http://CRAN.R-project.org/package=sqldf>.

33. Miller, R.G (1981). Simultaneous Statistical inference, 2nd ed. New York: Springer Verlag.

34 Venables, W. N. & Ripley, B. D. (2002) Modern Applied Statistics with S. Fourth Edition. Springer, New York. ISBN 0-387-95457-0.

35. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, Resolución 008430, Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 1993. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/resoluciones/etica_res_8430_1993.pdf

36. Ministerio de Salud. Resolución 1995 por la cual se establecen normas para el manejo de la Historia Clínica. 1999; julio 8. Disponible en: http://www.archivo.palmira.unal.edu.co/paginas/documentos/normatividad/RESOLUCION_1995_1999.pdf.

37. Wickham. H., ggplot2: elegant graphics for data analysis. Springer New York, 2009.

38. Osorio A., Otero W., Gómez M., Utilización de AINES y uso de IBP profilácticos en pacientes de medicina interna. *Rev Col Gastroenterol*, 2014; 29 (2): 125-130.

39. Schmidt M., Hallas J., Friis S., Potential of prescription registries to capture individual-level use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Denmark: trends in utilization 1999-2012. *Clinical Epidemiology*, 2014; 6; 155-168.

40. Mendoza L.A., Salvatierra G., Frisancho O., Perfil del consumidor de antiinflamatorios no esteroideos en Chiclayo y Cajamarca Perú. *Acta Med Per2008*: 25(4); 216-219.

41. Rodríguez M., Díaz J.A., Duque A., Urrego J., Intervención educativa sobre prescripción de aines en un hospital de baja complejidad *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, 2010 39 (2), 107-121, Disponible en <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v39n2/v39n2a01.pdf>

42. Nikoic B., Jankovic S., Stojanov O., Popovic J., Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions. *Cent. Eur. J., Med* , 2014; 9: 348-356.

43. Payne TH, Nichol WP, Hoey P, Savarino J. Characteristics and override rates of order checks in a practitioner order entry system. Proc AMIA Symp. 2002; 602–6.

44. Ljung R, Lu Y, Lagergren J., High concomitant use of interacting drugs and low use of gastroprotective drugs among NSAID users in an unselected elderly population: a nationwide register-based study. Drugs Aging 2001; 28:469–476.

45. Campanelli Ch, American Geriatric Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel, J Am Geriatr Soc. 2012 Apr; 60(4): 616–631. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3571677/>

46. Wehling M., Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. Eur J Clin Pharmacol, 2014; 70:1159–1172.

47. Plouin PF, Rossignol P, Bobrie G Hypertension in the elderly. Bull Acad Natl Med. 2006; 190:793–805

48. Oscanoa T., Diagnóstico de Problemas Relacionados con Medicamentos en adultos mayores al momento de ser hospitalizados. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2011; 28: 256-63. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v28n2/a12v28n2.pdf>.

49. Rosich I., Soler M., Tomás R., Crusal D., Utilización de coxibs: una estrategia de intervención en atención primaria. *Gac Sanitaria*. 2005; 19: 229-34.

Dedicado a Dios, mi familia y amigos que han sido el motor en el cumplimiento de mis metas, ya que con su apoyo permitieron hoy poder finalizar otra de las metas propuestas en mí vida. En especial a mis padres que siempre me han apoyado y me enseñaron a ser una persona responsable, dedicada, persistente y siempre han inculcado en mí el crecimiento intelectual y personal.