

Consumo de antiinflamatorios no esteroideos en atención primaria en Costa Rica: evolución y variabilidad geográfica

Melvin Morera Salas^a / Amada Aparicio Llanos^a / Yanira Xirinachs Salazar^b / Patricia Barber Pérez^c

^aCaja Costarricense de Seguro Social y Proyecto de Investigación en Farmacoeconomía, Universidad de Costa Rica, Costa Rica; ^bProyecto de Investigación en Farmacoeconomía, Centro Centroamericano de Población, Posgrado en Economía, Universidad de Costa Rica, Costa Rica; ^cDepartamento de Métodos Cuantitativos, Universidad de Las Palmas Gran Canaria, Las Palmas Gran Canaria, España.

(Consumption of nonsteroidal anti-inflammatory agents in primary care in Costa Rica: changing patterns and geographical variability)

Resumen

Objetivo: Conocer la evolución y la variabilidad en el consumo de los antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) en las áreas de salud de Costa Rica durante el período 2000-2005.

Métodos: Se estudiaron los siguientes medicamentos: ibuprofeno, indometacina, penicilamina, sulindaco, tenoxicam y diclofenaco sódico. Se utilizó como medida de consumo la dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día (DHD), y en el análisis de variabilidad el coeficiente de variación ponderado por el tamaño de población (CVw), el rango extremo, el rango interpercentil, los gráficos de puntos y los mapas con categorías de consumo.

Resultados: En el período 2000-2005 el consumo de los AINE creció un 48% y el coste anual se incrementó un 184%. Los medicamentos de mayor consumo y participación en el gasto fueron sulindaco e indometacina. El consumo de los AINE varió entre 0,1 y 60,39 DHD según las áreas de salud, con un CVw del 66,38%. Los medicamento con mayor variabilidad fueron penicilamina (CVw del 449,89%) y tenoxicam (CVw del 315,26%).

Conclusiones: Hay un patrón geográfico diferenciado en el consumo de AINE en el país, y tasas muy diferentes dentro de una misma región. Dos posibles factores asociados a esta variabilidad, según los resultados obtenidos, son la oferta de servicios médicos y el porcentaje de población mayor de 65 años adscrita al área de salud.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos. Variabilidad en la práctica médica. Dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día. Farmacoeconomía. Economía de la salud.

Abstract

Objective: To determine changing patterns and variability in consumption of classic nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among the health areas in Costa Rica between 2000 and 2005.

Methods: The drugs studied were ibuprofen, indomethacin, penicillamine, sulindac, tenoxicam, and diclofenac sodium. To measure consumption, we used the defined daily dose per 1,000 inhabitants per day (DID). To analyze variability, the coefficient of variation weighed by the population size (CVw), extremal ratio, interquartile ratio, dot plot and map graphs were used.

Results: From 2000-2005, NSAID consumption increased by 48% and the annual cost rose by 184%. The drugs with greatest consumption and participation in cost were sulindac and indomethacin. NSAID consumption varied between 0.1 and 61.8 DID according to health areas, with a CVw of 66.8%. Variability was greatest with penicillamine (CVw = 449.89%) and tenoxicam (CVw = 315.26%).

Conclusions: Clearly differentiated geographical patterns in NSAID consumption were found in Costa Rica, with very different rates within the same region. According to the results obtained, two factors associated with this variability were the supply of health services and the percentage of the population aged 65 years or more within the catchment area.

Key words: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Variations in physician practice. Defined daily dose per 1,000 inhabitants per day. Pharmacoeconomics. Health economics.

Correspondencia: Yanira Xirinachs Salazar.
Apartado de correos 332-1000.
San José, Costa Rica.
Correo electrónico: yxirinac@cariari.ucr.ac.cr

Recibido: 22 de agosto de 2006.

Aceptado: 29 de enero de 2007.

Introducción

Costa Rica tenía una población de 4.294.284 habitantes en 2005, una tasa de natalidad de 20,4/1.000 y una tasa de mortalidad de 3,8 por 1.000 habitantes. Su sistema de salud está financiado en un 74,4% por el sector público, con lo que el gasto privado asciende a un 25,6%. El sector

público de salud está formado por un conjunto de instituciones, entre las que se encuentra la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), que acumula el 80% del presupuesto de salud público y cubre un 80% de la población del país¹. Por su parte, en el sector privado no se dispone de seguros de salud formales, con lo cual se convierte en pago directo por el paciente.

La provisión de servicios de primer nivel por parte de la CCSS se realiza a través de 103 áreas de salud organizadas en 7 regiones de salud. La oferta de medicamentos está regulada por una Lista Oficial de Medicamentos². Estos medicamentos se dispensan directamente en las farmacias que se encuentran en las áreas de salud y forma parte de la oferta de servicios que proporciona la CCSS a sus asegurados, con lo cual no hay ningún tipo de copago.

La prescripción de fármacos es una de las actividades más frecuentes del médico de atención primaria. Supone un complejo proceso de decisiones que conllevan un riesgo y que muestran una amplia variabilidad no justificada por los perfiles epidemiológicos de la población atendida. Estas razones hacen que la prescripción sea un proceso susceptible de ser evaluado.

A nivel mundial, la variabilidad en el consumo de medicamentos en atención primaria es un tema de creciente interés para las instituciones prestadoras de servicios de salud, que buscan métodos más adecuados para controlar los costes farmacéuticos y la calidad asistencial. La calidad de la atención está influida por la adecuada prescripción de medicamentos y su eficiencia se cuestiona si se presentan unas elevadas tasas de prescripción inadecuada³⁻⁷.

En Costa Rica se prescribe una media de 3 medicamentos por consulta en las áreas de salud, lo que hace suponer que la mayor parte de las consultas médicas finalizan con la indicación de, al menos, una receta. También se ha identificado una alta variabilidad por áreas de salud, con un coeficiente de variación del 4,6% en la prescripción de medicamentos en 2004, según los datos elaborados a partir de la información que proporcionó la CCSS para ese año.

Esta variabilidad es especialmente relevante en el grupo farmacológico de los antiinflamatorios no esteroides (AINE), cuyo desarrollo ha crecido en los últimos años gracias a su versatilidad, como analgésico y antiinflamatorio, aun cuando presenta importantes complicaciones sobre el tracto superior gastrointestinal, como la hemorragia digestiva alta, la perforación o la úlcera sintomática, y se asocia con la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca congestiva en personas de edad avanzada, las enfermedades pulmonares y las relacionadas con el sistema nervioso central^{8,9}, además de constituir un importante subgrupo farmacológico en las intoxicaciones por medicamentos¹⁰.

Treinta millones de personas en el mundo consumen diariamente AINE. En el Reino Unido se prescriben 24 millones de recetas anuales de AINE, un 15% de su población mayor toma AINE¹¹ y en 2004 fue el sexto grupo farmacológico más importante en volumen de ventas¹².

En este trabajo se exponen los resultados de una investigación más amplia acerca del consumo de AINE clásicos y su gasto farmacéutico en Costa Rica en el período 2000-2005. En concreto, se analiza la variabilidad en el patrón de consumo de AINE entre las áreas de salud, y se evalúa la influencia de los factores determinantes de esta variabilidad.

Métodos

Éste es un estudio descriptivo y retrospectivo enmarcado en las áreas de salud adscritas a la CCSS, en el período 2000-2005. La información sobre el consumo de AINE en Costa Rica se obtuvo de la base de datos sobre medicamentos del sistema de inventarios y suministros de la sección Contabilidades Especiales de la CCSS.

Se estudiaron los medicamentos con los códigos de la clase anatómico-terapéutica-química (ATD) de la Organización Mundial de la Salud (OMS): M01AE01 (ibuprofeno), M01AB01 (indometacina), M01CC01 (penicilamina), M01AB02 (iulindaco), M01AC02 (tenoxicán) y M01AB05 (diclofenaco sódico).

Se utilizó como medida de consumo la dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día (DHD), que es la medida que usualmente se utiliza para analizar la cantidad de medicamentos consumidos por una población, cuyo cálculo se basa en la dosis diaria definida (DDD) propuesta por la OMS¹³. La DDD es una unidad técnica de medida que indica la dosis media diaria de consumo de un fármaco, expresada en cantidad del principio activo. Su principal ventaja es que es una medida independiente del precio, que permite la comparación del consumo, el gasto o la utilización entre diversas poblaciones.

Como método de estandarización, se utilizaron los pesos de ponderación por edad y sexo del Sistema Nacional de Salud de Inglaterra específico para el grupo de los AINE (STAR-PU)¹⁴, para lo cual se ajustó la población de cada área por la participación relativa de las «unidades de prescripción» resultantes de aplicar los pesos por edad y sexo.

Los costes totales se calcularon multiplicando la cantidad en miligramos de cada presentación farmacéutica por el precio promedio de cada uno, expresado en cientos de colones. Estos datos se usaron en colones constantes, para lo cual se utilizó el índice de precios al consumo, y después se convirtieron a dólares esta-

dounidenses utilizando el tipo de cambio al 31 de diciembre de 2005.

Para conocer la distribución regional, el consumo de 2005 se desglosó en 7 direcciones regionales y 81 áreas de salud que contaban con información para el período estudiado.

En el análisis de la variabilidad de los AINE seleccionados se utilizaron 3 tipos de instrumentos: medidas cuantitativas, representación gráfica y mapas⁷. La comparación de las tasas obtenidas (en este caso DHD ajustada) y su variabilidad entre áreas de salud se valoró mediante el cálculo de los siguientes estadísticos: a) razón de variación (RV), que es la razón entre el valor más alto y el más bajo de las DHD entre áreas de salud (valor máximo/valor mínimo); b) coeficiente de variación (CV), que es el cociente entre la desviación estándar (DE) y la media, y c) coeficiente de variación ponderado por el tamaño de población (CVw) de las áreas de salud, que es el cociente entre la DE entre las áreas de salud y la media entre ellas, ponderadas por el tamaño de cada una¹⁵. Adicionalmente, se elaboró un análisis de la varianza (ANOVA) para valorar si las tasas de las áreas de una misma región se correlacionaban entre sí y rechazar la hipótesis de igualdad de medias entre regiones.

La variabilidad geográfica se representó con el gráfico de puntos, donde cada punto representa el valor de una tasa en un área de salud. Este gráfico, cuando se usan escalas de números naturales con tasas de intervenciones que oscilan en rangos diferentes, tiene la desventaja de que no permite una clara visualización de la variabilidad, dado que los procedimientos con me-

nores tasas se agrupan en la base de la gráfica, lo que sugiere una menor varianza. Para corregir este problema se recurre a la escala logarítmica⁹.

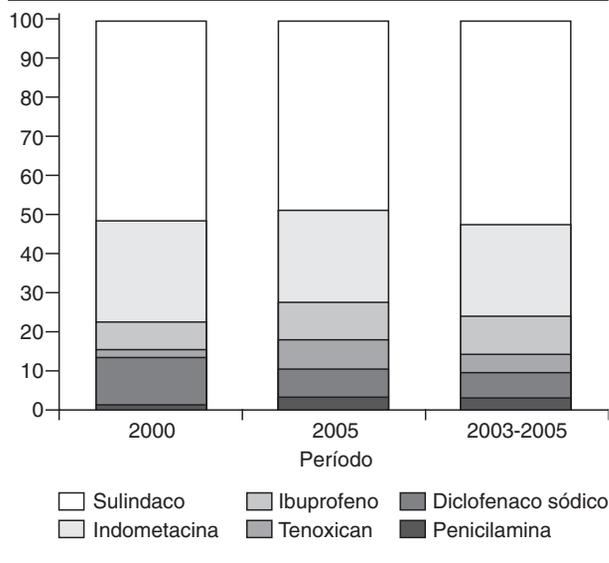
Para la representación geográfica se utilizó el mapa de Costa Rica segregado por áreas de salud, donde se representaron las variaciones en las tasas DHD ajustadas y clasificadas en alta, media alta, media baja y baja. El sistema de georreferenciación utilizado en este mapa fue elaborado por el Proyecto de Investigación en Farmacoeconomía en Centroamérica de la Universidad de Costa Rica, utilizando como base el Proyecto Lambert Costa Rica Norte Datum Ocotepaque.

Para determinar la asociación entre el consumo de AINE y las variables por áreas de salud (horas de visita médica por 1.000 habitantes y porcentaje de población mayor de 65 años), se utilizó el coeficiente de determinación. Los datos se procesaron en el programa Stata versión 8.0.

Resultados

El consumo medio total de AINE en Costa Rica fue de 14,21 DHD en 2000 y de 21,02 en 2005, lo que representa un aumento de un 48%. Los medicamentos de mayor prescripción en todos los años fueron sulindaco e indometacina, con 5,34 y 5,52 DHD de promedio en el período de estudio, respectivamente. El único medicamento que disminuyó su consumo en dicho período fue el diclofenaco sódico, que pasó de 1,37 DHD en 2000 a 0,93 DHD en 2005. Respecto al volumen de gasto, el sulindaco es el de mayor participación, con un 52,5%, seguido por la indometacina, con un 24%. La participación relativa de estos dos medicamentos se mantiene en el período estudiado (fig. 1).

Figura 1. Participación relativa del gasto según los principales antiinflamatorios no esteroides (2000 y 2005, y trienio 2003-2005).



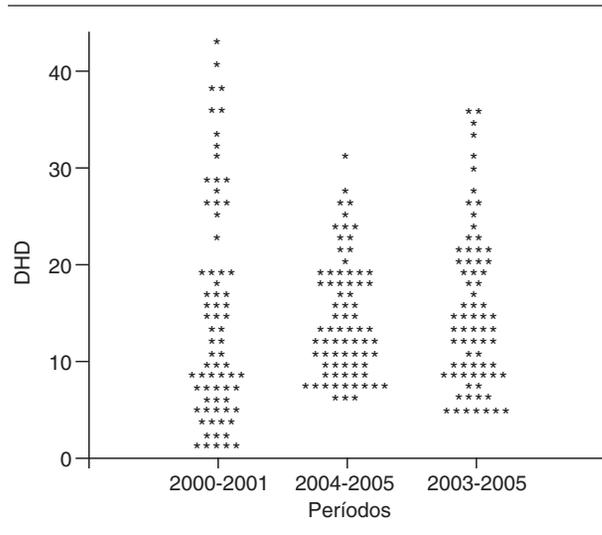
Análisis de variabilidad

En la figura 2, donde cada punto representa un área de salud, se puede visualizar la variabilidad en el consumo de AINE en las áreas de salud para los bienes 2001-2002 y 2004-2005 y para el trienio 2003-2005, considerando los datos para el rango entre los percentiles 5 y 95. Además, se muestra una disminución en la variabilidad del consumo en el período analizado.

Para el período 2003-2005, las DHD de AINE variaron, según las áreas de salud, entre 3,33 y 34,78, con una mediana de 12,64 DHD.

En la tabla 1 se presentan las principales medidas cuantitativas de variabilidad del consumo total de AINE y por medicamento en las áreas de salud para el trienio 2003-2005. La información de esta tabla está ordenada según el valor del CVw. El consumo de AINE,

Figura 2. Dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día (DHD) de antiinflamatorios no esteroides por áreas de salud (bienios 2000-2001, y trienio 2003-2005) (percentiles 5-95).



expresado en DHD, presentó un CVw del 66,38% en el trienio 2003-2005. Respecto a los medicamentos, la penicilamina y el tenoxicán registraron el mayor CVw (un 449,89 y un 315,26%, respectivamente).

El rango extremo en el consumo total de AINE muestra que en las áreas de salud con mayores tasas se prescribieron 709,67 veces más DHD de AINE que en las que presentan menores tasas. Sin embargo, como se ha mencionado en el apartado de métodos, el rango extremo tiene el inconveniente de que es muy sensible a los límites extremos. Por ello, se calculó el rango entre los percentiles 95 y 5 (RV_{95-5}) y se acom-

pañó de la RV entre los percentiles 75 y 25 (RV_{75-25}), que ofrece una idea de la variabilidad en el 50% central de las observaciones. La RV_{95-5} y la RV_{75-25} mostraron valores de 10,45 y 2,44 en el trienio 2003-2005, respectivamente, lo que implica que eliminando los valores extremos, el área de salud con mayor consumo presentó una DHD 10,45 veces mayor que el área de salud con menor consumo. Si se consideran los valores centrales (RV_{75-25}), se tiene el área de salud ubicada en el percentil 75, que presentó una DHD 2,44 veces mayor que el área de salud ubicada en el percentil 25.

En la figura 3 se muestran las DHD de los AINE en las áreas de salud que componen el Sistema Público de Salud de Costa Rica. Se observa que hay valores de consumo muy diferentes en una misma región, aunque parece haber algún patrón geográfico con altas DHD en la gran área metropolitana (centro del país) y en el Pacífico central y norte (parte noreste de Puntarenas y la provincia de Guanacaste) y bajos consumos en la zona sur y la región Huetar atlántica del país. En este sentido, las 4 áreas de salud con mayores DHD están en Puntarenas centro y Guanacaste, y las 5 áreas de salud con menores DHD se encuentran en Limón y la parte sur de Puntarenas.

Un ANOVA permite ratificar las diferencias de consumo entre las 7 regiones de salud en que se organiza el país, con una suma de cuadrados intragrupos de 6.570,13 e intergrupos de 3.005,9 ($p < 0,0001$).

Para medir el efecto de las variables por áreas de salud sobre el consumo de AINE, se calculó el coeficiente de determinación (figs. 4 y 5). Las horas de visita médica por 1.000 habitantes (proxy de la oferta de servicios) explican el 11,52% de la variabilidad en el consumo de AINE medida en DHD, y el porcentaje de

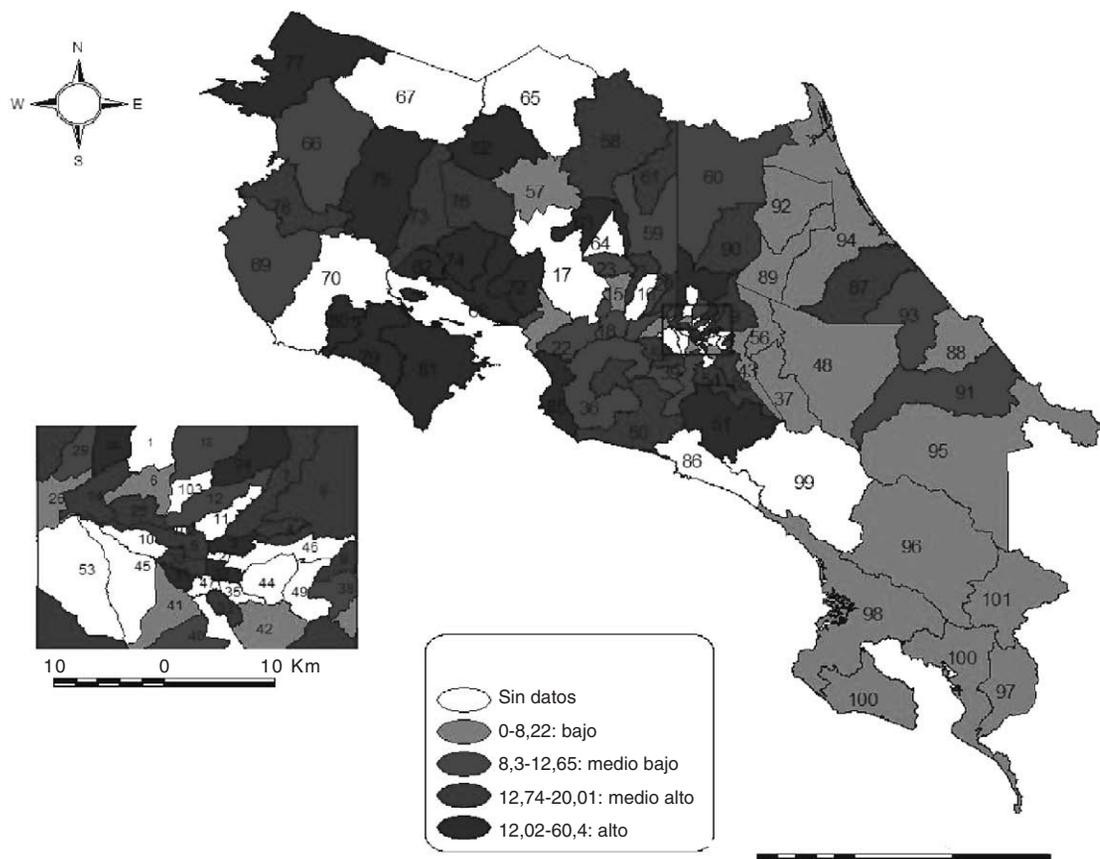
Tabla 1. Medidas cuantitativas de variación, DDD por 1.000 habitantes y día, por área de salud (2003-2005)

Detalle	Ibuprofeno	Indometacina	Diclofenaco	Sulindaco	Tenoxicán	Penicilamina	Total AINE
Tasas							
Mínimo	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09
Percentil 5	0,89	1,11	0,02	0,00	0,00	0,00	3,33
Percentil 25	2,30	2,95	0,22	1,51	0,00	0,00	8,21
Percentil 75	4,84	7,18	0,77	6,58	0,00	0,00	20,02
Percentil 95	8,91	12,97	1,98	13,69	1,02	0,02	34,78
Máximo	17,95	25,09	4,36	19,39	2,36	0,15	60,39
Mediana de DHD cruda	3,14	5,21	0,46	3,65	0,00	0,00	13,04
Mediana de DHD ajustada	3,23	5,24	0,43	3,67	0,00	0,00	12,64
Estadísticos de variación							
Rango interpercentil (P_{95}/P_5)	10,05	11,66	116,83				10,45
Rango intercuartil (P_{75}/P_{25})	2,11	2,44	3,44	4,36			2,44
Coefficiente de variación (%)	77,99	73,19	117,91	89,64	309,28	399,52	69,74
Coefficiente de variación ponderado (%)	52,67	64,28	83,69	95,57	315,26	449,89	66,38

Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Caja Costarricense de Seguro Social.

AINE: antiinflamatorios no esteroides; DDD: dosis diaria definida; DHD: dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día.

Figura 3. Dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día (DHD) de antiinflamatorios no esteroides (AINE) en 103 áreas de salud de la Caja Costarricense de Seguro Social (2003-2005).



1 Barva	27 Alajuela Oeste	53 Santa Ana	79 Nandayure
2 Catedral Noreste	28 Santa Bárbara	54 Corralillo-La Sierra	80 Hojancha
3 Goicoechea 2	29 Alajuela Norte	55 El Guarco	81 Jicaral-Paquera
4 Goicoechea 1	30 Mata Redonda-Hospital	56 Oreamuno-Pacayas	82 Colorado
5 Tibás-Uruca-Merced	31 Hatillo	57 La Fortuna	83 Chacarita
6 Heredia-Cubujuquí	32 Zapote-Catedral	58 Santa Rosa	84 Barranca
7 Moravia	33 Desamparados 1	59 Aguas Zarcas	85 Garabito
8 Marcial Rodríguez	34 Desamparados 2	60 Puerto Viejo	86 Aguirre
9 Coronado	35 San Francisco-San Antonio	61 Pital	87 Siquirres
10 Pavas (Coopesalud)	36 Puriscal-Turubares	62 Guatuso	88 Limón
11 Tibás	37 Paraíso-Cervantes	63 Florencia	89 Pococí
12 Santo Domingo	38 La Unión	64 Ciudad Quesada	90 Horquetas
13 San Rafael	39 Acosta	65 Los Chiles	91 Valle La Estrella
14 Belén-Flores	40 Aserrí	66 Liberia	92 Cariari
15 Naranjo	41 Alajuelita	67 Upala	93 Matina
16 Grecia	42 Desamparados 3	68 Puntarenas	94 Guácimo
17 San Ramón	43 Cartago	69 Santa Cruz	95 Talamanca
18 Atenas	44 Curridabat	70 Nicoya	96 Buenos Aires
19 Palmares	45 Escazú	71 Esparza	97 Corredores
20 Poás	46 Montes de Oca	72 Montes de Oro	98 Osa
21 Valverde Vega	47 San Sebastián-Paso Ancho	73 Cañas	99 Pérez Zeledón
22 Orotina-San Mateo	48 Turrialba	74 Abangares	100 Goffito
23 Alfaro Ruíz	49 San Juan-Sn Diego-Concep	75 Bagaces	101 Coto Brus
24 San Isidro-Sn Pablo	50 Parrita	76 Tilarán	102 León XIII-La Carpio
25 Heredia-Virilla	51 Los Santos	77 La Cruz	103 San Pablo
26 Alajuela Sur	52 Mora	78 Carrillo	

Figura 4. Correlación entre la oferta de médicos y la dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día (DHD) de antiinflamatorios no esteroides (AINE).

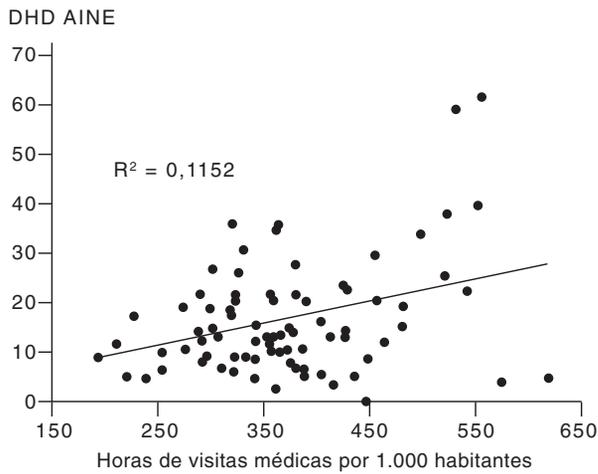
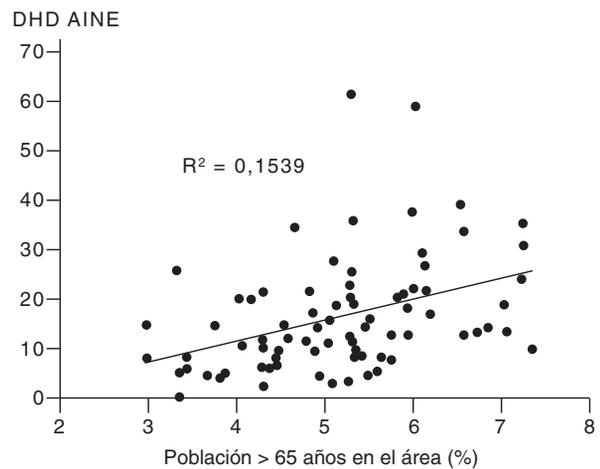


Figura 5. Correlación entre el porcentaje de población mayor de 65 años adscrita al área de salud y la dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día (DHD) de antiinflamatorios no esteroides (AINE).



personas mayores de 65 años adscritas al área de salud explica el 15,39%.

Discusión

Los resultados sugieren la existencia de un patrón geográfico en el consumo de AINE, con alto consumo en el centro del país, el Pacífico central y norte, y bajos consumos en la zona sur y el Atlántico del país, pero con diferencias estadísticamente significativas en la tasa de consumo dentro de una misma región.

El tamaño de la población adscrita al área de salud no influyó significativamente en la variabilidad encontrada, ya que los estadísticos de variación no se modificaron sustancialmente cuando se utilizaron el 90% de los valores centrales y el CVw apenas se modificó.

Entre los medicamentos, la penicilamina y el tenoxicán registraron el mayor CVw (un 449,89 y un 315,26%, respectivamente); sin embargo, los consumos de estos medicamentos son muy bajos y se presentan principalmente en las 14 áreas de salud que ofertan especialidades básicas.

La oferta de personal médico, medida como las horas de visita médica por 1.000 habitantes, parece ser un factor determinante de la variabilidad en el consumo de AINE, resultado concordante con el hecho de que en la mayor parte de las consultas del primer nivel de atención en Costa Rica termina con la prescripción de un fármaco.

El hecho de que alrededor del 15% de la variabilidad en el consumo de AINE entre áreas de salud se explique por el porcentaje de población mayor de 65 años adscrita a cada área de salud no sorprende.

Este grupo de medicamentos se utiliza principalmente como analgésico y antiinflamatorio para dolores sintomáticos, sobre todo en enfermedades reumáticas, propias de grupos de población de edad avanzada.

En este estudio no fue posible explicar el efecto de otras variables dependientes del paciente, como la denominada «carga de la enfermedad» sobre la variabilidad en el consumo de AINE, independientemente de que a partir de la evidencia disponible no se han encontrado asociaciones significativas^{15,16-18}.

Tal como exponen Marión et al¹⁹, además de las diferencias en oferta de servicios, morbilidad y otras variables de la población, la variación en el consumo de AINE entre áreas de salud podría estar determinada por la incertidumbre presente en los lugares donde los médicos desarrollan estilos de práctica diferentes.

Ahora bien, los posibles avances del análisis de la prescripción de medicamentos deben dirigirse, como muy bien lo apuntan algunos autores²⁰, hacia la calidad y la adecuación de la prescripción y no quedarse únicamente en la descripción y los factores determinantes de la variabilidad en el consumo y el coste. Este aspecto es muy relevante, dado que muy posiblemente el incremento del gasto en consumo por AINE se verá acentuado en el momento en que la CCSS financie los AINE selectivos, cuyo coste del tratamiento diario es sensiblemente superior al de los AINE clásicos.

También es necesario avanzar en la medición de efectos adversos (complicaciones sobre el tracto superior gastrointestinal, hemorragia digestiva alta, perforación o úlcera sintomática) en las regiones del país donde se determinó un consumo alto de AINE. Y evaluar el impacto positivo y negativo de introducir nuevas moléculas en la oferta de medicamentos de la CCSS. Desde

2004, la confirmación de los efectos adversos que se asocian con estos nuevos medicamentos y la falta de evidencia de sus ventajas sobre los AINE clásicos han provocado que varios países hayan restringido su utilización, o incluso su retirada del mercado promovida por el propio fabricante. Por ejemplo, Merck retiró en septiembre de 2004 rofecoxib (Vioxx), al descubrirse en un estudio clínico, financiado por la propia empresa, que después de 18 meses de uso se doblaba el riesgo de sufrir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Para avanzar en estos temas es necesario modernizar el sistema de información de farmacia actual de la CCSS, de modo que se logre vincular la información del paciente, del médico y de las características de las áreas de salud con la prescripción de medicamentos, a través del expediente único informatizado.

Entre las limitaciones de este estudio cabe citar la no inclusión de la información del consumo de medicamentos de las unidades que la CCSS contrata al sector privado, las áreas de salud que dependen administrativamente de un hospital y el consumo del sector privado.

Agradecimientos

Este proyecto contó con el apoyo de una beca parcial sin condiciones del PPPI de la Merck Company Foundation, brazo filantrópico de Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, Nueva Jersey, Estados Unidos.

Bibliografía

1. Política Nacional de Salud 2002-2006. San José: Ministerio de Salud de Costa Rica; 2003.
2. Caja Costarricense de Seguro Social. Lista Oficial de Medicamentos. San José: Comité Central de Farmacoterapia; 2004.
3. Peiró S. Variaciones en la práctica médica y utilización inadecuada de tecnologías. En: González B, editor. Difusión de nuevas tecnologías sanitarias y políticas públicas. Barcelona: Masson; 2005. p. 101-33.
4. The Wellmark Report. An analysis of prescription drug use in Iowa and South Dakota (betablockers, heartburn medicines, antihistamines, cholesterol drugs and anti-inflammatory drugs). Des Moines: Wellmark Blue Cross and Blue Shield; 2003. Disponible en: www.wellmark.com/health_improvement/reports/downloads.htm
5. Herbst KW. Geography is destiny: California variations in medical practice as reported by the Dartmouth Atlas. Oakland: California Health Care Foundations; 2004.
6. Wennberg J, Wennberg D. Practice variations and the use of prescription drugs. En: Dartmouth Atlas of Health Care in Michigan. Detroit: Blue Cross, Blue Shield of Michigan and Blue Care Network; 2000. Disponible en: <http://www.bcbsm.com/atlas/pdf/practice.pdf#search='practice variations and the use of prescription drugs'>
7. Peiró S, Meneu R. Variaciones en la práctica médica: implicaciones para la práctica clínica y la política sanitaria. *Gac Sanit.* 1998;11:55-8.
8. Hernández-Díaz S, Rodríguez LAG. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000;24;160:2093-9.
9. Bandolier editors. More on NSAID adverse effects. *Bandolier.* 2000;79:6-8. Disponible en: <http://bandolier.band79/b79-6.html>
10. Centro de Información Toxicológica y de Medicamentos de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Memoria 2004. Santiago de Chile: CITUC; 2004.
11. Seager JM, Hawkey CJ. ABC of the upper gastrointestinal tract: indigestion and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2001;323:1236-9.
12. IMS Health. Intelligence. 2005. Report N.º 360. Disponible en: http://www.imshealth.com/vgn/images/portal/CIT_40000873/3/5/81567513i360_final.pdf
13. WHO. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 5th ed. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2005.
14. Prescribing Support Unit. Average Daily Quantities & Star (01)-PUS. The Health & Social Care Information Centre; 2002. Disponible en: http://www.ic.nhs.uk/psu/pdf/May2003_adq_starpu_report.pdf
15. Bernal, E, Martínez M, Libroero J, Sotoca R, por el grupo VPM-IRYSS. Necesidad u oferta. ¿Qué hay detrás de las variaciones geográficas en la práctica? *Atlas Var Pract Med Sist Nac Salud.* 2005;1:5-10.
16. Dartmouth Medical School. Center for the Evaluative Clinical Sciences. The Dartmouth Atlas of Health Care; 1998. Disponible en: <http://www.dartmouthatlas.org/atlases/98Atlas.pdf>
17. Fisher ES, Wennberg DE, Stukel TA, Gottlieb DJ, Lucas FL, Pinder EL. The implications of regional variations in medicare spending (I): the content, quality and accesibility of care. *Ann Intern Med.* 2003;138:273-87.
18. Fisher ES, Wennberg DE, Stukel TA, Gottlieb DJ, Lucas FL, Pinder EL. The implications of regional variations in medicare spending (II): health outcomes and satisfaction with care. *Ann Intern Med.* 2003;138:288-98.
19. Marión J, Peiró S, Márquez-Calderón S, Meneu de Guillerna R. Variaciones en la práctica médica: importancia, causas, implicaciones. *Med Clin (Barc).* 1998;110:382-90.
20. Meneu R, Peiró S. Variabilidad en la prescripción y consumo de medicamentos. Utilidad de su análisis para la definición de políticas. En: Meneu R, Peiró S, editores. Elementos para la gestión de la prescripción y la prestación farmacéutica. Barcelona: Masson; 2004. p. 107-45.