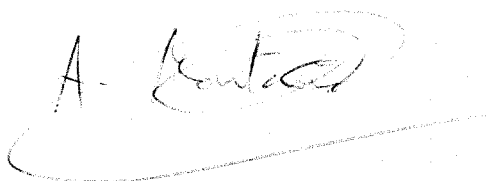


T.D.
M/199

CONOCIMIENTO Y ACTITUD DE LOS USUARIOS EN RELACION AL
EMPLEO DE MEDICAMENTOS PARA EL DOLOR, LA FIEBRE Y LA
INFLAMACION. ESTUDIO DE INTERVENCION.

Proyecto de Tesis Doctoral presen-
tado por ALFONSO MONTAÑO ALONSO.

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "A. Montaña", is enclosed within a large, hand-drawn oval.

A Isabel, Carlos y David.

A mis padres y hermanas.

R. 23397



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE
FARMACOLOGÍA, PEDIATRÍA Y RADIOLOGÍA
AVDA. SÁNCHEZ PIZJUÁN, 4
41009 SEVILLA
TELF (95) 455 17 75 - 6 - 8
FAX. (95) 490 59 70

159

314

Sevilla

Sevilla

El Jefe del Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología



JUAN RAMON CASTILLO FERRANDO, Profesor Titular de Farmacología, del Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología de la Universidad de Sevilla, y JAIME TORELLO ISERTE, Doctor en Medicina y Cirugía y Facultativo Especialista de Area, de la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que D. ALFONSO MONTAÑO ALONSO ha realizado bajo su dirección el Proyecto de Tesis Doctoral "CONOCIMIENTO Y ACTITUD DE LOS USUARIOS EN RELACION AL EMPLEO DE MEDICAMENTOS PARA EL DOLOR, LA FIEBRE Y LA INFLAMACION. ESTUDIO DE INTERVENCION", desarrollado desde septiembre de 1990 hasta diciembre de 1994, el cual reúne las características necesarias de rigurosidad y originalidad científica para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, firmamos este documento en Sevilla, a veintisiete de abril de mil novecientos noventa y cinco.

JUAN RAMON CASTILLO FERRANDO.

JAIME TORELLO ISERTE.

GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS:

- AAS: ácido acetil-salicílico.
- AINE: antiinflamatorios no esteroideos.
- ANOVA: análisis de la varianza.
- APS: Atención Primaria de Salud.
- ATS/DUE: Ayudante Técnico Sanitario/Diplomado Universitario en Enfermería.
- BUP/FP: Bachillerato Unificado y Polivalente/Formación Profesional.
- CADIME: Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos.
- CINIME: Centro Institucional de Información de Medicamentos.
- CIOMS: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.
- cols.: colaboradores.
- CS: Centro de Salud.
- DDD: dosis diaria definida.
- DS: desviación standard.
- EFP: especialidades farmacéuticas publicitarias.
- EGB: Educación General Básica.
- EUM: estudios de utilización de medicamentos.
- EFV: estudios de farmacovigilancia.
- F: F de Snedecor.

FDA: Food and Drugs Administration.

Fig(s):: figura(s).

FIP: folletos informativos sobre la prescripción.

FV: farmacovigilancia.

HGIA: hemorragia gastrointestinal alta.

HLA: antígenos leucocitarios humanos.

KAP: knowledge, attitudes, practices (modelo de la comunicación persuasiva).

K-W: test de Kruskal-Wallis H.

NERA: notificación espontánea de reacciones adversas.

ns: no significativo.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OTC: over the counter ("sobre el mostrador"), EFP.

p: probabilidad.

PG: prostaglandinas.

(R): marca registrada.

RAM: reacciones adversas medicamentosas.

SAS: Servicio Andaluz de Salud.

SNC: sistema nervioso central.

SEE: Sistemas Estandarizados de Evaluación.

TA: tarjeta amarilla.

test b: test binomial.

WHO: World Health Organization.

X²: ji al cuadrado.

ZBS: Zona Básica de Salud.

INDICE:

	pág.
I.- <u>INTRODUCCION</u>	1
1.- FARMACOEPIDEMIOLOGIA	3
1.1.- Concepto	3
1.2.- Objetivos	4
1.3.- Factores que inducen la prescripción y el consumo inadecuado de los medicamentos	4
1.4.- Estrategias para mejorar el uso de los me- dicamentos	7
1.5.- Estudios de utilización de medicamentos (EUM)	9
-Concepto	9
-Antecedentes históricos	9
-Técnicas cuantitativas	10
-Clasificación	11
1.6.- Farmacovigilancia (FV)	13
-Concepto	13
-Antecedentes históricos	15
-Conceptos y clasificaciones de las reacciones adversas medicamentosas (RAM)	16
-Incidencia de las RAM	19
-Grupos de especial riesgo	20

-Justificación de los estudios de farmacovigilancia (EFV)	22
-Metodología en FV	23
-Imputabilidad de las RAM	30
2.- INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS DIRIGIDA AL PACIENTE	34
2.1.- Acerca del cumplimiento	37
2.2.- Relación médico-paciente	37
-Modelos de educación sanitaria	38
-Agentes de educación sanitaria	44
-Métodos de información al paciente	45
3.- USO RACIONAL DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)	50
3.1.- RAM de los AINE	55
-Gastrointestinales	56
-Cutáneas	59
-Neurológicas y psiquiátricas	60
-Reacciones de hipersensibilidad	60
-Alteraciones hepáticas	61
-Alteraciones renales	62
-Alteraciones hematológicas	64
-AINE en el embarazo y la lactancia	66
-Musculoesqueléticas y metabólicas	66
-Sobredosificación	67
-Interacciones medicamentosas	68

3.2.- Factores a considerar antes de prescribir un AINE	70
3.3.- Indicaciones y pautas	75
3.4.- Estrategias para mejorar el uso de los AINE	78
-Farmacoepidemiología: EUM	78
-Farmacoepidemiología: EFV	85
-Información dirigida al paciente	88
II.- <u>PLANTEAMIENTO</u>	90
III.- <u>POBLACION Y METODO</u>	94
1.- Selección de los sujetos	97
2.- Encuesta previa a la intervención	100
3.- Fase de intervención	105
4.- Encuesta posterior a la intervención	113
5.- Tratamiento estadístico de los datos	113
Anexo I	118
Anexo II	120
Anexo III	121
IV.- <u>RESULTADOS</u>	122
1.- Comparación de los datos obtenidos de las dos ZBS, antes y después de la intervención	124

2.- Comparación de los datos obtenidos en los mismos sujetos antes y después de la intervención, para cada ZBS	150
3.- Relación entre los datos obtenidos y la edad, el sexo, el nivel de estudios y la lectura/comprensión del FIP en la ZBS intervenida	156
V.- <u>DISCUSION</u>	168
1.- Consideraciones metodológicas	169
2.- Resultados de la encuesta	173
3.- Actitud ante el FIP	188
4.- Influencia de la edad, el sexo, el nivel de estudios y la lectura/comprensión del FIP	195
VI.- <u>CONCLUSIONES</u>	199
VII.- <u>RESUMEN</u>	202
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	206

I.- INTRODUCCION.

La epidemiología mejora el conocimiento que tenemos sobre la utilidad de los medicamentos y la etiología de las enfermedades. La sociedad se beneficia de la interrelación entre la farmacia, la medicina clínica y la epidemiología (1). En el capítulo "Farmacoepidemiología" analizaremos de qué modo se intenta mejorar el uso de los medicamentos.

Los conocimientos adquiridos por los profesionales sanitarios acerca del uso racional de los medicamentos han de ser trasladados a aquellos que van a consumirlos. La "Información sobre medicamentos dirigida al paciente" constituye el segundo tema que abordaremos.

Hemos elegido el grupo farmacológico de los AINE para realizar un estudio sobre los conocimientos que los usuarios tienen sobre ellos. En el último capítulo de la Introducción señalaremos el motivo de nuestra elección y las estrategias que diversos autores han utilizado para mejorar el uso de estos fármacos.



1.- FARMACOEPIDEMIOLOGIA:

La continua aparición de nuevos medicamentos y el envejecimiento de las poblaciones de los países desarrollados conllevan una mayor prevalencia de enfermedades y una mayor exposición a los fármacos.

La epidemiología se interesa en la distribución de las enfermedades y la salud en la población, siendo los medicamentos uno de los factores que influyen en dicha distribución. Históricamente, el tema era estudiado sólo por biólogos, bioquímicos, farmacólogos y clínicos. En estos últimos años se ha incrementado la aplicación de métodos epidemiológicos antes y después de la comercialización de nuevos fármacos (1).

1.1.- Concepto:

La farmacoepidemiología es una disciplina relativamente nueva (2), que puede definirse como "la aplicación de los conocimientos, métodos y razonamientos epidemiológicos al estudio de los efectos -beneficiosos y adversos- y los usos de los medicamentos en poblaciones humanas" (1).

1.2.- Objetivos:

La farmacoepidemiología surgió ante la evidencia de que los datos clínicos obtenidos en las fases pre-comercialización de los medicamentos no eran suficientes para proteger a la población de las posibles reacciones adversas (3).

La farmacoepidemiología nos ayuda a mejorar el conocimiento de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos, lo que nos permite sentar las bases para un uso más racional de los mismos (4).

Así, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la relación beneficio-riesgo de los medicamentos como "un medio de expresar un juicio referente al papel de un fármaco en la práctica médica, basado en datos sobre eficacia y seguridad, junto a consideraciones de enfermedad en la que se emplea, etc. (...)" (4) (5).

El uso racional de medicamentos se ha considerado históricamente como la aplicación del medicamento adecuado, a la dosis adecuada, en el momento adecuado, al paciente adecuado (6).

1.3.- Factores que inducen la prescripción y el consumo inadecuado de los medicamentos:

Los medicamentos pueden ser considerados como indicadores del resultado que se espera que obtengan las



ciencias biomédicas en el control de la enfermedad. Su prescripción es una práctica tan habitual que corren el peligro de utilizarse en condiciones no controladas y, por tanto, incorrectamente. Podemos clasificar los factores que afectan al consumo de medicamentos en los siguientes (4):

a) Factores dependientes del paciente:

Sobreutilización, por automedicación (7) (8); o infrautilización -incumplimiento terapéutico total o parcial-, por desconfianza del paciente (9).

b) Factores dependientes del médico:

La sobreutilización puede estar provocada por la falta de formación del médico prescriptor. Es frecuente basarse en experiencias propias no controladas, con la adquisición de hábitos incorrectos de prescripción: se estima que sólo un 15% de las intervenciones están basadas en la evidencia objetiva de que producen más beneficios que daños (9).

La inseguridad del médico puede conducir a la infrautilización (10) (11); por ejemplo, se infrautiliza la heparina como profilaxis de trombosis venosa, por sobrevalorar sus riesgos frente a sus beneficios.

El empleo de placebos puede estar justificado en determinadas circunstancias. No obstante, aunque el fármaco pueda ser inocuo, los excipientes que le acompa-

ñan pueden producir reacciones adversas con una frecuencia no despreciable (12).

Es imposible que el médico prescriptor conozca la composición y propiedades de las miles de presentaciones que existen en el mercado (9) (13).

c) Factores dependientes de la Administración:

Las normas reguladoras sobre el registro de nuevos medicamentos, dispensación de medicamentos especiales, medidas presupuestarias que tratan de reducir el número de recetas, etc., restringen en cierto modo la independencia del médico (9).

d) Factores dependientes del sistema sanitario:

La masificación en el sistema público de salud favorece que los medicamentos se utilicen con frecuencia como sustitutos de una atención realista a problemas complejos o molestos: la medicalización puede ser la única, aunque errónea, respuesta a problemas (sociales, económicos, etc.) sin otra solución (4) (9). Muchas veces el prescriptor firma recetas previamente cumplimentadas por personal auxiliar, a petición del propio paciente (14). La falta de indicación que justifique la prescripción o el que la prescripción se base en elementos sin valor científico son hechos comunes (11) (15) (16).

El médico de Atención Primaria de Salud (APS) debería ser el mejor conocedor de los tratamientos de

sus pacientes. Pero los pacientes pueden acceder a los medicamentos acudiendo a otros médicos del sistema público -servicios de urgencia, especialistas-, médicos del sector privado o farmacias "de cabecera" (9).

e) Factores dependientes de la industria farmacéutica:

La presencia de los delegados de los laboratorios farmacéuticos, los regalos, las ayudas económicas para congresos, etc., condicionan la prescripción. La industria farmacéutica busca el beneficio económico, y para ello se basa en estrategias de mercado "agresivas" que pueden interferir con los objetivos del sistema sanitario (9) (17).

1.4.- Estrategias para mejorar el uso de los medicamentos:

Podemos distinguir cuatro tipos de actuaciones que tratan de mejorar el uso inadecuado de los medicamentos (4):

a) Establecer prioridades sanitarias según las necesidades de la población y los recursos disponibles (4). Por ejemplo, se estima que en 1990 en Estados Unidos se han gastado 1.5 trillones de dólares en atención sanitaria, de los que aproximadamente un 10% sería para medicamentos (18). Pero el tema interesa por igual a los países

desarrollados -porque la prescripción irracional absorbe gran parte del presupuesto y aumenta la incidencia de reacciones adversas (11)- y a los países en vías de desarrollo -porque el uso innecesario de medicamentos no esenciales y el coste relativamente alto de muchos de los esenciales dificulta las prestaciones en atención de salud; además suele haber problemas de distribución: faltan los más esenciales (11) (19) (20)-.

b) Programas de vigilancia para que los medicamentos den resultados acordes con sus posibilidades (4) (21) (22) (23). Aquí es donde tiene su papel la farmacoepidemiología, que podríamos dividir en dos grandes campos: los estudios de utilización de medicamentos y los estudios de farmacovigilancia (4). Por ser aspectos fundamentales del presente trabajo, serán comentados en los apartados siguientes.

c) Programas de educación de los prescriptores. Se han ensayado algunos en España (24) y otros países (15) (25) (26). Algunos profesionales pueden sentirse molestos (27), pero probablemente la mayoría esté de acuerdo con el llamado "fin de la libertad clínica" (11). Los cuidados médicos deben limitarse a aquellos que tienen un valor demostrado; a veces la libertad clínica es el encubrimiento de la ignorancia, e incluso una excusa para el curanderismo (28).

d) Programas de educación de los consumidores. Por ser otra parte fundamental de esta Tesis, los analizamos con detalle en el capítulo "Información sobre medicamentos dirigida al paciente".

1.5.- Estudios de utilización de medicamentos (EUM):

-Concepto:

Según la OMS, los estudios de utilización de medicamentos (EUM) son los que se ocupan de "la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes" (4) (5) (29).

Esta definición reconoce los distintos pasos que sigue el medicamento desde que aparece en el mercado hasta su consumo; en cada una de estas etapas se pueden presentar problemas específicos (29).

El punto de observación en los EUM es el acto de la prescripción -aunque puede haber distintos matices, como veremos en la clasificación-, a diferencia de los estudios de farmacovigilancia, en los que el punto de observación son los efectos de los medicamentos (4) (30).

-Antecedentes históricos:

Los primeros EUM sobre grandes poblaciones fueron realizados en Europa entre los últimos años de la dé-

cada de los 60 y los primeros 70. En un principio no se tuvieron en cuenta las características poblacionales; más adelante fueron realizándose aproximaciones epidemiológicas (29).

-Técnicas cuantitativas:

Se han empleado diversas medidas de cuantificación de la utilización, sobre todo tres: el gasto farmacéutico, el volumen de prescripción y la dosis diaria definida (DDD) (29):

a) El gasto farmacéutico fue el indicador más usado en los primeros EUM, a partir de los datos suministrados por la industria; su principal limitación es la dificultad de hacer comparaciones entre distintos países, dado que existen diferentes vías de distribución, políticas sobre precios, etc. (4) (29).

b) El volumen de prescripción sólo puede estimarse a partir de bases de datos computadorizadas en las oficinas de farmacia, como el Medicaid (29). Suecia ha producido programas muy eficientes en este campo (4).

c) La DDD es la unidad técnica de comparación más aceptada hoy día. Fue establecida por la Oficina Regional Europea de la OMS en 1979. Es un valor arbitrario estimado a partir de las recomendaciones del fabricante y de los libros de texto -grupo multidisciplinario de expertos-, y de la experiencia acumulada. Como fuente se sue-

len utilizar muestras de prescripción hospitalarias o extrahospitalarias (4) (29).

-Clasificación:

En 1992 se ha propuesto la siguiente clasificación de los EUM (31):

a) Estudios de consumo: describen qué medicamentos se consumen y en qué cantidades.

b) Estudios prescripción-indicación: describen las indicaciones en las que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos.

c) Estudios indicación-prescripción: describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones.

d) Estudios sobre el esquema terapéutico: describen las características de la utilización práctica de los medicamentos (dosis, monitorización de los niveles plasmáticos, duración del tratamiento, cumplimiento, etc.).

e) Estudios de los factores que condicionan los hábitos de prescripción y dispensación: describen características de los prescriptores, de los dispensadores, de los pacientes o de otros elementos relacionados (por ejemplo, el sistema sanitario).

f) Estudios de las consecuencias prácticas de la utilización de los medicamentos: describen beneficios, efectos indeseables o costes reales del tratamiento farmacológico.

lógico.

g) Estudios de intervención: describen las características de la utilización de medicamentos en relación con un programa de intervención sobre aquélla.

Es útil hacer una valoración cualitativa de los EUM para tratar de identificar problemas de eficacia, seguridad o impacto económico. Para ello se comparan las características de la utilización de medicamentos observadas con patrones de referencia -de la literatura o de elaboración propia- considerados óptimos (4) (31) (32).

Desde el punto de vista de la utilidad de los EUM para influir en la mejora del uso de medicamentos, se distinguen (33) (34):

a) EUM de utilidad potencial baja: cuando el trabajo se limita a exponer resultados sin interpretarlos.

b) EUM de utilidad potencial media: cuando se exponen resultados, se interpretan pero la interpretación no conduce a formular una posible intervención.

c) EUM de utilidad potencial alta: cuando se formulan hipótesis y se definen intervenciones basadas en los resultados y tendentes a mejorar la terapia.

El interés por los EUM está aumentando en los últimos tiempos, en gran medida porque las administraciones sanitarias se preocupan por el incremento de los costes. Para disminuir los costes se puede: a) reducir las

prestaciones a la población, lo cual es difícilmente aceptado por ésta; b) reducir los salarios de los profesionales sanitarios, que conduce a un malestar que se traduce en menor calidad asistencial; c) reducir la partida de consumos y, de ella, el consumo de medicamentos (35).

La APS es el ámbito donde se tratan y resuelven la mayoría de las enfermedades, y por lo tanto el mayor consumo de medicamentos (24). El médico de APS debe consultar al farmacólogo clínico cuando se decida a participar en EUM, sobre todo en los de prescripción-indicación y en los de intervención (36).

En España hay bastantes EUM en APS publicados, pero la mayoría descriptivos, con utilidad potencial media-baja, y con una pobre valoración cualitativa de los resultados (34) (37).

1.6.- Farmacovigilancia (FV):

-Concepto:

La OMS establece que la farmacovigilancia (FV) es una disciplina cuyas funciones son "recoger, analizar, almacenar, explotar y tabular los informes sobre sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM) (...); hacer un seguimiento de la literatura científica en este campo; desarrollar métodos para valorar la incidencia y

la significación de las RAM y para obtener señales de aviso precoces sobre éstas; iniciar y realizar estudios científicos sobre la aparición de RAM (...)" (38).

Una definición más simple puede ser "la FV es la identificación y la valoración de los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos" (4).

Anteriormente se ha señalado la utilidad de hacer una valoración cualitativa de los EUM. Esta actividad se confunde fácilmente con la FV. Por otra parte, en muchos EUM se recogen datos sobre efectos relacionados con el uso de medicamentos; estos datos generan una información que puede ser útil para comprender e interpretar los efectos farmacológicos (4).

Los estudios de farmacovigilancia (EFV) comprenden diversas actividades con historias, contenidos, tradiciones y métodos diferentes. La característica común de estos estudios es que someten al medicamento a un seguimiento después de su introducción en el mercado (4) (30).

En un sentido amplio, en los EFV pueden incluirse los estudios para valorar la eficacia de los medicamentos (4) (39). Sin embargo, en nuestro medio, consideramos como FV el conjunto de actividades que estable-

ce la OMS, exclusivamente. Del mismo modo el Centro Andaluz de Farmacovigilancia define la FV como "la notificación, registro y evaluación sistemática de las RAM con o sin receta (...), así como toda actividad que tienda a establecer la relación de causalidad probable entre los medicamentos y las RAM" (40).

-Antecedentes históricos:

El primer EFV auténticamente científico del que tenemos constancia data de 1877, año en que se creó un comité para estudiar las muertes súbitas por cloroformo. Después se descubrió la toxicidad por arsenicales, la agranulocitosis por aminopirina, etc., fenómenos llamativos que difícilmente podían escapar a la observación (41). Las nuevas RAM se comunicaban mediante publicaciones en revistas médicas (42).

Ya en nuestro siglo, especialmente a partir de los años 30, el rápido desarrollo de nuevos fármacos no tardó en acompañarse de un número creciente de RAM; más aún tras la Segunda Guerra Mundial, con la llamada "explosión farmacológica", debida a la adquisición de nuevos conocimientos y su aplicación en el marco de un sistema de mercado (42) (43).

La "edad moderna" en cuanto al estudio de las RAM, en la que nos encontramos hoy (44), puede considerarse iniciada en 1952, año del descubrimiento del clo-

ranfenicol como causante de anemia aplásica (41). En Estados Unidos se creó el Registro de Discrasias Hemáticas, que parece haber sido el primer intento de recogida sistemática de RAM a escala nacional (42) (45).

La tragedia de la talidomida como causante de multitud de malformaciones congénitas de las extremidades (focomielia) en 1961 fue otro de los episodios que alertó sobre la posibilidad de RAM ante cualquier medicamento; las primeras sospechas fueron publicadas en revistas médicas y de divulgación general (23) (42).

Durante la década de los 60, a instancias de la OMS, se promovió e implantó un sistema de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas (NERA) en diversos países (46), registrándose en las llamadas Tarjetas Amarillas (TA), que comentaremos posteriormente (sistema de NERA-TA).

-Conceptos y clasificaciones de las reacciones adversas medicamentosas (RAM):

La OMS define como reacción adversa medicamentosa (RAM) "cualquier efecto que es perjudicial e indeseado y que se presenta a las dosis normalmente utilizadas en la especie humana para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica" (47) (48).

Algunos autores proponen que a esta definición

se añade "... excluyendo el fallo terapéutico" (49).

La Food and Drugs Administration (FDA) considera como RAM "cualquier acontecimiento adverso asociado al uso de un medicamento, incluyendo los que aparecen a dosis habituales, por sobredosis intencionada o accidental o por suspensión del tratamiento, así como cualquier fallo significativo del efecto farmacológico esperado" (48) (50).

Nótese que la definición de la OMS excluye los efectos adversos derivados de la sobredosis intencionada o accidental y del abuso de los fármacos (51). No excluye el efecto adverso producido por una sobredosificación relativa -no absoluta-, debida a patología de base (insuficiencia renal, hepática...) o interacciones (farmacocinéticas o farmacodinámicas, favorecidas por la politerapia); tampoco excluye los efectos colaterales (52) (53).

Bajo los auspicios del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), siete compañías farmacéuticas y autoridades legales de seis países crearon en 1986 el Proyecto CIOMS (54); los seis incluyen "toxicidad" e "interacción"; todos menos Francia y Reino Unido incluyen "abuso"; sólo Italia y Estados Unidos consideran "sobredosis" (55).

Es útil diferenciar distintos tipos de RAM para

determinar lo más exactamente posible el perfil de seguridad de los medicamentos. Se siguen diversos criterios:

a) Por su acción farmacológica (clasificación de Rawlins) (51) (56) (57):

-Tipo A (Augmented): relacionadas con el mecanismo de acción, dependen de la dosis y suelen ser predecibles; son debidas a mayor biodisponibilidad del fármaco; incluyen los efectos secundarios y los colaterales.

-Tipo B (Bizarro): no son predecibles; son infrecuentes o raras, y suelen ser más graves; se deben a mecanismo genético (idiosincrasia) o inmunológico (hipersensibilidad).

-Tipo C ("long-term effects"): asociadas a tratamientos prolongados; incluyen los cambios adaptativos (tolerancia) y los fenómenos de rebote.

-Tipo D (Delayed): de latencia larga; comprenden la carcinogénesis y las relacionadas con la reproducción -que afecten a la fertilidad, produzcan teratogenia o aparezcan por paso a la leche materna-.

b) Por su frecuencia (51) (52):

Se distinguen las RAM frecuentes ($>1:10$), ocasionales ($1:100-1:10$), raras ($1:1000-1:100$) y muy raras ($<1:1000$).

c) Por su gravedad (51) (58):

Los criterios de gravedad seguidos actualmente

por el Sistema Español de FV son: leve (RAM banal, de poca importancia y corta duración, que en principio no afecta sustancialmente la vida), moderada (que motiva baja laboral o escolar, o ingreso hospitalario), grave (que amenaza directamente la vida del paciente) y mortal.

d) Por su relación de causalidad (Sistema Estandarizado de Evaluación de Karch y Lasagna) (41) (49) (59):

-RAM definidas: tienen secuencia temporal; su patrón de respuesta es conocido; mejoran con la suspensión y reaparecen con la reexposición al fármaco; no existe una relación causal alternativa.

-RAM probables: como las definidas, pero desconociendo si reaparecen con la reexposición.

-RAM posibles: como las probables, pero que pueden mejorar o no con la retirada del fármaco; y además puede haber relación causal alternativa.

-RAM condicionales: como las probables, pero sin patrón conocido de respuesta.

-Incidencia de las RAM:

Teniendo presentes las limitaciones de la estimación y las fluctuaciones entre las series, se considera que en APS ocurre RAM en 30-50% de la población general, aunque sólo un 6-7% consulta a su médico por este motivo; del total de personas que acuden a los servicios de urgencia hospitalarios, el 3-6% lo hacen por una RAM; en



el medio hospitalario, las tasas serían de 10-20%. La mortalidad por RAM sería de un 0.1-0.5%. Una estimación mediante el sistema de NERA puede ser el cociente entre notificaciones de RAM y DDD (60) (61) (62) (63).

-Grupos de especial riesgo:

a)Mujeres: aunque se han sugerido un condicionamiento genético o un metabolismo de los fármacos más lento, las principales causas de la mayor presentación de RAM en ellas serían su mayor consumo de medicamentos; además se diagnosticarían más RAM por su mayor número de consultas a los médicos (64) (65) (66).

b)Ancianos: en ellos las RAM son más frecuentes y graves, debido a los cambios farmacodinámicos (por ejemplo, mayor sensibilidad a los psicofármacos) y farmacocinéticos (como son la menor metabolización y eliminación de los fármacos, que no siempre se acompaña del necesario ajuste de dosis); además, las enfermedades subyacentes y la consiguiente polifarmacia favorecen las interacciones farmacológicas (52) (61) (62) (63).

c)Sujetos con procesos agudos (status asmático, shock hipovolémico...) o inestables (diabetes o epilepsia mal controlada...): suelen ser más susceptibles de padecer RAM, que a su vez pueden agravar el cuadro (48) (61) (62).

d)Sujetos con procesos que afecten al aclaramiento

de los fármacos, tales como insuficiencia renal, hepática o cardíaca (48) (61) (62) (63).

e) Pacientes sometidos a polifarmacia: se favorecen las interacciones medicamentosas (52) (53). Además de la frecuencia, aumenta la gravedad de las RAM; por ejemplo, en un periodo de 10 años en Suecia se registraron 274 RAM mortales, de las que más del 60% ocurrieron en sujetos que tomaban dos o más fármacos simultáneamente (52).

f) Pacientes hospitalizados: en un estudio se demostró correlación entre la incidencia de RAM y el tiempo de hospitalización (67), aunque este factor de riesgo probablemente esté en relación con los dos últimos que se han mencionado (52) (67).

g) Personas que tengan historia de RAM previas (52) (61): también en relación con los factores de riesgo señalados anteriormente, aunque un grupo aparte serían los que tuvieron RAM de tipo B, por mecanismo idiosincrásico o inmune, que pueden ocurrir en grupos de población más jóvenes (51).

h) Mujer gestante: cuando se administran a la madre fármacos que atraviesan la barrera placentaria y que pueden ser potencialmente teratógenos (61) (62) (63).

i) Recién nacidos: debido a la inmadurez de los mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos, y más aún en el caso de los pretérmino o de bajo peso para su edad

gestacional (61) (62) (63).

j)Otros: algunos estudios han planteado una posible mayor incidencia de RAM en sujetos de raza blanca, o con determinados antígenos de histocompatibilidad (HLA) (61) (62) (63).

-Justificación de los estudios de farmacovigilancia (EFV):

La Ley del Medicamento vigente en nuestro país (68), en su Título III, Artículo 59, define al ensayo clínico como "toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines: a)Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano. b)Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada. c)Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad".

Las fases I, II y III del ensayo clínico, previas a la comercialización del fármaco, permiten obtener una idea de su eficacia. La fase IV, post-comercialización, permite centrarnos más en sus RAM. El hecho de que suelen participar pocos pacientes, con exclusión de aquellos con pluripatología, niños y embarazadas, la relación

médico-enfermo estricta, y unos criterios diagnósticos rigurosos hacen que el ensayo clínico precomercialización diste mucho de parecerse a la práctica clínica habitual. Estas limitaciones son las que justifican los EFV (23) (41) (69) (70).

-Metodología en FV:

a) Sistema de NERA-TA:

España es el único país de la Comunidad Europea en el que es obligatoria la notificación de sospecha de RAM mediante TA por parte de los médicos, farmacéuticos, diplomados en enfermería e industria farmacéutica (71).

Las ventajas del sistema NERA-TA son:

-Permite generar hipótesis (RAM nuevas, inesperadas, raras o graves; estudios epidemiológicos específicos).

-Ayuda a identificar poblaciones de riesgo, mecanismos patológicos, características diagnósticas.

-Indica la necesidad de medidas reguladoras para disminuir la incidencia o gravedad.

-Establece perfiles de RAM.

-Estima incidencia de riesgos.

-Es el mejor método para la detección precoz de RAM nuevas infrecuentes, con información inmediata post-comercialización.

-Posee sencillez, bajo coste, gran cobertura de la población y capacidad de validación de datos.

-No interfiere con los hábitos de prescripción.

Sus inconvenientes son:

-Difícil detección de RAM tipo D.

-Notificación basada en criterios clínicos.

-Sesgos de selección (nuevos fármacos, médicos sensibilizados) y de información (no son diagnósticos).

-Infranotificación.

-Sobrenotificación, que puede crear falsas alarmas y que exigirá un riguroso seguimiento (23) (40) (41).

Las NERA registradas en las TA se codifican y evalúan, en primer lugar por los Centros de FV de las Comunidades Autónomas, siendo remitidas a los respectivos Centros Coordinadores Nacionales, y, finalmente, al Centro Coordinador Internacional de Uppsala (Suecia) (42).

En España, el Programa comenzó en 1982, en la División de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona (60) (69). En la actualidad, prácticamente todas las Comunidades Autónomas participan en el Sistema Español de FV (72). El Instituto de Salud Carlos III, a través del Centro Nacional de Farmacobiología, asume las funciones de Centro Coordinador del Sistema.

Actualmente corresponde a la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud (SAS) la Dirección del Programa de FV en Andalucía, y la gestión a su Servicio de Asistencia Farmacéutica. El

Centro de FV de Andalucía depende funcionalmente de la Dirección General de Asistencia Sanitaria del SAS y tiene su sede en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, del cual depende orgánicamente. Además el Centro cuenta con el apoyo de de la Unidad de FV de Granada con sede en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada (Resolución 20/94 de 14-11-94 de la Dirección Gerencia del SAS).

La Ley del Medicamento, en su Título II ("De los medicamentos"), Capítulo VI ("Farmacovigilancia"), Artículo 57 dice: "Los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar con celeridad a las autoridades sanitarias o a los centros especializados que aquéllas designen, los efectos inesperados o tóxicos para las personas o la salud pública que pudieran haber sido causados por los medicamentos (...)" . El Artículo continúa refiriéndose a la obligación de declarar también por parte de los fabricantes y titulares de autorizaciones de medicamentos. El Artículo 58 regula las funciones del Sistema Español de FV, y señala la obligación de que todos los profesionales sanitarios colaboren (68).

b)Otros métodos en FV:

Los ensayos clínicos y sus limitaciones como método en FV ya se han comentado.

Los análisis de estadísticas vitales (registros

de morbilidad y mortalidad) se han mostrado útiles cuando las RAM son raras o aparecen en un subgrupo de población. Su inconveniente es que no permiten generar hipótesis si no se relacionan con los EUM o no se dispone de buenos registros (23) (73) (74).

Los estudios de cohorte se basan en la comparación de dos grupos de población, uno de los cuales está expuesto al fármaco objeto de estudio y el otro no. Se basan en hipótesis formuladas a priori, a las que pueden someter a prueba, a la vez que pueden originar nuevas hipótesis (75). Son útiles para detectar RAM no muy raras, producidas por medicamentos de amplio uso, pero son caros y necesitan mucho tiempo y un amplio esfuerzo organizativo, al requerir grandes poblaciones (23) (41) (69).

Se pueden considerar como variantes de los estudios de cohorte la monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción (76) (77) y el record-linkage (23) (78). El primero consiste en la recogida de datos clínicos en relación con la prescripción de determinados medicamentos, y el segundo en la conexión computadorizada de historias clínicas (registro de patologías) y de otra información sanitaria (uso de fármacos y datos demográficos).

En los estudios caso-control se compara la exposición anterior a medicamentos (y en general a cual-

quier factor de riesgo) entre pacientes con la patología objeto de estudio y otros que no la padecen. Al igual que los estudios de cohorte, se basan en hipótesis previas, que pueden someter a prueba, pudiendo generar otras nuevas (79), pero son preferibles a aquéllos cuando se pretende detectar RAM raras o de aparición a largo plazo (41) (69).

La monitorización intensiva de pacientes hospitalizados es considerada de gran interés, por ser el hospital una institución que reúne las mejores condiciones de control del paciente (80) (81). La sensibilidad de este método parece ser grande, pues para la identificación de una RAM no se precisa una hipótesis previa. Tiene las desventajas de que sólo se monitorizan fármacos de uso hospitalario y que, al ser breves las duraciones de los ingresos, no detecta RAM a largo plazo. Sirve para evaluar incidencias y más difícilmente detecta RAM infrecuentes y graves (23) (82) (83).

Aunque no constituyen un método de FV propiamente dicho, las publicaciones sobre sospechas de RAM son fuentes de información útiles para la evaluación de la seguridad de los medicamentos (84); por ejemplo, constituyen el 5.5% de los casos notificados hasta 1988 al Sistema Español de Farmacovigilancia (85). Pueden ser notificaciones iniciales (RAM previamente desconocidas,

basadas generalmente en una sola observación), notificaciones revisadas de casos aislados, o publicaciones sobre series de casos (84). Es un sistema potencial de alerta que puede ser útil para generar hipótesis de posible relación causal entre la administración de un medicamento y la aparición de una RAM. Esta relación se basa en la experiencia clínica, desprovista de contraste epidemiológico, es decir, de grupo "control"; puede haber sesgos inherentes al diagnóstico clínico: las RAM que son patologías raras suelen generar mayor grado de sospecha, como ocurrió con la focomielia por talidomida; en este ejemplo influyó la elevada prevalencia de una malformación que previamente era infrecuente, unido a un alto volumen de ventas del fármaco (23); como ya comentamos antes, gracias a la alerta lanzada por los medios de comunicación, se iniciaron los estudios que demostraron la causalidad y permitieron terminar con esta epidemia en la República Federal de Alemania a principios de los años 60 (42). Puesto que los métodos de FV en las fases pre-comercialización tienen los inconvenientes que hemos citado, son necesarios los métodos en las fases post-comercialización (86), y, entre ellos, podríamos incluir las publicaciones científicas.

Citamos aquí el relevante papel que tiene la industria farmacéutica para la monitorización de la segu-

ridad de los fármacos que produce. Con frecuencia la industria recibe información antes que cualquier autoridad sanitaria. Todos los tipos de EFV que se han comentado sirven como fuentes de información (87) (88). Según las actuales Directrices para la participación de los Laboratorios Farmacéuticos en el Sistema Español de FV: "Se aconseja a los Laboratorios Farmacéuticos la elaboración de Procedimientos Normalizados de Trabajo en FV (...). Se recomienda la creación de la figura del Responsable en Seguridad del Medicamento (...). Se insta a los Laboratorios Farmacéuticos a desarrollar estudios de FV específicos (...) que podrán desarrollar en colaboración con grupos científicos que trabajen en esta área" (89).

Al igual que decíamos para los EUM, los EFV son de gran importancia en el marco de la APS. Al ser muchos de los procesos que se atienden en APS "menos graves", es menor el riesgo aceptable de RAM; el médico de APS debe tratar de mejorar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos y, por ello, tener siempre presente la posibilidad de que ocurran RAM (69).

En una encuesta a médicos extrahospitalarios franceses en 1984 (90), el 77% de los que respondieron opinó que las RAM suponen un gran problema práctico. En España, en una encuesta reciente a todos los médicos de APS de Cantabria (91), el porcentaje fue un 61.3%. Este

aparente interés de los prescriptores por el tema de las RAM, aunque puede reflejarse en el progresivo aumento del número de participantes en los programas NERA-TA, no siempre se acompaña de la información sobre RAM a los pacientes, como sería deseable.

Otra razón para impulsar los EFV en el ámbito de la APS es que las circunstancias en que se realiza el consumo de los medicamentos difiere notablemente de las rigurosas condiciones en las que se suelen realizar los ensayos clínicos en fases pre-comercialización (92).

Los prescriptores de la APS deben contar con la valiosa colaboración de los farmacólogos clínicos y farmacéuticos de distrito. Las funciones de estos profesionales serían, entre otras, estimular las notificaciones de RAM, verificar o rechazar sospechas de relaciones causa-efecto e informar a los prescriptores y a la administración sobre los problemas detectados. Para ello deben mantener contacto permanente con los prescriptores mediante sesiones de trabajo, atención de consultas terapéuticas, elaboración de boletines, etc. (92) (93) (94) (95).

-Imputabilidad de las RAM:

Una vez recogida la información pertinente mediante estas técnicas es preciso decidir si los medicamentos que recibieron los pacientes fueron causa de las

RAM detectadas. Ello permite un mejor conocimiento de la relación beneficio-riesgo, imprescindible para una estrategia terapéutica adecuada (96) (97). Para estudiar la causalidad disponemos de (96):

a) El método epidemiológico:

Lógicamente sólo puede ser aplicado a los ensayos clínicos, los estudios de cohorte y los estudios caso-control, pues, al existir grupo control, es posible demostrar si hay asociación estadísticamente significativa entre la exposición a medicamentos y la RAM. Hay que comprobar que la exposición preceda a la RAM y que no existan sesgos de confusión. Cuanto más fuerte sea la asociación menos probable es que se deba enteramente a errores sistemáticos o aleatorios. Otros criterios apoyan la relación de causalidad: el hecho de que aumente la frecuencia y/o intensidad de la RAM con la de la exposición; que los resultados concuerden con los de otros estudios; que los resultados sean explicables en base a nuestros conocimientos actuales; que la asociación medicamento-RAM sea específica. No obstante, nunca se debe concluir o excluir la causalidad definitivamente. Si en base a los resultados se puede establecer una nueva hipótesis, dichos resultados no nos sirven simultáneamente para probarla; se debe entonces comenzar una nueva investigación.

b) La evaluación por expertos:

Cuando el método de FV no es el ensayo clínico ni estudio de cohorte ni caso-control, es decir, cuando no es posible aplicar el método estadístico (el ejemplo más significativo es el de la NERA) podemos someter a juicio por un evaluador los datos disponibles. Tiene inconvenientes: baja concordancia de los juicios entre distintos evaluadores e incluso entre periodos diferentes dentro de un mismo evaluador (98); criterios poco explícitos; presiones externas a las que puede estar sometido el evaluador; mayor o menor valor que se le dé a la evaluación en función del prestigio del evaluador. Estas dificultades aumentan ante fármacos nuevos, politerapia o polifarmacia, interacciones, abstinencia, rebote, tratamientos no farmacológicos, procedimientos diagnósticos, patología concomitante, cronología ambigua, RAM comunes, RAM episódicas, RAM irreversibles, tolerancia, dificultades para suspender o reanudar la exposición... Por todo ello, este sistema no es adecuado para la transmisión de información (99).

c) Los Sistemas Estandarizados de Evaluación (SEE):

Como alternativa al método anterior, y también para aquellos métodos de FV donde no es posible aplicar metodología estadística, se han desarrollado unos sistemas que, a partir de una serie predefinida de

items de información, aplican siempre una misma lógica operativa. Con ello se pretende minimizar la subjetividad del evaluador. En realidad, se ha conseguido elevar la concordancia entre los diversos juicios emitidos por un mismo SEE, pero no así entre los distintos SEE que existen. Estas discrepancias entre los SEE se deben a las diferencias en el peso que cada uno de ellos asigna a los items a la hora de manejarlos para clasificar a la RAM; por eso, lo que para unos es, por ejemplo, RAM "posible", para otros es "probable" (96). De entre los muchos existentes citaremos los SEE más extendidos:

-El de Karch y Lasagna (49) (100), desarrollado en 1977, es el que da origen a la clasificación de las RAM según la relación de causalidad que hemos referido anteriormente. Es el SEE que se utiliza en el Sistema Español de Farmacovigilancia (Karch-Lasagna modificado) (40) (71) (96).

-El algoritmo de Kramer y cols. (101) de 1979 es muy completo, pero bastante complicado, ya que comprende 6 ejes con diversas posibilidades de decisión.

-Naranjo y cols. (102), en 1981, incluyen en su método items como el uso de placebo o los niveles plasmáticos del fármaco no contemplados en otros SEE.

-En el SEE de Begaud (103), de 1985, se da relevancia a la cronología y a la bibliografía sobre las RAM.



2.- INFORMACION SOBRE MEDICAMENTOS DIRIGIDA AL PACIENTE:

El médico prescriptor puede estar muy sensibilizado con el problema que suponen las RAM, y preocuparse de notificar cualquier sospecha, pero esto no es suficiente si quiere que sus pacientes hagan un uso racional de los medicamentos. Para esto debe además informarles, no sólo del motivo de la prescripción, posología y duración del tratamiento, sino también de la posible aparición de RAM. No siempre se hace así, como demuestra un estudio en el que se encuestaron a 154 pacientes: aunque más del 90% refirió haber sido informado de la posología, sólo el 32% fue informado sobre eventuales RAM (104).

Como ya se ha señalado, el uso racional de los medicamentos se considera como la aplicación del medicamento adecuado, a la dosis, momento y paciente adecuado (6). Pero hoy se contempla también que debe satisfacer las necesidades del paciente al menor coste posible (en dinero y en incidencia de RAM), para él y para la comunidad (6) (11). La OMS incluye este "uso" (por parte del paciente) junto a la prescripción (por parte del médico), la comercialización y la distribución (por parte del farmacéutico), en el concepto más amplio de "utilización" de medicamentos (4) (5).

Fue precisamente la OMS la que, en la Conferencia de Alma-Ata en 1978, emitió el lema "Salud para todos en el año 2000". Para conseguir este objetivo general se proponen 38 metas que describen el mínimo de progresos a realizar por parte de los distintos países en la mejora de la salud y de los problemas relacionados con ella (105) (106). Uno de los aspectos más significativos que late tras las metas es la intención de "dar a la población un sentido positivo de la salud, de forma que puedan hacer un uso pleno de sus capacidades físicas, mentales y emocionales (...); es la población misma la que conseguirá la salud para todos (...); resulta esencial contar con una comunidad bien informada, bien motivada y activamente participadora" (107).

El fin último que se persigue es el aprendizaje de autocuidados. Por automedicación se entiende, en un sentido amplio, la administración de medicamentos sin intervención del médico (108) (109). Enseñar a los pacientes a automedicarse puede tener aspectos positivos, como la reducción de la demanda de asistencia médica por síntomas menores y del gasto farmacéutico con cargo a la Seguridad Social; pero también tiene aspectos negativos: abuso de medicamentos, riesgo de RAM o interacciones farmacológicas, retraso en el diagnóstico, indicación incorrecta, dosis inadecuadas, medicamentos caducados

(108) (109) (110).

Los inconvenientes de los autocuidados se potencian por el escaso conocimiento sobre medicamentos que, globalmente, tiene la población (7) (111), como demuestran los estudios que se han realizado en este sentido; los motivos de este desconocimiento son de tipo socio-cultural (111) (112) (113).

Entre los objetivos de la educación sanitaria se encuentra la mejora de la automedicación (7) (111) (112) (113).

La Ley del Medicamento (68) se ocupa del tema en el Título VI ("Del uso racional de los medicamentos"), Capítulo III ("Del uso racional de medicamentos en la atención primaria a la salud"), refiriéndose a la elaboración de protocolos, la prescripción responsable, la información sobre la medicación a los pacientes, el seguimiento de los tratamientos y FV, el empleo racional de medicamentos y la prevención de su abuso.

Para racionalizar la comercialización, distribución y prescripción, disponemos de los EFV, los EUM (4) (114) y los programas de mejora de la prescripción (115) (116). Y para racionalizar el uso por el paciente debemos actuar sobre dos aspectos: el control del cumplimiento y la relación médico-paciente (15) (117) (118).

2.1.- Acerca del cumplimiento:

Mediante la entrevista con el paciente podemos llevar a cabo una doble misión: por un lado, informarle sobre los diversos aspectos del tratamiento, y por otro investigar el cumplimiento (118).

La entrevista se considera un método indirecto del control del cumplimiento -el método directo se basa en la determinación de los niveles del fármaco o de sus metabolitos en fluidos corporales (119)-. Otros métodos indirectos son la valoración de parámetros clínicos -cuyo inconveniente es la mala correlación con el cumplimiento (120)- y el recuento de comprimidos -que puede ser de utilidad si se asume que la retirada de comprimidos va seguida siempre de la toma (117)-.

Se ha de tener en cuenta que durante la entrevista el paciente tiende a exagerar su nivel de cumplimiento; su ventaja es que puede informarnos sobre las causas del incumplimiento en aquéllos que lo admiten, y en este caso suelen responder mejor a las recomendaciones para evitarlo (118) (121).

2.2.- Relación médico-paciente:

Es la que permitirá conseguir un buen cumplimiento. Aunque tradicionalmente la responsabilidad de impartir información sobre medicamentos ha recaído en el

médico, y de modo verbal, se ha comprobado que ni ese agente ni esa vía por sí solas son suficientes (122). Es prioritario "comunicarse" con el paciente, lo que supone compartir con él el significado de palabras técnicas y sus centros de interés (123); en caso contrario, la simple transmisión de información no garantiza que el paciente posteriormente la recuerde (124) (125).

La información dirigida al paciente debe incluir, en primer lugar, nociones sobre enfermedades que requieren atención médica, en las que no está justificada la automedicación, así como sobre sus tratamientos. Un ejemplo puede ser la hipertensión arterial. El paciente debería ser informado sobre el pronóstico de la enfermedad, las expectativas terapéuticas, las normas que facilitan una posología y cumplimiento adecuados de los medicamentos prescritos para dicha enfermedad, y las posibles RAM o interacciones con otros medicamentos (126).

En segundo lugar, es necesario informar sobre el empleo de medicamentos para el tratamiento de síntomas menores (catarro común, fiebre, tos, diarrea...): cuándo deben tomarse, de qué forma, qué riesgos pueden presentar, y en qué momento debe consultar al personal sanitario -limitaciones de la automedicación- (127) (128).

-Modelos de educación sanitaria:

Actualmente, diversos autores y organismos in-

interesados por la salud han propuesto diversos modelos para modificar los comportamientos de la comunidad, lo que, en definitiva, es el objetivo de la "educación sanitaria" (129):

a) Modelo de "creencias de la salud":

Se basa en estudios realizados durante los años 50 y 60, que sugieren que las percepciones de los pacientes influyen en la aceptación de las medidas preventivo-terapéuticas propuestas por los sanitarios.

El hecho de que un individuo siga o no las recomendaciones de los sanitarios está en función de la percepción de la susceptibilidad personal a la enfermedad, su gravedad, los beneficios potenciales de las medidas preventivas y las dificultades de éstas.

El modelo contempla la necesidad de estímulos (campañas educativas...) que hagan salir a la luz las percepciones para que las nuevas conductas (por ejemplo, vacunaciones) se pongan en marcha.

El modelo original ha incluido posteriormente nuevas percepciones, como la motivación general sobre las cuestiones de salud, la susceptibilidad a la recaída en la enfermedad, la confianza en el médico y la relación médico-paciente.

Este modelo no se considera útil para explicar las modificaciones de los comportamientos en las personas

"sanas", en las que el medio ambiente -al que el modelo concede poca importancia- tiene un papel fundamental. En cambio, si parece útil en la predicción y mejora del cumplimiento.

b) Modelo de la comunicación persuasiva:

Se conoce en la literatura como método KAP (knowledge, attitudes, practices). Una fuente de comunicación se dirige a la población y le transmite la mejor información posible con los mejores métodos auxiliares disponibles. El cambio en los conocimientos sería seguido del cambio de actitudes, al que, a su vez, seguiría el cambio de hábitos.

Posteriormente, a este modelo se añadió la motivación. Se comprobó que la información sólo incide en el área de conocimientos; para cambiar las actitudes sería necesario actuar sobre el área afectiva, incorporando la motivación correspondiente. Así, el cambio de actitud iría seguido del cambio de comportamiento.

Un inconveniente del modelo consiste en que los receptores de la comunicación desarrollan mecanismos de defensa: "exposición selectiva", "percepción selectiva" y "retención selectiva". Otro inconveniente es que el cambio de actitudes no es suficiente para el cambio de comportamiento si aquéllas no se acompañan de "contingencias situacionales": instrucciones concretas para el

cambio de conducta, existencia de servicios para ayudar en el cambio de conducta en los casos de hábitos enraizados (por ejemplo, alcoholismo) y medio ambiente favorable.

El modelo KAP parece que es el que mejor explica la modificación de los comportamientos insanos, siempre que se incorporen las contingencias situacionales que se han citado.

c) Modelo teórico basado en la política económica:

Es uno de los más recientes. Sus defensores afirman que los programas de educación sanitaria dirigidos sólo al individuo fracasan, por no tener en cuenta los factores socioeconómicos y ambientales que tanto influyen en la salud.

La salud está desigualmente distribuida en la sociedad. Las actividades de educación sanitaria dirigidas al individuo contribuirían a incrementar esta desigualdad, ya que es más probable que sean más eficaces en los grupos de mayor nivel de renta, pues éstos son más sensibles a la acción educativa y su medio ambiente es más favorable al cambio.

Los comportamientos insanos en las sociedades capitalistas serían consecuencia de una serie de valores promovidos por industrias multinacionales, cuyo interés principal es ganar dinero y a las que no les preocupa la

salud pública. No se trata, pues, de "culpar a la víctima" (el individuo) sino a la sociedad; no hay que cambiar sólo al individuo, sino también a la sociedad.

Se han hecho, fundamentalmente, dos objeciones a este modelo. La primera se basa en que en las sociedades no capitalistas también se producen hábitos insanos (tabaquismo, alcoholismo...). La segunda es que las evaluaciones efectuadas en Estados Unidos, Canadá y países escandinavos demuestran que ha disminuido la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares y la prevalencia de cardiopatía isquémica, gracias a las campañas de reducción de ingesta de grasas saturadas y del hábito tabáquico; es posible controlar el medio ambiente, las empresas multinacionales y la publicidad sin que sea preciso cambiar el modelo de sociedad.

d) Modelo pragmático:

Se basa en el enfoque multifactorial de la educación sanitaria y la promoción de la salud, que no sólo debe incidir sobre el individuo, sino también sobre el medio ambiente. Contiene aportaciones del modelo KAP y del modelo basado en la política económica. Es el modelo adoptado -con nombres diversos- por la mayoría de los educadores sanitarios y por los gobiernos. La OMS viene preconizando este enfoque desde hace años, señalando que no basta con intentar modificar comportamien-

tos insanos (en nuestro caso, uso irracional de medicamentos) sin abordar la dimensión socio-económica.

El modelo pragmático parte de la base de que las comunicaciones persuasivas son necesarias pero no suficientes para modificar las conductas de salud. Hay que incorporar las contingencias situacionales. Por ejemplo, los cambios en los hábitos dietéticos no pueden conseguirse sólo con comunicaciones persuasivas; es necesario, además, instruir a los responsables de alimentación en la familia -amas de casa-. En el caso de hábitos muy arraigados -drogodependencias- se precisa también el apoyo de servicios especializados. Muchas veces, para que el cambio de conducta se produzca, tiene que estar presente un medio ambiente favorable.

El concepto "medio ambiente favorable" incluye tres tipos de ambiente:

-El medio ambiente general: político, socioeconómico, sociocultural y psicosocial. Es indudable la influencia -positiva y negativa- sobre el cambio de conductas que tienen las políticas de producción de alimentos, medicamentos, viviendas, publicidad, etc.

-El macroambiente comunitario y de los grupos sociales: escuela, familia, lugar de trabajo... Si no es favorable, el individuo no cambiará su conducta por más que haya sido instruido. Es importante involucrar a la

comunidad y a sus líderes en el programa educativo (130).

-El microambiente: servicios higiénicos en el hogar, la escuela, supermercados, etc. Es el que rodea más directamente al individuo, y también participa en el mantenimiento de las conductas saludables.

-Agentes de educación sanitaria:

Los campos de acción de la educación sanitaria (en nuestro caso referida a información sobre medicamentos) no deberían ser sólo los pacientes -aunque, indudablemente son los más receptivos-, sino también la escuela, el medio laboral y la comunidad en general (129) (131).

Los agentes de educación sanitaria, pues, no serán sólo los médicos. Otros profesionales de la salud van a estar en contacto directo con los pacientes y sus familiares: enfermeros, farmacéuticos y trabajadores sociales. Los profesionales de la enseñanza tienen también numerosas oportunidades de ejercer influencias sobre sus alumnos (129). Otros recursos de los que se ha beneficiado la educación sanitaria son los medios de comunicación de masas -prensa, radio y televisión-, que en los últimos años se han esforzado en difundir mensajes educativos y persuasivos (132).

El término "educador sanitario" se suele re-

servar en algunos países a aquellos personas cuya profesión específica es la educación sanitaria de niños (en la escuela), adultos (en la comunidad) o enfermos (en el hospital). En España no existe esta figura en el ámbito escolar, pero sí en algunos servicios sanitarios locales y dependientes de las Comunidades Autónomas; estos profesionales suelen compartir esta labor con otras actividades de la administración sanitaria; a nivel central existe una Sección de Educación Sanitaria en el Servicio de Promoción de la Salud, que elabora y distribuye material informativo (129). En Andalucía existe el Area de Educación para la Salud, dependiente del Servicio Andaluz de Salud (133).

Además, en nuestro país, para favorecer la participación comunitaria en el campo de la promoción de la salud, se ha establecido la creación de "Consejos de Salud" (134). Las Comunidades Autónomas han desarrollado de forma muy heterogénea las normativas necesarias para su puesta en marcha. En Andalucía, la primera experiencia de participación comunitaria tuvo lugar en el Centro de Salud "Cartuja" de Granada (135).

-Métodos de información al paciente:

Los métodos de información sobre medicamentos podemos clasificarlos de la misma forma que la OMS clasifica los métodos de educación sanitaria en general (136):

a) Métodos directos o bidireccionales:

Son aquellos en los que existe contacto directo entre los educadores y los educandos, por lo que suelen ser más eficaces que los indirectos. Solamente son aplicables a individuos o grupos pequeños. Se basan en la palabra hablada, pero es aconsejable complementarlos con material audiovisual (137). Incluye los siguientes:

-El diálogo. Puede establecerse en la consulta médica o de enfermería, en las escuelas o centros de trabajo durante los exámenes de salud, en el domicilio del paciente (136) (138) y en las oficinas de farmacia (139) (140). Puede y debe acompañarse de material escrito (141) (142).

-La clase. Es el método utilizado en la enseñanza formal de la salud en las escuelas y universidades; no suele utilizarse como método dirigido a los usuarios de medicamentos.

-La charla. Es un procedimiento dirigido a un grupo social; idealmente debe ser éste quien promueva el acto y elija a un orador de reconocido prestigio; el tema a tratar debe ser propuesto por el propio grupo para que la charla tenga interés.

-La discusión en grupo. Es el método más democrático, porque los propios educadores se enseñan a sí mismos. El número de participantes debe ser de 12-15, y

han de tener un cierto nivel educativo.

b) Métodos indirectos o unidireccionales:

Son los que se utilizan cuando existe una lejanía en el espacio y/o el tiempo entre el educador y el educando y hay que interponer entre ellos una serie de medios técnicos. La eficacia de la comunicación es menor que con los métodos directos porque no es posible el reflujo de información. Hay que recurrir a ellos cuando el número de personas a las que queremos que alcance la información es elevado y/o estos potenciales receptores no hacen esfuerzos para recibir el mensaje. A pesar de su relativa ineficacia, son eficientes, por el bajo coste por individuo. Muchos gobiernos justifican el uso de estos medios utilizando este argumento: la publicidad, con sus técnicas de persuasión, induce a la compra de determinados productos; utilizando las mismas técnicas se podrían modificar hábitos insanos. Lamentablemente, no es igual de fácil convencer al usuario de que adquiera una nueva marca que convencerle para que cambie un comportamiento profundamente enraizado, y que además suele ser gratificante (143) -en el caso que tratamos, uso irracional de medicamentos-. No obstante, estos métodos siguen siendo útiles para aumentar los conocimientos sanitarios de la población, y pueden llegar a cambiar algunas actitudes si se combinan con los métodos directos, reforzando

do conocimientos previamente adquiridos (143) (144). Los medios de los que disponemos son:

-Los carteles. Su principal función es atraer la atención de un modo intenso y rápido, mediante una idea concisa expresada con colores y textos llamativos, en lugares visibles.

-Los folletos. Son publicaciones sencillas dirigidas a públicos de muy diferente nivel educativo. Complementan a otros métodos indirectos o a los métodos directos. Sus inconvenientes son la ineficacia para personas analfabetas y la necesidad de reposición constante en los sitios donde los usuarios los recogen. Se debe cuidar el diseño del dibujo y la claridad del texto. Antes de editar folletos de información sobre medicamentos conviene recabar datos sobre el conocimiento previo que tienen los usuarios a los que va dirigido (145) (146). A pesar de estas aparentes limitaciones, numerosos estudios muestran la satisfacción de los pacientes cuando se les proporciona información escrita (147) (148) (149) (150) (151).

-El correo individualizado. Es el más selectivo de los métodos indirectos. Es de especial valor cuando las cartas circulares se remiten a personas interesadas en el tema. El coste por persona es relativamente elevado (152).

-La prensa tiene la ventaja de poder ofrecer más detalles del mensaje y, si se requiere, periodicidad, pero el inconveniente de caer fácilmente en el sensacionalismo, provocando efectos negativos, distintos a los que el sanitario pretendía (153).

-La radio es el medio de comunicación de masas de mayor cobertura. No requiere un gran nivel educativo por parte del oyente. Permite introducir "cuñas" con mensajes breves, útiles sobre todo al principio de las campañas de educación sanitaria; y también charlas y programas dialogados.

-El cine y, sobre todo hoy día, el video, ejercen una gran atracción en el público. Si la película es argumental, su guión debe ser veraz para que pueda transmitir una información útil. Las películas educativas se han proyectado a personas sanas (escuelas, lugares de trabajo...) y a pacientes (salas de espera de las consultas médicas) (137).

-La televisión alcanza gran cobertura e impacto visual y auditivo. Puede hacer llegar a grandes sectores de la colectividad anuncios, documentales, entrevistas, programas de divulgación específicos, etc.

3.- USO RACIONAL DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

(AINE):

Los AINE constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, a menudo sin relación química, pero que comparten las acciones terapéuticas a las que deben su denominación. Estas acciones se deben a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG) (154) (155) (156) (157) (158).

Aunque las siglas "AINE" son empleadas en la literatura para denominar a los fármacos no esteroideos con acción antiinflamatoria, nosotros vamos a emplearlas también para los analgésicos-antitérmicos no antiinflamatorios -por ejemplo, el paracetamol-, dado que también inhiben la síntesis de PG y comparten varias RAM comunes al grupo (154) (159) (160) (161).

Mostramos la clasificación de los AINE comercializados en España en la Tabla I, y la relación de algunos AINE retirados del mercado en la Tabla II (154) (162) (163).

Es importante conocer las RAM que pueden producir los AINE porque, al ser la utilización de éstos muy amplia, es alta la frecuencia de aquéllas. Se estima que diariamente toman AINE más de 30 millones de personas en el mundo (164). En España, a partir de un estudio recién-

TABLA I.- CLASIFICACION DE LOS AINE COMERCIALIZADOS EN
ESPAÑA (I).

1.- ACIDOS ARIL-CARBOXILICOS:

1.1.- AAS y derivados:

Acetilsalicilato de lisina

Acido acetil-salicílico (AAS)

Diflunisal

Fosfosal

Salicilamida

Salicilato de dietilamina

Salsalato (Ac. salicil-salicílico)

1.2.- Acidos antranílicos (fenamatos):

Acido flufenámico

Acido mefenámico

Etofenamato

Floctafenina

Meclofenamato

1.3.- Derivados del ácido nicotínico:

Acido niflúmico

Clonixinato de lisina

Isonixina

TABLA I.- CLASIFICACION DE LOS AINE COMERCIALIZADOS EN
ESPAÑA (II).

2.- ACIDOS ARIL-ALCANOICOS:

2.1.- Acidos aril-propiónicos:

Butibufeno
Felbinaco
Fenbufeno
Flurbiprofeno
Ibuprofeno
Ibuproxam
Ketoprofeno
Ketorolaco
Mabuprofeno
Nabumetona
Naproxeno
Piketoprofeno

2.2.- Acidos aril-acéticos:

Aceclofenaco
Diclofenaco
Fentiazaco

2.3.- Acidos heteroaril-acéticos:

Tolmetina

2.4.- Acidos indol e indeno-acéticos:

Acemetacina
Benzidamina
Glucametacina
Indometacina
Proglumetacina
Sulindaco

TABLA I.- CLASIFICACION DE LOS AINE COMERCIALIZADOS EN
ESPAÑA (III).

3.- DERIVADOS DE PIRAZOLONA:

Dipirona (Metamizol)
Fenazona (Antipirina)
Fenazopiridina
Fenilbutazona
Oxipizona
Pirazinobutazona
Propifenazona

4.- OXICAMS:

Piroxicam
Tenoxicam

5.- DERIVADOS DEL PARA-AMINO-FENOL:

Paracetamol (Acetaminofén)

6.- OTROS:

Ditazol
Fepradinol
Oxaceprol

TABLA II.- ALGUNOS AINE RETIRADOS DEL MERCADO.

Alclofenaco

Aminopirina (Aminofenazona)

Antrafenina

Bendazaco

Benoxaprofeno

Diftazona

Droxicam

Etodolaco

Fenacetina

Fenclofenaco

Feprazona

Glafenina

Ibufenaco

Indoprofeno

Isoxicam

Osmosin

Oxifenbutazona

Suprofeno

Zomepiraco

te basado en cuestionarios realizados a muestras grandes de población general, enfermos y médicos, se puede estimar que unos tres millones y medio de personas consumen AINE con una cierta regularidad para el alivio de diversos procesos reumáticos (165).

Se ha comprobado que suponen el grupo de especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP, también conocidas como OTC, del inglés "over the counter") de mayor consumo en 7 de 11 países de Europa Occidental, entre ellos el nuestro (166).

Los síntomas más declarados por la población como automedicados constituyen la triada dolor-fiebre-tos. Estos datos coinciden con los fármacos más encontrados en los botiquines familiares: salicilatos, paracetamol, dipirona (109) (167) (168).

Por lo tanto, en nuestro medio, se pueden considerar los AINE como los fármacos más empleados en automedicación (109) (168) (169).

3.1.- RAM de los AINE:

Las RAM más frecuentes serían, por orden de incidencia: gastrointestinales, cutáneas, neurológicas y psiquiátricas, reacciones de hipersensibilidad, alteraciones hepáticas, renales y hematológicas. (154) (159) (160) (161).

-Gastrointestinales:

La hemorragia gastrointestinal alta (HGIA) es, en términos de incidencia y de gravedad potencial, la RAM más importante que pueden provocar los AINE (160) (161).

Ya en 1874, Balz publicó un trabajo alertando sobre la posibilidad de náuseas, vómitos y HGIA en pacientes tratados con salicilatos (170).

Desde entonces empezaron a observarse numerosas RAM en relación al aparato digestivo por salicilatos y otros AINE; se consideró la necesidad de realizar un estudio prospectivo a largo plazo para poder documentarlas. Uno de los primeros y decisivos trabajos en este sentido se realizó en 1980: de un grupo de sujetos sin lesiones de la mucosa gástrica -constatado mediante endoscopia-, el 23% desarrolló alguna lesión tras un mes de tratamiento con 3 gramos de ácido acetil-salicílico (AAS), y el 51% de los que tomaron además algún otro AINE (171).

Roth en 1986 introdujo el término "gastropatía por AINE" para denominar a una entidad distinta de la úlcera péptica clásica; aquélla sería de localización antral-prepilórica, más frecuente en mujeres mayores, y mediada por inhibición de PG, mientras que el úlcus péptico se localiza preferentemente en duodeno, en hombres jóvenes y es mediado por exceso de ácido clorhídri-

co. La gastropatía por AINE abarca diversos grados de erosiones, HGIA y perforaciones (172). No está clara la correlación entre la intensidad de los síntomas dispépticos y la de las lesiones endoscópicas (173) (174) (175) (176); puede ocurrir una HGIA fatal en un paciente que hasta ese momento nunca tuvo dispepsia (177). Por ello, más que interrogar sobre posible dispepsia, parece más útil realizar periódicamente pruebas para la detección de sangre oculta en heces, y hemogramas de control que permitan identificar anemias de instauración crónica que a menudo pasan desapercibidas. Este proceder está especialmente indicado en pacientes que requieren un tratamiento prolongado con AINE o con patología de base predisponente. En este sentido, cabe señalar que la endoscopia es cara y molesta, y no está indicada practicarla de forma rutinaria (178) (179) (180).

En un estudio sobre 3.711 pacientes se ha estimado la incidencia global de RAM referidas al aparato digestivo en 15.9% -rango 12.1-24.1% según el AINE- (176) (181). La incidencia de HGIA se estima en 400-500 por millón-año y la mortalidad en 7.5 por millón-año (182). En un estudio español que incluyó 875 casos de HGIA y 2.682 controles, se calcularon los riesgos de sangrado mediante estimadores del "odds ratio" de los AINE de mayor consumo: piroxicam: 19.1; diclofenaco: 7.9; AAS:

7.2; naproxeno: 6.5; indometacina: 4.9; dipirona: 1.6; paracetamol: 1.5; propifenazona: 0.7 (182).

Los factores de riesgo para la aparición de RAM gastrointestinales por AINE no son del todo conocidos, no pudiéndose por tanto configurar de forma precisa un grupo de alto riesgo. Entre otros, se han sugerido los siguientes: edad superior a 60 años; sexo femenino; uso concomitante de corticoides; tabaquismo; síntomas gastrointestinales previos en los 6 meses precedentes que han obligado a suprimir el tratamiento con AINE o añadir otro fármaco; historia previa de ulcus péptico; enfermedad importante subyacente; dosis elevadas de AINE; uso de múltiples AINE; grupo sanguíneo 0; seropositivos para *Helicobacter pylori* (183) (184).

Se ha observado que las personas con una exposición corta (menor de 30 días) a los AINE tienen un riesgo relativo de desarrollar ulcus péptico significativamente superior que aquéllas con una exposición prolongada; se ha sugerido un fenómeno de adaptación de la mucosa gástrica a la ingestión continua de AINE (185).

Las úlceras silentes son más comunes en los ancianos sin historia previa de ulcus. No se sabe si ello es debido al aumento en el uso de AINE o bien por una menor sensibilidad al dolor en la población geriátrica (186).

Aunque raramente, los AINE pueden producir lesiones esofágicas (187), intestinales -"enfermedad del diafragma"; lesiones parecidas a las de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica...- (188) (189) y pancreáticas -pancreatitis por indometacina- (154).

-Cutáneas:

Existe un amplio espectro de alteraciones cutáneas provocadas por AINE (159) (160) (190) (191): alopecia, alteraciones ungueales, prurito, púrpura, erupción exantemática, eritrodermia-dermatitis exfoliativa, erupción liquenoide, erupción vesiculo-ampollosa, erupción fija medicamentosa, eritema exudativo multiforme, urticaria, vasculitis, eritema nodoso, fotosensibilidad, dermatitis psoriasiforme.

El mecanismo de producción de las toxicodermias por AINE puede ser idiosincrásico, inmunológico o mixto, siendo en muchos casos imposible de conocer (159) (160) (190) (191).

Si bien la mayoría de las toxicodermias por AINE son banales, en algún caso pueden ser potencialmente mortales, como es el eritema exudativo multiforme -y sus variantes, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell-, que se asocia con pirazolonas (159) (160) (161).

En un estudio en un servicio hospitalario de Dermatología, que se efectuó durante 18 meses, se compro-

bó que los AINE constituían el grupo farmacológico más frecuentemente implicado en las RAM como motivo de ingreso (192). En otro estudio sobre 9.118 pacientes ingresados tratados con AINE, el 1.8% desarrolló alguna toxicodermia (193).

-Neurológicas y psiquiátricas:

Las alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) son particularmente frecuentes en ancianos, en relación con los cambios fisiológicos que se producen con la edad. Las más comunes son los acúfenos por salicilatos (a veces con hipoacusia y trastornos del equilibrio) y la cefalea por indometacina. Pero puede haber RAM muy diversas: trastornos del sueño, psicomotores, cognitivos, mareo, etc. No son raras las alteraciones psiquiátricas (154) (160) (161) (194). Una RAM infrecuente, pero muy típica, es la meningitis aséptica por ibuprofeno (195). Se puede decir que todo paciente, sobre todo si es anciano, que presente cualquier nueva alteración neurológica no explicada, puede explicarse por la toma de AINE (194).

-Reacciones de hipersensibilidad:

El AAS y otros AINE, al reducir la síntesis de PG con efecto broncodilatador, pueden precipitar una crisis de broncoespasmo, sobre todo en pacientes con la triada asma-pólipos nasales-rinitis alérgica. Otras posibilidades son la urticaria, el angioedema y el shock

anafiláctico. Cuando ocurre este tipo de RAM con un AINE pueden existir reacciones cruzadas con otros AINE (161) (196) (197) (198). En un servicio hospitalario de Alergia de nuestra ciudad el 7% de los pacientes remitidos habían presentado alguna RAM por hipersensibilidad a AINE (199).

-Alteraciones hepáticas:

La hepatitis inducida por los AINE suele ser asintomática y con frecuencia se descubre por un aumento de las transaminasas en una analítica de rutina. El mecanismo de producción puede ser de tipo A dosis-dependiente (por ejemplo, AAS) o idiosincrásico (por ejemplo, ibuprofeno). Puede existir lesión hepatocelular, colestasis o ambas. Son más susceptibles los sujetos con hepatopatía o nefropatía subyacente, ancianos y consumidores de AINE múltiples, dosis altas o tratamientos prolongados.

El síndrome de Reye es una encefalopatía asociada a fallo hepático que se presenta a veces en niños y se ha relacionado con la toma de salicilatos durante el curso de ciertas virasis; su pronóstico es muy grave (161) (200) (201).

Es de destacar la hepatotoxicidad del diclofenaco (200) (201) y los AINE del grupo oxicam, especialmente la asociada al droxicam (202) (203). Con fecha 15 de diciembre de 1994, el Committee for Proprietary Medicinal Products de la Comunidad Europea ha recomendado la

suspensión cautelar del droxicam por este motivo.

En caso de sobredosificación, el paracetamol puede producir lesión hepática, incluso letal; este riesgo se incrementa en alcohólicos. Por el contrario, su empleo a dosis terapéuticas no suele asociarse a hepatotoxicidad (200).

-Alteraciones renales:

El potencial nefrotóxico de los AINE no es adecuadamente valorado por la comunidad médica, según opinan muchos nefrólogos (204), y es interesante su conocimiento porque es evitable la mayoría de las veces. Aunque pueden influir factores impredecibles, el mecanismo principal de producción es la inhibición de PG. Las PG renales, en condiciones de euvolemia en individuos sanos tienen un papel pequeño, pero en situaciones de inestabilidad circulatoria local (cirrosis, nefropatía, insuficiencia cardíaca congestiva, deplección de volumen) tienen un papel fundamental; en estos casos se provoca una excesiva vasoconstricción renal, que es la causante de gran parte de las formas de nefrotoxicidad (204) (205) (206) (207).

Las principales formas clínicas de nefrotoxicidad por AINE (204) (205) (206) (207) son:

a) Nefropatía asociada a analgésicos. Se trata de una nefritis intersticial crónica que se atribuye a la inges-

ta diaria durante años de dosis elevadas de AINE, fundamentalmente los más consumidos: AAS y derivados del para-amino-fenol (paracetamol y, sobre todo, fenacetina, que fue retirada del mercado por este motivo). En general hay una correlación inversa entre la prevalencia de nefropatía asociada a analgésicos y el porcentaje de pacientes en diálisis por "nefropatías de origen desconocido", lo que sugiere que en los países donde es poco frecuente está infradiagnosticada. En España se estima una prevalencia de 0.4% (204). Afecta a pacientes de sexo femenino en una proporción hasta 5 veces mayor que al masculino (205). El riesgo parece ser mayor en el caso de los preparados que incluyen cafeína, por su efecto estimulante y potencial adictivo (205).

b) Fracaso renal agudo. El más frecuente es el inducido por mecanismo hemodinámico; es típico en ancianos con enfermedades de base que condicionan hipovolemia efectiva (208) (209); además de las enfermedades predisponentes que hemos citado hay que añadir la hipertensión arterial: "per se", por la dieta con restricción de sodio y por el tratamiento diurético (204) (205); los AINE más implicados son la indometacina y el ácido mefenámico; se discute si los más seguros son el sulindaco y el salsalato (204) (205) (206) (210). Otra causa de fracaso renal agudo es la nefritis intersticial aguda; puede afectar a

cualquier persona, por mecanismo, al parecer, idiosincrásico o por hipersensibilidad; los AINE que más se han atribuido a ella son los derivados propiónicos. La tercera causa sería la precipitación de ácido úrico asociada al consumo de suprofeno (204) (205) (206).

c) Síndrome nefrótico. Puede aparecer aisladamente, o acompañado de las formas anteriores. Desaparece con la retirada del AINE (204).

d) Alteraciones hidroelectrolíticas. La retención de sodio con edemas es muy frecuente; se debe a la inhibición de la función vasodilatadora de las PG a nivel glomerular; puede ser la causa de fracaso terapéutico cuando utilizamos cualquier fármaco antihipertensivo, o del tratamiento diurético empleado para tratar otros procesos como insuficiencia cardíaca o ascitis (205) (210) (211) (212). Puede existir hiponatremia dilucional debida a la inhibición de la función anti-vasopresina de las PG en el túbulo colector (204) (205). Por último, debemos considerar la hiperpotasemia, que es un efecto adverso infrecuente pero potencialmente fatal, y se produce por la inhibición de la función estimulante de la secreción de renina que poseen las PG, con el consiguiente hipoaldosteronismo (204) (205).

-Alteraciones hematológicas:

Los efectos hematológicos más conocidos los di-

vidimos en (161):

a) Acción sobre las plaquetas y tiempos de coagulación. El AAS produce inhibición de la síntesis de PG G2 y del tromboxano A2, con la consiguiente antiagregación plaquetaria y prolongación del tiempo de hemorragia, y también inhibe la síntesis de prostaciclina I2 a nivel de la pared vascular y la síntesis de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (interacciones farmacodinámicas). Algunos AINE, debido a su alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas desplazan a los anticoagulantes orales por mecanismo competitivo, con lo que aumenta la fracción libre de éstos y por tanto sus efectos farmacológicos (interacción farmacocinética) (159) (161).

b) Citopenias. Los AINE pueden producir anemia aplásica, agranulocitosis y trombocitopenia. Según la FDA se han detectado 16 muertes por millón en relación con discrasias sanguíneas. El riesgo es 6 veces mayor en mujeres de más de 60 años. Se producen por toxicidad medular directa o mecanismo inmune-autoinmune. Los AINE implicados principalmente son la indometacina y las pirazolonas: entre éstas, en primer lugar la fenilbutazona, pero también se incluye la dipirona, de amplio uso en nuestro medio y con un riesgo relativo de agranulocitosis de 16 -no obstante, la incidencia de agranulocitosis asociada a la di-

pirona sólo representaría un 16% de la incidencia global por todas las causas (es decir, 0.8 por millón y año), siendo por tanto muy inferior a lo que se creía- (160) (161) (168) (213) (214) (215).

-AINE durante el embarazo y la lactancia:

La inhibición de la síntesis de PG por la toma de AINE al final del embarazo puede retrasar el parto. En cuanto al posible daño fetal, se han descrito cierre prematuro del ductus arterioso, hipertensión pulmonar, diátesis hemorrágica, oligohidramnios y otros problemas que, aunque infrecuentes, deben tenerse en cuenta. Los AINE pueden estar presentes en la leche materna y producir RAM como, por ejemplo, cianosis y anemia hemolítica del lactante por indometacina y pirazolonas, o antiagregación plaquetaria y posible hemorragia por AAS (159) (160) (189) (216).

-Musculoesqueléticas y metabólicas:

Aunque los AINE pueden mejorar la sintomatología de los pacientes con artrosis reduciendo el dolor y la inflamación, no parecen modificar positivamente la historia natural de la enfermedad. Incluso en algunos estudios se señala que pueden acelerar el proceso de degeneración del cartilago; por ejemplo, la indometacina parece que provoca deterioro articular por su potente acción inhibidora de las PG (217).



Los AINE pueden ser responsables de algunos procesos reumáticos, bien del tipo reversible en un sujeto que previamente se encontraba sano -por ejemplo, se han descrito artralgias por indometacina-, o bien la precipitación de una patología preexistente -como la crisis gotosa por aumento de los niveles plasmáticos de ácido úrico debido al AAS- (218) (219).

-Sobredosificación:

Un fenómeno distinto de la "RAM" propiamente dicha (recordemos la definición de la OMS) (47) (48) (51) es el de la posible sobredosificación intencionada o accidental por AINE. Dada su presencia habitual en el ambiente doméstico (109) (167) (168) (169) es un suceso bastante frecuente. Ocupan el segundo lugar en frecuencia como agentes causales, después de los psicotropos. En España los AINE constituyen entre un 10 a un 30% de todas las "intoxicaciones medicamentosas", encontrándose en primer lugar el AAS seguido del paracetamol en una proporción de 3.5 a 1. Las intoxicaciones agudas se producen con mayor frecuencia de forma voluntaria, predominando ligeramente en mujeres, en el grupo de edad entre 15 y 35 años. Otro grupo importante lo constituyen las intoxicaciones accidentales en niños menores de cinco años, ya sea por ingestión propia o sobredosificación por parte de la familia (220) (221) (222).

-Interacciones medicamentosas:

a) Interacciones que los AINE producen en otros fármacos. Puede provocarse un incremento de los efectos farmacológicos o de la toxicidad de otros fármacos administrados conjuntamente con AINE: la potenciación del efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas (por desplazamiento de su fijación a proteínas plasmáticas) debida a los salicilatos y la fenilbutazona y, posiblemente, la potenciación del efecto hipoglucemiante de la insulina por dosis altas de AAS; el desplazamiento de las proteínas de unión y la disminución de la excreción renal del metotrexato debida a AAS, fenilbutazona y otros AINE; la inhibición del metabolismo de los cumarínicos y el desplazamiento de los sitios de fijación por la fenilbutazona; la disminución del aclaramiento de litio por indometacina, diclofenaco y piroxicam; el desplazamiento de las proteínas de unión de la fenitoína sódica debida al AAS; el riesgo de hemorragia por anticoagulantes orales cuando se administra AAS. Por otro lado, puede determinarse una disminución en la eficacia de otros fármacos: fracaso de tratamientos antihipertensivos y diuréticos por los mecanismos señalados; inhibición del efecto uricosúrico del probenecid debida a los salicilatos (223) (224) (225) (226).

b) Interacciones que otros fármacos o sustancias pueden producir en los AINE. Aumento de los efectos y/o la toxicidad de los AINE: mayor riesgo de HGIA al tomar alcohol con AINE; aumento de la absorción de ácido mefenámico por antiácidos con magnesio y de la indometacina por bicarbonato sódico (223) (224) (225) (226); entre estos "otros fármacos" que interaccionan con AINE se encuentran los propios AINE: los pacientes -y los médicos- deben tener en cuenta que por la administración de más de un AINE de forma simultánea rara vez se incrementará la eficacia, y la toxicidad podría ser aditiva -se ha comprobado que al agregar AAS puede aumentar el riesgo de HGIA por piroxicam (227)-. Disminución de la eficacia: aumento de la eliminación renal de salicilatos debido a los antiácidos absorbibles y los corticosteroides; disminución de la absorción de la indometacina por antiácidos no absorbibles y del ácido mefenámico por antiácidos con aluminio (223) (224) (225) (226).

Hay que destacar el mayor riesgo de interacciones medicamentosas en los ancianos, debido a sus cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos y a que suelen consumir varios fármacos a la vez (194).

3.2.- Factores a considerar antes de prescribir un AINE:

a) Factores dependientes del fármaco (228) (229)
(230) (231) (232) (233) (234):

El AAS ha sido durante muchos años el AINE de elección para el tratamiento de los procesos reumáticos, a excepción de la gota y la espondilitis anquilosante, donde la indometacina y la fenilbutazona se han mostrado superiores. Se han venido introduciendo AINE con vida media larga (Tabla III) y formulaciones "retard" que permiten la administración única diaria; tienen como inconveniente su mayor precio y la mayor posibilidad de RAM e interacciones, al permanecer más tiempo en el organismo. La elección de uno u otro tipo de AINE se individualizará en cada caso según el proceso a tratar.

En cuanto a la asociación de dos o más AINE, se desaconseja por las razones expuestas en el apartado anterior.

Siempre se tendrán en cuenta otros medicamentos que se administren conjuntamente. Se han citado varios de ellos. Atención especial requieren los anticoagulantes orales, dada la gravedad que puede presentar una hemorragia; de precisarse AINE, son seguros el paracetamol, el diclofenaco y el ibuprofeno.

No se deben utilizar AINE de potencial gastrolesivo a dosis altas o durante periodos prolongados si no

TABLA III.- CLASIFICACION DE ALGUNOS AINE SEGUN SU VIDA MEDIA.

	Vida media (horas)
1.- VIDA MEDIA CORTA (menos de 12 horas):	
AAS (dosis no antiinflamatorias)	15 minutos
Aceclofenaco	4-5
Acido mefenámico	2-4
Diclofenaco	1.5
Di flunisal	8-12
Dipirona	6-9
Fenbufeno	10-17
Fenilbutazona (dosis no antiinflamatorias)	8
Flurbiprofeno	2.9-3.8
Ibuprofeno	1.8-2.5
Indometacina	4.5-6
Ketoprofeno	1.6-1.9
Ketorolaco	4-6
Meclofenamato	0.5-2
Paracetamol	1.5-3
Propifenazona	1-1.5
Tolmetina	1-1.5
2.- VIDA MEDIA LARGA (más de 12 horas):	
AAS (dosis antiinflamatorias)	15-30
Fenilbutazona (dosis antiinflamatorias)	50-60
Naproxeno	12-15
Piroxicam	30-60
Sulindaco (su metabolito activo)	16.4
Tenoxicam	60-75

está plenamente justificado. Todos los AINE tienen este potencial, salvo los analgésicos y antipiréticos sin efectos antiinflamatorios (paracetamol, dipirona y propifenazona) (182). La nabumetona, recientemente introducida, parece mostrar ausencia de gastrolesividad in vitro, pero se precisan estudios in vivo que la confirmen (235).

Si se indica un AINE o el cambio de un AINE por otro hay que valorar las características clínicas del paciente y las características farmacológicas del AINE.

La aparición de dispepsia no obliga a retirar estos fármacos; en general se soluciona cambiando un AINE por otro, incluso del mismo grupo químico, o asociando alcalinos.

Para la prevención de la gastropatía por AINE y la HGIA se han utilizado sucralfato, acexamato de cinc, cimetidina, ranitidina, famotidina, omeprazol y bismuto coloidal, con resultados desiguales. Para la prevención de lesiones duodenales todos ellos son eficaces. El misoprostol, un análogo sintético de la PG E1, se ha mostrado eficaz, particularmente en la profilaxis de las úlceras gástricas; sin embargo, no está exento de RAM (aborto, diarrea, dolor abdominal); además se precisan más estudios para valorar su eficacia en relación al uso profiláctico de otros antiulcerosos (236).

En general, la vía de administración de elec-

ción es la oral, por su comodidad y mayor seguridad en la absorción; todos los AINE deben ingerirse con alimento, ya que puede mejorar la tolerancia gastrointestinal inespecífica, aunque se ha de advertir que no mejora la gastrolesividad. La vía rectal tiene una absorción irregular y puede asociarse a lesiones anorrectales. La vía intramuscular se reserva a procesos muy agudos con afectación del estado general; es una indicación importante como analgésico en dolor visceral (cólico nefrítico, etc.). La posible incidencia de RAM no parece ser diferente para las distintas vías de administración; es conveniente informar a los pacientes de este hecho.

Un último aspecto es el coste. Los AINE de toma única diaria, aunque de administración más cómoda para el paciente, tienen un precio mayor. La mejor forma de ahorrar dinero es no prescribir AINE cuando no es necesario (231) (237).

b) Factores dependientes del paciente (231) (232):

Existe una "respuesta idiosincrásica" en cuanto a eficacia (un AINE puede ser muy efectivo en un individuo e ineficaz en otro) y/o buena tolerancia al fármaco. En función de la respuesta idiosincrásica del paciente y de su patología asociada, siempre debe individualizarse el tratamiento.

En menores de 14 años se aconseja en primer lu-

gar el paracetamol; en segundo lugar, el AAS, evitando éste ante virasis como la gripe y la varicela, por la posibilidad del síndrome de Reye. Ultimamente se ha introducido como antipirético infantil el ibuprofeno. En situaciones muy específicas, como la artritis reumatoide juvenil, el uso de AINE (AAS, tolmetina y naproxeno) queda reservado al reumatólogo. El ibuprofeno, la isonixina y el diclofenaco parecen presentar menos RAM, pero existe poca información sobre su utilización en niños (238) (239) (240).

En mayores de 60 años se desaconseja la utilización de AINE "antiinflamatorios" propiamente dichos, por la mayor incidencia de RAM debida a los cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos, las enfermedades asociadas que pueden agravarse por los AINE -cardiopatías, hepato o nefropatías subclínicas, ulcus, hipertensión arterial-, y la mayor posibilidad de interacciones farmacológicas debidas a la polifarmacia. Cuando sean necesarios, debe evitarse en lo posible la prescripción de AINE de vida media larga (Tabla III) (194) (241) (242).

En pacientes con ulcus péptico tampoco se deben utilizar AINE "antiinflamatorios"; si son claramente necesarios, se utilizarán a la menor dosis y durante el menor tiempo posible; no se utilizará AAS, indometacina ni oxicams. Los gastroprotectores no han mostrado un cla-

ro beneficio (243).

En caso de existir antecedentes alérgicos (asma, rinitis alérgica, pólipos nasales) son de elección el paracetamol y la dipirona (161) (197).

En el embarazo, como cualquier otro medicamento, se utilizarán AINE sólo cuando los beneficios superen a los posibles riesgos para el feto. Se recomiendan el paracetamol, el AAS y el ibuprofeno; los dos últimos se deben evitar un mes antes del parto, por el riesgo de demora del mismo y sangrado (231) (244).

En la lactancia se pueden utilizar paracetamol, diclofenaco e ibuprofeno (231) (245).

3.3.- Indicaciones y pautas:

a) Como analgésicos (246) (247) (248):

Son de primera elección el paracetamol, el AAS, la dipirona y la propifenazona. Si no se obtiene mejoría se asocia codeína. Si no es suficiente, se indicarán otros AINE de vida media corta.

Para la dismenorrea son preferibles los derivados propiónicos y los AINE del grupo oxicam (231). Se discute si pueden restar eficacia a los dispositivos intrauterinos; en estos casos puede añadirse un método anticonceptivo de barrera, durante esos días.

El abordaje del dolor es multidisciplinario:

puede ser necesario enseñar medidas físicas, prescribir miorrelajantes, ansiolíticos o antidepresivos, derivar al paciente al Trabajador Social, al Equipo de Salud Mental, a la Unidad de Dolor del hospital de referencia en caso de dolor oncológico, etc. (246) (247) (248).

Las medidas de apoyo suelen ser más necesarias en mujeres con problemas psicosociales; la mujer parece tener menor tolerancia al dolor, sobre todo cuando su status social es bajo o existen conflictos emocionales (249) (250) (251) (252) (253).

b) Como antiinflamatorios (228) (231) (232) (247):

Los AINE no son el tratamiento de la artrosis. Deben reservarse para los brotes inflamatorios de la misma (254).

A veces son preferibles las infiltraciones locales de glucocorticoides en determinados procesos traumáticos o reumatológicos locales -la eficacia de los AINE tópicos es controvertida-.

En general, se aconsejan AINE de vida media corta (Tabla III). Los procesos reumatológicos crónicos, como la artritis reumatoide, deben ser remitidos al reumatólogo, pues con frecuencia precisan otros fármacos de manejo especializado (penicilamina, sales de oro...).

c) Como antitérmicos (154) (231) (255):

Se ha discutido la necesidad de reducir la

temperatura corporal en procesos febriles, pues la fiebre es una reacción "defensiva" natural del organismo ante determinadas agresiones. La fiebre no sería peligrosa excepto en situaciones como niños con antecedentes de convulsiones febriles o ancianos cardiópatas, y, en todos los casos, cuando se alcanzan los 41°C.

Antes de utilizar AINE pueden aplicarse medidas físicas, igualmente eficaces (paños de agua fría en la frente, baños de agua tibia, etc.).

Si se utilizan AINE son de elección el paracetamol, el AAS y el ibuprofeno, por este orden, con las precauciones que hemos señalado en los niños. En adultos pueden añadirse pirazolonas (dipirona, propifenazona) y fenamatos.

d) Como antiagregantes plaquetarios (154) (155):

El AAS a dosis baja en toma única diaria continúa siendo de elección a pesar de la aparición de nuevos preparados con esta indicación. Se ha demostrado fehacientemente su utilidad en la prevención primaria y secundaria del infarto de miocardio y del accidente vascular cerebral embólico o trombótico, disminuyendo tanto la morbilidad como la mortalidad.

3.4.- Estrategias para mejorar el uso de los AINE:

Vamos a seguir el orden marcado en los capítulos 19 y 20 de la presente Introducción. Primero nos referiremos a la farmacoepidemiología (EUM y EFV) y después a la información al paciente.

-Farmacoepidemiología. EUM.

a) Estudios de consumo:

El consumo de AINE se puede valorar desde el punto de vista cuantitativo a partir del volumen de ventas que se registra en listados oficiales. En nuestro medio, según se desprende de los datos (no publicados) facilitados por la Gerencia Provincial del Servicio Andaluz de Salud, existe un elevado consumo de AINE sobre los que existe poca documentación bibliográfica -clonixinato de lisina- o con potencial toxicidad -oxicams-.

Al analizar las preferencias de los consumidores (256) se obtienen datos como los del EUM de la FDA realizado entre 1971 y 1981 en Estados Unidos: los AINE ocuparon el primer lugar en la lista de fármacos más dispensados, con "analgesia" como primera indicación y "antirreumática" como segunda (257).

Ya hemos referido que Suecia ha producido EUM muy eficientes; por ejemplo, se comprobó que en ese país en la década de los 70, para el tratamiento de procesos reumáticos crónicos fueron disminuyendo las prescripcio-

nes de indometacina y fenilbutazona y aumentando las de naproxeno e ibuprofeno (258) (259).

b) Estudios prescripción-indicación:

No existe ningún EUM relevante que describa las indicaciones en las que se hayan utilizado distintos tipos de AINE. El EUM de la FDA que hemos citado (257) no pertenece a este tipo, sino a los estudios de consumo.

c) Estudios indicación-prescripción:

Un ejemplo lo tenemos en el estudio multicéntrico sobre el uso de analgésicos en el dolor post-operatorio realizado por la Sociedad Española de Farmacología Clínica en 1994 (datos no publicados).

d) Estudios sobre el esquema terapéutico:

Derivados de las conclusiones obtenidas en los tipos de EUM mencionados, se han realizado estudios para el uso racional de AINE: adecuación de la dosis, indicaciones, duración del tratamiento (229) (230) (231) (232) (237) (246) (247) (260), monitorización de los niveles plasmáticos (261), cumplimiento del paciente (262) (263).

El control de los niveles plasmáticos de AINE se reduce, en la práctica, al de los salicilatos; no se suele utilizar habitualmente, salvo en caso de artritis reumatoide juvenil, sospecha de fracaso terapéutico, toxicidad o intoxicación aguda (261).

e) Estudios de los factores que condicionan los hábitos de prescripción y dispensación:

Existen EUM que describen características de los prescriptores. La autoprescripción de AINE (y de diversos preparados para afecciones respiratorias o digestivas) señala hacia una especie de acuerdo tácito entre el usuario y un determinado tipo de prescriptor, que suele tener aceleración de las consultas y dificultad de abordar los problemas reales con estrategias no farmacológicas (9) (249). En un reciente estudio canadiense se demostró la influencia del cambio del médico de cabecera sobre el cambio de AINE consumido habitualmente (264).

Otros EUM analizan características de los dispensadores. Así, en otro estudio se comprobó que el 7.3% de las opiniones emitidas por los farmacéuticos de un área rural, a petición de los pacientes, fue en relación con los analgésicos; pero los autores señalan que sólo el 1.7 de los farmacéuticos fue consultado por algún paciente (265).

Son bastantes los trabajos publicados sobre la importancia de la relación entre prescriptores y dispensadores (265) (266) (267) (268) (269), y entre prescriptores e industria farmacéutica (17) (270).

En este apartado se incluyen los EUM sobre las características de los pacientes. En un estudio no se en-

contró influencia de edad y sexo sobre el cambio de AINE habitual (264), y en otro sí se comprobó que dicho cambio era más practicado por los más jóvenes (271). Por motivos obvios que ya hemos comentado, existe gran interés por el uso racional de AINE en ancianos (194) (241) (242). Es necesario conocer las peculiaridades clínicas de cada paciente individual antes de indicar un AINE o sustituir un AINE anteriormente prescrito por otro (233) (272). Algunos EUM en España se han ocupado de la utilización de AINE en colectivos concretos: por ejemplo, son los fármacos más usados en Medicina Deportiva (273); constituyen la 4ª "droga" entre los trabajadores andaluces, tras el alcohol, el tabaco y el cannabis (274).

f) Estudios de las consecuencias prácticas de la utilización de AINE:

Los que más aparecen en la literatura se refieren a las RAM de tipo gastrointestinal. Se ha calculado que en Estados Unidos en 1986 el coste derivado de estos efectos adversos fue de 3.9 billones de dólares; si se añaden a los 8.6 billones de coste por el propio tratamiento con AINE resultan 12.5 billones de dólares (275).

Otros EUM no hacen referencia al coste económico, sino a la relación beneficio/riesgo para el paciente, y todos suelen llegar a la conclusión de que no se deben utilizar AINE de potencial gastrolesivo a dosis

altas o periodos prolongados si no está plenamente justificado; si se indica un AINE o el cambio de un AINE por otro hay que valorar las características clínicas del paciente y las características farmacológicas del AINE (236) (276) (277).

g) Estudios de intervención:

Se han diseñado EUM que valoran la mejora de la utilización de fármacos en APS, y entre ellos los AINE, en relación con un programa de intervención sobre los prescriptores (278) (279) (280) (281) (282) (283) (284). Señalemos como ejemplo el programa para el uso racional de propoxifeno en Estados Unidos en 1981: no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de médicos a los que se suministró información por correo y el grupo control, pero sí entre éste y el de aquellos a los que la información se les proporcionó mediante entrevista de forma personalizada, "face-to-face" (282). Otro ejemplo interesante es el EUM que valora la reducción de prescripciones de analgésicos -y otros fármacos- en el periodo de 1977 a 1985 en Saskatchewan (Canadá) gracias al programa del mismo nombre; en este programa se incluyeron profesionales de la salud y público en general (283).

Otros EUM analizan la mejora del uso racional de AINE en relación con un programa de intervención sobre los pacientes (285) (286) (287) (288) (289) (290). Nos

detendremos en tres de ellos que tienen una importante relación con los objetivos de la presente Tesis.

Para el EUM de George y cols. (287) se entregaron "Folletos Informativos sobre la Prescripción" (FIP) a 43 pacientes a los que se había recetado AINE. En los FIP se incluía el nombre del medicamento, indicaciones, contraindicaciones, precauciones, modo de empleo, RAM, condiciones de almacenamiento e instrucciones en caso de sobredosificación. Los pacientes fueron encuestados entre 4 y 10 días después, y sus respuestas comparadas con las de 33 pacientes a los que también se les había prescrito AINE pero no se les había entregado FIP. Los primeros se mostraron más satisfechos con el tratamiento y con las explicaciones recibidas, y recordaron en mayor proporción el nombre del AINE y sus RAM. No hubo evidencia de que este mejor conocimiento incrementara la incidencia de RAM; pero cuando aparecía alguna RAM, el paciente era capaz de reconocerla como debida al AINE, en mayor proporción en el grupo que recibió FIP respecto al grupo control.

Gibbs y cols. (288), diseñaron dos FIP sobre AINE, con contenidos similares a los del EUM mencionado: uno, impreso a una cara, con información resumida, y otro, a dos caras, con el anverso igual al primer FIP y el reverso con información detallada. El EUM se dividió

en dos partes. En la primera, con 100 pacientes, se recogió la reacción inicial; a la vista de los dos FIP, el 85% consideró mejor el que se diseñó con dos caras; para la lectura se entregaron los dos tipos de FIP a sendos grupos de pacientes; a los tres minutos de la lectura se realizó la encuesta; entre los que leyeron el FIP de dos caras el porcentaje de los que recordaron las principales RAM por AINE fue mayor que entre los que leyeron el de una cara. En la segunda parte, se entregaron los dos FIP a dos grupos de pacientes de un total de 61 a los que se había prescrito AINE, y la encuesta se realizó varios días después de la entrega del FIP; la satisfacción de los usuarios y su conocimiento sobre AINE fue mayor en el grupo que leyó el FIP de dos caras.

Los mismos autores realizaron más adelante otro EUM (289), en que 332 pacientes a los que se prescribió AINE fueron divididos en tres grupos: al primero le fue entregado un FIP por el médico, al segundo por el farmacéutico y al tercero no se le entregó. Fue mayor el reconocimiento del AINE como causante de RAM y la satisfacción por la información recibida, en los grupos con FIP, según los resultados de la encuesta realizada a los pocos días. La encuesta se repitió al cabo de un año, y los resultados fueron similares, pero las diferencias entre los grupos con FIP y el grupo control fueron menores. Entre

los dos grupos con FIP, el que lo recibió del farmacéutico presentó un conocimiento y satisfacción superior que el que lo recibió del médico.

-Farmacoepidemiología. EFV.

a)NERA-TA:

Un ejemplo clásico de las aportaciones de este sistema sería el de la detección de RAM de baja incidencia, como la anemia aplásica por fenilbutazona (291) (292). Un EFV basado en la NERA realizado en Dinamarca durante 17 años (293) muestra que, de las 67 RAM mortales, 25 fueron por HGIA o perforación de úlcera gástrica, sobre todo por indometacina y naproxeno, en ancianos, y 27 por diversas discrasias sanguíneas, la mayoría por pirazolonas, pero también por indometacina y naproxeno.

En nuestro medio, y teniendo en cuenta el bajo índice de notificación, los AINE constituyen el primer grupo farmacológico declarado mediante el sistema NERA-TA. Entre un 16-25% de las RAM notificadas en Andalucía, España y en otros países (Reino Unido) se atribuyen al conjunto de AINE y analgésicos no narcóticos (294) (295) -hay que observar que los AINE constan en dos grupos terapéuticos según la Clasificación Anatómica de Medicamentos: Aparato Locomotor y Sistema Nervioso-. En una revisión del sistema NERA-TA (296) se encuentra que, globalmente para todos los tipos de RAM y en orden decre-

ciente los AINE más implicados son: diclofenaco, piroxicam, indometacina y naproxeno.

Los 4 tipos de AINE mencionados aparecen también en otros trabajos publicados sobre NERA (297) (298) (299) (300) (301).

b) Ensayos clínicos:

Se han centrado sobre las RAM de tipo gastrointestinal (302) (303); sin embargo, los otros tipos de RAM por AINE deben ser igualmente valorados antes y durante la comercialización (304) (305). Se ha de valorar la tolerancia tanto clínica como biológica (306) (307) (308); el estudio de la tolerancia biológica incluye desde técnicas sencillas y ampliamente utilizadas, como la detección de sangre oculta en heces (309) hasta otras más complejas, como la determinación del HLA (310).

c) Análisis de estadísticas vitales:

No suele utilizarse este tipo de EFV en el campo de los AINE, pues no se suelen tener disponibles los registros adecuados de morbilidad y mortalidad (74).

d) Estudios de cohorte:

Los AINE, por su amplio uso, constituirían un grupo farmacológico apropiado para ser sometido a este tipo de EFV; sin embargo, debido al alto coste, no se realizan habitualmente. Mediante un estudio de cohortes prospectivo se ha estimado que el riesgo de hospitaliza-

ción por RAM de tipo gastrointestinal es 6.45 veces mayor en consumidores habituales de AINE respecto a los no consumidores (311); en otro estudio se han establecido cohortes mutuamente excluyentes para evaluar el riesgo de distintos AINE (312). Mediante un estudio de cohortes retrospectivo, se ha estimado que el riesgo relativo de ulcus duodenal es de 1.64 y el de HGIA es de 3.27 (313).

La monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción se puede considerar una variante de los estudios de cohorte. Poseen baja especificidad, pero alta sensibilidad (314), por lo que pueden ser utilizados. Por ejemplo, se ha comprobado, sobre 55.000 pacientes, que el riesgo de HGIA de 5 tipos de AINE es el mismo con o sin interrupciones de un tratamiento prolongado (315) (316).

e) Estudios caso-control:

Fueron los utilizados para demostrar la asociación entre anemia aplásica-agranulocitosis y las pirazonas e indometacina (Estudio Internacional de Agranulocitosis y Anemia Aplásica) (79) (317).

Hoy día siguen teniendo un destacado papel entre los EFV de AINE, siempre y cuando los datos estén registrados adecuadamente (318).

El EFV de Laporte y cols. (182) es un buen ejemplo de estudio caso-control que permite estimar el

riesgo de HGIA (319) (320) (321). Otros ejemplos son los EUM sobre nefropatía asociada a analgésicos (204) (205).

f) Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados:

El EFV de este tipo que más relevancia ha tenido es el Boston Collaborative Drug Surveillance Program. En el caso de los AINE el estudio se centró en el AAS, encontrándose 10 ulcus gástricos de cada 100.000 consumidores y 15 HGIA de cada 100.000 consumidores (82).

g) Publicaciones sobre sospechas de RAM:

Ya se señaló que no constituyen un EFV propiamente dicho; pero puede ser de gran utilidad una revisión periódica sobre aspectos concretos, por ejemplo toxicodermias (322) o excipientes de los AINE (323).

-Información dirigida al paciente.

a) Acerca del cumplimiento:

La entrevista es de fácil aplicación en APS. Un estudio consistió en telefonar a 149 pacientes a los que se había prescrito un nuevo AINE para evaluar la continuidad del tratamiento. Se preguntó por el tipo de AINE e indicación; las razones del abandono fueron: RAM (42%), fracaso terapéutico (25%), otras razones (33%) (324).

b) Relación médico-paciente:

El método bidireccional o "directo" más utili-

zado es el del diálogo. Jouvert y Lasagna resaltan el papel del diálogo médico-paciente para elaborar los FIP más adecuados a las necesidades de información de éste; ponen como ejemplo la necesidad de mejorar el conocimiento sobre AAS (325) (326). El diálogo farmacéutico-paciente acerca de los AINE existe en nuestro país (169) y en otros países (327) (328).

El método unidireccional o "indirecto" que con más frecuencia se refleja en la literatura es el de los FIP (287) (288) (289) (329) (330) u otro tipo de folletos (331). Se ha comparado el grado de aceptación que tienen 6.992 usuarios de dos tipos diferentes de FIP acerca de diversos medicamentos OTC, entre ellos AINE (332); este estudio concluye que los pacientes querrían participar en programas de investigación orientados a la información sobre la prescripción.

El programa educativo más adecuado sería el dirigido a médicos y usuarios al mismo tiempo; se ha comprobado tras la intervención una disminución de las prescripciones de AINE y un aumento de las ventas de AINE OTC; no se produjo mejoría en el conocimiento que los usuarios tenían sobre AINE antes de la intervención (333).

II.- PLANTEAMIENTO.

Los AINE constituyen el grupo farmacológico más utilizado por la población. En nuestro país, algunos AINE están clasificados por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios como "especialidades publicitarias", no requieren prescripción médica y, por tanto, son más proclives a la automedicación.

La promoción de autocuidados de síntomas menores es un objetivo de la OMS -como parte del "sentido positivo de la salud"- y de las instituciones sanitarias -para disminuir el gasto farmacéutico-. Es conocido que la automedicación tiene aspectos negativos: abuso de medicamentos, riesgo de RAM o interacciones farmacológicas, retraso en el diagnóstico, indicación incorrecta, dosis inadecuadas y administración de medicamentos caducados.

En España existen escasos EUM sobre usuarios, y menos aún los que tratan de evaluar la eficacia de programas educativos sobre autocuidados y/o automedicación (334) (335) y sobre conocimiento de AINE (137).

El gran número de AINE comercializados puede generar confusión en la cadena terapéutica (médico, farmacéutico, personal de enfermería, usuario). De ahí la importancia de identificarlos como grupo, con objeto de intentar evitar un uso inadecuado que puede determinar un aumento de la toxicidad.

Por ello, consideramos de interés realizar un

EUM, con fase de intervención de tipo informativo, sobre conocimientos y actitud de los pacientes en relación al empleo de AINE; el emplazamiento fue el de una Zona Básica de Salud (ZBS), de la que se extrajo una muestra representativa.

Nuestro objetivo primario fue evaluar el nivel de conocimientos de la población con respecto al uso racional de AINE, y si una campaña de intervención de carácter pasivo podría mejorar los conocimientos acerca de este tipo de medicamentos.

Los objetivos secundarios, cuyo alcance se determinó mediante encuesta, fueron los siguientes:

1º) Analizar la mejoría, tras la intervención, del grado de identificación de los medicamentos para el dolor, la fiebre y la inflamación, así como de sus RAM.

2º) Determinar si la intervención influyó en la elección del médico como origen de la prescripción y fuente de consulta de dudas, frente a otros profesionales sanitarios o personas sin formación o actividad sanitaria, así como en la automedicación con AINE.

3º) Determinar la mejoría, tras la intervención, en: el recuerdo de la indicación del AINE y/o en la identificación de otras indicaciones no conocidas; la adecuación de la posología y duración del tratamiento; el conocimiento de la finalidad del tratamiento, la importancia

de la administración con alimentos y la no administración de más de un tipo de AINE sin causa justificada; el recuerdo de la fecha de la primera y última toma.

49) Investigar la posible mejoría del conocimiento de los usuarios sobre normas básicas: dejar los medicamentos fuera del alcance de los niños, evitar la recomendación a otras personas, interesarse por los prospectos y por la fecha de caducidad.

III.- POBLACION Y METODO.

Los sujetos de estudio fueron usuarios de las ZBS "Cerro del Aguila" y "Polígono Norte" de la capital de Sevilla.

La ZBS es el marco territorial elemental de la APS, que comprende una población entre los 5.000 y 25.000 habitantes. En áreas urbanas, como norma general, la ZBS cuenta con un Centro de Salud (CS). El CS es la estructura física y funcional que permite el desarrollo integral de la APS por parte del equipo de profesionales sanitarios y no sanitarios que actúan en él (336).

Se decidió que la ZBS sobre la que se iba a hacer la intervención fuese "Cerro del Aguila" -a la que a partir de ahora denominaremos abreviadamente "Cerro"-, y que la ZBS control fuese "Polígono Norte" -a la que llamaremos "P. Norte"-.

Una vez seleccionados los sujetos, el trabajo se desarrolló en tres fases, de 6 meses de duración cada una (Tabla IV). Durante la primera se entrevistaron 174 personas de cada ZBS. Durante la segunda sólo se realizó la intervención en la ZBS "Cerro". Durante la tercera se entrevistaron los mismos sujetos de ambas ZBS. A partir de los respuestas obtenidas, se evaluaron las diferencias respecto a la primera fase.

TABLA IV.- CRONOGRAMA DEL ESTUDIO.

	mayo-octubre 1992	noviembre 1992-abril 1993	mayo-octubre 1993
FASE 1a: Encuesta en las ZBS "Cerro" y "P. Norte"	-----		
FASE 2a: Intervención (entrega de folletos) sólo en la ZBS "Cerro"		-----	
FASE 3a: Encuesta en las ZBS "Cerro" y "P. Norte"			-----

1.- Selección de los sujetos:

La ZBS "Cerro" comprende varios barrios del sector Este de Sevilla capital, y la ZBS "P. Norte" incluye barrios del sector Norte. Decidimos que las dos ZBS estuvieran geográficamente alejadas para evitar que la intervención sobre una de ellas influyese también en la considerada control (Fig. 1).

Según los datos del Padrón Municipal de 1986 -el último disponible al inicio del estudio- en la ZBS "Cerro" vivían 21.265 personas y en la ZBS "P. Norte" 43.757.

Lo que pretendíamos era comparar proporciones de respuestas adecuadas e inadecuadas sobre el conocimiento de AINE, entre la ZBS intervenida y la ZBS control. Por ello, el tamaño de la muestra se calculó con la siguiente fórmula, que es la adecuada cuando se quieren comparar proporciones (337) (338) (339) (340) (341) (342):

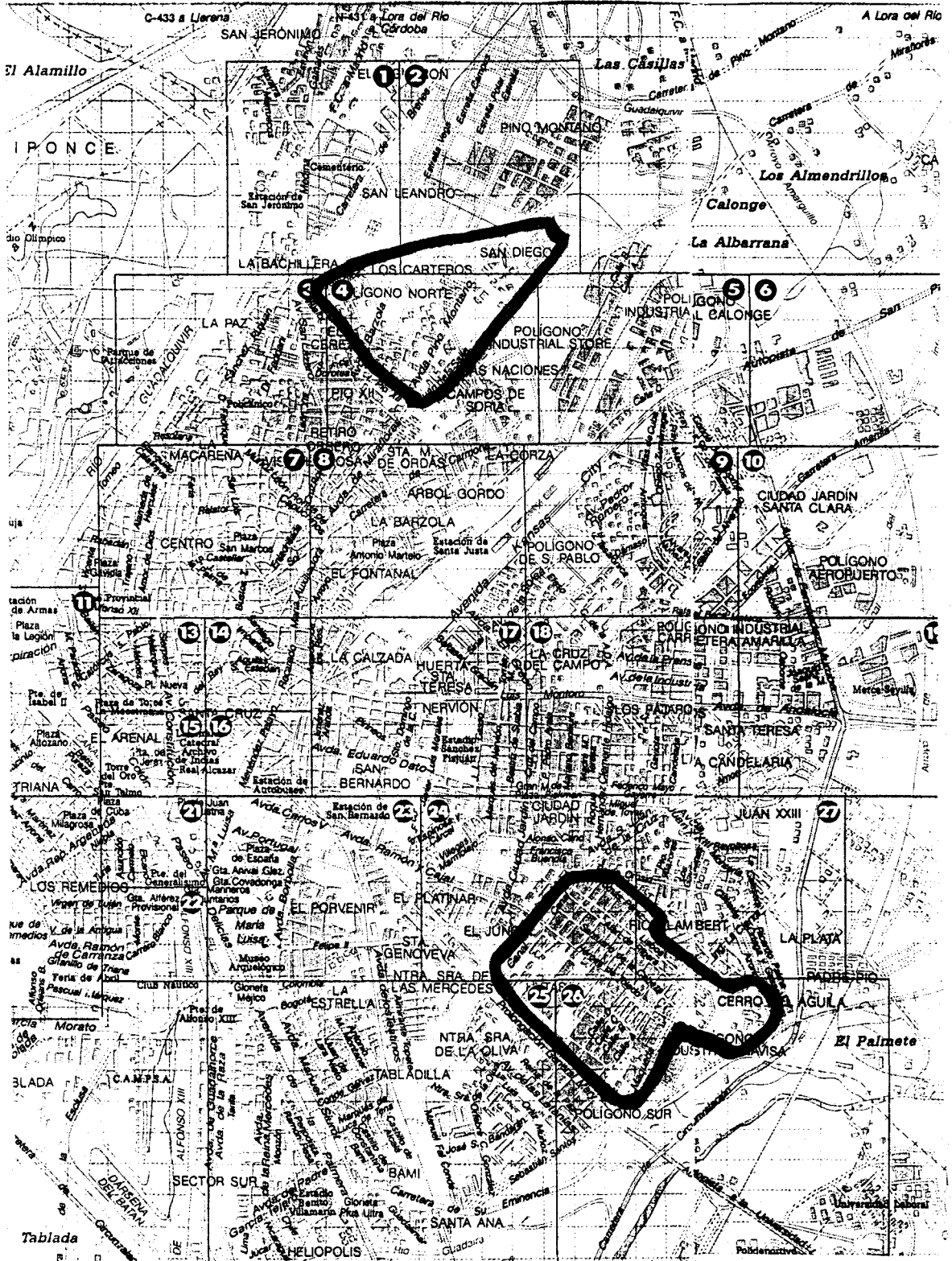
$$n = (2 \cdot s^2 / \theta^2) \cdot f$$

Donde:

-n es el tamaño muestral calculado.

-s² es la variabilidad de la medida utilizada para comparar los grupos. En nuestro caso, la medida no era cuantitativa, sino dicotómica (respuesta adecuada o inadecuada), con lo que la varianza s² = p · (1-p), siendo p

FIGURA 1.- SITUACION DE LAS ZBS "CERRO DEL AGUILA" Y "POLIGONO NORTE" EN LA CIUDAD DE SEVILLA.



el valor esperado del porcentaje de respuesta. En los estudios como el presente, en los que no podemos predecir dicho valor, asumimos que $p = 50\%$ (0.50); así, el valor de la varianza es máximo: $s^2 = 0.50 \cdot (1-0.50) = 0.25$, para cada grupo (ZBS). La s^2 de la fórmula es la suma de las varianzas de los dos grupos; en nuestro caso, la suma de las varianzas de las dos ZBS: $0.25+0.25 = 0.50$.

$-\theta$ es el nivel de sensibilidad deseado. Al utilizar las variables dicotómicas, este nivel lo planteamos en términos de diferencias entre los porcentajes. Consideramos aceptable una disminución del 15% (0.15) de las respuestas inadecuadas en la ZBS intervenida.

$-f$ es una constante que depende del nivel de protección ante el error de primera especie o de tipo I (el que cometemos al declarar una diferencia entre dos poblaciones como estadísticamente significativa cuando, en realidad, ambas no son diferentes; la probabilidad de cometerlo se conoce como α) y el error de segunda especie o de tipo II (el que se comete al no detectar una diferencia cuando ésta realmente existe; la probabilidad de cometerlo se conoce como β). El valor f es el resultado de $(Z\alpha + Z\beta)^2$, donde los valores de Z son los valores de la distribución normal o gaussiana a que corresponden la probabilidad de error α y β . Aceptamos $\alpha = 5\%$ (0.05) -con dos colas- y $\beta = 20\%$ (0.20), siendo entonces $f = 7.84$,

según la tabla correspondiente.

Sustituyendo esos valores en la fórmula obtuvimos $n = (2 \cdot 0.50 / 0.15^2) \cdot 7.84 = 348.4$, es decir, 174 sujetos para cada ZBS.

La elección se realizó por muestreo aleatorio sistemático, a partir de los archivos de historias clínicas de ambos CS, distribuyéndose los sujetos por cuotas de edad y sexo -diferentes para cada ZBS-, según los porcentajes que figuran en el Padrón (343).

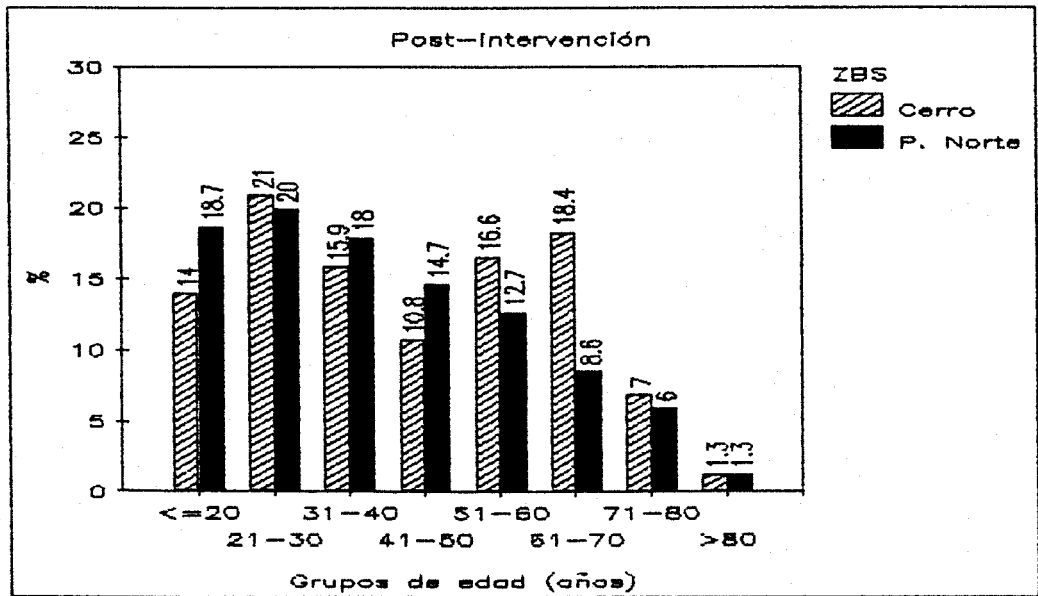
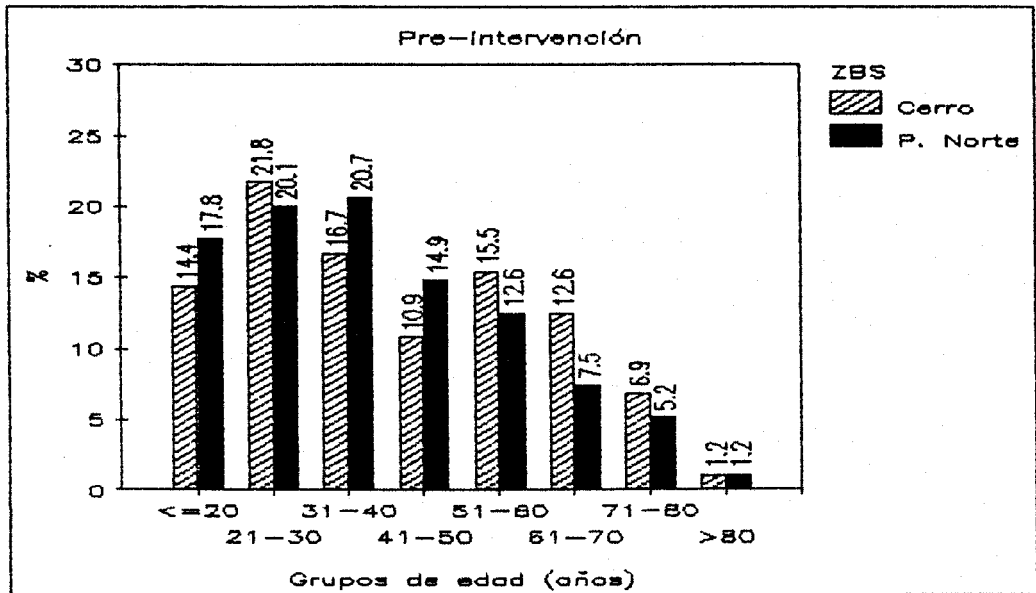
El único criterio de exclusión fue tener menos de 15 años de edad.

Las Figs. 2, 3 y 4 resumen la distribución de los sujetos.

2.- Encuesta previa a la intervención:

En ambas ZBS la encuesta se realizó, mediante protocolo estructurado (Anexo I): a) telefónicamente; se consideró "ilocalizable" al sujeto con el que no pudiéramos contactar después de tres llamadas (mañana, hora de la comida y tarde-noche), y en este caso se le encuestó a domicilio; b) a domicilio a todas las personas sin teléfono y a las que, teniéndolo, eran ilocalizables por este medio; c) en el CS, cuando el sujeto acudía espontáneamente y se comprobaba que en la historia clínica figuraba la marca de inclusión en el estudio.

FIGURA 2.- DISTRIBUCION SEGUN GRUPOS DE EDAD.

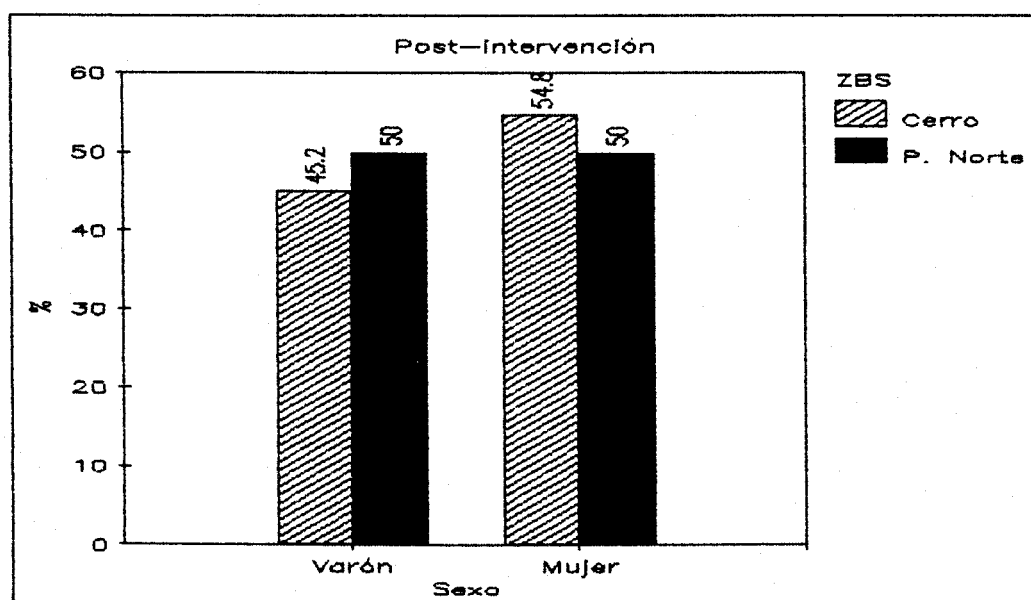
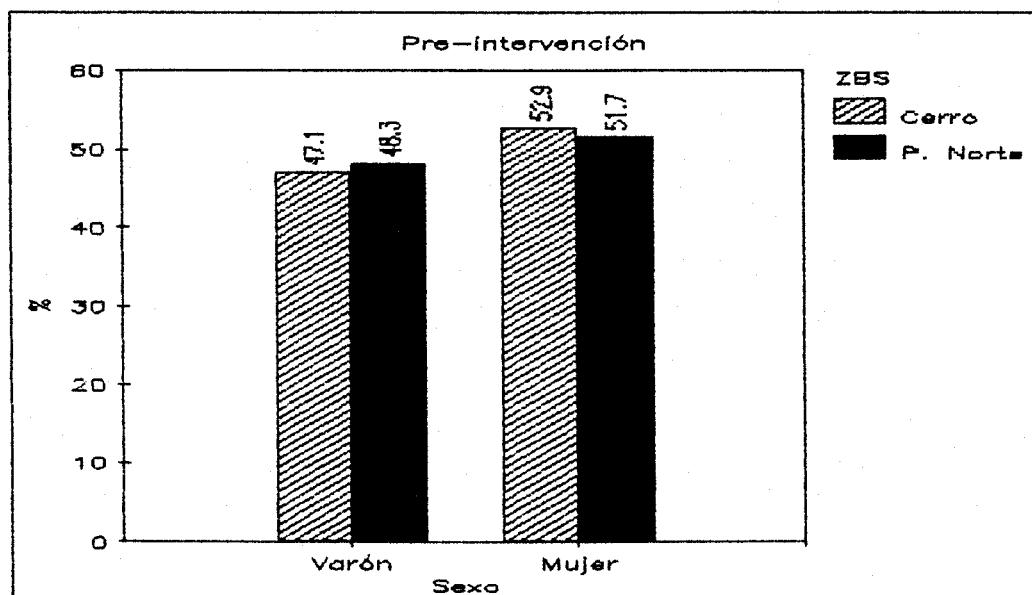


Para el test de X^2 se agruparon los grupos "71-80" y ">80".

Pre-intervención: $X^2=5.80$ (ns).

Post-intervención: $X^2=4.60$ (ns).

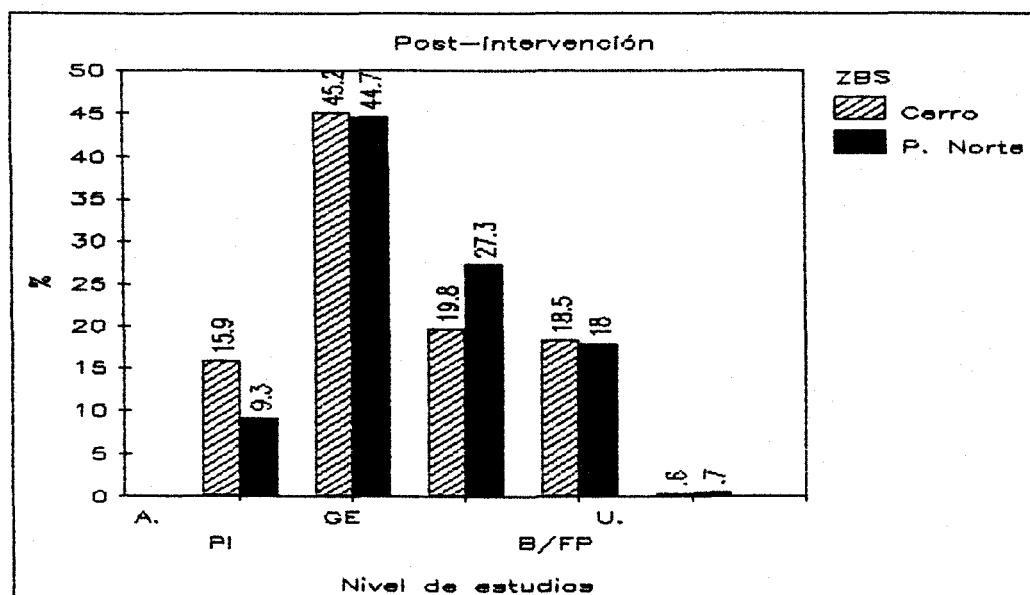
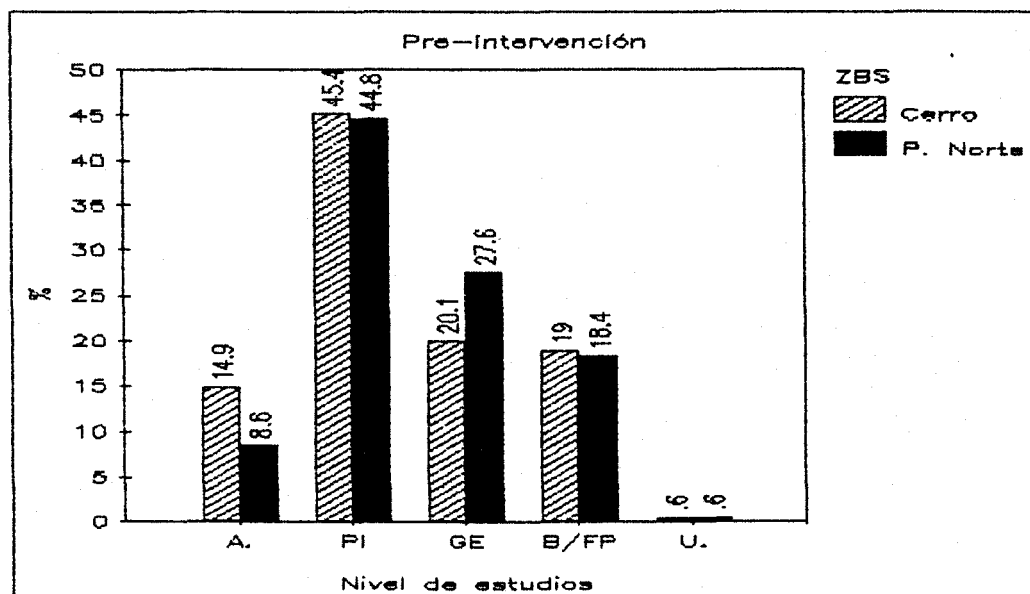
FIGURA 3.- DISTRIBUCION SEGUN SEXO.



Pre-intervención: $X^2=0.05$ (ns).

Post-intervención: $X^2=0.70$ (ns).

FIGURA 4.- DISTRIBUCION SEGUN NIVEL DE ESTUDIOS.



A.: analfabetos. PI: estudios primarios incompletos. GE: Título de Graduado Escolar o equivalente. B/FP: Bachillerato Unificado Polivalente/Formación Profesional. U.: estudios universitarios.

Para el test de X^2 se agruparon "B/FP" y "U."

Pre-intervención: $X^2=5.01$ (ns).

Post-intervención: $X^2=4.52$ (ns).

Ante un intento fallido de encuestar al sujeto, se seleccionaba al azar otro de la misma cuota de edad y sexo.

Durante esta primera fase, las encuestas se realizaron de mayo a octubre de 1992.

Tanto en esta etapa como en la etapa post-intervención el encuestador ha sido la misma persona.

El cuestionario incluía dos listas: a) las 20 especialidades que contienen AINE más prescritas en Sevilla en el 2º semestre de 1990, según los últimos datos disponibles al inicio del estudio, procedentes de la Gerencia Provincial del Servicio Andaluz de Salud, a las que añadimos 5 muy difundidas, que no figuraban por tratarse de especialidades publicitarias (Anexo II); b) lista-guía de las 11 RAM más frecuentes o relevantes que pueden producir los AINE elaborada a partir de la bibliografía especializada sobre FV (159); la naturaleza de las RAM se interrogó en términos comprensibles para los sujetos participantes en el estudio. Ambas listas se leyeron sistemáticamente (encuesta dirigida), una vez contestadas las preguntas correspondientes a AINE y RAM (encuesta espontánea).

Aunque para la exposición de resultados se utilizan las siglas "AINE", en la entrevista se empleó la expresión "medicamentos para el dolor, la fiebre o la

inflamación".

Para cada AINE se formularon las 10 preguntas que figuran en el cuestionario. El último bloque incluye otras 6 preguntas de tipo general. Estas 16 preguntas tratan de determinar el alcance de los objetivos secundarios.

Las preguntas fueron abiertas, y las respuestas verbales, siendo registradas en el cuestionario por el encuestador.

3.- Fase de intervención:

Antes de la confección del folleto que iba a ser la base de nuestra intervención se tuvieron en cuenta los resultados preliminares de las 50 primeras encuestas de la ZBS "Cerro", que mostraban un escaso conocimiento por parte de los sujetos, sobre todo en lo referente a las posibles RAM por AINE. El mensaje escrito, pues, debía hacer énfasis en este punto, dado el interés de sondear los conocimientos previos de la población antes de la edición de FIP (145) (146).

Como soporte de la información nos basamos en el formato adoptado mayoritariamente en campañas de información sanitaria ya efectuadas previamente en nuestro medio: díptico que, desplegado, tiene el tamaño de dos tercios de folio, impreso por las dos caras, con una

portada con título significativo, un interior con el mensaje -frases cortas y de fácil comprensión- y una contraportada con un resumen; alternando con los párrafos del texto se encuentran ilustraciones alusivas que pretenden atraer la atención del lector.

Estas características coinciden esencialmente con las que diversos autores que han trabajado en este campo recomiendan que deben tener los FIP (112) (141) (287) (288) (289) (290) (344).

Se diseñaron varios bocetos, se valoraron las ventajas e inconvenientes de cada uno y se compararon con otros FIP editados con anterioridad, antes de elegir el modelo definitivo.

Tuvimos el asesoramiento técnico del Area de Educación para la Salud del Servicio Andaluz de Salud, y de una empresa privada de publicidad con experiencia en la elaboración de mensajes sanitarios.

Teniendo en cuenta el tamaño poblacional de la ZBS "Cerro" -21.265 personas-, la estimación del número de lectores potenciales y los medios económicos con los que contábamos, decidimos encargar la impresión de 10.000 dípticos en papel satinado, impresos por las dos caras, a dos colores; cada una de las 4 páginas del díptico tenía unas dimensiones 10 x 21 centímetros (Figs. 5, 6, 7 y 8).

La distribución de los FIP tuvo lugar entre no-

FIGURA 5.- PORTADA DEL FIP.

**Medicamentos
para el dolor,
la fiebre,
la inflamación...**

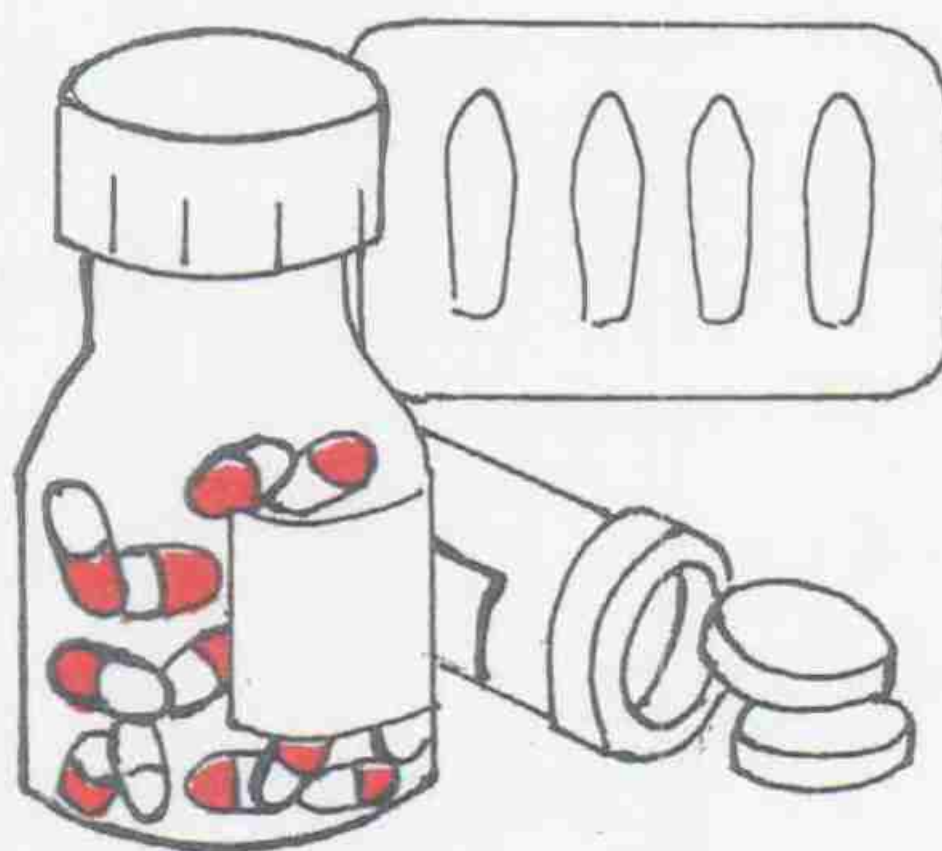


FIGURA 6.- SEGUNDA PAGINA DEL FIP.

Sirven para aliviar:

DOLOR: de cabeza, muelas, menstrual, huesos y músculos (cervical, lumbago, ciática, artrosis...).

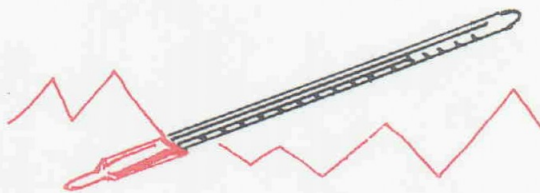
FIEBRE: por infecciones (gripe, resfriado, anginas...) y otras causas.

INFLAMACION: por flemón, golpe, algunas clases de reumatismo...

Alivian síntomas pero no curan enfermedades. Por ello...

SI LOS SINTOMAS PERSISTEN

CONSULTE A SU MEDICO.



Antes de tomarlos consulte a su médico en caso de:

- Tomar otros medicamentos.
- Haber presentado reacción alérgica, sensación de ahogo o molestias de estómago al tomarlos en ocasiones anteriores.
- Padecer úlcera, enfermedades crónicas.
- Estar embarazada.

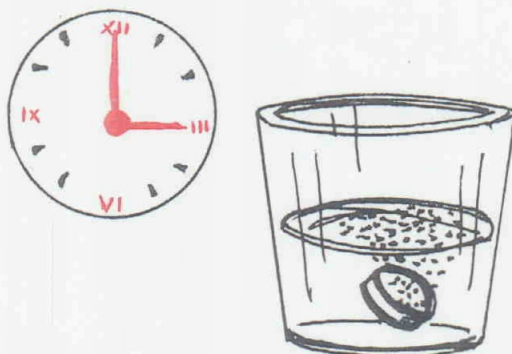
FIGURA 7.- TERCERA PAGINA DEL FIP.

Como tomarlos:

Lea el prospecto. Siga la dosis recomendada.

Es aconsejable tomarlos con un poco de agua o leche.

Las formas solubles deben diluirse.



En ocasiones, estos medicamentos pueden producir:

- Zumbidos de oído o mareo.
- Erupción en la piel, picor.
- Sensación de ahogo.
- Molestias digestivas.
- Vómitos con sangre o deposiciones negras.

**SI APARECE ALGUNO DE ESTOS SINTOMAS
CONSULTE A SU MEDICO.**



FIGURA 8.- CONTRAPORTADA DEL FIP.

Recuerde:

- Si tiene fiebre que dura muchos días, consulte a su médico.
- Cualquier duda que le surja debe consultarla con su médico.
- Debe recordar el nombre de éstos y de otros medicamentos que esté tomando.
- Aunque a Vd. le haya ido muy bien un medicamento, a otro le puede sentir mal. ¡No aconseje sus medicamentos a otros!



viembre de 1992 y abril de 1993.

Dicha distribución se realizó de forma pasiva, de la siguiente forma:

a) 5.000 FIP en las salas de espera del CS "Cerro":

Se dejaron en las mesas de todas las salas de espera, correspondientes a salas de extracciones e inyectables, consultas de Pediatría y consultas de Medicina General. El depósito fue realizado personalmente por el encuestador. Durante los 6 meses que duró la fase de intervención, verificamos diariamente que ninguna sala de espera quedara sin FIP; el ritmo de reposición varió en función del ritmo de desaparición, del número de FIP que estaban en reserva sin distribuir, y del tiempo que restaba hasta concluir esta etapa. No retiramos ninguno de los mensajes de tipo sanitario que existían, como carteles u otro tipo de folletos.

b) 5.000 FIP en las oficinas de farmacia de la ZBS "Cerro":

Se dejaron en los mostradores de cada una de las 14 oficinas de farmacia que existen en la ZBS (Tabla V). La única colaboración que se pidió a cada farmacéutico fue no retirar los FIP de donde nosotros los habíamos dejado. Los 14 farmacéuticos aceptaron colaborar, realizándose 2 repartos (noviembre de 1992 y febrero de 1993). El número de FIP distribuidos no fue igual

TABLA V.- RELACION DE OFICINAS DE FARMACIA DE LA ZBS
"CERRO DEL AGUILA".

- I. Ferreiro. Núcleo Los Prunos s/n.
- A. Morón. C/ Pruna, 5.
- F. Murillo. C/ Maqueda, 6.
- V. García. Núcleo Huerta 3 Cancelas, 5.
- E. Melendo. Avda. Héroes de Toledo, 6.
- P. Osma. Avda. Héroes de Toledo, 57.
- F. Carrillo. Avda. Héroes de Toledo, 97.
- C. Joya. C/ Afán de Rivera, 49.
- M. Cuesta. C/ Afán de Rivera, 108.
- E. Valdés. C/ Afán de Rivera, 179.
- N. Palomo. C/ Lisboa, 260.
- J. Serratosa. C/ Juan de Ledesma, 111.
- B. Rodrigo. C/ Santuario de la Cabeza, 62.
- M. González. C/ Santuario de la Cabeza, 153.

en todas las farmacias: 600 para cada una de las 3 farmacias más próximas al CS, y 290 para cada una de las 11 restantes.

4.- Encuesta posterior a la intervención:

La encuesta se realizó por teléfono, a domicilio o en el CS según los mismos criterios que hemos descrito para la encuesta pre-intervención. Se localizó a los mismos sujetos encuestados antes de la intervención. No se consideró necesario que el lugar de la encuesta fuera el mismo en la etapa pre- y post-intervención.

Las encuestas se realizaron de mayo de 1993 a octubre de 1993.

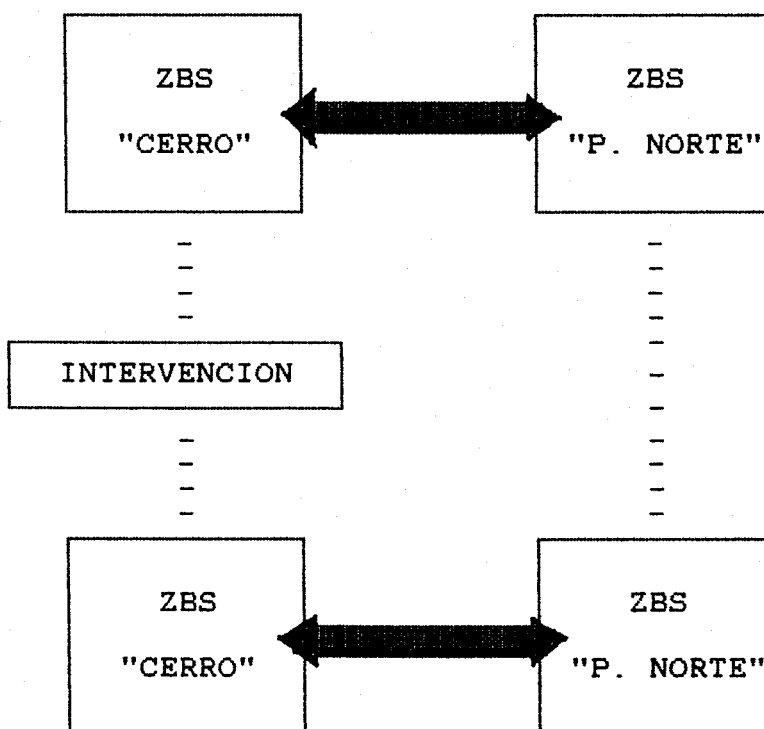
El cuestionario utilizado fue idéntico (Anexo I) con la salvedad de que en la ZBS intervenida ("Cerro") se añadieron 6 preguntas más en relación con la lectura del FIP (Anexo III).

5.- Tratamiento estadístico de los datos (341) (345) (346) (347):

Las respuestas que los encuestados dieron a las 16 preguntas del cuestionario se analizaron desde tres puntos de vista:

a) Comparación de los datos obtenidos en las dos ZBS, antes y después de la intervención (Fig. 9):

FIGURA 9.- COMPARACION DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LAS DOS ZBS.



Las variables -de tipo cualitativo- se compararon mediante el test de ji al cuadrado (X^2). En tablas 2x2 se aplicó la corrección de Yates cuando los efectivos esperados de alguna casilla eran ≤ 5 . En tablas nxn, siendo alguna $n > 2$, se agruparon las filas con alguna casilla cuyos efectivos observados fuesen ≤ 5 .

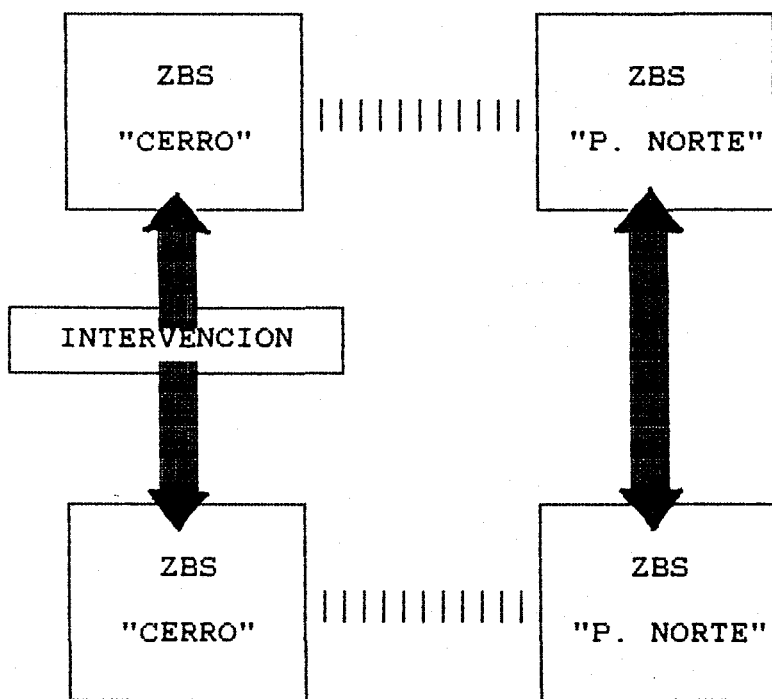
b) Comparación de los datos obtenidos de los mismos sujetos antes y después de la intervención, para cada ZBS (Fig. 10):

Los mismos encuestados en la fase pre-intervención fueron reevaluados en la fase post-intervención, tanto en la ZBS intervenida ("Cerro") como en la ZBS control ("P. Norte") -muestras apareadas-. Al tratarse de variables dicotómicas, se utilizó el test de McNemar; se aplicó el factor de corrección, por ser los efectivos observados de las casillas < 30 . En los casos en los que la suma de parejas correspondientes a las dos variables fue < 10 se aplicó el test binomial.

c) Relación entre los datos obtenidos y la edad, el sexo, el nivel de estudios y la lectura/comprensión del FIP en la ZBS intervenida:

Se investigó la existencia de relación estadísticamente significativa entre la mejoría de las respuestas deseables a las preguntas del cuestionario y la edad, el sexo, el nivel de estudios y la lectura/comprensión

FIGURA 10.- COMPARACION DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LOS MISMOS SUJETOS ANTES Y DESPUES DE LA INTER-
CION.



si3n del FIP. Los tests utilizados fueron: en el caso de variables cuantitativas, el an3lisis de la varianza (ANOVA) o el test de Kruskal-Wallis H (test no param3trico) seg3n las variables estuvieran distribuidas normalmente o no, respectivamente; en el caso de variables cualitativas, el test de X^2 .



ANEXO I.- CUESTIONARIO UTILIZADO EN EL ESTUDIO.

Fecha_____ Lugar de la encuesta_____ N° Historia_____
 NOMBRE_____

Dirección_____ Telf._____

Edad_____ Sexo_____ Nivel de estudios_____

Primer AINE:

- 19) Digame un medicamento que sirva para el dolor o la fiebre o la inflamación_____
- Esponáneo__ (correcto_ incorr.) Tras leerle lista__
- 29) ¿Quién se lo mandó?_____
- Médico__ Enfermero(a)__ Farmacia__
- Amigo/Familiar__ Automedicación__
- 39) ¿Por qué se lo mandaron?/¿Para qué sirve?_____
- Cefalea__ Fiebre__ Inflamación__ Odontalgia__
- Dolor a. locomotor__ Resfriado__ Otros (especificar)__
- 49) ¿Cuántas pastillas de este medicamento toma en el día? (*)_____
- Bien dosificado__ Infradosificado__ Supradosificado__
- 59) ¿Qué espera conseguir con él?_____
- Mejoría de los síntomas__ Desaparición del problema__
- 69) ¿Lo toma con el estómago vacío?_____
- Siempre__ A veces__ Nunca__
- 79) ¿Desde cuándo lo toma?_____
- ≤24 horas__ ≤1 semana__ ≤1 mes__ ≤1 año__ >1 año__
- 89) ¿Cada cuánto tiempo lo toma?_____
- A diario__ No a diario__
- 99) ¿Cuándo lo tomó por última vez?_____
- ≤24 horas__ ≤1 semana__ ≤1 mes__ ≤1 año__ >1 año__

(*) El criterio de buena, infra o sobredosificación se basa en la aconsejada en la ficha técnica.

109) Efectos secundarios que puede dar (aunque no le hayan ocurrido a usted o a nadie que conozca)_____

Esponáneo__ Tras leerle lista__

RAM que identifica de la siguiente lista:

Dolor de estómago__ Ulcera__

Hemorragia digestiva (deposiciones negras)__

Ronchas en alérgicos__ Ahogo en alérgicos__

Ruidos de oído__ Alteración sistema nervioso__

Alteración en la coagulación de la sangre__

Daño al riñón__ Daño al hígado__ Daño al feto__

No produce RAM__ "A mí nunca me ha ocurrido"__

Segundo AINE: Repetir las preguntas nº 19) a 109).

Tercer AINE: Repetir las preguntas nº 19) a 109).

Cuarto AINE: Repetir las preguntas nº 19) a 109).

Preguntas generales:

119) Nº de AINE que ha tomado en las últimas 24 horas_____

120) ¿Dónde guarda los medicamentos?_____

Siempre fuera del alcance de los niños__

A veces " " " " " " " __

Nunca " " " " " " " __

130) ¿Recomienda medicamentos a otras personas?_____

Siempre__ A veces__ Nunca__

140) ¿Se interesa por los prospectos?_____

Siempre__ A veces__ Nunca__

150) ¿Se interesa por la fecha de caducidad?_____

Siempre__ A veces__ Nunca__

160) Si le surgen dudas, ¿las consulta?_____

Siempre__ A veces__ Nunca__

En caso afirmativo, consultaría a...(poner nº orden):

Médico__ Enfermero(a)__ Farmacia__

Farmacia__ Amigo/Familiar__ Otros__

ANEXO II.- LISTA DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN AINE, LEIDA EN LA ENCUESTA DIRIGIDA.

a)Especialidades de prescripción:

Dolalgial (R)
Voltarén (R)
Nolotil (R)
Termalgin (R)
Analgilasa (R)
Calmatel (R)
Feldene (R)
Orudis (R)
Fastum (R)
Dalgen (R)
AAS (R)
Actol (R)
Efferalgan (R)
Naprosyn (R)
Algesal (R)
Gelocatil (R)
Antalgin (R)
Sasulén (R)
Tonopán (R)
Adiro (R)

b)Especialidades publicitarias:

Aspirina (R)
Calmante vitaminado (R)
Frenadol (R)
Okal (R)
Optalidón (R)

ANEXO III.- INFORMACION ADICIONAL DEL CUESTIONARIO UTILIZADO EN LA ZBS INTERVENIDA.

179)¿Ha visto el folleto que hemos editado sobre los medicamentos para el dolor, la fiebre, la inflamación?

Sí__ No__

189)¿Dónde lo ha visto?

En el CS__ En la farmacia__ En el CS y la farmacia__

Otros (especificar)__ No recuerda__

199)¿Ha leído el folleto?

Sí__ No__

209)¿Ha entendido el folleto?

Sí__ No__

219)¿Se ha llevado el folleto a su domicilio?

Sí__ No__ No recuerda__

229)¿Le ha parecido útil el folleto?

Sí__ No__

IV.- RESULTADOS.

La distribución por edad (Fig. 2, pág. 101) muestra una población predominantemente joven en ambas ZBS. El 52.9% en "Cerro" y el 58.6% en "P. Norte" tenía menos de 41 años al inicio del estudio.

La distribución por sexo (Fig. 3, pág. 102) muestra un ligero predominio del sexo femenino (52.9% en "Cerro" y 51.7% en "P. Norte").

Al observar el nivel de estudios de los sujetos que participaron en el estudio (Fig. 4, pág. 103) llama la atención el elevado índice de analfabetismo -se agruparon los analfabetos totales y los funcionales- (14.9% para "Cerro" y 8.6% para "P. Norte") y de personas con estudios primarios sin finalizar (45.4% y 44.8% respectivamente).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la ZBS "Cerro" (sobre la que se realizó la intervención) y la ZBS "P. Norte" (que actuó como control) en lo que respecta a las variables edad, sexo y nivel de estudios. Esta homogeneidad nos permite, en los dos apartados siguientes, presentar los resultados globalmente, sin necesidad de estratificación.

1.- Comparación de los datos obtenidos en las dos ZBS, antes y después de la intervención:

El índice de respuestas a la encuesta realizada fue del 100% en ambas ZBS en la fase pre-intervención. En la fase post-intervención el índice fue del 98.1% en la ZBS intervenida y del 97.4% en la ZBS control -exceptuando las pérdidas por otras causas-.

En relación al grado de identificación de los AINE (Tabla VI) destacamos que casi un tercio de los sujetos no citó ninguno correcto de forma espontánea, en ambas ZBS. Tras la intervención, esta proporción se elevó hasta llegar a casi la mitad en la ZBS control, apareciendo diferencia estadísticamente significativa respecto a la ZBS intervenida. Sin embargo, los resultados fueron significativamente mejores en la ZBS control con la encuesta dirigida, tanto antes como después la intervención.

Los siguientes 8 parámetros del cuestionario -a)origen del consumo; b)indicación; c)posología; d)expectativas; e)conveniencia de tomar con alimento; f)recuerdo de la fecha del primer consumo; g)frecuencia de consumo; h)recuerdo de la fecha de la última toma- se refieren al primero de los AINE recordados por el sujeto, ya sea mediante encuesta espontánea o dirigida.

El análisis del origen del consumo denota que

TABLA VI.- NUMERO DE AINE IDENTIFICADOS (I).

1.- ENCUESTA ESPONTANEA.

Nº AINE	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Ninguno	56	(32.2)	53	(30.5)	57	(36.3)	70	(46.7)
1 AINE	38	(21.8)	37	(21.3)	34	(21.6)	23	(15.3)
2 AINE	33	(19.0)	33	(19.0)	30	(19.1)	21	(14.0)
3 AINE	21	(12.1)	34	(19.5)	13	(8.3)	24	(16.0)
4 AINE	26	(14.9)	17	(9.7)	23	(14.7)	12	(8.0)
Total	174	(100)	174	(100)	157	(100)	150	(100)
	$X^2=5.05$ (ns)				$X^2=11.62$ (p<0.05)			

TABLA VI.- NUMERO DE AINE IDENTIFICADOS (II).

2.- ENCUESTA DIRIGIDA.

Nº AINE	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Ninguno	57	(32.8)	29	(5.7)	42	(26.8)	19	(12.7)
1 AINE	35	(20.2)	51	(29.3)	28	(17.8)	41	(27.3)
2 AINE	34	(19.5)	42	(24.1)	38	(24.2)	32	(21.3)
3 AINE	26	(14.9)	35	(20.1)	23	(14.6)	26	(17.3)
4 AINE	22	(12.6)	17	(9.8)	26	(16.6)	12	(21.4)
Total	174	(100)	174	(100)	157	(100)	150	(100)
	$X^2=14.90$ (p<0.05)				$X^2=12.29$ (p<0.05)			

en este grupo de medicamentos la automedicación o el consumo por consejo de personas no cualificadas (53.4% y 53.2% respectivamente para cada ZBS) fue tan frecuente como la prescripción médica (46.6% y 46.8%) (Tabla VII). En la ZBS control se observó mayor consumo por consejo de amigos o familiares: 15.4%, frente al 0.7% de la ZBS intervenida.

Al preguntar por la indicación del AINE se analizó la primera citada por el encuestado, con independencia de que a continuación hubiese citado otras. La cefalea fue la indicación referida con más frecuencia (superior al 60%), seguida por el dolor de aparato locomotor y la fiebre (Tabla VIII). Tan sólo un 2.1% de los encuestados en la ZBS "Cerro" y un 0.7% en la ZBS "P. Norte" citó la inflamación como primera indicación.

La posología que declararon los encuestados, basándonos en la aconsejada en la ficha técnica de cada AINE, se consideró correcta en la mayoría de los casos (Tabla IX): 96.1% y 93.9%, para cada ZBS.

Alrededor del 20% de los sujetos de cada ZBS refirieron tener unas expectativas sobre el tratamiento con AINE superiores a las reales: "desaparición" del problema, en vez de la mejoría de los síntomas (Tabla X).

La mayoría de las respuestas a la pregunta sobre la conveniencia de tomar los AINE con alimento fueron

TABLA VII.- ORIGEN DEL CONSUMO.

Origen del consumo	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Médico	68	(46.6)	67	(46.8)	57	(44.9)	52	(43.0)
ATS/DUE	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Farmacia	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amigo o familiar	1	(0.7)	22	(15.4)	4	(3.1)	17	(14.0)
Automedicación	76	(52.0)	54	(37.8)	66	(52.0)	52	(43.0)
Total	146	(100)	143	(100)	127	(100)	121	(100)
	$X^2=0.05$ (ns)				$X^2=0.091$ (ns)			

Para el test de X^2 se consideraron dos filas: "Personal sanitario" -que agrupaba las filas "Médico", "ATS/DUE" y "Farmacia"-, y "No personal sanitario" -que agrupaba las filas "Amigo o familiar y "Automedicación"-.

TABLA VIII.- INDICACIONES REFERIDAS.

Indica- ción	PRE-INTERVENCIÓN				POST-INTERVENCIÓN			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Cefalea	66	(45.8)	88	(60.7)	67	(54.5)	80	(64.5)
Fiebre	17	(11.8)	13	(9.0)	16	(13.0)	9	(7.3)
Inflamación	3	(2.1)	1	(0.7)	2	(1.6)	0	(0.0)
Odontalgia	9	(6.2)	7	(4.8)	6	(4.9)	4	(3.2)
Locomotor	27	(18.8)	18	(12.4)	17	(13.8)	14	(11.3)
Resfriado	7	(4.9)	4	(2.8)	6	(4.9)	7	(5.6)
Otras*	15	(10.4)	14	(9.6)	9	(7.3)	10	(8.1)
Total	144	(100)	145	(100)	123	(100)	124	(100)
	$X^2=6.81$ (ns)				$X^2=3.92$ (ns)			

Para el test de X^2 se consideraron dos filas: "Inflamación" y "Otras indicaciones" -que agrupaba: cefalea, fiebre, odontalgia, locomotor, resfriado y otras-.

*Faringitis (confusión de AINE con amoxicilina): 22 sujetos entre ambas ZBS en la fase pre-intervención.

Profilaxis del infarto de miocardio con AAS: 6 sujetos entre ambas ZBS en la fase pre-intervención.

Problemas "circulatorios" (confusión con vasodilatadores cerebrales): 1 sujeto en la ZBS "Cerro" en la fase pre-intervención.

TABLA IX.- ADECUACION DE LA POSOLOGIA.

Posología	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Correcta	122	(96.1)	124	(93.9)	106	(98.1)	105	(94.6)
Incorrecta	5	(3.9)	8	(6.1)	2	(1.9)	6	(5.4)
Total	127	(100)	132	(100)	108	(100)	111	(100)
	$X^2=0.612$ (ns)				$X^2=1.08$ (ns)			

Se consideró "correcta" la posología reseñada en la ficha técnica de cada medicamento (dosis total diaria y/o aislada).

TABLA X.- EXPECTATIVAS SOBRE EL TRATAMIENTO.

Expectativas	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Desaparición del problema	28	(22.6)	29	(21.8)	22	(20.8)	23	(21.1)
Mejoría de los síntomas	96	(77.4)	104	(78.2)	84	(79.2)	86	(78.9)
Total	124	(100)	133	(100)	106	(100)	109	(100)
	X ² =0.02 (ns)				X ² =0.00 (ns)			

correctas, en ambas ZBS (77.5% y 85.7%, Tabla XI).

Por otro lado, la Tabla XII muestra que casi la mitad de los sujetos, en la ZBS control, no recordaron cuándo iniciaron el consumo del AINE.

Alrededor de un 10% de los encuestados refirió tomar diariamente AINE (Tabla XIII), aunque en ningún caso dicho consumo regular estaba justificado. Consideramos criterios para definir el consumo diario justificado: a) reumatismos inflamatorios crónicos (artritis reumatoide, polimialgia reumática...); b) antiagregación plaquetaria; c) dolor oncológico. En el subgrupo de sujetos que refirió consumo diario de AINE fue significativamente mayor la prescripción médica como origen del consumo, alcanzando hasta el 92.3% en la ZBS "P. Norte" en la fase pre-intervención (Tabla XIV).

Aproximadamente en la mitad de los casos no se recordó la fecha de la última toma; la proporción de los que la recordaban fue significativamente menor en la ZBS control, tanto antes como después de la intervención (Tabla XV).

Uno de los datos más relevantes fue el escaso conocimiento de RAM potenciales (Tabla XVI). Se recogieron las respuestas acerca de cualquiera de los AINE recordados (hasta un máximo de 4 presentaciones comerciales). Casi el 90% no recordó ninguna RAM de forma espontánea.

TABLA XI.- CONOCIMIENTO DE LA CONVENIENCIA DE TOMAR AINE
AINE CON ALIMENTO.

Sabe que debe to- mar AINE con ali- mentos	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Si	100	(77.5)	114	(85.7)	93	(83.3)	94	(84.7)
No	29	(22.5)	19	(14.3)	20	(17.7)	17	(15.3)
Total	129	(100)	133	(100)	113	(100)	111	(100)
	$X^2=2.93$ (ns)				$X^2=0.23$ (ns)			

TABLA XII.- RECUERDO DE LA FECHA DE LA PRIMERA VEZ QUE CONSUMIO EL AINE.

Recuerda fecha	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Si	113	(64.9)	100	(57.5)	89	(56.7)	78	(52.0)
No	61	(35.1)	74	(42.5)	68	(43.3)	72	(48.0)
Total	174	(100)	174	(100)	157	(100)	150	(100)
	$X^2=2.05$ (ns)				$X^2=0.68$ (ns)			

TABLA XIII.- FRECUENCIA DE CONSUMO.

Consumo de AINE	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Diario	19	(10.9)	13	(7.5)	13	(8.3)	11	(7.3)
No diario	155	(89.1)	161	(92.5)	144	(91.7)	139	(92.7)
Total	174	(100)	174	(100)	157	(100)	150	(100)
	$X^2=1.24$ (ns)				$X^2=0.10$ (ns)			

Criterios para definir consumo diario justificado: a) reumatismos inflamatorios crónicos (artritis reumatoide, polimialgia reumática...); b) antiagregación plaquetaria; c) dolor oncológico.

Ninguno de los casos de consumo diario señalados en la presente Tabla se consideró justificado. Los 6 sujetos que declararon tomar AAS para la profilaxis del infarto de miocardio (Tabla VIII, pág. 129) no lo tomaban a diario.

TABLA XIV.- RELACION DE LA FRECUENCIA DE CONSUMO CON EL ORIGEN DE ESTE.

1.- PRE-INTERVENCION.

Origen del consumo	Cerro		P. Norte	
	Diario	No diario	Diario	No diario
Médico	14 (73.7)	54 (34.8)	12 (92.3)	55 (34.2)
No médico	5 (26.3)	101 (65.2)	1 (7.7)	106 (65.8)
Total	19 (100)	155 (100)	13 (100)	161 (100)
	$X^2=10.73$ ($p<0.05$)		$X^2=17.17$ ($p<0.05$)	

2.- POST-INTERVENCION.

Origen del consumo	Cerro		P. Norte	
	Diario	No diario	Diario	No diario
Médico	9 (69.2)	31 (21.5)	8 (72.7)	20 (14.4)
No médico	4 (30.8)	113 (78.5)	3 (27.3)	119 (85.6)
Total	13 (100)	144 (100)	11 (100)	139 (100)
	$X^2=11.89$ ($p<0.05$)		$X^2=19.17$ ($p<0.05$)	

TABLA XV.- RECUERDO DE LA FECHA DE LA ULTIMA VEZ QUE CONSUMIO EL AINE.

Recuerda fecha	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Sí	115	(66.1)	76	(43.7)	84	(53.5)	56	(37.3)
No	59	(33.9)	98	(56.3)	73	(46.5)	94	(62.7)
Total	174	(100)	174	(100)	157	(100)	150	(100)
	$X^2=17.65$ ($p<0.05$)				$X^2=8.09$ ($p<0.05$)			

TABLA XVI.- RAM POTENCIALES IDENTIFICADAS (I).

1.- ENCUESTA ESPONTANEA.

RAM	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Dolor abdominal	9	(5.2)	8	(4.6)	12	(7.6)	14	(9.3)
Úlcera	3	(1.7)	3	(1.7)	6	(3.8)	6	(4.0)
HGIA	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)	1	(0.7)
E. cutánea	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.3)	1	(0.7)
Asma	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Acúfenos	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alteraciones s. nervioso	5	(2.9)	4	(2.3)	4	(2.5)	3	(2.0)
Alteraciones coagulación	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Nefrotoxicidad	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepato-toxicidad	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Teratogenicidad	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Otras	9	(5.2)	3	(1.7)	2	(1.3)	5	(3.3)
No RAM	32	(18.4)	24	(13.8)	27	(17.2)	20	(13.3)
No RAM personales	30	(17.2)	41	(23.6)	33	(21.0)	39	(26.0)
No sabe	151	(86.8)	156	(89.7)	139	(88.5)	126	(84.0)
Total	174	(100)	174	(100)	157	(100)	150	(100)
	$X^2=1.62$ (ns)				$X^2=0.35$ (ns)			

Para el test de X^2 se consideraron tres filas: a) dolor ab./úlcera/HGIA; b) RAM no gastrointestinales; c) no sabe.

TABLA XVI.- RAM POTENCIALES IDENTIFICADAS (II).

2.- ENCUESTA DIRIGIDA.

RAM	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Dolor abdominal	53	(30.5)	58	(33.3)	61	(38.9)	63	(42.0)
Úlcera	30	(17.2)	12	(6.9)	34	(21.7)	35	(23.3)
HGIA	11	(6.3)	2	(1.1)	18	(11.5)	11	(7.3)
E. cutánea	9	(5.2)	1	(0.6)	7	(4.5)	1	(0.7)
Asma	4	(2.3)	0	(0.0)	7	(4.5)	0	(0.0)
Acúfenos	3	(1.7)	0	(0.0)	5	(3.2)	0	(0.0)
Alteraciones s. nervioso	8	(4.6)	1	(0.6)	15	(9.6)	6	(4.0)
Alteraciones coagulación	5	(2.9)	0	(0.0)	9	(5.7)	1	(0.7)
Nefrotoxicidad	6	(3.4)	4	(2.3)	11	(7.0)	3	(2.0)
Hepato-toxicidad	9	(5.2)	5	(2.9)	11	(7.0)	5	(3.3)
Teratogenicidad	32	(18.4)	36	(20.7)	42	(26.8)	34	(22.7)
Otras	(no aplicable)				(no aplicable)			
No RAM	32	(18.4)	24	(13.8)	27	(17.2)	20	(13.3)
No RAM personales	30	(17.2)	41	(23.6)	33	(21.0)	39	(26.0)
No sabe	101	(58.0)	95	(54.6)	101	(64.3)	105	(70.0)
Total	174	(100)	174	(100)	157	(100)	150	(100)
	$X^2=3.28$ (ns)				$X^2=15.44$ (p<0.05)			

Para el test de X^2 se consideraron tres filas: a) dolor ab./úlceras/HGIA; b) RAM no gastrointestinales; c) no sabe.

nea, siendo las gastrointestinales y las relacionadas con el SNC las más frecuentemente recordadas. Tras la encuesta dirigida, entre el 54.6% y el 70% siguieron sin identificar ninguna reacción adversa a estos medicamentos. La posible teratogenicidad, que no fue identificada por ningún sujeto mediante encuesta espontánea, fue la segunda RAM identificada mediante encuesta dirigida. Cabe señalar que, tras la intervención -encuesta dirigida-, en la ZBS control se obtuvo una proporción de respuestas sobre RAM no gastrointestinales significativamente menor que en la ZBS intervenida. Sin embargo, la identificación de RAM gastrointestinales (dolor abdominal, úlcera, HGIA) fue similar en ambas ZBS, a pesar de que ésta era una información prioritaria en el FIP.

El porcentaje de individuos que declaró haber consumido más de un tipo de AINE en las últimas 24 horas osciló entre el 5.8% y el 8.7% (Tabla XVII). Como se refirió en la Introducción, la asociación de AINE rara vez aumenta la eficacia pero si puede incrementar la toxicidad; por ello, sólo consideramos justificada la toma de algún analgésico no antiinflamatorio (paracetamol, dipirona...) para alguna indicación que precisase una rapidez de acción (fiebre, odontalgia...) que no pudiese ofrecer un AINE de vida media larga de consumo regular (por ejemplo, piroxicam para una artritis reuma-

TABLA XVII.- NUMERO DE AINE DISTINTOS CONSUMIDOS EN LAS
ULTIMAS 24 HORAS.

Nº de AINE con- sumidos	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Ninguno	89	(51.1)	125	(71.9)	89	(56.7)	114	(76.0)
1 AINE	75	(43.1)	38	(21.8)	56	(35.7)	23	(15.3)
2 AINE	9	(5.2)	11	(6.3)	9	(5.7)	12	(8.0)
3 AINE	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(0.7)
>3 AINE	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Total	174	(100)	174	(100)	157	(100)	150	(100)
	$X^2=0.00$ (ns)				$X^2=0.11$ (ns)			

Para el test de X^2 se consideraron dos filas: "Ninguno o 1 AINE" y "Más de 1 AINE".

toide). En ningún caso se refirió alguna circunstancia de este tipo que justificase la asociación de AINE.

La mayoría de los usuarios sabía que los medicamentos deben guardarse fuera del alcance de los niños (casi el 90% en ambas ZBS, Tabla XVIII).

Alrededor de un tercio de los encuestados de la ZBS intervenida declararon recomendar medicamentos a otras personas. En la ZBS control este porcentaje es aún mayor, alcanzando diferencia estadísticamente significativa, tanto antes como después de la intervención (Tabla XIX).

La mayoría de los encuestados de ambas ZBS manifestó interés por los prospectos (en torno al 80%, Tabla XX) y por la fecha de caducidad (entre el 78.7% y el 89.1%, Tabla XXI).

Declararon no consultar nunca sus dudas: antes de la intervención, el 8% en la ZBS control y el 14.9% en la experimental; tras la intervención, el 5.1% y el 7.3% respectivamente. Declararon consultar sus dudas, respectivamente para cada ZBS: a) al médico, pre-intervención, 38.5%-47.1%, y, post-intervención, 51%-45.3%; b) al enfermero, 0.6%-0.6%, y 0%-0.7%; c) al farmacéutico, 29.3%-28.2%, y 26.8%-36%; d) a personas sin formación o actividad sanitaria, 19%-7.5%, y 14.6%-9.3%. Si sumamos los sujetos de los grupos b), c) y d), más los que consultaban

TABLA XVIII.- LUGAR DONDE SE GUARDAN LOS MEDICAMENTOS.

Fuera del alcance de los niños	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Si	156	(89.7)	155	(89.1)	140	(89.2)	133	(88.7)
No	18	(10.3)	19	(10.9)	17	(10.8)	17	(11.3)
Total	174	(100)	174	(100)	157	(100)	150	(100)
	X ² =0.00 (ns)				X ² =0.02 (ns)			

TABLA XIX.- RECOMENDACION DE MEDICAMENTOS A OTRAS PERSONAS.

Recomiendan medicamentos	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Si	49	(28.2)	76	(43.7)	55	(35.0)	84	(56.0)
No	125	(71.8)	98	(56.3)	102	(65.0)	66	(44.0)
Total	174	(100)	174	(100)	157	(100)	150	(100)
	$X^2=9.10$ ($p<0.05$)				$X^2=13.61$ ($p<0.05$)			

TABLA XX.- INTERES POR LOS PROSPECTOS.

Interés por el prospecto	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Sí	137	(78.7)	149	(85.6)	121	(77.1)	123	(82.0)
No	37	(21.3)	25	(14.4)	36	(22.9)	27	(18.0)
Total	174	(100)	174	(100)	157	(100)	150	(100)
	$X^2=2.83$ (ns)				$X^2=1.14$ (ns)			

TABLA XXI.- INTERES POR LA FECHA DE CADUCIDAD.

Interés por fecha caducidad	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Sí	155	(89.1)	138	(79.3)	138	(87.9)	118	(78.7)
No	19	(10.9)	36	(20.7)	19	(12.1)	32	(21.3)
Total	174	(100)	174	(100)	157	(100)	150	(100)
	$X^2=6.24$ (ns)				$X^2=4.72$ (ns)			

en otras fuentes (libros de divulgación médica, etc.) y los que no consultaban se obtiene el total de los que declararon no consultar sus dudas al médico: en la ZBS "Cerro", antes de la intervención el 61.5% y después de ella el 52.9%, y en la ZBS "P. Norte" el 49% y el 54% respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas ZBS ni antes ni después de la intervención (Tabla XXII).

En la Tabla XXIII se expone la distribución de los encuestados de la ZBS "Cerro" según la actitud que adoptaron ante el FIP. Sólo declaró haberlo visto el 17.2%; de ellos, el 85.2% refirió haberlo visto en las salas de espera del CS. Lo leyó, lo comprendió y lo consideró útil el 66.7% de los que lo vieron; sin embargo, sólo una quinta parte lo llevó a su domicilio. Hay que señalar que, interrogados al respecto, la totalidad de los sujetos de la ZBS "Cerro" que participaron en la fase post-intervención, declaró haber estado en alguna ocasión en el CS o en alguna de las farmacias de la ZBS durante el tiempo en que se encontraron disponibles los folletos.

TABLA XXII.- FUENTE DE CONSULTA DE DUDAS SOBRE MEDICAMENTOS.

Fuente de consulta	PRE-INTERVENCION				POST-INTERVENCION			
	Cerro		P. Norte		Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)	nº	(%)
Médico	67	(38.5)	82	(47.1)	80	(51.0)	68	(45.3)
ATS/DUE	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.7)
Farmacia	51	(29.3)	49	(28.2)	42	(26.8)	54	(36.0)
Amigo o familiar	33	(19.0)	13	(7.5)	23	(14.6)	14	(9.3)
Otros	8	(4.6)	3	(1.7)	4	(2.5)	2	(1.4)
No consulta	14	(8.0)	26	(14.9)	8	(5.1)	11	(7.3)
Total	174	(100)	174	(100)	157	(100)	150	(100)
	$X^2=2.64$ (ns)				$X^2=0.97$ (ns)			

Para el test de X^2 se consideraron dos filas: "Médico" y "No médico" -que agrupaba el resto de fuentes de consulta y a los que declararon que no consultaban sus dudas-.

TABLA XXIII.- ACTITUD ANTE EL FIP.

Actitud ante el FIP	Sí (%)	No (%)	Total (%)
Lo ha visto	27 (17.2)	130 (82.8)	157 (100)
Lugar donde lo ha visto:			
-el CS*:	23 (85.2)**		
-farmacia*:	7 (25.9)		
-otro lugar:	1 (3.7)		
Lo ha leído	19 (70.4)	8 (29.6)	27 (100)
Lo ha comprendido	17 (63.0)	2 (7.4)	19 (70.4)
Lo ha llevado a su domicilio	5 (18.5)	22 (81.5)	27 (100)
Le ha parecido útil	18 (66.7)	9 (33.3)	27 (100)

*4 personas refirieron haber visto el folleto tanto en el CS como en una farmacia, de ahí que la suma 23+7+1 sobrepase en 4 al total de 27.

**A partir de aquí y hasta el final de la Tabla los porcentajes son sobre el total de los que han visto el folleto.

2.- Comparación de los datos obtenidos en los mismos sujetos antes y después de la intervención, para cada ZBS:

Puesto que hubo que reevaluar a los mismos sujetos después de la campaña informativa -muestras apareadas- fueron excluidas las pérdidas. Estas supusieron el 9.8% en la ZBS intervenida y el 13.8% en la ZBS control. Las causas se indican en la Tabla XXIV. Del total de pérdidas del estudio, el 16.7% en la ZBS intervenida y el 17.6% en la ZBS control el motivo fue negarse a responder de nuevo a la encuesta.

Se analizó si en la segunda encuesta los sujetos daban la respuesta considerada deseable a los 16 parámetros del cuestionario (Tabla XXV):

19) Identificar al menos una marca comercial de especialidad farmacéutica que contenga AINE.

29) Preferir que los AINE los prescriba el médico.

39) Recordar la indicación del AINE.

49) Cumplir la posología correcta.

59) Esperar mejoría de síntomas, no desaparición del problema.

69) Los AINE deben tomarse con alimento.

79) Recordar la fecha de la primera vez que consumió el AINE.

89) No tomar AINE a diario sin causa justificada.

TABLA XXIV.- PERDIDAS DEL ESTUDIO.

Causas de las pérdidas	Cerro		P. Norte	
	nº	(%)	nº	(%)
Exitus	1	(5.9)	0	(0.0)
Ilocalizable	5	(29.4)	17	(70.8)
Negativa	3	(17.6)	4	(16.7)
Cambio domicilio	7	(41.2)	3	(12.5)
Otras causas	1	(5.9)	0	(0.0)
Total	17	(100)	24	(100)

TABLA XXV.- COMPARACION DE MUESTRAS APAREADAS (ANTES Y DESPUES DE LA INTERVENCION) (I).

Parámetros del cuestionario	Cerro X ²	P. Norte X ²
Conocer algún AINE		
-Encuesta espontánea	2.04 (ns)	14.45 (p<0.05) *
-Encuesta dirigida	3.45 (ns)	1.89 (ns)
Prescripción por el médico	1.71 (ns)	0.57 (ns)
Recordar indicación	4.90 (p<0.05) *	0.00 (ns)
Posología correcta	5.04 (p<0.05) *	0.50 (ns)
No esperar desaparición del problema	0.94 (ns)	4.00 (test b: ns)
Saber que debe tomar AINE con alimento	0.00 (ns)	0.00 (ns)
Recordar fecha de 1ª administración	8.10 (p<0.05) *	2.29 (ns)
Evitar consumo diario injustificado	5.33 (test b: ns)	4.00 (test b: ns)
Recordar fecha de última administración	18.38 (p<0.05) *	5.82 (p<0.05) *

X²: valor del test de McNemar.

test b: test binomial.

* : ha empeorado su conocimiento.

** : ha mejorado su conocimiento.

TABLA XXV.- COMPARACION DE MUESTRAS APAREADAS (ANTES Y DESPUES DE LA INTERVENCION) (II).

Parámetros del cuestionario	Cerro X ²	P. Norte X ²
Conocer alguna RAM		
-Encuesta espontánea:		
RAM gastrointestinales	0.64 (ns)	1.56 (ns)
RAM no gastrointestinales	0.94 (ns)	0.56 (ns)
-Encuesta dirigida:		
RAM gastrointestinales	3.45 (ns)	0.15 (ns)
RAM no gastrointestinales	0.96 (ns)	6.72 (p<0.05) **
No tomar AINE distintos simultáneos sin causa justificada	0.57 (ns)	0.80 (ns)
Dejar medicamentos fuera del alcance de los niños	0.00 (ns)	0.25 (ns)
No recomendar medicamentos a otros	2.53 (ns)	0.00 (ns)
Interesarse por los prospectos	0.27 (ns)	0.90 (ns)
Interesarse por fecha caducidad	0.00 (ns)	0.57 (ns)
Consultar dudas al médico	9.48 (p<0.05) **	0.05 (ns)

X²: valor del test de McNemar.

** : ha mejorado su conocimiento.

99) Recordar la fecha de la última toma del AINE.

109) Identificar al menos una de las posibles RAM que pueden producir los AINE.

119) No haber tomado AINE distintos en las últimas 24 horas sin causa justificada.

129) Guardar los medicamentos en lugares inaccesibles para los niños.

139) No recomendar medicamentos a otras personas.

149) Interesarse por los prospectos (lectura por el propio usuario, o por otra persona, en el caso de que el usuario sea analfabeto o tenga disminuida su agudeza visual).

159) Interesarse por la fecha de caducidad (lectura por el mismo sujeto por otro, si es analfabeto o tiene déficit visual).

169) Consultar al médico las dudas que puedan surgir acerca de los medicamentos.

Al igual que en el apartado anterior, las respuestas a las preguntas 2ª a 9ª se analizaron en relación al primer AINE recordado.

A continuación referimos los aspectos más destacados de los resultados que se recogen en la Tabla XXV (pág.152).

La identificación de AINE no mejoró tras la intervención, ni en encuesta espontánea ni en la dirigida.

Sin embargo, en la ZBS control se encontró un empeoramiento significativo desde el punto de vista estadístico en la encuesta espontánea.

Las respuestas a la pregunta sobre el origen del consumo no mejoraron en el sentido de preferir que el AINE fuera prescrito por el médico.

El recuerdo de la indicación no mejoró, e incluso empeoró en la ZBS intervenida.

Lo mismo sucedió con las respuestas acerca de la posología: en la ZBS intervenida las respuestas tras la intervención fueron peores que antes de la misma.

En cuanto a las expectativas de los usuarios de AINE sobre su finalidad, tampoco se consiguieron mejores respuestas tras la intervención.

Las respuestas sobre la importancia de consumir los AINE con alimentos no experimentaron variaciones significativas.

El recuerdo de la fecha del primer consumo del AINE empeoró en la ZBS intervenida, y se mantuvo igual en la ZBS control.

Las respuestas sobre el consumo diario injustificado de AINE no mejoraron significativamente en ninguna de las ZBS.

El recuerdo de la fecha del último consumo empeoró en ambas ZBS.

La identificación de RAM mediante encuesta espontánea no experimentó variación desde el punto de vista estadístico, en ninguna de las dos ZBS. Mediante la encuesta dirigida se encontró mejoría en la ZBS control, en el apartado de RAM no gastrointestinales.

En lo que respecta al consumo de AINE distintos y simultáneos, el guardar los medicamentos fuera del alcance de los niños, la recomendación de medicamentos a otros, el interés por los prospectos y el interés por la fecha de caducidad, las respuestas dieron un valor no significativo al test de McNemar, en las dos ZBS.

Por último, las respuestas que afirmaban consultar las dudas al médico aumentaron significativamente sólo en la ZBS intervenida.

3.- Relación entre los datos obtenidos y la edad, el sexo, el nivel de estudios y la lectura/comprensión del FIP en la ZBS intervenida:

Se encontró relación estadísticamente significativa entre la edad y la mejoría de las respuestas a las siguientes preguntas del cuestionario: el recuerdo de la indicación, la posología correcta, el conocimiento de la conveniencia de tomar los AINE con alimento, el recuerdo de la fecha de la primera toma, el no tomar AINE diariamente sin causa justificada, el mantenimiento de los

medicamentos fuera del alcance de los niños, así como el interés por los prospectos y la fecha de caducidad. En todos los casos la edad media fue menor en el grupo que había mejorado su conocimiento frente al que no lo había mejorado o lo había empeorado tras la intervención (Tabla XXVI).

Los varones dieron respuestas exitosas en la fase post-intervención, en proporción estadísticamente significativa superior a la de las mujeres, en dos parámetros: el conocimiento espontáneo de al menos un AINE y la consulta de dudas al médico. En las mujeres el porcentaje fue significativamente mayor en un parámetro: el conocimiento de potenciales RAM gastrointestinales mediante encuesta dirigida (Tabla XXVII).

Las respuestas acerca de la indicación, la toma de AINE con alimentos, el conocimiento de RAM no gastrointestinales -encuesta espontánea y dirigida- y el interés por los prospectos fueron más exitosas en los sujetos de mayor nivel de estudios. No se encontró relación estadísticamente significativa entre las respuestas exitosas de la fase post-intervención y el nivel de estudios en el caso de los otros parámetros (Tabla XXVIII).

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el hecho de haber mejorado el conocimiento sobre los AINE y el hecho de haber leído y comprendido el

TABLA XXVI.- RELACION ENTRE LA EDAD Y LA MEJORIA DE LAS RESPUESTAS DESEABLES EN LA ZBS INTERVENIDA (I).

Parámetros del cuestionario	Edad en años:	
	Media (DS)	Estadístico
Conocer algún AINE		
-Encuesta espontánea	-	F=2.92 (ns)
-Encuesta dirigida	-	F=2.59 (ns)
Prescripción por médico	-	F=0.07 (ns)
Recordar indicación	Sí: 39.7 (16.9) No: 53.6 (23.9)	K-W=8.93 (p<0.05)
Posología correcta	Sí: 39.8 (16.6) No: 50.8 (39.8)	K-W=6.48 (p<0.05)
No esperar desaparición del problema	-	K-W=3.07 (ns)
Saber que debe tomar AINE con alimento	Sí: 38.4 (17.3) No: 48.8 (20.8)	F=11.49 (p<0.05)
Recordar fecha de 1ª administración	Sí: 39.3 (16.8) No: 47.4 (21.8)	K-W=4.78 (p<0.05)
Evitar consumo diario injustificado	Sí: 39.5 (17.1) No: 49.8 (22.1)	K-W=5.47 (p<0.05)
Recordar fecha de última administración	-	K-W=1.46 (ns)

F: valor de F de Snedecor (ANOVA).

K-W: valor del test de Kruskal-Wallis H (no paramétrico).

TABLA XXVI.- RELACION ENTRE LA EDAD Y LA MEJORIA DE LAS RESPUESTAS DESEABLES EN LA ZBS INTERVENIDA (II).

Parámetros del cuestionario	Edad en años:	
	Media (DS)	Estadístico
Conocer alguna RAM		
-Encuesta espontánea:		
RAM gastrointestinales	-	F=0.50 (ns)
RAM no gastrointestinales	-	F=2.46 (ns)
-Encuesta dirigida:		
RAM gastrointestinales	-	K-W=0.46 (ns)
RAM no gastrointestinales	-	F=3.26 (ns)
No tomar AINE distintos simultáneos sin causa justificada	-	F=1.21 (ns)
Dejar medicamentos fuera del alcance de los niños	Sí: 41.2 (18.9) No: 57.5 (19.2)	F=9.37 (p<0.05)
No recomendar medicamentos a otros	-	F=0.53 (ns)
Interesarse por los prospectos	Sí: 39.5 (17.7) No: 52.8 (21.4)	F=14.65 (p<0.05)
Interesarse por fecha caducidad	Sí: 41.2 (18.9) No: 53.7 (20.1)	F=7.22 (p<0.05)
Consultar dudas al médico	-	F=1.95 (ns)

F: valor de F de Snedecor (ANOVA).

K-W: valor del test de Kruskal-Wallis H (no paramétrico).

TABLA XXVII.- RELACION ENTRE EL SEXO Y LA MEJORIA DE LAS RESPUESTAS DESEABLES EN LA ZBS INTERVENIDA (I).

Parámetros del cuestionario	Sexo:		
	Varón	Mujer	X ²
Conocer algún AINE			
-Encuesta espontánea	*	-	5.58 (p<0.05)
-Encuesta dirigida	-	-	0.09 (ns)
Prescripción por el médico	-	-	0.99 (ns)
Recordar indicación	-	-	0.19 (ns)
Posología correcta	-	-	0.13 (ns)
No esperar desaparición del problema	-	-	3.20 (ns)
Saber que debe tomar AINE con alimento	-	-	0.61 (ns)
Recordar fecha de 1ª administración	-	-	0.86 (ns)
Evitar consumo diario injustificado	-	-	0.02 (ns)
Recordar fecha de última administración	-	-	0.13 (ns)

* : grupo con relación estadísticamente significativa.

X²: valor del test de X².

TABLA XXVII.- RELACION ENTRE EL SEXO Y LA MEJORIA DE LAS RESPUESTAS DESEABLES EN LA ZBS INTERVENIDA (II).

Parámetros del cuestionario	Sexo:		X ²
	Varón	Mujer	
Conocer alguna RAM			
-Encuesta espontánea:			
RAM gastrointestinales	-	-	2.33 (ns)
RAM no gastrointestinales	-	-	0.09 (ns)
-Encuesta dirigida:			
RAM gastrointestinales	-	*	7.98 (p<0.05)
RAM no gastrointestinales	-	-	3.95 (ns)
No tomar AINE distintos simultáneos sin causa justificada	-	-	0.64 (ns)
Dejar medicamentos fuera del alcance de los niños	-	-	1.06 (ns)
No recomendar medicamentos a otros	-	-	2.23 (ns)
Interesarse por los prospectos	-	-	0.09 (ns)
Interesarse por fecha caducidad	-	-	0.61 (ns)
Consultar dudas al médico	*	-	14.64 (p<0.05)

* : grupo con relación estadísticamente significativa.

X²= valor del test de X².



TABLA XXVIII.- RELACION ENTRE EL NIVEL DE ESTUDIOS Y LA MEJORIA DE LAS RESPUESTAS DESEABLES EN LA ZBS INTERVENIDA (I).

Parámetros del cuestionario	Nivel de estudios:					X ²
	A.	PI	GE	B/FP	U.	
Conocer algún AINE						
-Encuesta espontánea	-	-	-	-	-	3.38 (ns)
-Encuesta dirigida	-	-	-	-	-	2.70 (ns)
Prescripción por el médico	-	-	-	-	-	2.65 (ns)
Recordar indicación	-	-	*	*	-	12.54 (p<0.05)
Posología correcta	-	-	-	-	-	7.18 (ns)
No esperar desaparición del problema	-	-	-	-	-	6.97 (ns)
Saber que debe tomar AINE con alimento	-	-	*	*	-	10.37 (p<0.05)
Recordar fecha de 1ª administración	-	-	-	-	-	5.54 (ns)
Evitar consumo diario injustificado	-	-	-	-	-	6.30 (ns)
Recordar fecha de última administración	-	-	-	-	-	6.10 (ns)

A.: analfabetos. PI: estudios primarios incompletos. GE: Título de Graduado Escolar o equivalente. B/FP: Bachillerato Unificado Polivalente/Formación Profesional. U.: estudios universitarios.

* : grupo con relación estadísticamente significativa.

X²: valor del test de X².

TABLA XXVIII.- RELACION ENTRE EL NIVEL DE ESTUDIOS Y LA MEJORIA DE LAS RESPUESTAS DESEABLES EN LA ZBS INTERVENIDA (II).

Parámetros del cuestionario	Nivel de estudios:					X ²
	A.	PI	GE	B/FP	U.	
Conocer alguna RAM						
-Encuesta espontánea:						
RAM gastrointestinales	-	-	-	-	-	0.32 (ns)
RAM no gastrointestinales	-	-	-	*	-	4.48 (p<0.05)
-Encuesta dirigida:						
RAM gastrointestinales	-	-	-	-	-	2.16 (ns)
RAM no gastrointestinales	-	-	-	*	-	11.69 (ns)
No tomar AINE distintos simultáneos sin causa justificada	-	-	-	-	-	0.85 (ns)
Dejar medicamentos fuera del alcance de los niños	-	-	-	-	-	0.29 (ns)
No recomendar medicamentos a otros	-	-	-	-	-	3.17 (ns)
Interesarse por los prospectos	-	-	-	*	*	17.65 (p<0.05)
Interesarse por fecha caducidad	-	-	-	-	-	3.80 (ns)
Consultar dudas al médico	-	-	-	-	-	7.28 (ns)

Abreviaturas: ver pie de la Tabla XXVIII (I) (pág. 162).

* : grupo con relación estadísticamente significativa.

X²= valor del test de X².

FIP. En el caso de la posología, se encontró que el porcentaje de incorrecciones fue incluso menor, de forma significativa, en el grupo de los que no habían leído el FIP (Tabla XXIX).

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la lectura/comprensión del FIP y la edad, el sexo y el nivel de estudios -nuestro análisis incluyó a los que cumplieron estas 2 condiciones: leyeron y además comprendieron el FIP-. Para los que contestaron afirmativamente, la media de edad fue 46.1 años (DS 19.1) y para los que negativamente, 42.3 años (DS 19.5), siendo el valor de F de Snedecor-ANOVA 0.56 (no significativo). Los varones que leyeron y comprendieron el FIP supusieron el 5.1% del total de encuestados, y las mujeres el 5.7% ($X^2=0.03$, no significativo). En cuanto al nivel de estudios, los resultados se presentan en la Tabla XXX.

TABLA XXIX.- RELACION ENTRE LA LECTURA/COMPRESION DEL FIP Y LA MEJORIA DE LAS RESPUESTAS DESEABLES EN LA ZBS INTERVENIDA (I).

Parámetros del cuestionario	Ha leído y ha comprendido el FIP:		
	Sí	No	X ²
Conocer algún AINE			
-Encuesta espontánea	-	-	0.19 (ns)
-Encuesta dirigida	-	-	0.15 (ns)
Prescripción por el médico	-	-	0.41 (ns)
Recordar indicación	-	-	0.26 (ns)
Posología correcta	-	*	4.01 (p<0.05)
No esperar desaparición del problema	-	-	0.17 (ns)
Saber que debe tomar AINE con alimento	-	-	0.25 (ns)
Recordar fecha de 1ª administración	-	-	0.01 (ns)
Evitar consumo diario injustificado	-	-	0.39 (ns)
Recordar fecha de última administración	-	-	2.71 (ns)

* : grupo con relación estadísticamente significativa.

X²: valor del test de X².

TABLA XXIX.- RELACION ENTRE LA LECTURA/COMPRESION DEL FIP Y LA MEJORIA DE LAS RESPUESTAS DESEABLES EN LA ZBS INTERVENIDA (II).

Parámetros del cuestionario	Ha leído y ha comprendido el FIP:		X ²
	Sí	No	
Conocer alguna RAM			
-Encuesta espontánea:			
RAM gastrointestinales	-	-	0.01 (ns)
RAM no gastrointestinales	-	-	0.28 (ns)
-Encuesta dirigida:			
RAM gastrointestinales	-	-	1.59 (ns)
RAM no gastrointestinales	-	-	0.15 (ns)
No tomar AINE distintos simultáneos sin causa justificada	-	-	1.04 (ns)
Dejar medicamentos fuera del alcance de los niños	-	-	3.20 (ns)
No recomendar medicamentos a otros	-	-	0.39 (ns)
Interesarse por los prospectos	-	-	0.05 (ns)
Interesarse por fecha caducidad	-	-	0.19 (ns)
Consultar dudas al médico	-	-	0.33 (ns)

X²= valor del test de X².

TABLA XXX.- RELACION ENTRE EL NIVEL DE ESTUDIOS Y LA LECTURA/COMPRESION DEL FIP EN LA ZBS INTERVENIDA.

Estudios	Ha leído y ha comprendido el FIP:			
	Sí		No	
	nº	(%)	nº	(%)
Analfabetos	2	(1.3)	23	(14.7)
Estudios primarios incompletos	9	(5.7)	62	(39.5)
Graduado Escolar	3	(1.9)	28	(17.8)
BUP/FP	3	(1.9)	26	(16.6)
Universitarios	0	(0.0)	1	(0.6)
$X^2=0.10$ (ns)				

X^2 : valor del test de X^2 .

V.- DISCUSSION.

1.- Consideraciones metodológicas:

Dado que el nuestro es un EUM con fase de intervención, se diseñó como un estudio experimental, con grupo control. El principio general de un experimento es lograr, a través de una adecuada distribución de los sujetos, que los grupos experimental y control sean lo más similares posibles. En el presente estudio no se distribuyeron los sujetos "a priori" para conseguir esta similitud, debido a motivos estratégicos: la intervención iba dirigida a la comunidad donde los sujetos vivían; era necesario, pues, que todos los sujetos del grupo experimental habitasen en la misma ZBS, y todos los del grupo control en la otra ZBS. Si al comparar las variables edad, sexo y nivel de estudios hubiésemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, las muestras no podrían haberse considerado homogéneas.

Por los mismos motivos estratégicos, no fue posible la distribución de los sujetos de forma aleatoria entre el grupo de intervención y el grupo control. El planteamiento de la campaña informativa exigía que los folletos sólo pudieran ser leídos por los sujetos de una de las dos ZBS. Hubiera sido imposible aleatorizar a los participantes en el estudio sin tener en cuenta su proximidad geográfica y que la intervención no "contaminase" a los sujetos control.

No se planteó que las posibles negativas a participar en el estudio estuviesen influidas por vivir en una u otra ZBS. Los sujetos no fueron informados de que su ZBS fuese o no la destinataria de la intervención. No se les dijo que la encuesta iba a ser repetida al año siguiente.

Para poder comparar los resultados obtenidos en el grupo intervenido y en el grupo control, es necesario describir las características iniciales de ambos (348). Estas características incluyen, por un lado, las variables edad, sexo y nivel de estudios, y, por otro, los conocimientos previos acerca de los parámetros que se pretenden evaluar.

Esta metodología, tal como se esquematiza en las Figs. 9 y 10 (págs. 114 y 116), con encuesta previa en grupo experimental y control, y reevaluación posterior en ambos grupos sólo la hemos encontrado en uno de los trabajos revisados (284). Este no estudia pacientes, sino médicos. Además, difiere del nuestro en que excluye a los sujetos que en la encuesta pre-intervención mostraban un conocimiento satisfactorio.

A nuestro juicio, hay 4 trabajos publicados que pueden considerarse como los más relevantes sobre el impacto de los FIP en los pacientes (287) (288) (289) (330); utilizan grupo control, pero sin análisis de los

conocimientos previos de los sujetos participantes.

Cabe señalar que, dado el predominio de individuos jóvenes (Fig. 2, pág. 101) no se esperaba que fuesen consumidores regulares de AINE, por ser menos proclives a padecer procesos crónicos -reumatológicos o de otro tipo- susceptibles de ser tratados con estos fármacos. No obstante, sí es de esperar que cualquier individuo, sea cual sea su edad, es consumidor ocasional de AINE para cualquiera de sus otras indicaciones, y frecuentemente por automedicación; por ello se consideró de interés analizar sus conocimientos sobre este grupo farmacológico; parecía lógico excluir del estudio a los muy jóvenes (menores de 15 años), porque normalmente toman AINE administrados por sus padres.

También podría discutirse la exclusión de los -numerosos- analfabetos, ya que la intervención exigía la lectura de los FIP. Decidimos no excluirlos, pensando en la posibilidad de que les fueran leídos por otras personas, y, sobre todo, para que la muestra fuera lo más representativa posible de la población.

Consultados el Padrón y el Censo, desde el punto de vista del nivel de estudios, los porcentajes en nuestras muestras son superponibles a los de Sevilla y Andalucía; así, se puede prever que los resultados de campañas similares serían parecidos.

Hemos de ser cautos al considerar las nuestras como "muestras representativas de la población". El proceso de selección contemplaba que cualquier persona que estuviese registrada en los archivos de historias clínicas tuviera la posibilidad de ser incluida en el estudio. El hecho de estar registrado no necesariamente significa ser usuario del CS; significa que algún familiar ha acudido en algún momento al CS, y se le ha abierto historia clínica, con anotación de todos los miembros de la familia. Pero los "hiperutilizadores" de los servicios sanitarios tienen más probabilidades de ser registrados que los que acuden esporádicamente. Por ello, sería más correcto considerar las muestras como "representativas de los usuarios de CS".

El motivo de elegir el CS como ámbito del estudio viene dado, precisamente, por la existencia de sistemas de registro -historias clínicas- frente a los ambulatorios de la red no reconvertida; en este caso, la localización de los sujetos hubiera sido más laboriosa. Ambos CS han sido escogidos por haber sido lugar de trabajo del autor de la Tesis, y por estar alejados entre sí.

Por último, se pueden plantear una serie de reflexiones acerca de la pertinencia de la utilización de FIP. Diversos autores los han propuesto para, entre otros

objetivos, ayudar al autorreconocimiento de las RAM. Paralelamente, su empleo ha sido criticado por inducir un incremento de la automedicación y causar falsas RAM por sugestión al generar un alarmismo innecesario (141) (349).

2.- Resultados de la encuesta:

A continuación se comentan los resultados de nuestra intervención expuestos en la Tabla XXV (págs. 152 y 153). Para cada parámetro se ha investigado la homogeneidad de las muestras experimental y control en cuanto a las respuestas, antes y después de la intervención.

Es importante que los usuarios identifiquen las especialidades farmacéuticas de AINE más comunes (287). De lo contrario, puede existir confusión con otros grupos farmacológicos, expectativas erróneas acerca del tratamiento e interacciones con otros fármacos de consumo regular. Con frecuencia el médico prescriptor no conoce la totalidad de los medicamentos que está tomando el paciente (9); al hacer una historia farmacológica detenida puede comprobarse el consumo simultáneo de distintos preparados con AINE de diverso origen, indicados por distintos especialistas médicos (traumatólogo, odontólogo, otorrinolaringólogo, etc.) por coincidencia en el tiempo de procesos intercurrentes. Los pacientes deberían recor-

dar siempre, o al menos tener anotadas, todas las especialidades farmacéuticas. En nuestro estudio, un gran porcentaje de sujetos no recordaban espontáneamente ningún preparado comercial con AINE; dicho grado de conocimiento no mejoró satisfactoriamente tras la intervención. La intervención no produjo efecto alguno en los resultados de la encuesta dirigida: el conocimiento era mejor en la ZBS control. En el EUM de George y cols. (287) se obtuvo mejor resultado (encuesta espontánea) en el grupo experimental; no ocurrió así en otro de los EUM que se han citado -Gibbs y cols. (289)-.

Diversos autores anglosajones han considerado un éxito de la intervención el aumento del grado de automedicación para síntomas menores (333) (350) (351) (352). Todos ellos están de acuerdo en que esta actitud ha de ir acompañada de una mejora en el conocimiento de los usuarios acerca de los medicamentos que estén tomando, sobre todo de sus posibles RAM.

En un estudio que analizaba los hábitos de prescripción de AINE de 60 médicos de APS y 55 médicos hospitalarios se concluyó que no seguían una selección racional ni tenían en cuenta factores específicos de los pacientes (353), lo cual sugiere que no siempre la prescripción médica es la más eficiente. Sin embargo, en un estudio español que analizaba 2.102 prescripciones y

3.755 dispensaciones libres se constató mayor calidad de la prescripción frente a la dispensación libre (354).

En definitiva, parece evidente que, aunque no se debe erradicar la automedicación, actualmente en nuestro medio se dispone de pocos datos acerca de su total eficacia y seguridad (7). En el presente estudio se preveía un escaso conocimiento de los usuarios sobre RAM por AINE, tal como se ha constatado en los resultados, por lo que se consideró preferible la prescripción médica.

La distribución de FIP no supuso ningún cambio significativo en el patrón de las respuestas acerca del origen médico del consumo de AINE, a pesar de ser el mensaje que más se repitió en el FIP (5 veces en el texto, y 2 figuras). Llama la atención el papel irrelevante del personal de enfermería y de las oficinas de farmacia como origen de la prescripción, así como el escaso consumo de AINE por consejo de amigos y familiares, sobre todo en la ZBS experimental (Tabla VII, pág. 128); ello puede explicarse por el hecho de que los usuarios conocieran que el encuestador era un médico; otro factor a tener en cuenta es la no inclusión en el estudio de menores de 15 años, que serían los más proclives a recibir AINE de forma pasiva.

El recuerdo de la indicación y la adecuación de

la posología no mejoró en la ZBS intervenida. En dos de los EUM que se han citado (288) (289), en los que se analizaron estos parámetros, tampoco se obtuvieron resultados favorables derivados de la intervención. De todos modos, la posología declarada fue correcta en la mayoría de los casos, considerándose correcta la dosificación (aislada y/o diaria) cuando se correspondía con la aconsejada en la ficha técnica del medicamento; podrían haberse considerado otras fuentes, como guías farmacológicas, artículos de revistas o tratados de Farmacología, pero, obviamente, la referencia que tienen los pacientes es el prospecto.

Las respuestas de los encuestados acerca de las expectativas del tratamiento con AINE no mejoraron tras la intervención. En este sentido, una gran proporción de los sujetos encuestados confundieron los AINE con otro tipo de fármacos, sobre todo los antibióticos (amoxicilina). Aunque no encontramos relación estadísticamente significativa entre las respuestas que hacían mención a un antibiótico y las que declaraban esperar curación total del proceso, es de suponer que estos últimos atribuyen a los AINE un papel del que carecen -tratamiento etiológico en vez de coadyuvante o sintomático-. Encontramos sujetos que creían estar utilizando correctamente antibióticos para bajar la fiebre o calmar el dolor producido por una

faringitis de etiología viral (dentro del apartado "Otras" de la Tabla VIII, pág. 129). De todas maneras, al ser una gran parte de las indicaciones referidas la cefalea y la fiebre, no está claro que las expectativas sean superiores a las reales. Por otra parte, existe una lógica carencia de conocimientos farmacológicos en la población. Los mencionados EUM (287) (288) (289) no obtuvieron resultados significativamente mejores con la entrega de FIP.

A la pregunta sobre la conveniencia de tomar AINE con alimento contestó correctamente la mayoría de los sujetos. Se consideró correcta toda respuesta afirmativa (155) aunque en realidad no fuera necesario en el caso del paracetamol. En uno de los tres estudios referidos (289) se obtuvo una mejoría muy significativa en el conocimiento de este punto gracias a la distribución de FIP; los autores concedieron especial relevancia a este punto porque los encuestados fueron todos pacientes a los que se había prescrito antirreumáticos con gran potencial gastrolesivo.

El recuerdo de la fecha del primer consumo del AINE empeoró en el análisis de muestras apareadas en la ZBS intervenida, sin llegar a existir diferencias significativas respecto a la ZBS control (Tabla XII, pág 134). Dada la gran variabilidad interindividual en cuanto a la

la respuesta a los AINE, tiene un gran interés práctico que cada usuario conozca el/los AINE que le resultan más eficaces y mejor tolerados, con objeto de poder informar a su médico. Al parecer, la confianza de los pacientes proviene de los años de experiencia en la toma de un fármaco (349). Este argumento también está relacionado con la necesidad de la identificación de los AINE, ya comentada.

El consumo diario injustificado de AINE que refirieron los encuestados -para cada ZBS, 10.9% y 7.5% antes de la intervención, y 8.3% y 7.3% tras la intervención- fue más bajo que el declarado en otros EUM realizados en nuestro medio. En el estudio de Toranzo y cols. (112) el 11.4% de los encuestados declaró consumir analgésicos de forma continuada, y el 10.7% antirreumáticos. En el estudio de Sáenz y cols. (355) el 12.6% de las familias estudiadas tenía algún miembro que consumía antirreumáticos de forma habitual. Además, los porcentajes obtenidos por nosotros no se corresponden con la experiencia diaria que tenemos los médicos de APS, acostumbrados a que los pacientes nos soliciten analgésicos y antirreumáticos con una frecuencia muy superior a la aconsejada por cualquier manual de terapéutica clínica.

Es llamativo que, con significación estadística, el origen médico de la prescripción fue el respon-

sable de la mayoría de los tratamientos diarios con AINE. No es posible saber con los datos disponibles si el médico era o no consciente de este consumo injustificado. Podríamos suponer que los pacientes no suelen tomar regularmente AINE sin prescripción facultativa; pero es posible que dichos resultados estén sobreestimados, pues no puede descartarse el sesgo producido por el hecho de que los encuestados conocieran que el encuestador era médico.

El recuerdo de la fecha de la última toma lo consideramos de interés porque el médico debe conocerla antes de cambiar un AINE o aumentar su dosificación por supuesta falta de eficacia, en tratamientos prolongados. Este parámetro empeoró en ambas ZBS.

Ya se ha señalado el escaso conocimiento sobre posibles RAM por AINE y el nulo efecto aparente de nuestra intervención, uno de cuyos principales objetivos era precisamente mejorar este conocimiento. Cabe discutir algunos aspectos de la Tabla XVI (págs. 138 y 139).

En primer lugar, recordemos que no se preguntó por RAM ocurridas al encuestado; en este aspecto difieren los EUM revisados: George y cols. (287) sólo analizaron las RAM sufridas personalmente por los pacientes y la relación de causalidad que éstos encontraban con los AINE prescritos, encontrando que era significativamente mayor en los que habían leído el FIP; Gibbs y cols. (289) dis-

tinguieron entre RAM propias y RAM potenciales, alcanzando mejoría en el conocimiento de ambas gracias al FIP -es necesario recordar que los mejores resultados de estos autores pueden deberse a un diseño del trabajo diferente al nuestro: lectura directa del FIP y realización de encuesta inmediatamente después-. En nuestro EUM, a pesar de lo dicho, fue notable el pensamiento "egocéntrico" sobre RAM de los numerosos encuestados que afirmaron que los AINE carecían de efectos indeseables al no haberlos sufrido personalmente; estos porcentajes, señalados en la Tabla como "No RAM personales" son, para cada ZBS, 17.2%-23.6% antes de la intervención y 21%-26% tras la misma. Así mismo, es de destacar la "ingenuidad" de los que aseguraron que el AINE carecía de RAM, basándose en suposiciones tales como que "estaba comercializado gracias a los controles legales de seguridad"; señalados en la Tabla como "No RAM" los porcentajes son, para cada ZBS, 18.4%-13.8% en la fase pre-intervención y 17.2%-13.3% en la fase post-intervención. En la encuesta dirigida todos estos porcentajes se mantuvieron invariables, pese a que se les leyó la lista de RAM potenciales (Anexo I, pág 119).

El dolor abdominal, aunque fue el efecto adverso más citado, no lo fue en un porcentaje satisfactorio, a pesar de que fue preguntado en términos muy genéricos

-la gastropatía por AINE no es sólo un dolor epigástrico (356)-. Sorprende el prácticamente nulo conocimiento acerca de la hemorragia gástrica (HGIA), que es una RAM grave, autoidentificable y con impacto epidemiológico -de 40 a 50 casos por 100.000 personas y año (182)-.

En el apartado "Otras" se incluyen RAM que no figuraban en nuestra lista; la más referida fue que los AINE no deben tomarse con alcohol, sin saber especificar la causa -en el caso, por ejemplo, de conocer la potenciación del efecto sedante se hubiera incluido en el apartado "Alteraciones s. nervioso"-.

El nulo conocimiento acerca de la posible teratogenicidad en la encuesta espontánea fue llamativo, pues, a pesar de su rareza en el caso de los AINE, está muy extendida la precaución de la toma de medicamentos en general por la gestante. Se demuestra la sensibilización de la población al comprobar que, tras encuesta dirigida, se colocó en segundo lugar. Este parámetro mejoró en la ZBS "Cerro" tras la intervención -22.7% frente al 20.7% que se obtuvo en la fase pre-intervención-, aunque no pudo demostrarse significación estadística.

El porcentaje de conocedores de la teratogenicidad y del resto de RAM no gastrointestinales -encuesta dirigida- fue significativamente superior en la ZBS intervenida en la fase post-intervención. Sin embargo, el

test de McNemar (Tabla XXV, pág. 153) parece cuestionar esta aparente mejoría, ya que los mejores resultados se obtuvieron en la ZBS control; ello es debido al propio procedimiento estadístico: el test de McNemar (345) se calculó a partir de la siguiente tabla de 2 x 2:

		Post-intervención	
		No	Sí
Pre-intervención	Identifica RAM		
	Sí	A	-
No	-	B	

Donde:

-A = sujetos que identificaban alguna RAM antes de la intervención y no identificaron ninguna después de la intervención.

-B = sujetos que no identificaban ninguna RAM antes de la intervención e identificaron alguna después de la intervención.

Mientras mayor sea el valor de B, mayor será el valor del test de McNemar. En otras palabras, lo que hizo significativo el test de McNemar en la ZBS control fue el número de nuevos conocedores de RAM no gastrointestinales (9.3% de los sujetos), mucho mayor al de "antiguos" conocedores que dejaron de serlo -casilla A- (0.3%). En la ZBS intervenida la diferencia entre B y A no fue sig-

nificativa (9.5% y 7% respectivamente), a pesar de que el porcentaje total de dichos concedores sí mejoró significativamente tras la intervención (Tabla XVI, pág. 139).

Como hemos señalado en la Introducción, rara vez se incrementa la eficacia al tomar simultáneamente AINE distintos, y en cambio sí puede aumentar el riesgo de RAM (227). En nuestro estudio se consideró justificada la administración simultánea de AINE en ciertas situaciones: por ejemplo, si se toma paracetamol como antitérmico durante un proceso gripal que sufre un sujeto que acaba de tomar su segunda dosis única diaria de piroxicam por una artritis de rodilla no debe suprimirse éste, puesto que hasta pasadas 48 horas no es evidente su efecto antiinflamatorio, y con paracetamol sólo mejoraría el dolor de rodilla pero no la inflamación; suspender el paracetamol tampoco sería una buena opción, pues el efecto antitérmico del piroxicam se demoraría en exceso. Sin embargo, ninguno de los casos en que se consumió más de un AINE diario (Tabla XVII, pág. 141) encontramos razón justificada. La intervención no supuso ninguna variación estadísticamente significativa en esta actitud.

La pregunta acerca del lugar donde se guardaban los medicamentos trataba únicamente de investigar la seguridad para los niños, y en este punto las respuestas deseables fueron mayoritarias (Tabla XVIII, pág. 143);

los que declararon lugares accesibles para los niños (cajones de la mesita de noche...) fueron casi todos ancianos que vivían solos, en los que no era de esperar que modificaran sus respuestas tras la intervención. La misma pregunta formulada en uno de los EUM (289) tampoco obtuvo nueva respuesta tras la intervención. En otro EUM (287) se consideró que la actitud deseable era no almacenar los AINE sobrantes una vez finalizado el tratamiento prescrito, lo cual mejoró significativamente tras la intervención.

Los altos porcentajes de sujetos que declararon aconsejar medicamentos a amigos o familiares (Tabla XIX, pág. 144) contrastan con los bajos porcentajes de los que declararon haber consumido el AINE por consejo de los mismos (Tabla VII, pág. 128); esto parece indicar que los usuarios de AINE tenían una excesiva confianza en sus propios conocimientos pero poca permeabilidad a ser aconsejados por otros, o bien la posibilidad de sesgo al conocer que el encuestador era médico. En el EUM de Gibbs y cols. (289) declararon no compartir sus AINE con otros el 90.8% de los sujetos a los que no se entregó FIP y el 93.2% de aquellos a los que sí se entregó, lo que no supuso ninguna diferencia estadísticamente significativa -no se especifica si el encuestador era médico-.

En nuestro EUM fue significativamente mayor la

proporción de los que recomendaron medicamentos a otros en la ZBS control: antes de la intervención ($p < 0.01$) y, sobre todo, tras la intervención ($p < 0.001$), pero no hay evidencia de que ello se deba a la distribución del FIP (Tablas XXV y XXIX, págs. 153 y 166).

Para analizar el interés por los prospectos y la fecha de caducidad consideramos tanto si los leía el propio interesado como si les eran leídos por otra persona en el caso de analfabetismo o déficit visual. En cuanto a los prospectos, en el FIP se aconsejaba su lectura para ampliar los contenidos que proporcionaba el propio FIP; por ejemplo, el FIP no incluía la posibles alteraciones de la coagulación, nefro y hepatotoxicidad por AINE, y sin embargo en la encuesta se pretendió evaluar la mejora del conocimiento de estas y otras RAM. Si bien se constató tanto un alto interés por el prospecto (Tabla XX, pág. 145) como por la fecha de caducidad (Tabla XXI, pág. 146), no se evidenció variación en ninguno de los dos parámetros tras la intervención.

En la práctica es frecuente la consulta al farmacéutico sobre diversos aspectos de los medicamentos prescritos por el médico. Del estudio "Los europeos y la salud", realizado simultáneamente en Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Holanda, Reino Unido y España, sobre la base de 14.000 encuestas, se desprende que la mitad de

los pacientes piden consejo a su farmacéutico antes de tomar un medicamento (357). El grado en el que los pacientes consultan al farmacéutico parece variar según las circunstancias; un estudio sobre 207 cuestionarios reveló que la fuente preferida para consultar las dudas en el caso de medicamentos OTC fue el farmacéutico (39.4%), seguida del médico (25.5%), pero en el caso de medicamentos que requerían receta, éste fue la fuente preferida (78.1%), quedando el farmacéutico en último lugar (3.6%), detrás del prospecto y otros (325). En otro estudio (104), el farmacéutico fue el primero en suministrar información acerca de la posología (68.2%) y la toma con o sin alimentos (70.8%), y el médico fue el preferido en primer lugar para informar sobre la duración del tratamiento (75.3%) y las posibles RAM (81.8%). Un farmacéutico, Whitney, escribe: "Cuando entre el farmacéutico y el paciente se produce un diálogo, suele ser iniciado por el paciente" (358); en este sentido, el estudio de Agirre y cols. (140), sobre 19.875 personas, reveló que el 20.9% recibió información por parte del farmacéutico, y que en la mayoría de las ocasiones dicha información fue solicitada por el paciente -69.2%- mientras que en el 30.4% de los casos fue a iniciativa del farmacéutico. Strom (267) refiere que no hay objeciones a que el farmacéutico aconseje sobre los tratamientos prescritos por el

médico o indicados por él mismo, siempre y cuando tenga los suficientes conocimientos farmacológicos. Una limitación a considerar es que los farmacéuticos suelen desconocer la patología asociada de los pacientes que puede limitar o condicionar el uso de medicamentos. Los pacientes muestran su satisfacción, dada la mayor accesibilidad y facilidad de comunicación con el farmacéutico (140) (359). Lamentablemente, en nuestro medio es frecuente que el farmacéutico no se encuentre presente tras el mostrador de las oficinas de farmacia, quedando como dispensadores de los medicamentos personas que carecen de dichos conocimientos. De ahí que en nuestro FIP se insista reiteradamente en la consulta de dudas al médico antes que al farmacéutico. Probablemente por este motivo fue el único parámetro que mejoró en la ZBS intervenida (Tabla XXV, pág. 153), aunque sin diferencias estadísticamente significativas respecto a la ZBS control (Tabla XXII, pág. 148).

Finalmente, debemos apuntar que los resultados obtenidos mediante encuesta nos permiten una evaluación aproximada de la intervención, pero no reflejan exactamente si se ha conseguido un cambio de actitud. Como se ha expuesto en la Introducción, al revisar el "modelo pragmático" de educación sanitaria, las comunicaciones persuasivas son necesarias pero no suficientes para

modificar las conductas. Como señala Nájera (143), "La medida del aumento de conocimientos, la más frecuentemente utilizada hasta ahora para conocer el impacto de los mensajes, se realiza en general mediante encuestas (...); debemos ser conscientes los sanitarios que queremos contribuir a través de nuestros mensajes a la mejora de salud de nuestras poblaciones, de que no podemos contentarnos con la difusión de conocimientos". Los indicadores que se han utilizado para medir el impacto de una distribución de folletos incluyen el número y la calidad de las consultas (290), el perfil de ventas de AINE de prescripción frente a los OTC (333), etc. Sería deseable un estudio a gran escala que determinase la influencia que una campaña sobre uso racional de AINE pudiese tener sobre la incidencia de RAM.

3.- Actitud ante el FIP:

No se retiraron otros folletos que estuviesen al alcance de los sujetos, de tipo sanitario -en el CS- o publicitario -en las farmacias-. Coincidiendo con el comienzo de la distribución de nuestros FIP, en noviembre de 1992, el Ministerio de Sanidad y Consumo inició una campaña a nivel nacional con el lema "Haz buen uso, no un abuso" (Fig. 11), cuyo objetivo fundamental fue la disminución del gasto por uso indebido de los

FIGURA 11.- CARTA INTRODUCTORIA DE LA CAMPAÑA DEL MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO SOBRE EL USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO.



Servicio Andaluz de Salud

Director Gerente

JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud

Ignacio Moreno Cayetano

Sevilla, 5 noviembre de 1992

Querido amigo:

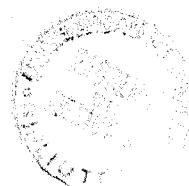
Te envío el material para la campaña de **Uso y Racionalización del Medicamento**, que con el lema **'HAZ BUEN USO NO UN ABUSO'**, se ha iniciado por el MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO con el apoyo y la colaboración de las Comunidades Autónomas y en concreto de la andaluza, por medio de la CONSEJERIA DE SALUD y del SERVICIO ANDALUZ DE SALUD.

No necesito insistirte en la necesidad de apoyar esta campaña con todos los medios y con el entusiasmo que merece una actuación de carácter prioritario como esta.

Perseguimos un claro objetivo de calidad cuando hablamos de **Uso y Racionalización del Medicamento**, que se traducirá en resultados de Salud tanto por evitar abusos, como por la redistribución de recursos que el éxito de la campaña puede conllevar.

Esperando como siempre tu colaboración que te agradezco de antemano, recibe un cordial saludo.

Ignacio Moreno Cayetano
DIRECTOR GERENTE



medicamentos -utilización fraudulenta de cartillas de pensionistas, etc.-; su soporte fueron carteles y folletos, de los que se ofrece una muestra en la Fig. 12. Es improbable la influencia de esta campaña sobre nuestros resultados, ya que, en todo caso, alcanzó tanto a la ZBS intervenida como a la ZBS control.

Si analizamos los resultados expuestos en la Tabla XXIII (pág. 149), parece evidente que: a) el alcance de la distribución de folletos fue insatisfactorio; b) la idoneidad del folleto a juicio de los que lo han leído -personalmente o mediante otra persona- es satisfactoria, si bien, al ser tan escasos quienes alcanzaron a leerlo, no se puede inferir ninguna conclusión general acerca de dicha idoneidad.

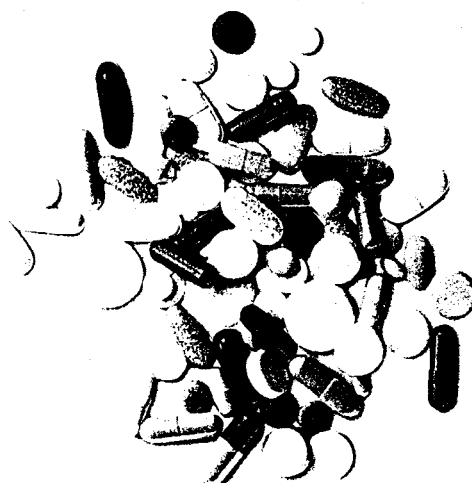
Para asegurar un índice de lectura del 100% de los sujetos de la muestra la distribución debiera haber sido activa, tal como aconsejan diversos autores (122) (287) (288) (289) (290); ello hubiese conducido a otro tipo de estudio, que valoraría exclusivamente la calidad de la información transmitida y no el alcance del folleto -habitualmente las campañas que inician las autoridades sanitarias son, como la nuestra, de tipo pasivo, y por ello nos pareció este diseño el más apropiado y pragmático-. En el caso de que hubiésemos optado por la distribución activa, se habría planteado si ésta debiera ser

FIGURA 12.- INTRODUCCION DE UNO DE LOS FOLLETOS DE LA CAMPAÑA DEL MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO SOBRE EL USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO.

Haz buen uso.



No un abuso.



Cuida tu cuerpo. Tiene que durar toda la vida.

El cuerpo humano no dura eternamente. Su vida depende de como lo tratemos. Necesita cuidados, necesita atención y, en alguna ocasión, también de asistencia.

Cuanto mayores sean los cuidados diarios que le proporcionemos más tiempo y en mejor estado se encontrará. La vida depende de tus cuidados.

Cuida tu cuerpo y ayudanos a nosotros a cuidar de tí y de todos. Utiliza adecuadamente todas las facilidades que la Administración Sanitaria pone a tu disposición para proteger tu salud.

El uso indebido de ellas, y su repercusión sobre el Gasto Público, pueden salirnos muy caro a todos y recortar las posibilidades de dedicar más fondos a otros fines como la investigación, el cáncer, el sida, las enfermedades cardiovasculares.....

efectuada por el farmacéutico o por el médico; coincidimos con Lucena y cols. (113) (122) en que la mejor oportunidad es entregar el FIP junto con la prescripción, por lo que el agente adecuado sería el médico. Al habernos decidido por la distribución pasiva, es más lógico ampliar el terreno fuera del CS, en las oficinas de farmacia; se discutió sobre la conveniencia de haber dejado folletos en otros lugares públicos como asociaciones de vecinos, o haberlos depositado en los buzones de modo sistemático (352). Aunque nuestro folleto no puede denominarse en sentido estricto "FIP", hemos mantenido el término porque debería acompañar siempre a toda prescripción de AINE.

Nos preguntamos si todos los sujetos que declararon no haber visto el FIP realmente no lo habían visto; es improbable un porcentaje real tan elevado, teniendo en cuenta que el 100% declaró haber estado en alguna ocasión en el CS o en alguna de las farmacias donde se encontraron disponibles los FIP. Parece más razonable suponer que los sujetos habían olvidado el hecho. La encuesta de Gibbs y cols. (289) obtuvo resultados menos satisfactorios cuando fue repetida un año después, lo que sugiere que, mientras mayor sea el periodo transcurrido entre la encuesta y el hecho que se pretende evaluar, menor es el recuerdo de los encuestados (146). En

cualquier caso, el poder determinar si nuestro folleto pasó desapercibido o fue visto pero olvidado pertenece al terreno de la especulación.

Los encuestados que refirieron haber visto el FIP sin leerlo no refirieron ningún motivo para ello. Igual sucedió con los que lo leyeron pero no lo comprendieron. En el primer caso el motivo puede ser el desinterés, el diseño poco atractivo o al elevado porcentaje de analfabetos (recoger el folleto para que se lo lea alguien demostraría un interés excepcional), y en el segundo caso el lenguaje excesivamente técnico para dichos sujetos, a pesar de haberse redactado en términos sencillos y coloquiales. Como veremos en el siguiente apartado, el nivel de estudios no pareció influir; esto no se puede afirmar rotundamente porque el número de sujetos fue muy reducido como para extraer conclusiones.

Es común en los estudios realizados que los pacientes se declaren satisfechos al recibir información escrita (141) (147) (148) (149) (150) (151), y más aún si ésta se combina con información oral (122) (142) (360). En este sentido, se constató de forma similar a lo observado por Altimiras y cols. (349) que la oportunidad abierta por la realización del cuestionario fue aprovechada por muchos de los sujetos para preguntar acerca de los medicamentos. Los expertos aconsejan el empleo de FIP

sobre todo en ancianos, más proclives a olvidar los mensajes verbales (361) (362). El formato, color, maquetación, etc. de los folletos no parece ser tan decisivo sobre el impacto del mismo (148) como sus contenidos (363); debe prevalecer la simplicidad sobre la abundancia de contenidos, priorizando los puntos fundamentales, ya que es imposible informar exhaustivamente sobre la totalidad de un tema en el reducido espacio de un folleto (138) (332). Aunque no hay estudios que lo determinen, es probable que el impacto del folleto sea mayor cuando se acompaña de carteles con similar maquetación (136) (349).

Es preciso recordar que se trata de encuestas a sujetos que pueden ser enfermos o no. Este aspecto no se recogió en el cuestionario. Los enfermos parecen ser más receptivos a los mensajes sanitarios que las personas sanas (129), tal vez respondiendo más satisfactoriamente a las encuestas, aunque, en muchos casos, poco dispuestos hacia la autorresponsabilización de los tratamientos (349).

Según nos informaron en el Area de Educación para la Salud del Servicio Andaluz de Salud, no existe, en su ámbito, ningún estudio que analice el impacto en la población de las campañas sanitarias lanzadas hasta el momento. La mayoría de éstas han sido realizadas con folletos de formato y distribución similar a los nuestros.

4.- Influencia de la edad, el sexo, el nivel de estudios
dios y la lectura/comprensión del FIP:

El análisis de la relación entre estas variables y los resultados de la encuesta se efectuó en la ZBS experimental. Su valor es orientativo, porque para extraer conclusiones con validez externa hubiese sido necesario estratificar el tamaño de la muestra (337) (338).

Se comprobó que el conocimiento acerca de 8 de los 16 parámetros del cuestionario decreció conforme aumentaba la edad (Tabla XXVI, págs. 158 y 159). Este hecho se suele atribuir al deterioro de la memoria ante algunos parámetros como la indicación, la posología y la fecha de la primera toma, y al déficit visual ante otros como el interés por los prospectos o la fecha de caducidad (364) (365). Probablemente también influyó el nivel de estudios, que cabe suponer más bajo en los usuarios ancianos. Los que declararon consumo diario injustificado de AINE tenían una edad media superior, lo que confirma el hecho conocido de que las personas de edad avanzada se resisten a abandonar este hábito tan arraigado (367), a pesar de ser el grupo con mayor riesgo de sufrir RAM. El dejar los medicamentos al alcance de los niños se explica por la ausencia de éstos en los domicilios de los ancianos, como ya se ha comentado. Los puntos más importantes, como la identificación de AINE y de RAM, no se mostraron relacio-

nados con la edad. Distintos autores han encontrado resultados dispares: ausencia de relación entre la edad y el conocimiento acerca de los medicamentos (113) (289) (332) (367), y peor conocimiento a mayor edad (290) (368) (369).

En nuestro estudio, los varones mostraron significativamente una mejor identificación de AINE y una mayor fuente de consultas al médico (Tabla XXVII, pág. 161). No tenemos una explicación a este hecho, ni hemos encontrado resultados semejantes en la literatura. Resulta decepcionante que el FIP no haya conseguido mejorar estos parámetros en las mujeres, dado su papel tradicional como administradoras de medicamentos a sus familiares (250). En cambio, las mujeres mostraron un conocimiento superior al de los varones en cuanto a las RAM gastrointestinales mediante encuesta dirigida, siendo éste un dato de interés, ya que la incidencia de HGIA es mayor en personas de sexo femenino, sobre todo mayores de 60 años (183) (184). La mayoría de EUM publicados no encuentran relación entre el sexo y el conocimiento sobre medicamentos (113) (289) (332) (369). Bhopal y cols. hallaron el mayor nivel de conocimientos sobre varios aspectos, tras la lectura de un FIP, en el grupo de mujeres entre 25 y 44 años (290).

El mayor nivel de estudios tuvo relación con el

recuerdo de la indicación del AINE, el conocimiento de la conveniencia de la toma con alimentos, la identificación de RAM no gastrointestinales -tanto en encuesta espontánea como dirigida- y el interés por los prospectos (Tabla XXVIII, págs. 162 y 163). También en esta variable discrepan los trabajos publicados: desde los que concluyen que el nivel educacional fue el factor que influía de forma más significativa en las respuestas de los encuestados (113) (326) hasta los que no encontraron relación alguna (332). Gibbs y cols. no analizaron el nivel de estudios, sino la clase social, encontrando que los trabajadores manuales tenían mayor desconocimiento acerca de diversos parámetros, especialmente de las posibles RAM por AINE (330).

El hecho de haber leído y comprendido el FIP no tuvo aparentemente efecto positivo sobre ninguna de las cuestiones planteadas en el cuestionario, e incluso fue negativo en cuanto a la idoneidad de la posología (Tabla XXIX, págs. 165 y 166). El único parámetro que mejoró en la ZBS intervenida con diferencia respecto a la ZBS control fue la consulta de dudas al médico; aunque hay alguna evidencia de que esta mejoría fue debida a nuestra intervención, no lo podemos demostrar.

Todos los EUM con fase de intervención que hemos consultado y que se han comentado muestran mejoría

de los conocimientos de los sujetos debida a la entrega de FIP; no es posible la comparación con nuestro EUM, ya que el diseño es diferente: distribución pasiva de folletos a sujetos sanos y a pacientes en nuestro EUM, frente a la entrega de folletos a pacientes en el momento de la prescripción en los otros EUM; el impacto a corto plazo, obviamente, ha de ser mejor en éstos; el impacto a largo plazo disminuye, como apuntaban Gibbs y cols. (289). Si lo que nos interesa es el mantenimiento de unos conocimientos adquiridos por nuestra población, es necesario que los agentes de educación sanitaria complementen de manera continuada las campañas que esporádicamente se realicen (146) (332). En este sentido podría promoverse la instauración de los Consejos de Salud -que incluyen representantes de la Administración Sanitaria, del equipo del CS y de asociaciones ciudadanas de la ZBS (134)- y potenciarse las consultas de enfermería.

Por el mismo motivo -campaña pasiva en vez de activa- tampoco son comparables con nuestros resultados los obtenidos por los autores de los EUM comentados acerca de la relación del impacto del FIP con las variables socio-demográficas; mientras nosotros no hallamos relación alguna, varios de ellos (113) (290) (326) (368) (369) encuentran mayor impacto en sujetos jóvenes y/o con mayor nivel educativo.

VI.- CONCLUSIONES.

1. En nuestro estudio la automedicación de AINE y/o su consumo por consejo de personas no cualificadas es tan frecuente como la prescripción médica.
2. Existe un escaso grado de identificación de los AINE como grupo farmacológico, así como un insuficiente conocimiento de sus posibles efectos adversos, incluso de aquellos que comportan una mayor morbimortalidad como es la hemorragia gastrointestinal.
3. Por consiguiente, se constata que existe una necesidad real de promover medidas informativas que permitan mejorar ostensiblemente el nivel formativo de la población en relación a los medicamentos empleados para la fiebre, el dolor y/o la inflamación, en la línea de fomentar los autocuidados para aliviar síntomas menores.
4. En nuestro estudio, realizado con un diseño cuasi-experimental, la distribución pasiva de folletos informativos -medida habitual en las campañas educativas de las autoridades sanitarias- se ha revelado como inefectiva, dado que no se ha alcanzado ninguno de los objetivos previstos.

5. Se sugiere que este tipo de campañas debería planificarse por un equipo multidisciplinario compuesto, entre otros, por médicos de atención primaria, especialistas en el área del medicamento y educadores sanitarios, contemplando la pertinencia de utilizar medios con mayor impacto social -como los audiovisuales-. En definitiva, deberían tener un carácter activo y continuado en el tiempo, apoyándose en la participación de otros agentes de educación sanitaria -consultas de enfermería, Consejos de Salud- y los propios educadores sanitarios.

6. Como conclusiones secundarias se obtienen las siguientes:

-Entre los sujetos que declaran consumo diario de AINE es mayoritario el origen médico de la prescripción. Ninguno de dichos consumos se considera justificado, lo cual sugiere la necesidad de una mayor información acerca del uso racional de este tipo de medicamentos y del control de las prescripciones.

-Debe potenciarse la figura del médico como fuente de consulta de dudas acerca de los medicamentos.

VII.- RESUMEN.

Los AINE constituyen el grupo farmacológico más utilizado por la población. Algunos AINE están clasificados como especialidades publicitarias, no requieren prescripción médica y, por tanto, son más proclives a la automedicación. La automedicación tiene aspectos positivos, como la reducción de la demanda de asistencia médica por síntomas menores y del gasto farmacéutico con cargo a la Seguridad Social, pero también tiene aspectos negativos: abuso de medicamentos, riesgo de RAM o interacciones farmacológicas, retraso en el diagnóstico, indicación incorrecta, dosis inadecuadas y medicamentos caducados.

Por ello, hemos considerado de interés realizar un estudio sobre el conocimiento y actitud de los usuarios, con fase de intervención (folletos distribuidos pasivamente en farmacias y el Centro de Salud) con grupo control y reevaluación posterior.

Los objetivos fueron evaluar el nivel de conocimientos y la actitud de los usuarios en relación al empleo de AINE, y si la intervención podría mejorar ambos.

Se encuestaron 348 habitantes de dos ZBS de la ciudad de Sevilla sobre sus conocimientos y actitudes acerca de los AINE (174 sujetos en cada una).

Alrededor del 30% no recordó espontáneamente ningún AINE. Casi el 90% no recordó espontáneamente ninguna RAM potencial. La automedicación y/o el consumo por

consejo de personas no cualificadas se mostró tan frecuente como la prescripción médica, así como la fuente de consulta de dudas (alrededor del 50%). En torno al 10% refirió tomar diariamente AINE, y entre el 5.8% y el 8.7% más de un medicamento que contiene AINE en el día.

En una de las ZBS se realizó una intervención consistente en la distribución pasiva de folletos informativos sobre este tipo de medicamentos.

La encuesta fue repetida un año después en la ZBS intervenida y en la ZBS control, a los mismos sujetos.

Sólo se encontró mejoría significativa en la ZBS intervenida en uno de los parámetros a evaluar: la conveniencia de consultar las dudas al médico. Esta mejoría se obtuvo en el test de muestras apareadas, pero no se obtuvieron diferencias respecto a la ZBS control mediante el test de comparación de proporciones (X^2).

Del total de sujetos de la ZBS experimental, sólo el 17.2% recordó haber visto el folleto. En este grupo no se encontraron diferencias significativas, en cuanto a la mejoría de las respuestas al cuestionario, respecto a los que no recordaban haber visto el folleto.

Por lo tanto, no se pudo demostrar que la mejoría de ese único parámetro fuese debida a nuestra intervención.

Sugerimos que este tipo de campañas debe efectuarse de modo activo, por parte de los médicos prescriptores y con continuidad en el tiempo, apoyándose en otros agentes de educación sanitaria (personal de enfermería, miembros de los Consejos de Salud y educadores sanitarios).

BIBLIOGRAFIA.

1. Porta MS, Hartzema AG. The contribution of epidemiology to the study of drugs. *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 21: 739-740.
2. Lawson DH. Pharmacoepidemiology: a new discipline. *Br Med J* 1984; 289: 940-941.
3. Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH. Introduction to pharmacoepidemiology. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 739-740.
4. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A.; 1993: 1-15.
5. Comité de Expertos de la OMS. La selección de medicamentos esenciales. Serie de informes técnicos, nº 615. Ginebra: OMS, 1977.
6. Hutchinson RA, Lewis RK, Hatoum HT. Inconsistences in the drug use process. *DICP Ann Pharmacother* 1990; 24: 633-666.
7. Bensasson M. Automédication, ouvrons le débat. *La Revue Prescrire* 1987; 7: 86-89.
8. Laporte JR, Castel JM. El médico ante la automedicación. *Med Clin* 1992; 99: 414-416.
9. Gervas JJ. Análisis de los factores que inducen la prescripción. *Farm Clin* 1989; 6: 588-594.

10. Castellá M, Estelrich M, Mestres C, Miralles J. Monitorización de la prescripción médica. *Farm Clin* 1989; 6: 350-358.
11. García-Alonso F. Uso racional de los medicamentos. *Med Clin* 1990; 94: 628-632.
12. Penn RG. Adverse reactions to herbal and other unorthodox medicines. En: D'Arcy PF, Griffin JP (eds.). *Iatrogenic diseases*. 3ª ed. Oxford: Oxford University Press; 1986: 898-918.
13. Laporte J, Dusovich E, Eril S. Conocimiento por parte del médico de la composición y propiedades de las especialidades farmacéuticas más prescritas. *Rev Clin Esp* 1976; 140: 269-274.
14. Pedro F. Usos y hábitos irracionales en la prescripción de medicamentos. *Med Clin* 1990; 94: 628-632.
15. Ferguson JA. Drug prescribing habits related to characteristics of medical practice. *J Soc Adm Pharm* 1990; 7: 34-47.
16. Segarra J. Necesidad de una terapéutica farmacológica racional. *Rev Clin Esp* 1988; 183: 495-499.
17. Olalla JF. Gervas JJ. Relaciones entre la industria farmacéutica y los profesionales sanitarios. *Gaceta Sanitaria* 1989; 3: 389-391.
18. MacLeod SM. Pharmacoepidemiology: a health imperative. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1.285-1.286.

19. Sterky G, Tomson G, Diwan VK, Sachs L. Drug use and the role of patients and prescribers. *J Clin Epidemiol* 1991; 44 (suppl. 2): 67-72.
20. Higginbotham N, Streiner DL. The social contribution to pharmacoepidemiology. *J Clin Epidemiol* 1991; 44 (suppl. 2): 73-75.
21. Anónimo. Considerar las reacciones adversas de los medicamentos. (Traducción del *Drug Ther Bull* 1990; 28, nº 17). *Inf Ter Sist Nac Salud* 1991; 15: 67-69.
22. Anónimo. Safety in medical practice. *Lancet* 1990; 336: 44-45.
23. Laporte JR, Capellà D. El desarrollo de métodos de farmacovigilancia. *Medicine* 1987; 93: 545-552.
24. Font M, Madrudejos R, Catalán A, Jiménez J, Argimón JM, Huguet M. Mejorar la prescripción de fármacos en atención primaria: un estudio controlado y aleatorio sobre un método educativo. *Med Clín* 1991; 96: 201-205.
25. Raisch DW. A model of methods for influencing prescribing: Part I. A review of prescribing models, persuasion theories, and administrative and educational methods. *DICP Ann Pharmacother* 1990; 24: 417-421.
26. Raisch DW. A model of methods for influencing prescribing: Part II. A review of educational methods,

- theories of human inference, and delineation of the model. *DICP Ann Pharmacother* 1990; 24: 537-542.
27. Anónimo. La libertad de prescripción, amenazada de nuevo. *Organización Médica Colegial* 1991; 16: 18-19.
28. Hampton JR. The end of clinical freedom. *Br Med J* 1983; 287: 1.337-1.338.
29. Serradell J, Bjornson DC, Hartzema A. Drug utilization study methodologies: national and international perspectives. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 994-1.001.
30. Tognoni G. Drug use and monitoring. En: Holland WW (ed.). *Evaluation of health care*. Londres: Oxford University Press; 1983: 207-225.
31. Arnau JM. Intervención en la Mesa Redonda "Estudios de utilización de medicamentos en España en los últimos años". Libro de Ponencias a la I Reunión DURG España; IV Jornadas sobre Utilización de Medicamentos en la Atención Primaria de Salud. Barcelona, 27-28 marzo 1992: 27-32.
32. Laporte JR, Porta M, Capellà D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 301-304.
33. Altimiras J, Amado E. Estudios de utilización de medicamentos hospitalarios en España. Póster. Libro de Ponencias a la I Reunión DURG España; IV Jornadas

- sobre Utilización de Medicamentos en la Atención Primaria de Salud. Barcelona, 27-28 marzo 1992: 19.
34. Pastor E, Campanera MT, Altimiras J, Amado E. Revisión de los EUM en Atención Primaria. Póster. Libro de Ponencias a la I Reunión DURG España; IV Jornadas sobre Utilización de Medicamentos en la Atención Primaria de Salud. Barcelona, 27-28 marzo 1992: 19.
35. Bonal J. Intervención en la Mesa Redonda "Estudios de Utilización de Medicamentos en España en los últimos años". Libro de Ponencias a la I Reunión DURG España; IV Jornadas sobre Utilización de Medicamentos en la Atención Primaria de Salud. Barcelona, 27-28 marzo 1992: 17-19.
36. Arnau JM. Selección y estudios de utilización de medicamentos en Atención Primaria. Rev Farmacol Clín Exp 1990; 7 (supl. 2): 23-25.
37. Arnau JM, Vallano A, Artigas A et al. La investigación sobre la utilización de medicamentos en Atención Primaria en revistas nacionales. Rev Farmacol Clín Exp 1990; 7 (supl. 2): 69.
38. Biriell C, Olsson S, Liljestrang A. El sistema de notificación espontánea de reacciones adversas y el programa de farmacovigilancia de la OMS. En: Laportte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat; 1983: 147-166.

39. Slone D, Shapiro S, Miettinen OS, Finkle WD, Stolley PD. Drug evaluation after marketing. *Ann Intern Med* 1979; 90: 257-261.
40. CADIME. Notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos: tarjeta amarilla. *Especial Farmacovigilancia. Boletín Terapéutico Andaluz* 1989; monografía nº 3: 10-15.
41. Mundet X, Bundó M. Métodos de farmacovigilancia. *Atención Primaria* 1987; 4: 378-382.
42. Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2ª ed. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A.; 1993: 147-170.
43. Lunde PKM, Baksaas I. Utilización de medicamentos, fármacos esenciales y políticas de salud en países desarrollados y subdesarrollados. En: Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A.; 1993: 25-48.
44. Nies AS. Reacciones adversas a medicamentos. En: Wyngaarden JB, Smith LH (eds.). *Tratado de Medicina Interna de Cecil* (ed. española), tomo I. 13ª ed. México: Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V.; 1991: 114-117.

45. Erslev AJ, Wintrobe MW. Detection and prevention of drug induced blood dyscrasias. JAMA 1961; 181: 134-139.
46. Dunne JF. The World Health Organization. En: Inman WHW (ed.). Monitoring for drug safety. 2ª ed. Lancaster: MTP Press Limited; 1986: 165-172.
47. World Health Organization. WHO Chronicle 1973; 27: 476-480.
48. Olalla JF. Introducción a los métodos de farmacovigilancia. Ponencia "Farmacovigilancia en Atención Primaria". Libro de Ponencias y Comunicaciones al IV Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. Córdoba, 2-4 mayo 1991: 7-8.
49. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions: a critical review. JAMA 1975; 234: 1.236-1.241.
50. Food and Drug Administration. 21 Code of Federal Regulations. FDA 1980; 314.
51. Pintado V, Martín A, Guiard MV, Francés M, Lavilla P, Gil A. Reacciones adversas a medicamentos. Medicina Integral 1990; 15: 89-96.
52. Hinderling PH. Detection of populations at risk and problem drugs during drug development and in pharmacotherapy. Ther Drug Monit 1988; 10: 245-249.
53. Kellaway G. The patient. En: Inman WHW (ed.). Monitoring for drug safety. 2ª ed. Lancaster: MTP Press

- Limited; 1986; 637-649.
54. CIOMS Working Group Report. Monitoring and assessment of adverse drug effects. Ginebra: WHO, 1986.
 55. Faich GA, Castle WM, Bankowski Z, Grupo de Trabajo del CIOMS sobre las reacciones adversas a los fármacos. Informe internacional sobre las reacciones adversas a los fármacos: el Proyecto CIOMS. *Jano* 1991; 40: 829-831.
 56. Rogers AS. Adverse drug events: identification and attribution. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 915-920.
 57. Rawlins MD. Clinical pharmacology: adverse reactions to drugs. *Br Med J* 1981; 282: 974-976.
 58. Sistema Español de Farmacovigilancia. Manual de Codificación. Versión 3, diciembre 1994: 9.
 59. Ferrán M, Bundó M, Díez J et al. Reacciones adversas a fármacos: una propuesta metodológica para su detección en Atención Primaria. *Atención Primaria* 1987; 4: 321-326.
 60. Laporte JR, Porta MS, Capellà D et al. La notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos. *Med Clín* 1982; 79: 287-291.
 61. Davies DM. History and epidemiology. En: Davies DM (ed.). *Textbook of adverse drug reactions*. 3ª ed. Oxford: Oxford University Press; 1989: 1-11.

62. Bada JL. Epidemiología de las reacciones adversas de los medicamentos. En: Bada JL, Salvá JA. Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades yatrógenas. Barcelona: Toray; 1980: 51-71.
63. D'Arcy PF. Epidemiological aspects of iatrogenic disease. En: D'Arcy PF, Griffin JP (eds.). Iatrogenic diseases. 3ª ed. Oxford: Oxford University Press; 1986: 29-58.
64. Hurwitz N. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. Br Med J 1969; 1: 536-539.
65. McQueen EG. Bases farmacológicas de las reacciones adversas a fármacos. En: Avery GS (ed.). Farmacología clínica y terapéutica: principios y práctica. Barcelona: Salvat; 1983: 185-215.
66. Mundet X, Ibáñez L, Díez J, Bundó M, Fandos J, Ferrán M. Reacciones adversas medicamentosas en un servicio de urgencias. Atención Primaria 1988; 5: 263-268.
67. Klein U, Klein M, Sturm H et al. The frequency of adverse drug reactions as dependent upon age, sex and duration of hospitalization. Int J Clin Pharmacol 1976; 13: 187-195.
68. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ley del Medicamento. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Se-

- cretaría General Técnica, 1991.
69. Cuenca R, Honorato J, Azanza JR, Suárez JR, Rubio A. Farmacovigilancia extrahospitalaria: necesidad y métodos. Revista de Medicina de la Universidad de Navarra 1987: 163-166.
 70. Laporte JR, Carné X. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A.; 1993: 111-130.
 71. Montero D, Esteban C, De Abajo FJ. Colaboración Internacional en Farmacovigilancia. En: De Abajo FJ, Madurga M, Olalla JF, Palop R. La Farmacovigilancia en España. Madrid: Instituto Carlos III; 1992: 115-130.
 72. Laporte JR, Capellà D. El desarrollo de la farmacovigilancia en España. Inf Ter Segur Soc 1985; 9: 129-135.
 73. Aldestein AM. Vital statistics, censures and surveys. En: Inman WHW (ed.). Monitoring for drug safety. 2ª ed. Lancaster: MTP Press Limited; 1986: 459-469.
 74. Stolley PD. Datos de morbilidad y mortalidad aplicados al estudio de los efectos indeseables producidos por drogas y medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni

- G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A.; 1993: 131-146.
75. Laporte JR, Carné X. Estudios de cohortes en farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A.; 1993: 171-198.
76. Inman WHW, Rawson NSB, Wilton LV. Prescription-event monitoring. En: Inman WHW (ed.). Monitoring for drug safety. 2ª ed. Lancaster: MTP Press Limited; 1986: 637-649.
77. Inman WHW. Supervisión de acontecimientos ligados a prescripción. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A.; 1993: 233-260.
78. Crombie IK. The role of record linkage in post-marketing drug surveillance. Br J Clin Pharmac 1986; 22 (suppl. 2): 77-82.
79. Shapiro S, Kaufman D, Laporte JR. La estrategia de casos y controles en farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A.; 1993: 199-215.

80. Comité de Expertos de la OMS. Vigilancia farmacológica internacional: función del hospital. Serie de informes técnicos, nº 425. Ginebra: OMS, 1976.
81. Martínez B, González de Suso MJ, Mota C et al. Estudio de las reacciones adversas causadas por medicamentos en pacientes encamados en un hospital universitario. Rev Clín Esp 1986; 179: 73-76.
82. Lawson DH. Intensive monitoring in hospitals. I: Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP). En: Inman WHW (ed.). Monitoring for drug safety. Lancaster: MTP Press Limited International Medical Publishers; 1980: 213-240.
83. Laporte JR. Farmacovigilancia en el hospital. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A.; 1993: 219-232.
84. Laporte JR, Lience E. Información mínima que deben contener las publicaciones sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Med Clín 1991; 97: 56-57.
85. Capellà D, Avila P, Cabeza L, Moreno V, Vidal X, Laporte JR. Cuatro años de experiencia en farmacovigilancia. Med Clín 1988; 91: 93-96.
86. Laporte JR, Carné X, Porta MS. La evaluación de los medicamentos tras su comercialización. Med Clín

- 1983; 81: 772-774.
87. Brown EG. Relación entre la clase médica y la industria farmacéutica. En: Glaxo Group Research Limited (ed.). Farmacovigilancia. Una responsabilidad compartida (ed. española). Madrid: Churchill Livingstone-Alhambra Longman S.A.; 1992: 63-72.
88. Castle W. Panorama general del papel de la industria. En: Glaxo Group Research Limited (ed.). Farmacovigilancia. Una responsabilidad compartida (ed. española). Madrid: Churchill Livingstone-Alhambra Longman S.A.; 1992: 73-82.
89. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Circular nº 39/91. En: De Abajo FJ, Madurga M, Olalla JF, Palop R. La Farmacovigilancia en España. Madrid: Instituto Carlos III; 1992: LXV-LIX.
90. Begaud B, Haramburu F, Péré JC, Lorson B, Albin H. La Pharmacovigilance vue par le praticien libéral. A propos d'une enquête menée auprès de 4.175 médecins. Therapie 1984; 39: 453-457.
91. Cavada E, Cómez E, Alfonso FA, Navarro MA, De Cos MA. Postura de los médicos de Atención Primaria frente a la farmacovigilancia en Cantabria. Rev Farmacol Clín Exp 1990; 7 (supl. 2): 98.
92. Capellà D. Farmacovigilancia en Atención Primaria. Rev Farmacol Clín Exp 1990; 7 (supl. 2): 29-31.

93. Rodríguez C, Laporte JR, Arnau JM, Vidal X. La consulta terapéutica: información orientada a problemas clínicos. *Rev Clin Esp* 1989; 409: 409-414.
94. Casner PR, Dillon KR. The Clinical Pharmacology Consultation Service: results of physician survey before and after implementation. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 22-28.
95. Wesseling H. Clinical Pharmacology in Primary Health Care. *Rev Farmacol Clin Exp* 1990; 7 (supl. 2): 13-14.
96. Cuenca R, De Mateo S. Reacciones adversas a medicamentos: estudio de la causalidad. *Farm Clin* 1990; 7: 721-726.
97. Venulet J. Assessing cause and effect relationship of adverse drug reaction reports. En: Inman WHW (ed.). *Monitoring for drug safety*. 2ª ed. Lancaster: MTP Press Limited; 1986: 525-534.
98. Kramer MS. Difficulties in assessing the adverse effects of drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11: 1.055-1.105.
99. Blanc S, Leuenberger P, Berger JP, Brooke EM, Schelling JL. Judgments of trained observers on adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 493-498.
100. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identi-

- fication of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1977; 21: 247-254.
101. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. JAMA 1979; 242: 623-632.
102. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-245.
103. Begaud B, Evreux J, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Therapie 1985; 40: 111-118.
104. McMahon T, Clark CM, Bailie GR. Who provides patients with drug information? Br Med J 1987; 294: 355-356.
105. OMS. Atención Primaria de Salud. Conferencia Internacional de Alma-Ata. Ginebra: OMS, 1978.
106. Martín-Zurro A, Cano-Pérez JF. Atención Primaria de Salud. En: Martín-Zurro A, Cano-Pérez JF. Atención Primaria. 3ª ed. Barcelona: Mosby/Doyma Libros S.A.; 1994: 3-13.
107. OMS. Salud para todos 2000 (Traducción de "Health for all 2000", editado por la Oficina Regional para Europa de la OMS). Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud y Servicios Sociales, 1988.

108. Crooks J, Cristopher LJ. Use and misuse of home medicines. En: Anderson JAD (ed.). Self-medication. Lancaster: MTP; 1979: 31-44.
109. Baños JE, Bosch F, Toranzo I. La automedicación con analgésicos. Estudio en el dolor odontológico. Med Clín 1991; 96: 248-251.
110. Iglesias C, Mas M, Flor X, Llauger MA, Martín C. Autocuidado en atención primaria de salud: un tema pendiente. Atención Primaria 1993; 11: 103.
111. Gené J, Gimbert R, Olmedilla A. Control de los tratamientos farmacológicos prolongados. En: Martín-Zurro A, Cano-Pérez JF. Manual de Atención Primaria. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma S.A.; 1989: 537-557.
112. Toranzo I, García LM, Bagan M et al. Utilización continuada de medicamentos: estudio sobre el consumidor. Med Clín 1987; 89: 235-239.
113. Lucena MI, Rico JC, Tarilonte MA, Andrade RJ, González-Correa JA, Sánchez de la Cuesta F. Conocimientos y actitudes de pacientes ambulatorios frente a algunos aspectos del tratamiento farmacológico. Rev Clín Esp 1990; 186: 447-450.
114. Horisberg B, Dinkel R (eds.). The perception and management of drug safety risks. Berlín: Springer-Verlag, 1989.

115. Anónimo. Prescripción eficiente (Traducción del Drug Ther Bull 1991; 29, nº 2). Inf Ter Sist Nac Salud 1991; 15: 122-124.
116. Anónimo. Implantar un programa local de prescripción (Traducción del Drug Ther Bull 1990; 28, nº 24). Inf Ter Sist Nac Salud 1991; 15: 12-15.
117. Anónimo. Ayudar a que los pacientes hagan mejor uso de los medicamentos (Traducción del Drug and Ther Bull 1991; 29, nº 1). Inf Ter Sist Nac Salud 1991; 15: 92-95.
118. Cardona H, Ortega JM, Serrano P. El cumplimiento terapéutico en atención primaria. Rev Farmacol Clín Exp 1990; 7 (supl. 2): 41-45.
119. Ried LD, Horn JR, McKenna DA. Therapeutic drug monitoring reduces toxic drug reactions: a meta-analysis. Ther Drug Monit 1990; 12: 72-78.
120. Roth H, Caron H. Accuracy of doctors estimates and patients statements on adherence to a drug regimen. Clin Pharmacol Ther 1978; 23: 361-370.
121. Prados JA. Importancia de la relación médico-enfermo y la entrevista clinica en el cumplimiento del tratamiento. Inf Ter Sist Nac Salud 1992; 16: 209-216.
122. Lucena M. Información sobre medicamentos dirigida al paciente. Libro de Ponencias y Comunicaciones a la VI Reunión de la Sociedad Española de Farmacología

- Clinica Hospitalaria. Sevilla, 2-3 diciembre 1988:
1-7.
123. Borrell F. Comunicarse bien: ¿para qué sirve? El Médico 1992; 436: 80.
124. Boyle CM. Difference between patients and doctors interpretation of some common medical terms. Br Med J 1970; 2: 286-289.
125. Berg JS, Dischler J, Wagner DJ, Raia JJ, Palmer-Shevlin NP. Medication compliance: a healthcare problem. DICP Ann Pharmacother 1993; 27 (suppl. 1): 3-19.
126. Smith D. Compliance packaging: a patient education tool. Am Pharm 1989; 29 (suppl. 1): 127.
127. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. CINIME. Guía para aliviar síntomas menores. Madrid: Publicaciones, Documentación y Biblioteca del Ministerio de Sanidad y Consumo; 1987: 7-8.
128. Clanchet T, Navazo I, Llor C, Llovet D, Vila A, Alamán E. Medidas de autocuidado registradas ante patologías agudas en atención primaria. Atención Primaria 1993; 11: 165-169.
129. Salleras L. Educación sanitaria. Bases científicas. En: Piédrola G, Del Rey J, Domínguez M et al. Medicina Preventiva y Salud Pública. 9ª ed. Barcelona: Salvat Editores S.A.; 1991: 1.039-1.051.

130. Turabián JL. Participación comunitaria y salud: manteniendo el sentido de la proporción. Atención Primaria 1993; 11: 66-71.
131. Nolla M, Oriol A. El médico como comunicador. Jano 1991; 41 (nº extra): 61-65.
132. Vilalta R. Formas no convencionales de información médica. Jano 1991; 41 (nº extra): 87-91.
133. Anónimo. Presentación. Salud entre todos 1991; 49: 2.
134. Quesada F, Sánchez MC, Serrano D. Los distintos métodos de participación comunitaria. En: Gallo FJ, Bonillo MA, Gálvez I, Martínez-Cañavate T, Ortiz J. Manual del Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Madrid: I.M. & C.; 1993: 1.642-1.647.
135. Melguizo M, Fernández EM, Martínez B. La participación comunitaria en España: legislación y experiencias. En: Gallo FJ, Bonillo MA, Gálvez I, Martínez-Cañavate T, Ortiz J. Manual del Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Madrid: I.M. & C.; 1993: 1.648-1.652.
136. Salleras L. Métodos y medios de educación sanitaria. En: Piédrola G, Del Rey J, Domínguez M et al. Medicina Preventiva y Salud Pública. 9ª ed. Barcelona: Salvat Editores S.A.; 1991: 1.052-1.062.
137. Madrideojos R, Catalán A, Font M, Huguet M. Programa

- audiovisual sobre medicamentos dirigido a los usuarios de áreas básicas de salud. *Farm Clin* 1991; 8: 594-600.
138. Méndez E. Metodología y medios para la educación sanitaria sobre medicamentos. I Workshop on Health Education about drugs. Madrid, 13-14 junio 1988: 1-11.
139. Walsh MJ. Carroll TJ. Ask your pharmacist... They did. *Ir Pharm J* 1990; 68: 81-86.
140. Agirre MC, Ortiz JA, García de Vicuña B, Gorostiza I, Ruiz J. Evaluación de la información al paciente en las farmacias. *Atención Primaria* 1993; 11: 33-37.
141. Morris LA, Halperin JA. Effects of written drug information on patient knowledge and compliance: a literature review. *Am J Public Health* 1979; 69: 47-52.
142. Culbertson VL, Arthur TG, Rhodes PJ, Rhodes RS. Consumer preferences for verbal and written medication information. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22: 390-396.
143. Nájera M. Transmisión e impacto de los mensajes sanitarios. *Jano* 1991; 41 (nº extra): 31-43.
144. Bejarano J. Los medios de comunicación y su papel en la promoción de la salud. *Salud entre todos* 1991; 45: 6-7.
145. Hermann F, Herxheimer A, Lionel NDW. Package inserts

- for prescribed medicines: what minimum information do patients need? *Br Med J* 1978; 2: 1.132-1.135.
146. Kitching JB. Patient information leaflets: the state of the art. *J R Soc Med* 1990; 83: 298-300.
147. Newcomer DR, Anderson RW. Effectiveness of a combined drug self-administration and patient teaching program. *Drug Intell Clin Pharm* 1974; 8: 374-381.
148. Wiederholt JB, Kotzan JA, Cooper JW. The effectiveness of auxiliary prescription labels: a pilot study. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17: 216-221.
149. Berg BK, Eckhoff-Biagi P, Hebert P, Rodell D, Sprafkin R. Patient education needs assessment: constructing a generic guide. *Patient Educ Counsel* 1987; 9: 199-207.
150. Regner MJ, Hermann F, Ried LD. Effectiveness of a printed leaflet for enabling patients to use digoxin side-effect information. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 200-204.
151. Vander Stichele RH, Van Haecht CH, Braem MD, Bogaert MG. Attitude of the public toward technical package inserts for medication information in Belgium. *DICP Ann Pharmacother* 1991; 25: 1.002-1.006.
152. Kirking DM, Ascione FJ, Richards JW. Choices in prescription-drug benefits programs: mail versus community pharmacy services. *Milbank Q* 1990; 68: 29-

- 51.
153. Valtueña JA. Divulgar, vulgarizar, informar y educar. *Jano* 1991; 41 (nº extra): 23-29.
154. Insel PA. Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents; drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. En: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Goodman-Gilman A, Rall TW, Nies A, Taylor P (eds.). 7ª ed. New York: Pergamon Press; 1990: 638-681.
155. Amadio P, Cummings DM. Nonsteroidal anti-inflammatory agents: an update. *Am Fam Physician* 1986; 34: 147-154.
156. Brogden RN. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics other than salicylates. *Drugs* 1986; 32 (suppl. 4): 27-45.
157. Abramson SB. Therapy and mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Current Opinion in Rheumatology* 1989; 1: 61-67.
158. Abramson SB, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1-9.
159. Dukes MNG. Antipyretic analgesics. En: Dukes MNG (ed.). *Meyler's Side effects of drugs. An Encyclopedia of Adverse Reactions and Interactions*. 11ª ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1988:

- 156-169.
160. Vrhovac B. Anti-inflammatory analgesics and drugs used in gout. En: Dukes MNG (ed.). Meyler's Side effects of drugs. An Encyclopedia of Adverse Reactions and Interactions. 11ª ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1988: 170-204.
161. Espinosa AM, Balsa A, Martín Mola E. Efectos secundarios de los antiinflamatorios no esteroides. Jano 1990; 38: 1.217-1.220.
162. Blanch J, Rodríguez de la Serna A. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En: Rodríguez de la Serna A, Blanch J, Benito P. Temas actuales en Reumatología, tomo II. Barcelona: Espaxs; 1992: 203-216.
163. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 1994.
164. Pérez A. Antiinflamatorios no esteroideos y úlcera péptica. Ponencia "Úlcera péptica y cáncer gástrico". Libro de Ponencias a la VI Reunión de Expertos en Gastroenterología. Madrid, 15 septiembre 1990: 65-69.
165. Gabinete Pfizer de Recursos Humanos. Principales resultados. En: Gabinete Pfizer de Recursos Humanos (ed.). Reumatos'90. Estudio sociosanitario sobre las enfermedades reumáticas en España. Madrid: Pfizer, S.A./España; 1992: 41-52.

166. Association Européenne des Spécialités Pharmaceutiques Grand Public (AESGP). Spain. En: AESGP (ed.). Economic and legal framework, for non-prescription medicines. An overview on 11 european countries. París: AESGP; 1989: 60-66.
167. Jiménez L, López JM, Gil V et al. Fármacos en Atención Primaria: reacciones adversas y automedicación. Atención Primaria 1986; 3: 332-335.
168. Puche E, Saucedo R, García-Morillas M, Bolaños J, Vila A. Estudio del botiquín familiar y algunas de sus características en la ciudad de Granada. Estudio realizado en 1.548 familias. Med Clín 1982; 79: 118-121.
169. Llavona AM, Loza MI. Estudio de automedicación desde una oficina de farmacia. El Farmacéutico 1988; 54: 61-68.
170. Roth SH, Bennett RE. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Recognition and response. Arch Intern Med 1987; 147: 2.093-2.099.
171. Caruso I, Bianchi Porro G: Gastroscopic evaluation of antiinflammatory agents. Br Med J 1980; 280: 75-78.
172. Roth SH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs gastropathy. Arch Inter Med 1986; 146: 1.075-1.076.
173. Lanza FL. Endoscopic studies of gastric and duodenal



- injury after the use of ibuprofen, aspirin and other non-steroid anti-inflammatory agents. *Am J Med* 1984; 77: 19-24.
174. Butt JH, Barthel JS, Moore RA. Clinical spectrum of the upper gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Natural history, symptomatology, and significance. *Am J Med* 1988; 84 (suppl. 2A): 5-14.
175. Shallcross TM. Heatley RV. Efecto de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos sobre los síntomas dispépticos. *Br Med J (ed. española)* 1991; 6: 35-37.
176. Haslock I. Prevalence of NSAID-induced gastrointestinal morbidity and mortality. *J Rheumatol* 1990; 17 (suppl. 20): 2-6.
177. Roth SH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: gastropathy, deaths, and medical practice. *Ann Intern Med* 1988; 109: 353-354.
178. Fries JF, Miller SR, Spitz PW, Williams CA, Hubert HB, Bloch DA. Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use. *J Rheumatol* 1990; 17 (suppl. 20): 12-19.
179. Fries JF. NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. *J Rheumatol* 1990; 18 (suppl. 28): 6-10.
180. Earnest DL. NSAID-induced gastric injury: its patho-

- genesis and management. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19 (suppl. 2): 6-10.
181. Cox NL, Doherty SM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: outpatient audit of patient preferences and side-effects in different diseases. En: Rainsford KD, Velo GP (eds.). *Side effects of anti-inflammatory drugs. Part 1. Clinical and epidemiological aspects.* Lancaster: MTP Press; 1987: 137-150.
182. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. The Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337: 85-89.
183. Silverstein F. Antiinflamatorios no esteroides y úlcera péptica. *Jano* 1992; 43: 895-898.
184. Boixeda D, Martín C. Antiinflamatorios no esteroides y alteraciones gastroduodenales. *Inflamación* 93 1992; 3: 611-622.
185. Griffin MR, Ray WA, Schaffner W. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. *Ann Intern Med* 1988; 109: 359-363.
186. Gutiérrez FM, Loscos C. Gastropatía asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos. *Inflamación* 93 1992; 3: 625-630.
187. Semble EL, Wu WC, Castell DO. Nonsteroidal antiin-

- inflammatory drugs and esophageal injury. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 19: 99-109.
188. Banerjee AK. Enteropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J* 1989; 298: 1.539-1.540.
189. Simon LS. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Current Opinion in Rheumatology* 1989; 1: 68-73.
190. Puig Ll, De Moragas JM. Toxicodermias. *Jano* 1990; 39: 1.119-1.118.
191. Peyri-Rey J, Allué L, Ballesteros A et al. Toxidermias. *Jano* 1991; 40: 127-147.
192. Allain H, Fibouin M, Bénétou C, Laudren A, Milon D, Chevrant-Breton J. Poursuite sur 18 mois d'une enquête de pharmacovigilance en dermatologie. Bilan méthodologique à 30 mois. *Therapie* 1987; 42: 311-315.
193. Kaiser U, Sollberger J, Hoigne R, Wymann R, Fritschy D, Mailbach R. Skin side effects of non-steroidal anti-inflammatory analgesics and so-called minor analgesics. Report from the Berne Comprehensive Hospital Monitor. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; 117: 1.966-1.970.
194. Sack KE. Antiinflamatorios no esteroideos en el anciano. *Modern Geriatrics (ed. española)* 1990; 2: 36-

- 47.
195. Agus B, Nelson J, Kramer N, Mahal S, Rosenstein E. Acute Central Nervous System symptoms caused by ibuprofen in connective tissue disease. *J Rheumatol* 1990; 17: 1.094-1.096.
196. De Gracia J, Carné X, Morell F, Laporte JR. Asma por ácido acetilsalicílico, otros antiinflamatorios no esteroides y tartrazina. *Arch Bronconeumol* 1986; 21: 140-144.
197. Morassut P, Yang W, Karsh J. Aspirin intolerance. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 19: 22-30.
198. Strom BI, Carson JL, Morse ML, West SL, Soper KA. The effect of indication on hypersensitivity reactions associated with zomepirac sodium and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1.142-1.148.
199. Sosa G, Galindo P, Bobadilla P, García JC, González J, Conde J. Reacciones adversas a AINE. Memoria del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla 1990: 172-198.
200. Tolman KG. Hepatotoxicity of antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 1990; 17 (suppl. 22): 6-11.
201. Llorca G, Larbre JP, Collet Ph, Ravault A, Lejeune E. Changing the class of NSAID in cases of hepato-

- toxicity. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 791.
202. Cancelo P, Prieto JM, De la Cueva JA, Velasco A. Hepatitis tóxica por droxicam. *Med Clin* 1992; 99: 237-238.
203. Caballería E, Massó RM, Aragón JV, Sanchis A. Piroxicam hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 898-899.
204. Ortiz-Arduan A, Ortiz-González A. Nefrotoxicidad por antinflamatorios no esteroides. *Jano* 1991; 41: 159-164.
205. D'Angio R. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced renal dysfunction related to inhibition of renal prostaglandins. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 954-960.
206. Stillman MT, Schlesinger PA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug nephrotoxicity. Should we be concerned? *Arch Intern Med* 1990; 150: 268-270.
207. Bakris GL, Kern SR. Renal dysfunction resulting from NSAIDs. *Am Fam Physician* 1989; 40: 199-204.
208. Menkes CJ. Renal and hepatic effects of NSAIDs in the elderly. *Scand J Rheumatol* 1989; suppl. 83: 11-13.
209. Blum RA, Watson WA. Aging and nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced renal dysfunction. *DICP Ann Pharmacother* 1989; 23: 74-75.

210. Whelton A, Stout RL, Spilman PS, Klassen DK. Renal effects of ibuprofen, piroxicam, and sulindac in patients with asymptomatic renal failure. *Ann Int Med* 1990; 112: 568-576.
211. Pirson Y, Van Ypersele de Striou C. Renal side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical relevance. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 338-344.
212. Sahloul MZ, Al-Kiek R, Ivanovich P, Mujais SK. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and antihypertensives. *Cooperative Malfeasance. Nephron* 1990; 56: 345-352.
213. Laporte JR. Agranulocitosis y anemia aplásica inducidas por fármacos. *Med Clín* 1987; 88: 555-558.
214. Anónimo. The international agranulocytosis and aplastic anemia study. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. *JAMA* 1986; 256: 1.749-1.757.
215. Sandford-Driscoll M, Knodel LC. Induction of hemolytic anemia by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 925-934.
216. Velo GP, Milanino R. Nongastrointestinal adverse reactions to NSAID. *J Rheumatol* 1990; 17 (suppl. 20): 42-45.
217. Rashad S, Revell P, Hemingway A, Low F, Rainsford K, Walker F. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *Lancet* 1989;

- 1: 519-522.
218. Cohen MG, Prowse MV. Drug-induced rheumatic syndromes. Diagnosis, clinical features and management. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989; 4: 199-218.
219. Anónimo. Artropatías producidas por medicamentos. *Butlletí Groc* 1988; 1: 1-3.
220. Ferrer A. Intoxicación por analgésicos no opiáceos y antiinflamatorios no esteroideos. *Medicina Integral* 1992; 20: 501-507.
221. Meredith T, Vale J. Non-narcotic analgesic. Problems of overdosage. *Drugs* 1986; 32: 177-205.
222. Vale J, Meredith T. Acute poisoning due to non-steroidal antiinflammatory drugs. Clinical features and management. *Med Toxicol* 1986; 1: 12-31.
223. D'Arcy PF. Drug interactions. En: D'Arcy PF, Griffin P (eds.). *Iatrogenic diseases*. 3ª ed. Oxford: Oxford University Press; 1986: 945-946.
224. Pullar T, Capell HA. Interaction between oral anti-coagulant drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a review. *Scott Med J* 1983; 28: 42-47.
225. Anónimo. Analgesic therapy (Nonnarcotic). En: American Pharmaceutical Association (ed.). *Evaluations of drug interactions*. Washington: American Pharmaceutical Association; 1976: 341-344.
226. Weinblatt ME. Drug interactions with non steroidal

- anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Scand J Rheumatology 1989; suppl. 83: 7-10.
227. Paulus HE, Furst D. Aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos. En: McCarty DJ. Artritis y otras patologías relacionadas (ed. española), tomo I. 10ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.; 1987: 467-498.
228. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Drugs used in rheumatic diseases and gout. British National Formulary 1993; 25: 365-373.
229. Robinson DR. Clinical therapeutics: editorial overview. Current Opinion in Rheumatology 1989; 1: 59-60.
230. Roth SH. Merits and liabilities of NSAID therapy. Rheum Dis Clin North America 1989; 15: 479-497.
231. Martín E, Aguado P, Balsa A. El médico general ante la elección de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Jano 1989; 37: 2.053-2.055.
232. Anaya S, Matas A. Antiinflamatorios no esteroideos, una revisión práctica para atención primaria. Farm Clin 1991; 8: 961-966.
233. Levy RA, Smith DL. Clinical differences among non-steroidal antiinflammatory drugs: implications for therapeutic substitution in ambulatory patients. DICP Ann Pharmacother 1989; 23: 76-85.

234. Michel BA, Fries JF, Williams CA, Bloch DA. Comparative non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) toxicity: assessment with use of a summary quantitative score (toxicity index). *J Clin Res Pharmacoepidemiol* 1991; 5: 173.
235. Friedel HA, Langtry HD, Buckley MM. Nabumetone. *Drugs* 1993; 45: 131-156.
236. Anónimo. Misoprostol. *Med Lett Drugs Ther* (ed. española) 1989; 11: 45.
237. Fenner H. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: benefit/risk evaluation in rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1992; 19 (suppl. 32): 98-99.
238. Mortensen ME, Rennebohm RM. Clinical Pharmacology and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 1.113-1.139.
239. Anónimo. Ibuprofen vs Acetaminophen in children. *Med Lett Drugs Ther* 1989; 31: 109-110.
240. Silver RH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of juvenile arthritis. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 566-570.
241. Seda H. The elderly patient: a special case. *Scand J Rheumatology* 1989; suppl. 83: 5-6.
242. Bird HA. Drugs and the elderly. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 1.021-1.024.
243. Doherty M. Non-steroidal ant-inflammatory drugs in

- patients with peptic ulcer disease: to be considered in certain circumstances. Br Med J 1989; 298: 176-179.
244. Rabasseda X. Índice por grupos farmacológicos. En: Rabasseda X. Fármacos y embarazo. Barcelona: J.R. Prous Editores; 1992: 289-291.
245. Zuppa AA. Antirreumáticos. En: Zuppa AA. Guía para la prescripción de fármacos durante la lactancia materna. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 1991: 213.
246. Nuki G. Pain control and the use of non-steroidal analgesic anti-inflammatory drugs. Br Med Bull 1990; 46: 262-278.
247. Anónimo. Uso racional de los antiinflamatorios no esteroideos. Medicina Integral 1992; 20: 215.
248. Anónimo. Medicamentos para el dolor. Med Lett Drugs Ther 1993; 15: 28-33.
249. Velasco A. Aspectos psicológicos de la prescripción y administración de fármacos. Sesiones para la Salud 1991; 1: 12-13.
250. Modolo MA. Mujer y educación sanitaria en Europa. En: Valls C, Méndez E (eds.). Mujer y calidad de vida. Barcelona: Ciba-Geigy; 1991: 9-10.
251. Borrell C, Arias A, Villalbí JR, Rodríguez C, Casas M. Mujer y salud: reflexiones a partir de estudios

- en Barcelona. En: Valls C, Méndez E (eds.). Mujer y calidad de vida. Barcelona: Ciba-Geigy; 1991: 45-63.
252. Bosch F, Rodríguez de la Serna, Toranzo I, Baños JE. Características y tratamiento del dolor musculoesquelético en atención primaria. Rev Esp Reumatol 1993; 20: 319-326.
253. Arnedo E. Fragilidad y fortaleza de la mujer. Jano 1993; 45 (nº extra): 35-40.
254. Brandt KH. Tratamiento de la artrosis. En: McCarty DJ. Artritis y otras patologías relacionadas (ed. española), tomo II. 10ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.; 1987: 1.445-1.454.
255. Wolff SM. Fiebre. En: Wyngaarden JB, Smith LH (eds.). Tratado de Medicina Interna de Cecil (ed. española), tomo II. 13ª ed. México: Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V.; 1991: 1.688-1.689.
256. Herxeimer A. Consumers as instigators and users of drug utilization research. En: Dukes MNG (ed.). Drug Utilization Studies. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1993: 177-182.
257. Baum C, Kennedy D, Forbes MB, Jones JK. Drug use in the United States in 1981. JAMA 1984; 251: 1.293-1.297.
258. Gustafsson LL, Boëthius G. Utilization of analgesics from 1970 to 1978. Acta Med Scand 1982; 211: 419-

- 425.
259. Bjelle A, Mjörndal T. Drug prescription patterns for rheumatic disorders in Sweden. *J Rheumatol* 1984; 11: 493-499.
260. Avouac B. Antiinflammatoires non stéroïdiens. Quel avenir? *Presse Méd* 1990; 19: 1.073-1.074.
261. Sánchez A, Durán JA. Control de los niveles plasmáticos de salicilatos. *Dolor & Inflamación* 1990; 3: 371-380.
262. Gordis L, Markowitz M, Lilienfeld M. The inaccuracy in using interviews to estimate patient reliability in taking medications at home. *Medical Care* 1969; 7: 49-54.
263. Jacobs J, Goldstein AG, Kelly ME, Bloom BS. NSAID dosing schedule and compliance. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22: 727-728.
264. Abenhaim L, Van Staa T, Leufkens H. Switching Patterns of non-steroidal and anti-inflammation drugs. *J Clin Res Pharmacoepidemiol* 1991; 5: 131.
265. Dumas J, Matte J. Characteristics of pharmaceutical opinions written in a Quebec community pharmacy. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 835-839.
266. Wallace D, Kradjan W. Physicians' opinions of pharmacists as dispensers of patient medication information. *J Am Pharm Assoc* 1977; 17: 362-365.

267. Strom SB. Pharmacies' information pamphlets. Do physicians know about them? Tidsskr Nor Laegeforen 1990; 110: 732-733.
268. Vree TB. Pharmacist-physician interaction: a battle of genes. DICP Ann Pharmacother 1991; 25: 1.132.
269. Raish DW. Relationships among prescription payment methods and interactions between community pharmacists and prescribers. Ann Pharmacother 1992; 26: 902-906.
270. Sarkar PK, Das SK. Practitioners' obligation: to the public or the drug industry? DICP Ann Pharmacother 1989; 23: 175-176.
271. Walker AM, Chan KW, Yood RA. Patterns of interchange in the dispensing of non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Clin Res Pharmacoepidemiol 1991; 5: 193.
272. Borrell F. Problemas en la consulta. El Médico 1992; 434: 80.
273. López V. Los AINEs son los antiinflamatorios más usados en Medicina Deportiva. Profesión Médica 18-24 mayo 1991: 10.
274. Anónimo. Los analgésicos comunes, cuarta droga entre los trabajadores andaluces, según UGT. ABC de Sevilla 16 noviembre 1990: 52.
275. Bloom BS. Direct medical costs of disease and gastrointestinal side effects during treatment for

- arthritis. Am J Med 1988; 84 (suppl 2A): 20-24.
276. Hawkey CJ. Non-steroidal and inflammatory drugs in patients with peptic ulcer disease: rarely justified in terms of cost or patient benefit. Br Med J 1989; 298: 177-178.
277. Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers. Facts and figures multiply, but do they add up? Br Med J 1990; 300: 278-284.
278. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Avorn J. Mejoría en la prescripción de fármacos en la atención primaria: un análisis crítico de la literatura experimental. (Traducción de Milbank Q 1989; 67: 268-317). Index de Atención Primaria 1991; 0: 4.
279. Armstrong EP, Terry AK. Impact of drug use evaluation upon ambulatory pharmacy practice. Ann Pharmacother 1992; 26: 1.546-1.553.
280. Rupp MT. Value of community pharmacists' interventions to correct prescribing errors. Ann Pharmacother 1992; 26: 1.580-1.584.
281. Tett SE, Higgins GM, Armour CL. Impact of pharmacist interventions on medication management by the elderly: a review of the literature. Ann Pharmacother 1993; 27: 80-86.
282. Avorn J, Soumerai SB. Improving drug-therapy decisions through educational outreach. N Engl J Med

- 1983; 308: 1.457-1.463.
283. Blackburn JL, Downey FW, Quinn TJ. The Saskatchewan Program for Rational Drug Therapy: effects on utilization of mood-modifying drugs. *DICP Ann Pharmacother* 1990; 24: 878-882.
284. Denig P, Haaijer-Ruskamp FM, Zijssling DH. Impact of a drug bulletin on the knowledge, perception of drug utility, and prescribing behavior of physicians. *DICP Anna Pharmacother* 1990; 24: 87-93.
285. Ley P, Jain VK, Skilbeck CE. A method for decreasing patients' medication errors. *Psychological Medicine* 1976; 6: 599-601.
286. Morris LA. A sampler of patient oriented prescription drug materials. *Drug Intell Clin Pharm* 1978; 12: 161-168.
287. George CF, Waters WE, Nicholas JA. Prescription information leaflets: a pilot study in general practice. *Br Med J* 1983; 287: 1.193-1.196.
288. Gibbs S, Waters WE, George CF. The design of prescription information leaflets and feasibility of their use in general practice. *Pharmaceut Med* 1987; 2: 23-33.
289. Gibbs S, Waters WE, George CF. The benefits of prescription information leaflets (1). *Br J Clin Pharmac* 1989; 27: 723-739.

290. Bhopal RS, Gilmour WH, Fallon CW, Bhopal JS, Hamilton I. Evaluation of a practice information leaflet. *Family Practice* 1990; 7: 132-137.
291. Wernicke T, Möller HJ. Spontaneous monitoring of adverse drug reactions. *J Clin Res Pharmacoepidemiol* 1991; 5: 195.
292. De Abajo FJ, Martín-Bun M, Madurga M, Salcedo F. La farmacovigilancia en atención primaria. *Farmacoterapia* 1992; 9: 234-241.
293. Kromman-Andersen H, Pedersen A. Reported adverse reactions to and consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Denmark over a 17-year period. *Dan Med Bull* 1988; 35: 187-192.
294. Aumente MD, Segura JM, Burgos J, Palomar V, Del Prado JR, Alvarez J. Reacciones adversas a medicamentos prescritos en Asistencia Primaria detectadas en un Servicio de Urgencias. *Farm Clin* 1992; 9: 110-118.
295. CADIME. Presentación. Resultados. ¿Qué hay que notificar? *Alerta de Farmacovigilancia* 1991; 1: 1-3.
296. Figueras A, Agustí A, Bosch M, Avila P, Capellà D, Laporte JR. Comparación de los perfiles de reacciones adversas de los AINE como ejemplo de una de las aplicaciones del Sistema de Notificación Espontánea. *Rev Farmacol Clín Exp* 1990; 7 (supl. 2): 97.
297. Cervini C, Grassi W. Monitoring of nonsteroidal an-

- ti-inflammatory drugs. *Int J Clin Pharmacol Res* 1985; 5: 273-277.
298. Leiper JM, Lawson DH. Why do doctors not report adverse drug reactions? *Neth J Med* 1985; 28: 546-550.
299. Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Q J Med* 1986; 59: 531-534,
300. Faich GA. Adverse drug reaction monitoring. *New Engl J Med* 1986; 314: 1.589-1.592.
301. Sánchez A, Garcia-Ortiz A, Carvajal A. Notificación voluntaria de reacciones adversas a los medicamentos. En: Carvajal A. *Farmacoepidemiologia*. Valladolid: Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid; 1993: 61-74.
302. Pavelka K, Vojtisek O, Kankova D et al. Some recent findings on the cause and mechanisms of the development of undiserable effects of non-steroid anti-rheumatic drugs and their incidence in controlled clinical trials. *Fysiater Revmatol Vestn* 1982; 60: 1-10.
303. Carson JL. A case study: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal bleeding. *J Rheumatology* 1988; 15 (suppl. 17): 24-27.
304. Netter P, Bannwarth B, Royer RJ. Quelle pharmacovigilance pour un anti-inflammatoire non stéroïdien? *Presse Méd* 1987; 16: 1.503-1.504.

305. Paulus HE. FDA Arthritis Advisory Committee Meeting: Guidelines for approving nonsteroidal antiinflammatory drugs for over-the-counter use. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1.056-1.058.
306. Champey Y, Waltzing P. Clinical and biologic tolerance with NSAID. *Therapie* 1984; 39: 17-22.
307. McLeod DC. Nonprescription drug approval: therapeutic strategy or marketing decision? *DICP Ann Pharmacother* 1989; 23: 606-609.
308. Denham MJ. Adverse drug reactions. *Br Med Bull* 1990; 46: 53-62.
309. Matzen RN. Test de sangre oculta en heces positivo: normas de seguimiento. *Jano* 1993; 44: 1.392-1.394.
310. Roujeau JC. Clinical aspects of skin reactions to NSAIDs. *Scand J Rheumatol* 1987; suppl. 65: 131-134.
311. Fries JF, Miller SR, Spitz PW, Williams CA, Hubert HB, Bloch DA. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; 96: 647-655.
312. Leufkens HG, Heerdink ER, Bakker A. Risk differential among individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Res Pharmacoepidemiol* 1991; 5: 163.
313. Bloom BS. Risk and cost of gastrointestinal side effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1.019-1.022.

314. Mitchell AS, Henry DA, Sanson-Fisher R, O'Connell DL. Patients as a direct source of information on adverse drug reactions. *Br Med J* 1988; 297: 891-893.
315. Rawson NSB, Inman WHW. Prescription-event monitoring. Recent experience with 5 NSAIDs. *Med Toxicol* 1986; 1 (suppl. 1): 79-82.
316. Inman WHW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: assessment of risks. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1987; 8: 71-85.
317. Faich GA. Analgesic risks and Pharmacoepidemiology. *JAMA* 1986; 256: 1.788.
318. Wiholm BE. The use of unortodox denominators for estimating drug risk. *Rev Farmacol Clín Exp* 1991; 8 (supl. 1): 13-21.
319. Laporte JR. Relating series of cases with medicines consumption by the general population. Introductory remarks. *Rev Farmacol Clín Exp* 1991; 8 (supl. 1): 11-12.
320. Carné X. Utilidad de los denominadores de consumo en la evaluación comparativa de la seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Farmacol Clín Exp* 1991; 8 (supl. 1): 25-27.
321. Shapiro S. The validity of relating case report series to data on the consumption of medicines in the general population. *Rev Farmacol Clín Exp* 1991; 8

- (supl. 1): 29-33.
322. Alanko K, Stubb S, Kauppinen K. Cutaneous drug reactions: clinical types and causative agents. A five-year survey of in-patients (1981-1985). Acta Derm Venereol (Stockh) 1989; 69: 223-226.
323. García FM, Ruiz MD, López MC, Mataix SJ, Cruz T, Fruns I. Estudio de la toxicidad de los excipientes en los analgésicos y AINEs de nuestra guía farmacoterapéutica. Farm Clín 1992; 9: 153-158.
324. Lee K, Robbins L, Prochazka A. Frequency of adverse effects and drug wastage in outpatient nonsteroidal anti-inflammatory drug use. ASHP Midyear Clinical Meeting 1988; 23: 270.
325. Joubert P, Lasagna L. Patient package inserts. I. Nature, notions and needs. Clin Pharmacol Ther 1975; 18: 507-513.
326. Joubert P, Lasagna L. Patient package inserts. II. Toward a rational patient package insert. Clin Pharmacol Ther 1975; 18: 663-669.
327. Wilcher DE., Cooper JW. The consultant pharmacist and analgesic/anti-inflammatory drug usage in a geriatric long-term facility. J Am Geriatr Soc 1981; 29: 429-432,
328. Anónimo. Pharmacy roles in sports injuries. Aust J Pharm 1989; 70: 924-927.

329. Gryfe-Becker BM, Segal HJ, Einarson TR. Effect of auxiliary prescription labels on the elderly ambulatory patient's drug knowledge. *DICP Ann Pharmacother* 1989; 23: 324-329.
330. Gibbs S, Waters WE, George CF. Communication information to patients about medicine. Prescription information leaflets: a national survey. *J R Soc Med* 1990; 83: 292-298.
331. Stehlin D. How to take your medicine: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *FDA Consum* 1990; 24: 32-35.
332. Miselli M. What information for the patient? Large scale pilot study on experimental package inserts giving information on prescribed and over the counter drugs. *Br Med J* 1990; 301: 1.261-1.265.
333. Weingarten MA, Ziderman A, Hart J, Enav H, Ahiron S, Politi B. Reducing the use of analgesics in general practice: evaluation of a health education programme. *Patient Educ Couns* 1988; 11: 227-233.
334. Llauger MA, Mas M, Flor X, Iglesias C, Martín C, Boqué A, Jané C. Autocuidado en el resfriado común: intervenciones realizadas y visión desde la atención primaria. *Atención Primaria* 1992; 10: 892-894.
335. Del Río ML, Martínez-Acevedo M, García-Martín A, De Diego MA. Un folleto informativo ¿mejora el autocuidado de la gripe? *Atención Primaria* 1992; 9: 279-

280.

335. Gómez LI, Pinedo A, Fernández-Crehuet R. Niveles de atención sanitaria: atención primaria de salud. En: Piédrola G, Del Rey J, Dominguez M et al. Medicina Preventiva y Salud Pública. 9ª ed. Barcelona: Salvat Editores S.A.; 1991: 1.087-1.099.
337. Carné X, Moreno V, Porta-Serra M, Velilla E. El cálculo del número de pacientes necesarios en la planificación de un estudio clínico. Med Clín 1989; 92: 72-77.
338. Carrasco JL. Predeterminación del tamaño de las muestras. En: Carrasco JL. El método estadístico en la investigación médica. 4ª ed. Madrid: Editorial Ciencia 3, S.A.; 1989: 147-154.
339. Luna JD, Martín A. "Y ahora ¿cuántos individuos tomo?". Algunas ideas básicas sobre el tamaño de la muestra (I): tamaño de muestra en un problema de estimación. Atención Primaria 1990; 7: 64- 67.
340. Luna JD, Martín A. "Y ahora ¿cuántos individuos tomo?". Algunas ideas básicas sobre el tamaño de la muestra (II): tamaño de muestra en un problema de contraste de hipótesis con dos muestras. Atención Primaria 1990; 7: 152-155.
341. Ruiz R. ¿Qué método estadístico? Guía para seleccionar la prueba estadística más adecuada para el con-

- traste de hipótesis. Atención Primaria 1992; 9: 447-451.
342. Porta-Serra M, Moreno V, Sanz F, Carné X, Velilla E. Una cuestión de poder. Med Clín 1989; 92: 223-228.
343. Javeau C. Techniques d'échantillonnage. En: Javeau C. "L'enquête par questionnaire". Bruselas: Ediciones de la Universidad de Bruselas; 1978: 29-38.
344. Ridout S, Waters WE, George CF. Knowledge of and attitudes to medicines in the Southampton community. Br J Clin Pharmacol 1986; 21: 701-712.
345. Siegel S. The case of two related samples: the McNemar test for the significance of changes. En: Siegel S. Nonparametric Statistics for the behavioral sciences. Nueva York: McGraw-Hill Book Company; 1956: 63-67.
346. Carrasco JL. Asociación de caracteres cualitativos. En: Carrasco JL. El método estadístico en la investigación médica. 4ª ed. Madrid: Editorial Ciencia 3, S.A.; 1989: 167-174.
347. Moreno V, Vallescar R, Martín M. Las pruebas no paramétricas en el análisis estadístico de datos. Atención Primaria 1991; 8: 58-60.
348. Bonfill X, Porta M. ¿Es necesario un grupo de control? Med Clín 1987; 89: 429-435.
349. Altimiras J, Pastor E, Borràs JM. La utilidad de los

- folletos de información de medicamentos en pacientes crónicos hospitalizados. Gaceta Sanitaria 1990; 4: 18-23.
350. Cranz H. Over-the-counter drugs. The issues. Drug Saf 1990; 5 (suppl. 1): 120-125.
351. Hansen BW. A randomized controlled trial on the effect on information booklet for young families in Denmark. Patient Educ Couns 1990; 16: 147-150.
352. Stergachis A, Newmann WE, Williams KJ, Schnell MM. The effect of a self-care minimal intervention for colds and flu on the use of medical services. J Gen Intern Med 1990; 5: 23-28.
353. Kay EA, Persaud J, Aarons L. Prescribing of nonsteroidal anti-inflammatory agents by general practitioners and hospital doctors. Pharm J 1987; 239: 23.
354. Arroyo MP, Gonzalo A. Prescripción versus dispensación libre en una zona básica de salud. Farm Clín 1991; 8: 812-822.
355. Sáenz MC, Mateos R, Mirón JA, Arce JJ. Utilización de medicamentos por las familias de la provincia de Salamanca: encuesta por entrevista. Libro de Ponencias y Comunicaciones a la II Reunión de la Sociedad Española de Epidemiología. Barcelona, 10-11 noviembre 1991: 44.
356. Rooney PJ, Bjarnason I. NSAID gastropathy: not just

- a pain in the gut! J Rheumatol 1991; 18: 796-798.
357. Anónimo. La mitad de los enfermos europeos piden consejo sobre medicamentos a su farmacéutico. El Médico 1992; 434: 31.
358. Whitney HAK. Pharmacists do not talk about prescriptions. Drug Intell Clin Pharm 1986; 20: 777-778.
359. Gannon K. Do you pass? How patients grade R.Ph. counseling. Drug Top 1990; 134: 32-34.
360. Hare J, Nelson C. Will outpatients complete living wills? A comparison of two interventions. J Gen Intern Med 1991; 6: 41-46.
361. Trollor J. A drug information system. The patients' responses. Aust Fam Physician 1989; 18: 28-30.
362. Morrell RW, Park DC, Poon LW. Effects of labeling techniques on memory and comprehension of prescription information in young and old adults. J Gerontol 1990; 45: 166-172.
363. Le Bas J. Comprehensibility of patient education literature. Aust N Z J Psychiatry 1989; 23: 542-546.
364. Cartwright A. Medicine taking by people aged 65 or more. Br Med Bull 1990; 46: 63-76.
365. O'Connell MB, Johnson JF. Evaluation of medication knowledge in elderly patients. Ann Pharmacother 1992; 26: 919-921.
366. Kroenke K, Pinholt EM. Reducing polipharmacy in the

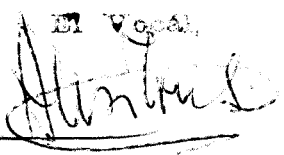
- elderly. A controlled trial of physician feedback. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 31-36.
367. Sidel VW, Beizer JL, Lisi-Fazio D et al. Controlled study of the impact of educational home visits by pharmacists to high-risk older patients. *J Community Health* 1990; 15: 163-174.
368. Morris LA, Grossman R, Barkdoll G, Gordon E. A segmentational analysis of prescription drug information seeking. *Med Care* 1987; 25: 953-964.
369. Van Den Brandt PA, Petri H, Dorant E, Goldbohm RA, Van Den Crommerts. Comparison of questionnaire information and pharmacy data on drug use. *Pharm Weekbl Sci* 1991; 13: 91-96.

UNIVERSIDAD DE BILBAO

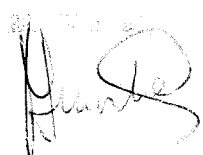
Hecho en el seno de la Junta de Gobierno de los señores firmantes
en el día de _____ de _____ de _____ en la Sala Doctoral de
D. ALFONSO MONTAÑO ALONSO
titular de _____

acordó o registró la siguiente resolución: APTO "CUM LAUDE"

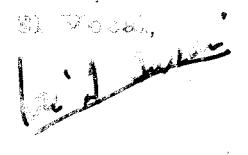
Sevilla, 3 de Junio de 1990

El Vocal,


El Presidente

El Vocal,


El Secretario,

El Vocal,


El Doctorado,



