

Adherencia al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos

Angeles Lloret Callejo^a, José María del Campo del Campo^b, Humberto Soriano Fernández^b, Pilar Galdón Blesa^b, Daniel Gómez Gómez^b, Jesús D. López-Torres Hidalgo^c

^a Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Gerencia de Atención Primaria de Albacete

^b Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Universitario Zona IV De Albacete

^c Medicina Familiar y Comunitaria. Gerencia de Atención Primaria de Albacete. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de Castilla -La Mancha.

Correspondencia:
Angeles Lloret Callejo.
Gerencia de Atención Primaria de Albacete
C/ Marques De Villoros 6-8
02001- Albacete 02001
malloret@sescam.org

Recibido el 22 de abril de 2005.

Aceptado para su publicación el 25 de abril de 2005

RESUMEN

Objetivo: Determinar la adherencia al tratamiento con AINEs prescritos para alivio del dolor en el ámbito de Atención Primaria, estimar la probabilidad de abandono en los días siguientes a su prescripción y reconocer factores pronósticos relacionados con el cumplimiento.

Diseño del estudio: Estudio observacional de carácter longitudinal o de seguimiento durante 10 días tras el inicio del tratamiento.

Emplazamiento: Atención Primaria. Área Sanitaria de Albacete.

Sujetos: Se seleccionaron, mediante muestreo consecutivo, 125 pacientes de 14 o más años de edad, que, durante el periodo de estudio, iniciaron algún tratamiento con AINEs para procesos dolorosos de cualquier etiología.

Mediciones principales: Como variables dependientes fueron consideradas la duración en días del tratamiento con AINEs, desde la prescripción hasta la segunda observación al cabo de diez días, y el abandono de la medicación durante el periodo de seguimiento.

Resultados: Entre los 115 pacientes en los que se pudo completar el seguimiento, 32 reconocieron haber abandonado el tratamiento con AINEs (27,8%), siendo su edad media (47,59 años \pm 2,6 DE) significativamente inferior ($p=0,01$) a la de los pacientes que cumplieron con la pauta prescrita (56,1 \pm 1,8 DE). Se observó una relación estadísticamente significativa entre el abandono de la medicación y la presencia de reumatismo no articular (42,4%). Del análisis de supervivencia se desprende que los tratamientos considerados presentan una mediana superior a 10 días de duración y que la probabilidad acumulada de supervivencia desciende hasta el 70% al cabo de 10 días.

Conclusiones: El abandono del tratamiento con AINEs es inferior en pacientes ancianos. El riesgo de abandono es superior en los pacientes que reciben el tratamiento por reumatismo no articular y en los que no presentan mejoría con el tratamiento o ésta es de carácter leve.

Palabras clave: Cumplimiento terapéutico. Antiinflamatorios no esteroideos.

ABSTRACT

Objective: To know about treatment tracking with AINS prescribed in primary health level to relieve pain, to estimate the probability of to stopping treatment the next days and to detect predictor factors involved with the end means.

Design: Observational and longitudinal study during 10 days after begining treatment.

Setting: First level health centers in Albacete city.

Subjects: Have been selected 125 patients 14 or older, by consecutive picking, who began AINS drugs prescribed in order to relieve everyones pain.

Main measurements: It was consider any dependent parameters like lengh in days of the teatment from prescription until second observation in ten days, also stopping treatment during the follow up period.

Results: It was not possible to complete the follow up in 115 patients; into this group, 32 have admitted they left the treatment (27,8 %) and his average age (47,59 \pm 2,6 SD) was clearly less ($p = 0,01$) than patients with a correct tracking treatment (56,1 \pm 1,8 SD).

There has been observed a relationship with statistical value between treatment stopping and presence of non articular rheumatism (42,4 %). From survivance research it is possible to deduce that the life of the treatment presents a "median" > 10 days and the acumulative probability of survival, decreasees to 70 % in 10 days.

Conclusions: Living treatment with AINS is significantly less in elderly patients. Risk of stopping treatment is statistically higher in patients under treatment for non articular rheumatism who don't show improvement by the treatment.

Key words: Medication compliance. Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento eficaz del dolor constituye una importante responsabilidad para el personal sanitario. Casi la tercera parte de la población de los países industrializados padece dolor crónico y, de ésta, la mitad o dos tercios están parcial o totalmente incapacitados durante períodos variables de tiempo¹.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen un grupo farmacológico químicamente heterogéneo y ampliamente utilizado. A dosis únicas o pautas cortas los AINES son fármacos eficaces en el tratamiento del dolor leve-moderado de origen músculo-esquelético, postoperatorio, visceral y óseo-metastático. A dosis mayores y mantenidas (antiinflamatorias) son moléculas utilizadas en el tratamiento sintomático del dolor y la inflamación en múltiples enfermedades reumáticas. Además, constituyen uno de los grupos terapéuticos (M01A) con más principios activos y especialidades farmacéuticas en el mercado. Se estima que en nuestro país más de cuatro millones de personas consumen AINES, de los cuales el 30-40 % son mayores de 65 años². Su empleo tiene una gran repercusión económica (el consumo de AINES en España durante 2003 fue de 42.259 envases con un coste superior a 370 millones de euros³) y sanitaria, ya que se relaciona con un 40 % de los ingresos hospitalarios por sangrado gastroduodenal.

El cumplimiento terapéutico se define como el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicamentos, seguimiento de una dieta o modificación de los hábitos de vida, coincide con la prescripción realizada por el médico⁴. El incumplimiento constituye una de las principales causas de fracaso en los tratamientos correctamente prescritos⁵, habiéndose constatado que la buena adhesión se relaciona con un buen control de la enfermedad⁶. Algunos autores han estimado que una tercera parte de los pacientes toma la medicación tal como le ha sido prescrita, otra tercera parte sólo ocasionalmente y el tercio restante no la toma nunca⁷. El porcentaje de pacientes que no toman adecuadamente la medicación prescrita varía en función del grupo farmacológico, pero en el caso de tratamientos crónicos, los más estudiados, la cifra está en torno al 50 %.

En el caso de los AINES la correcta cumplimentación es un factor íntimamente asociado a la eficacia⁸, que va a depender en gran medida de otros factores como la complejidad de la afección por la que se prescriben y la presentación de efectos adversos cuya aparición está relacionada, frecuentemente, con la coprescripción de fármacos con los cuales presentan interacciones^{9,10}. En cualquier caso, cuando la duración del tratamiento es larga la probabilidad de incumplimiento es mayor⁹. El objetivo del estudio es determinar la adherencia al tratamiento con AINES prescritos para alivio del dolor en el ámbito de Atención Primaria, estimar la probabilidad de abandono en los días siguientes a su prescripción y reconocer factores pronósticos relacionados con el cumplimiento.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio observacional de carácter longitudinal o de seguimiento durante 10 días tras el inicio del tratamiento.

Fue realizado en cuatro consultas de atención primaria pertenecientes al Área Sanitaria de Albacete, correspondiendo dos de ellas al ámbito rural (Centro de Salud de Casas Ibáñez) y dos al ámbito urbano (Centros de Salud de Almansa y Zona IV de Albacete). Los participantes fueron pacientes de 14 o más años de edad que, durante el periodo de estudio (enero-marzo de 2002), iniciaron algún tratamiento con AINES para procesos dolorosos de cualquier etiología. Mediante muestreo consecutivo fueron seleccionados 125 sujetos (proporción esperada de abandono del tratamiento del 20%, nivel de confianza del 95% y precisión de $\pm 7\%$). Fueron excluidos los pacientes incapacitados física o psíquicamente para ser entrevistados, por deficiencia sensorial severa, deterioro intelectual o trastorno mental. Ninguno de los pacientes seleccionados rechazó su participación en el estudio.

Los pacientes seleccionados fueron invitados a participar en el estudio, solicitando su autorización para ser entrevistados a continuación y, por segunda vez, al cabo de 10 días, mediante conversación telefónica, para valorar la respuesta del cuadro doloroso a la medicación.

Fueron consideradas variables dependientes la duración en días del tratamiento con AINES desde la prescripción hasta la segunda observación al cabo de diez días y el abandono de la medicación durante el periodo de seguimiento. Las variables independientes fueron: datos sociodemográficos (edad y sexo), problema de salud que motivó la prescripción del tratamiento con AINE (Clasificación Internacional de Problemas de Salud en Atención Primaria -CIPSAP-2-Definida¹¹), tipo de AINE prescrito y posología, prescripción de algún gastroprotector (considerando el tipo de fármaco y el motivo por el que se inició su consumo), fecha de inicio de la medicación y duración prevista del tratamiento, respuesta al cuadro doloroso al cabo de 10 días (escala cualitativa ordinal con 6 opciones de respuesta, desde encontrarse peor hasta encontrarse asintomático), motivos de abandono de la medicación y porcentaje de cumplimiento¹² (número de comprimidos tomados dividido por el número de comprimidos prescritos y multiplicado por 100; se consideró buen cumplidor a quien presentó un porcentaje de cumplimiento comprendido entre el 80 y el 110%).

Respecto al análisis estadístico, en primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las variables. A continuación, se utilizaron pruebas de comparación de medias (prueba «t» basada en la ley de Student-Fisher) y proporciones (Ji-cuadrado) en grupos independientes. Se realizó un análisis de supervivencia (método de estimación actuarial) para describir la evolución del tratamiento con AINES, calculando la probabilidad de su consumo en cada uno de los 10 días siguientes a la prescripción (probabilidad de que un paciente que inicia un tratamiento permanezca sin abandonar el mismo cada uno de los días considerados). Finalmente, se construyó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para analizar el efecto de las variables independientes consideradas sobre la variable dependiente tiempo de supervivencia (riesgo de abandono de la medicación). Se utilizó el método de inclusión por pasos, analizando la significación global del modelo mediante la prueba de Rao y la significación de cada variable con la prueba de la razón de verosimilitud.

RESULTADOS

La edad media de los 125 sujetos incluidos en el estudio fue de 53,2 años $\pm 16,9$ DE. La proporción de hombres (53 casos) y mujeres (72 casos) fue de 42,4 y 57,6%, respectivamente. Pertenecía al medio rural el 26,4% de los entrevistados (33 casos). En la tabla 1 se muestra la distribución de los problemas de salud que motivaron el tratamiento con AINES (Cipsap-2-Definida) y en la tabla 2 los diferentes fármacos prescritos para tratar el dolor. Según el número de comprimidos

Problema de salud	Frecuencia	%
Migraña	1	0,8
Enfermedades de los dientes	1	0,8
Enfermedades de la boca, lengua y glándulas salivares	1	0,8
Artritis reumatoide y procesos asociados	1	0,8
Artrosis y procesos asociados	20	16,0
Artritis o artrosis traumática	3	2,4
Síndromes del hombro	11	8,8
Otras bursitis y sinovitis	6	4,8
Otros reumatismos no articulares	1	0,8
Síndrome de columna cervical	11	8,8
Artrosis de la columna	4	3,2
Dolor de espalda sin irradiación	15	12,0
Dolor de espalda con irradiación	6	4,8
Inestabilidad de la rodilla	1	0,8
Otras enfermedades del aparato locomotor/tejido conectivo	2	1,6
Dolor y otros síntomas de miembros	17	13,6
Dolor o rigidez en articulaciones	13	10,4
Inflamación o derrame en articulaciones	3	2,4
Esguince de muñeca, mano o dedos	2	1,6
Esguince de tobillo	4	3,2
Hematoma o contusión	1	0,8
Desconocido	1	0,8
Total	125	100,0

Tabla 1. Problemas de salud (CIPSAP -2- Definida) que motivaron el tratamiento con AINEs

diarios, en 13 ocasiones (10,4%) el tratamiento consistió en 1 comprimido al día, en 72 (57,6%) en 2 comprimidos al día y en 40 (32,0%) en 3 comprimidos diarios. En 14 pacientes (11,2%) la duración del tratamiento pautado fue de 7 días, en 1 paciente (0,8%) de 8 días y en los 110 restantes de 10 o más días (88,0%).

En cuanto a la utilización de fármacos gastroprotectores, éstos se prescribieron en el 32,8 % de las ocasiones (41 casos), siendo su distribución la que se muestra en la tabla 3. Los motivos por los que se prescribieron se muestran en tabla 4.

Tras 10 días, pudo contactarse telefónicamente con 115 sujetos (92%), siendo ésta la tasa de respuesta en el segundo contacto con los pacientes. La distribución de los mismos según la respuesta al cuadro doloroso aparece en la figura 1. De los 115 pacientes, reconocieron haber abandonado el tratamiento con AINEs 32 (27,8%), por los motivos que se muestran en la tabla 5. Por otra parte, el gastroprotector fue abandonado por 5 pacientes, por motivos desconocidos en 3 ocasiones, por efectos adversos en 1 caso y por no encontrar mejoría en otra ocasión. Según el porcentaje de cumplimiento, fue hipocumplidor (consumo inferior al 80% de los comprimidos prescritos) el 21,7% de los sujetos (25 casos).

La edad media en los pacientes que abandonaron el tratamiento con AINEs (47,59 años \pm 2,6 DE) fue significativamente inferior ($p = 0,01$) a la de los pacientes que cumplieron con la pauta prescrita (56,1 \pm 1,8 DE). De igual forma, la proporción de abandonos fue

significativamente superior entre los de edad inferior a 65 años (33,8%) respecto al resto (14,3%) ($p = 0,03$). También se observó una relación estadísticamente significativa entre abandono y presencia de reumatismo no articular, siendo la proporción de dicho abandono del 42,4% en los portadores de esta patología y del 22,0% en los que presentaban otras enfermedades ($p = 0,02$). No se observó asociación entre abandono del tratamiento con AINEs y el sexo de los sujetos, el tratamiento concomitante con gastroprotectores, el medio rural o urbano, el tipo de AINE prescrito o la duración prevista del tratamiento.

En cuanto a la probabilidad acumulada de supervivencia, ésta se muestra en la tabla 6 y el gráfico 2 a lo largo de los 10 días de seguimiento. Del análisis de supervivencia se desprende que los tratamientos considerados en el estudio presentaron una mediana superior a 10 días de duración (desde el inicio del tratamiento hasta el abandono del 50% de los mismos). Al analizar las variables asociadas, mediante regresión de Cox, a un mayor riesgo de abandono, se observó que dicho riesgo fue superior en los pacientes con reumatismo no articular (OR = 2,14; IC 95%: 1,01 - 4,32; $p = 0,03$), en sujetos con edad inferior a 65 años (OR = 2,98; IC 95%: 1,14 - 7,81; $p = 0,02$) y en sujetos que no mejoraron con el tratamiento o que sólo experimentaron una leve mejoría (OR = 2,17; IC 95%: 1,05 - 4,46; $p = 0,03$).

AINE	Frecuencia	%
Ibuprofeno	63	50,4
Diclofenaco	24	19,2
Naproxeno	5	4,0
Dexibuprofeno	11	8,8
Aceclofenaco	5	4,0
Rofecoxib	7	5,6
Celecoxib	4	3,2
Ketoprofeno	1	0,8
Dexketoprofeno	3	2,4
Nimesulida	1	0,8
Piroxicam	1	0,8
Total	125	100,0

Tabla 2. AINEs prescritos para el tratamiento del dolor.

Tipo de gastroprotector	Frecuencia	%
Ranitidina	6	14,6
Omeprazol	18	43,9
Famotidina	3	7,3
Misoprostol	11	26,8
Antiácidos	1	2,4
Pantoprazol	1	2,4
Lansoprazol	1	2,4
Total	41	100,0

Tabla 3. Fármacos gastroprotectores prescritos.

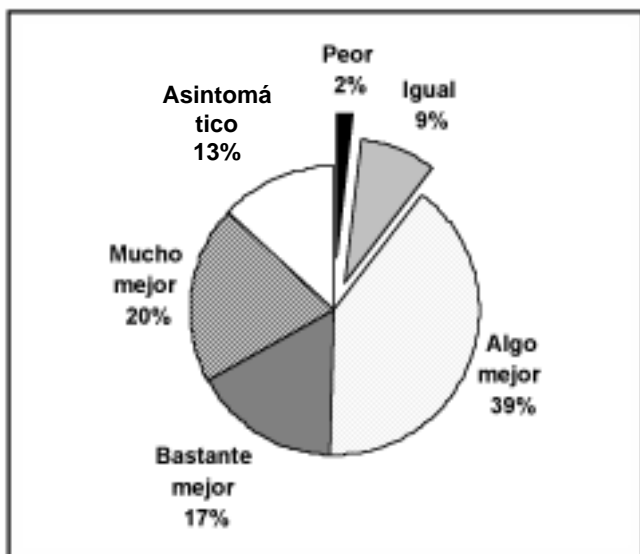


Figura 1. Respuesta del cuadro doloroso al tratamiento con AINEs.

DISCUSIÓN

Sigue siendo una realidad que los AINEs constituyen el grupo farmacológico que más se prescribe diariamente en la consulta de atención primaria, con el fin

de controlar los cuadros de dolor más comunes¹³. Como demuestran los resultados del estudio EPISER¹⁴, que evaluó el impacto del consumo de AINEs en la población general española, existe un elevado consumo de estos fármacos para el alivio de síntomas músculo-esqueléticos, estimando una prevalencia acumulada en un año de consumo de AINE, durante al menos un mes, de un 20,6%. Asimismo, los AINEs son, sin duda, los fármacos más utilizados en el tratamiento de las artropatías crónicas. A pesar de su actividad antiinflamatoria, esta acción contribuye de forma escasa al tratamiento de estos procesos, por lo que su eficacia se mide, fundamentalmente, en términos de analgesia. Esto se relaciona con que la mayor parte de los pacientes que reciben tratamiento concomitante con AINEs y otros analgésicos, como por ejemplo paracetamol, identifican al AINE¹⁵ como «más potente», de la misma manera que un elevado porcentaje de pacientes confirman que los AINES son el mejor tratamiento que han seguido para su proceso⁹.

En nuestro estudio la mayor parte de las prescripciones de AINEs, en pacientes que acuden a las consultas de Atención Primaria por un cuadro de dolor, corresponde al tratamiento de problemas de salud o enfermedades del aparato locomotor y tejido conectivo, especialmente procesos de carácter crónico como artrosis y procesos asociados, dolor de espalda con o sin irradiación, dolor y otros síntomas de miembros y dolor o rigidez de articulaciones, siendo la respuesta de los cuadros dolorosos al tratamiento con AINEs claramente satisfactoria en aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes estudiados. Dicha mejoría constituye el motivo de abandono de la medicación declarado con más frecuencia. El AINE mayormente prescrito en nuestro estudio ha sido el ibuprofeno, al igual que en otros estudios¹⁶ sobre la utilización de AINES en atención primaria.

En nuestros resultados no se ha encontrado relación entre el tipo de AINE y un mayor o menor cumplimiento y éste puede considerarse, en general, satisfactorio, especialmente al comparar con resultados de estudios sobre incumplimiento en otros patologías, si bien hay que considerar las diferencias en cuanto al tipo de procesos, duración de los tratamientos y metodología aplicada. Frente a los resultados obtenidos, también mediante entrevista, en un estudio realizado en pacientes de similares características sobre adherencia al tratamiento en enfermedades reumáticas¹⁷, la proporción de incumplidores obtenida en nuestro trabajo es coincidente.

La mayor limitación en la utilización de los AINES viene condicionada, en buena medida, por la apreciable cantidad de efectos secundarios que los definen, entre un 9 y un 25 % según autores¹⁸, cobrando especial relevancia entre ellos las lesiones de la mucosa gastroduodenal en aproximadamente un 50% de los casos⁹. El recorrido histórico en la aparición de nuevos grupos farmacológicos dentro de los AINES viene marcado fundamentalmente por el interés en reducir su capacidad lesiva¹⁹, básicamente en mucosa gastroduodenal, de ahí la cada vez mayor²⁰

Motivo del gastroprotector	Frecuencia	Porcentaje
Pirosis	11	26,8
Hernia de hiato	5	12,2
Ulcus no activo	3	7,3
Dispepsia	14	34,1
Prescripción previa	2	4,9
Polimedicación	2	4,9
Tratamiento simultáneo de corticoides	1	2,4
Desconocido	2	4,9
Otros motivos	1	2,4
Total	41	100,0

Tabla 4. Motivos de prescripción de gastroprotectores.

Motivo de abandono	Frecuencia	%
Por indicación de otro médico	1	3,1
Por mejoría	16	50,0
Por presentar efectos adversos	5	15,6
Por no obtención de mejoría	3	9,4
Por motivos desconocidos	4	12,5
Por olvido	1	3,1
Otros motivos	2	6,3
Total	32	100,0

Tabla 5. Motivos de abandono de la medicación.

Días	Proporción acumulada de supervivencia	Error Estándar
1	0,9913	0,0087
2	0,9739	0,0149
3	0,9652	0,0171
4	0,9478	0,0207
5	0,9130	0,0263
6	0,8870	0,0295
7	0,7879	0,0385
8	0,7690	0,0398
9	0,7216	0,0426
10	0,7028	0,0455

Tabla 6. Probabilidad acumulada de supervivencia del tratamiento con AINEs.

utilización de protectores gástricos, entre un 8´9 %²¹ y un 25´8 %²² de los usuarios de AINES, y la búsqueda de inhibidores selectivos de la COX 2, con las consecuencias ya conocidas de retirada de rofecoxib, debido a sus efectos adversos a nivel cardiovascular, así como las restricciones en el resto de los COX-2 comercializados.

En los pacientes estudiados el empleo concomitante de fármacos gastroprotectores estuvo presente en aproximadamente la tercera parte de los pacientes que recibieron AINEs para el tratamiento del dolor. Parte

de este elevado porcentaje se debe a una sorprendente utilización de la asociación comercializada de un AINE y un gastroprotector. Aunque en algún estudio se ha demostrado un mejor cumplimiento de los AINEs en pacientes que reciben simultáneamente gastroprotectores²³, no se ha encontrado en este estudio dicha relación. Los gastroprotectores más utilizados han sido el omeprazol y el misoprostol, y los motivos utilizados para justificar su empleo fueron, por orden de frecuencia, el antecedente de dispepsia o pirosis y el diagnóstico previo de hernia de hiato.

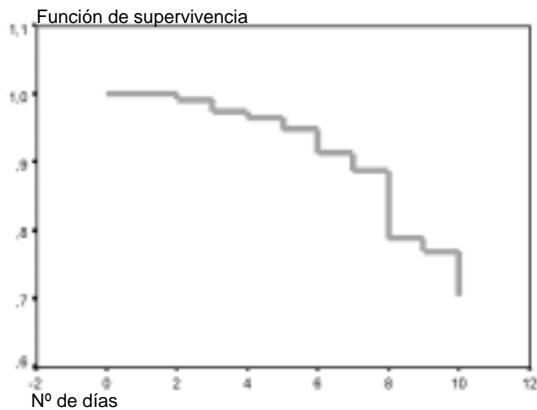


Figura 2. Probabilidad acumulada de supervivencia del tratamiento con AINEs

El abandono del tratamiento con AINEs apareció en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes, siendo significativamente inferior en pacientes ancianos. Sin embargo, las características personales como la edad y el sexo no parecen ser decisivas en los pacientes españoles para la observancia del tratamiento de diversos procesos patológicos como hipertensión arterial, tuberculosis, glaucoma, procesos reumatológicos o VIH⁷. También puede relacionarse con el tipo de proceso por el que se prescribe el AINE, ya que encontramos que el riesgo de abandono es estadísticamente superior en los pacientes que reciben el tratamiento por reumatismo no articular, generalmente pacientes más jóvenes y en los que no presentan mejoría con el tratamiento o ésta es de carácter leve.

La probabilidad de que se reduzca el consumo de los AINEs en nuestro estudio, a lo largo de los días, va desde el 99% el día siguiente de su prescripción hasta el 70% al cabo de 10 días. Comparando la adherencia al tratamiento de los AINEs con la de otro grupo de fármacos muy frecuentemente prescritos en atención primaria como son los antibióticos²⁴, observamos que en éstos últimos la adherencia al tratamiento disminuye al 80% al noveno día.

Puede afirmarse que la respuesta analgésica, en general, es buena para este grupo de fármacos y que claramente las características del proceso patológico, principalmente la duración, influyen en la adherencia al tratamiento. Creemos que, como se afirma en la mayoría de los estudios realizados sobre incumplimiento, el conocimiento de la enfermedad y la adecuada comunicación con el paciente son factores que podrían contribuir a mejorar estos resultados.

Bibliografía

1. De Barutell C. Dolor Agudo y Crónico. Actitudes Terapéuticas. Reus: Hospital San Juan, Unidad de Tratamiento del Dolor; 1990.
2. Uso Racional de Coxibs. Sociedad Española de Reumatología, SEMFyC, ISC III y DGFyPS. Septiembre 2000.
3. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2003. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004; 28: 121-124.

4. Haynes RB, Montague P, Oliver T, et al. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *The Cochrane Library Reviews* 2000; issue 3: 1-26.
5. Sacristan JA. Introducción: Definiciones, importancia y consecuencias del incumplimiento Terapéutico. En: Fundación Lilly, editor. *Cumplimiento Terapéutico*. Madrid: Fundación Lilly; 2001. p. 13-16.
6. Grupo para el estudio del uso racional de los antibióticos (URANO). *Cumplimiento e incumplimiento terapéutico en el tratamiento antibiótico*. Barcelona: DOYMA; 1997.
7. Rigueira AI. *Cumplimiento terapéutico: ¿qué conocemos en España?* *Aten Primaria* 2001; 27: 559-68.
8. Cullen DJ, Seager JM, Holmes S, et al. *Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 177-85.
9. Gabinete Estudios Sociológicos Bernard Krief. *Problemática de la Gastroprotección frente a factores agresivos en España*. Madrid: Grupo Ferrer; 1997.
10. Hogan DB, Campbell NR, Crutcher R et al. Prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs for elderly people in Alberta. *CMAJ* 1999; 151: 315-22.
11. Organización Mundial de Colegios Nacionales, Academias y Asociaciones Académicas de Médicos Generales/Médicos de Familia. *Clasificaciones de la WONCA en Atención Primaria*. Barcelona: Masson; 1991.
12. García FM. Metodología del incumplimiento Terapéutico. En: Fundación Lilly, editor. *Cumplimiento Terapéutico*. Madrid: Fundación Lilly; 2001. p. 39-41.
13. Bannwarth B. Prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Bull Acad Natl Med* 1998; 182: 1431-7.
14. Ballina J, Carmona L, Laffon A. Impacto del consumo de AINE en la población general Española. Resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol* 2002; 29: 337-42.
15. Pincus T, Swearingen C, Cummins P, Callahan LF. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1020-7.
16. Seager JM, Cullen DJ, Pearson G, et al. Ibuprofen versus other non-steroidal anti-inflammatory drugs: use in general practice and patient perception. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 187-91.
17. Martínez-Pardo S, Benito P, Blanch J. Análisis de la observancia de un programa terapéutico reumatológico. *Rev Esp Reumatol* 1990; 17: 123-26.
18. Kaplan B, Farris KB, Kirking DM. Assessing physician choice of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a health maintenance organization. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1393-9.
19. Perez S, García LA, Duque A, Varas C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 854-9.
20. Gabriel SE, Fehring RA. Trends in the utilization of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the United States, 1986-1990. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1041-4.
21. Schubert I, Ihle P, Koster I, von Ferber L. Markers to analyse the prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ambulatory care. A guide to pursuing rational and safe prescribing. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 479-86.
22. Hogan DB, Campbell NR, Crutcher R. Prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs for elderly people in Alberta. *CMAJ* 1999; 151: 315-22.
23. Knight JR, Campbell AJ, Williams SM, Clark DW. Knowledgeable non-compliance with prescribed drugs in elderly subjects a study with particular reference to non-steroidal anti-inflammatory and antidepressant drugs. *J Clin Pharm Ther* 1991; 16:131-7.
24. Hernández MP, López-Torres J, Escobar F, Soriano H, Gil VF, Arnalich F, del Campo JM. Adherencia al tratamiento antibiótico en Atención Primaria. *Medicina Clínica (Documentos)* 2002; 2: 45-48.