



Scientific article



Impact of safety alerts on the pattern of drug use and prescribing in Hospitals, 2018 - 2023

José Luis Sánchez Paredes ^a

^a Universidad Nacional Federico Villareal, Perú

ITEM INFORMATION

Item history:

Received on May 16, 2024
Accepted on June 29, 2024

Keywords:

Drug safety warnings
Use of medications
Prescription warnings

ABSTRACT

Objective: To determine the impact of safety alerts on the pattern of use and prescription of medications in hospitals in Lima, period 2018-2023. Method: A quantitative approach was used, with an observational type, comparative descriptive level, cross-sectional and retrospective design. Four Digemid Alerts that restricted the use of Ibuprofen, Naproxen, and nonsteroidal anti-inflammatory analgesics were analyzed. Their impact on the second variable "pattern of use and prescription of medications" was evaluated through the consumption rates recorded during the study period for Ibuprofen, Naproxen, and Paracetamol, the latter considered as a possible replacement medication. Results: The results indicate that alerts have led to a significant reduction in the consumption indicator (Defined Daily Dose per 1000 patient-days) of Ibuprofen in one hospital, where the DID decreased from 7.3 to 4.0 after the first alert ($p < 0.05$). In contrast, another hospital showed a significant increase in Ibuprofen consumption from 9.6 to 22.6 DID. In addition, a replacement shift in the prescribing pattern between Ibuprofen and Paracetamol was observed in one hospital ($p < 0.05$) after the issuance of an alert. Conclusions: The alerts influence the pattern of use and prescription of non-steroidal analgesics. However, its effectiveness varies depending on the hospital context. Improved communication strategies and ongoing training are needed to optimize the implementation of safety alerts and improve patient safety.

© 2024 Professionals On Line sac. Perú World Health Journal

All rights reserved

Impacto de las alertas de seguridad sobre el patrón de uso y prescripción de medicamentos en Hospitales, 2018 – 2023

RESUMEN

Objetivo: Determinar el impacto de las alertas de seguridad sobre el patrón de uso y prescripción de los medicamentos en hospitales de Lima, periodo 2018 – 2023. Método: Se utilizó un enfoque cuantitativo, con un tipo observacional, descriptivo comparativo, diseño transversal y retrospectivo. Se analizaron cuatro Alertas Digemid que restringieron el uso de Ibuprofeno, Naproxeno y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Se evaluó su impacto en la segunda variable "patrón de uso y prescripción de medicamentos", a través de las tasas de consumo registradas durante el periodo de estudio para Ibuprofeno, Naproxeno, y Paracetamol, este último considerado como posible medicamento de reemplazo. Resultados: Los resultados indican que las alertas han llevado a una reducción significativa en el indicador de consumo (Dosis Diaria Definida por 1000 pacientes-día) del Ibuprofeno, en un hospital, donde la DHD disminuyó de 7,3 a 4,0 después de la primera alerta ($p < 0,05$). En contraste, otro hospital mostró un aumento significativo en el consumo de Ibuprofeno que pasó de 9,6 a 22,6 DHD. Además, se observó una variación de reemplazo en el patrón de prescripción entre Ibuprofeno y Paracetamol en un hospital ($p < 0,05$), tras la emisión de una alerta. Conclusiones: Las alertas influyen en el patrón de uso y prescripción de los analgésicos no esteroideos. Sin embargo, su efectividad varía según el contexto hospitalario. Es necesario mejorar las estrategias comunicativas y la capacitación continua para optimizar la implementación de alertas de seguridad y mejorar la seguridad del paciente.

Palabras clave:

Advertencias de seguridad de los medicamentos
Utilización de medicamentos
Advertencias en la prescripción

© 2024 Professionals On Line sac. Perú World Health Journal

All rights reserved



<https://doi.org/10.47422/whj.v5i1.47>



INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia se encarga de examinar el uso y los efectos de los medicamentos, con el objetivo de garantizar que la relación entre beneficio y riesgo permanezca positiva durante todo el ciclo de vida de los medicamentos. Este procedimiento comprende desde el instante en que un fármaco obtiene autorización para su venta hasta su definitiva eliminación del mercado. En este lapso, se producen señales y alertas acerca de posibles reacciones adversas, se realizan estudios para determinar vínculos causales y se adoptan las acciones requeridas para informar a los expertos en salud y a los pacientes acerca de los riesgos, con la finalidad de evitar o reducir los daños (Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud [OPS/OMS], 2020).

La farmacovigilancia se define como la disciplina y las acciones de salud pública destinadas a identificar, valorar, entender y evitar los peligros vinculados al consumo de medicamentos, favoreciendo de esta manera el uso lógico de estos tras su venta (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas [DIGEMID], 2023).

No se conoce totalmente el perfil de seguridad de los medicamentos durante su venta. El grupo que emplea estos fármacos en la práctica clínica cotidiana se diferencia notablemente del grupo restringido que participa en los ensayos clínicos previos a su aprobación y venta (Maza, 2019).

En Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) desempeña el papel de la autoridad reguladora responsable de asegurar la seguridad y efectividad de los medicamentos novedosos, basándose en ensayos clínicos y pruebas extra realizadas en un grupo de menos de 1,000 pacientes, con un seguimiento que usualmente no excede los seis meses. Esta circunstancia complica la detección de riesgos vinculados a sucesos adversos graves y aquellos que pueden presentarse después de un uso extendido. Estos sucesos adversos son más susceptibles a ser identificados cuando grandes grupos de personas los consumen durante largos periodos de tiempo (Downing et al., 2017).

Los prescriptores realizan la farmacoterapia con el objetivo de obtener ventajas terapéuticas apropiadas fundamentadas en su entendimiento de la eficacia y seguridad de los fármacos. Una fuente fundamental de estos datos es de las Autoridades Nacionales Reguladoras, tal como sucede con la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) en Perú. Esta organización notifica a prescriptores, expertos en salud y consumidores acerca de nuevos peligros detectados a través de alertas como Alertas de Seguridad y Modificaciones oficiales, las cuales se transmiten a través de sus sitios web, cartas a profesionales, comunicados de prensa y boletines informativos; además, se incorporan datos de seguridad en las fichas técnicas de los fármacos (Bhasale et al., 2021).

A escala global, cada nación ha establecido un sistema nacional de farmacovigilancia mediante su Autoridad Nacional de Medicamentos. Entre sus responsabilidades, estas autoridades ofrecen datos constantes acerca de la seguridad de los medicamentos y emiten alertas de seguridad para que los expertos en salud tomen las acciones correctas, asegurando un uso seguro de los medicamentos en el mercado. Esta información se produce después de analizar la relación entre el

beneficio y el riesgo y establecer la necesidad de cambiar las condiciones de autorización (Marinho, 2020).

En el sector de la salud pública, resulta esencial implementar sistemas eficaces de control de la seguridad en la utilización de medicamentos en la práctica clínica, con la finalidad de resguardar a la población de los efectos secundarios. Esto implica la puesta en marcha de un sistema nacional de farmacovigilancia adecuadamente organizado y una comunicación transparente acerca de los peligros de los medicamentos destinada a los expertos en salud. En un análisis sistemático de varias investigaciones, se determinó que el 17% de 72 estudios señalaron que las alertas de seguridad no son eficaces, mientras que el 36% reportaron una eficacia limitada (Smith, 2020).

La entidad encargada de emitir alertas de seguridad sobre los medicamentos en Perú es la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), según la normativa vigente. El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnología del Perú propone alertas de seguridad para productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, según el Ministerio de Salud (2016). Ha sido cuestionada la efectividad de estas alertas en la práctica clínica local.

Otra área que merece atención es la capacitación continua de los profesionales de la salud en farmacovigilancia. La subestimación de las alertas de seguridad puede ser causada por la falta de formación adecuada. Los médicos que reciben formación específica sobre farmacovigilancia son más propensos a adherirse a las alertas de seguridad y reportar eventos adversos, según un estudio de López et al. (2022). Mejorar la educación sobre farmacovigilancia podría incrementar la eficacia de las alertas y disminuir los riesgos asociados con el uso de medicamentos.

Se planteó como problema general: ¿Cuál es el impacto de las alertas de seguridad sobre el patrón de uso y prescripción de los medicamentos en tres Hospitales de Lima, periodo 2018 – 2023?; en ese contexto los problemas específicos: A. ¿Cuáles son las alertas de seguridad de los medicamentos emitidos por la Autoridad Nacional del Medicamento, periodo 2018 – 2023?; B. ¿Cómo es el patrón de uso de los medicamentos de tres Hospitales de Lima, periodo 2018 – 2023?; C. ¿Cómo es el perfil de prescripciones de los medicamentos de tres Hospitales de Lima, periodo 2018 – 2023?

Así mismo como objetivo general, Determinar el impacto de las alertas de seguridad sobre el patrón de uso y prescripción de los medicamentos en tres Hospitales de Lima, periodo 2018 – 2023; En ese contexto los objetivos específicos: A. Identificar las alertas de seguridad de los medicamentos emitidos por la Autoridad Nacional del Medicamento, periodo 2018 – 2023; B. Establecer el patrón de uso de los medicamentos de tres Hospitales de Lima, periodo 2018 – 2023; C. Determinar el perfil de prescripciones de los medicamentos de tres Hospitales de Lima, periodo 2018 – 2023

Así mismo como Hipótesis General, Existe un impacto significativo de las alertas de seguridad sobre el patrón de uso y prescripción de los medicamentos en estudio de los tres Hospitales de Lima, periodo 2018 – 2023; En ese contexto las hipótesis específicas: A. Existe disminución en el patrón de uso de Ibuprofeno por el impacto de las alertas de seguridad emitidas por la Autoridad Nacional del Medicamento en el periodo 2018 – 2023; B. Existe variación de

reemplazo del perfil de prescripciones de Ibuprofeno por el impacto de las alertas de seguridad emitidas por la Autoridad Nacional del Medicamento en el periodo 2018 – 2023.

Se detallaron los siguientes antecedentes: Morrow et al. (2022), llevaron a cabo un estudio multicéntrico con el propósito de evaluar la relación entre los avisos regulatorios de seguridad de medicamentos y las modificaciones en su utilización. Los resultados mostraron que, entre los avisos que no incluían asesoramiento relacionado con la dosis (n = 20), el cambio promedio en el uso del medicamento fue de -5,83 % (IC del 95 %: -10,93 a -0,73; p = 0,03). Por otro lado, los avisos que contenían recomendaciones relacionadas con la dosis (n = 4) no mostraron una asociación estadísticamente significativa en el uso del medicamento (-1,93 %; IC del 95 %: -17,10 a 13,23; p = 0,80). En conclusión, el impacto de las alertas de seguridad en el uso de medicamentos varía según el tipo de alerta, la ubicación geográfica y el diseño del sistema.

Kemp-Casey et al. (2022), desarrollaron un estudio multicéntrico con el objetivo de determinar el impacto de los avisos de seguridad relacionados con el uso de Pioglitazona y su posible vinculación con el cáncer de vejiga, sugiriendo una reevaluación en la prescripción. Los hallazgos revelaron que el uso de Pioglitazona disminuyó un 17 % en Australia y un 24 % en el Reino Unido tras las advertencias de seguridad. En conclusión, los resultados confirman que las diferencias observadas en los avisos de seguridad entre Australia y el Reino Unido resultaron en disminuciones significativas en la utilización de Pioglitazona a nivel poblacional sin diferencias relevantes por subgrupos.

García-Sempere et al. (2022), realizó un estudio en España cuyo objetivo fue evaluar el impacto de diversas intervenciones destinadas a mejorar la idoneidad de la prescripción fuera de etiqueta. Los resultados indicaron que la prescripción de fármacos para dolor no oncológico en la región valenciana disminuyó desde aproximadamente 1800 recetas por semana hasta cerca de 1400. En conclusión, aunque se observó una disminución general en la prescripción del fármaco para dolor no oncológico, las intervenciones mostraron un efecto modesto y temporal sobre las prescripciones fuera de etiqueta.

Daniels et al. (2021), realizaron un estudio en Australia con el objetivo de determinar los impactos sobre el uso de medicamentos. Los resultados mostraron que desde mayo de 2019 hubo una pequeña disminución inmediata (-7,830 [IC del 95 %: -8,818 a -6,842]) en las dispensaciones mensuales de medicamentos con concentración estándar; esta cifra se recuperó superando los niveles previos a la intervención hacia diciembre del año 2020. En conclusión, las restricciones más estrictas sobre prescripciones tuvieron un impacto inmediato y sostenido sobre el uso generalizado de medicamentos en Australia.

Althunian et al. (2021) llevaron a cabo un estudio en Arabia Saudita cuyo objetivo fue evaluar el impacto que tuvo la restricción impuesta por la Autoridad Saudita de Alimentos y Medicamentos sobre el uso generalizado de pregabalina dentro de su población. Los hallazgos indicaron que antes del establecimiento de restricciones se observaba un aumento continuo del uso trimestralmente (DDD/TID: 0,16; IC del 95 %: 0,04 a 0,28). En conclusión, se consideró que la restricción

impuesta por la Autoridad Saudita redujo significativamente el uso generalizado de pregabalina.

Bhasale et al. (2021), llevaron a cabo un estudio multicéntrico cuyo objetivo fue identificar los factores que influyen en cómo médicos generales y especialistas utilizan las advertencias regulatorias en Estados Unidos y Australia. Los resultados indicaron que factores como incertidumbre, confianza y autoridad clínica influyeron significativamente sobre cómo se utilizan estas advertencias regulatorias; En conclusión, se determinó que las advertencias relacionadas con la seguridad farmacológica no son recibidas ni utilizadas óptimamente

Paroli et al. (2024), realizaron un trabajo sobre los inhibidores de la cinasa Janus (JAKi) como tofacitinib (TOFA), baricitinib (BARI), upadacitinib (UPA) y filgotinib (FILGO) son efectivos en el tratamiento de la artritis reumatoide. Resultados: Se prescribió un JAKi a 864 pacientes: 343 en el Grupo 1, 233 en el Grupo 2 y 288 en el Grupo 3. Se obtuvo una reducción del 32% en las prescripciones entre el Grupo 1 y el Grupo 2, y del 16. % entre el Grupo 1 y el Grupo 3. Sin embargo, hubo un aumento del 19% en las prescripciones entre el Grupo 2 y el Grupo 3. BARI fue el más prescrito en todos los grupos, aunque TOFA mostró una disminución significativa en su uso. Conclusiones: Las advertencias sobre TOFA llevaron a una reducción general en las prescripciones de JAKi. No obstante, los médicos comenzaron a preferir JAKi más selectivos como UPA y FILGO, aumentando su uso con los gastos de los otros tratamientos de JAKi.

Mendocilla-Risco et al. (2017), llevaron a cabo una investigación dentro del contexto peruano cuyo objetivo principal fue caracterizar notificaciones relacionadas con reacciones adversas, así como alertas DIGEMID asociadas específicamente a problemas vinculados con seguridad dentro del ámbito medicinal tradicional utilizado principalmente mediante plantas medicinales. Los resultados obtenidos indicaron que durante el periodo comprendido entre 1997 y 2016, la Autoridad Nacional Del Medicamento recibió veintiocho notificaciones catalogadas según gravedad siendo cuatro (14%) consideradas serias mientras veintidós (78%) resultaban no serias. A su vez, la ANM emitió 798 alertas DIGEMID donde once (1%) correspondían específicamente plantas medicinales; de estas alertas, el setenta y tres por ciento estaban relacionadas directamente con seguridad mientras nueve% correspondía calidad productos falsificados o venta ilegal representando dieciocho%. En conclusión, durante el periodo de estudio 1997-2016 encontraron notificaciones la cantidad de 28 RAM y emitieron 11 alertas DIGEMID relacionados al uso de plantas medicinales y productos en medicina tradicional alternativa y complementaria;

Para el marco conceptual se consideró: Las alertas de seguridad sobre medicamentos son comunicaciones de agencias reguladoras como la FDA o la EMA para informar sobre riesgos o problemas de seguridad relacionados con el uso de medicamentos (AEMPS, 2018).

En el Perú, las alertas son emitidas por la DIGEMID, conocidas como "ALERTA DIGEMID". Es responsabilidad del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecno vigilancia proponer alertas relacionadas con productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios según la Norma Técnica de Salud NTS N° 123-MINSA/DIGEMID-V.01 (MINSA, 2016).

La emisión de ALERTA DIGEMID ha sido un avance significativo desde su implementación en 1997 para informar a todos los actores involucrados en la cadena del medicamento sobre acciones regulatorias pertinentes a la seguridad de los medicamentos en Perú. La comunicación sobre riesgos es fundamental en farmacovigilancia, dirigida a profesionales de la salud y a veces a pacientes (MINSA, 2001).

Se relaciona la DDD con pacientes y el tiempo para obtener el indicador de consumo llamado DHD. La DHD se puede aplicar a pacientes ambulatorios para evaluar el uso de medicamentos. La cifra de 10 DDD/1000 pacientes-día define un hipnótico. Se consumen 10 DDD del hipnótico en un día cualquiera del año estudiado por 1000 pacientes ambulatorios. Según el Centro Colaborador de la OMS para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos, en un año de estudio, el 1% de los pacientes ambulatorios recibe un hipnótico diariamente, siendo más útil para medicamentos de uso crónico (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2024).

La fórmula empleada para el cálculo del DHD es:

$$\text{DHD} = \frac{*n^{\circ} \text{DDD} \times 1000}{P \times \text{días}}$$

*n° DDD = consumo x concentración / DDD

Consumo: Cantidad de unidades de tabletas dispensadas en 30 días

Concentración: cantidad de principio activo por unidad de tableta

DDD: dosis diaria definida establecida por el índice de ATC/DDD 2024

P: Pacientes atendidos en un periodo de tiempo (30 días)

d: tiempo considerado en el indicador o tasa de consumo (30 días)

1000: 1000 pacientes

$$\text{DHD} = \frac{\text{consumo mensual} \times \text{concentración de p.a.} \times 1000}{\text{DDD} \times \text{pacientes atendidos en un mes} \times 30 \text{ días}}$$

Las alertas de seguridad mejoran la prescripción al dar información relevante a los médicos. Las alertas pueden generar cambios significativos en el patrón de prescripción, reduciendo la utilización de medicamentos de alto riesgo y promoviendo alternativas más seguras, según estudios. Las alertas pueden fomentar la adopción de prácticas de prescripción basadas en la evidencia, contribuyendo a una atención médica más segura y eficaz (Amado, 2018).

García-Sempere et al. (2022) evaluaron intervenciones para mejorar la idoneidad de la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos. Las advertencias pueden producir cambios iniciales en el uso de fármacos, pero sus efectos suelen ser temporales sin otras estrategias de mejora continua.

El estudio actual se basa en el enfoque positivista en la investigación, utilizando datos cuantitativos para medir cambios en el uso y prescripción de medicamentos después de alertas de seguridad. Los investigadores pueden formular hipótesis y probarlas mediante

métodos estadísticos, ya que este paradigma sostiene que la realidad puede ser observada y medida objetivamente. El enfoque adoptado por la investigación en salud es capaz de generar evidencia empírica para informar prácticas clínicas y políticas de salud (Polit & Beck, 2017).

En línea con las alertas de seguridad, los prescriptores deben equilibrar el uso efectivo de medicamentos considerando los riesgos asociados. En las alertas de seguridad se indica que los prescriptores enfrentan el desafío de equilibrar el uso efectivo de medicamentos con los riesgos asociados. Los médicos deben evaluar la efectividad, seguridad y posibles efectos adversos de los tratamientos en sus pacientes (Beauchamp & Childress, 2019).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron métodos cualitativos. El nivel de investigación se basa en un diseño no experimental, aplicada, observacional y descriptivo comparativo prospectivo, longitudinal, analítico. Las variables utilizadas en el estudio son las siguientes:

- a) Alertas de seguridad de medicamentos.
- b) Patrón de uso y prescripción de medicamentos.

En el presente estudio la variable Alertas de seguridad de medicamentos tiene como población de estudio a un número de 60 "ALERTA DIGEMID" emitidas por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID desde los años 2018-2023 (DIGEMID, 2024).

La segunda variable "Patrón de uso y prescripción de medicamentos", tiene dos poblaciones. Una población es la base de datos con el número total de consumo o dispensaciones mensuales de unidades de medicamentos Ibuprofeno 400mg tabletas, Naproxeno 500mg tabletas y Paracetamol 500 mg tabletas, estas realizadas en el periodo del 2018-2023 en los hospitales Hospital Huaycán, Hospital San José, Hospital Víctor Larco Herrera. La segunda población es la base de datos con el número total de pacientes atendidos en consultorios externos en el periodo del 2018-2023 en cada uno de los hospitales Hospital Huaycán, Hospital San José, Hospital Víctor Larco Herrera.

Para el presente estudio se consideraron la muestra fueron los cuatro Alertas Digemid que involucra a los Analgésicos Antiinflamatorios Ibuprofeno 400mg tabletas, Naproxeno 500mg tabletas y Paracetamol 500mg tabletas como la muestra de estudio para la variable Alertas de seguridad de medicamentos.

En el de la segunda variable Patrón de uso y prescripción de medicamentos; el presente estudio trabajó con toda la población del estudio, siendo este que cumplen los criterios de selección. Por lo tanto, no fue necesario realizar un muestreo.

Para llevar a cabo esta investigación, se optó por un muestreo no probabilístico, específicamente el muestreo por conveniencia para la elección de los Hospitales.

Se siguieron los siguientes pasos durante la ejecución del proyecto:

- 1) Solicitar permisos a las autoridades viales de la localidad.
- 2) Las autoridades recibieron una presentación informativa, en la que se explicó el propósito de la investigación.
- 3) Método/equipo.:

El desarrollo operativo de la investigación se enfocó en los siguientes pasos:

- Actualizar la revisión bibliográfica relevante al tema de investigación para comprender el proceso.
- Observar detalladamente las causas y efectos del problema e identificar las diversas manifestaciones asociadas al mismo.
- Diseñar y desarrollar herramientas de recolección de datos como cuestionarios y formularios de observación (encuestas, entrevistas y diagramas de flujo) para recolectar información relevante.
- Evaluar la efectividad de las herramientas de recolección probándolas para asegurar que capturan adecuadamente los datos e información requeridos.
- utilizar herramientas diseñadas para recopilar datos durante el proceso de investigación.
- Procesar la información recopilada, incluyendo el uso de Excel, SPSS y otros programas de procesamiento, almacenamiento y sistematización, que contribuyan a la integración de la información en el proceso de investigación.

Instrumentos

Instrumento 1.

En el presente trabajo se elaboró una “Ficha de registro de alertas de seguridad” que fue validado por tres juicios de expertos lo que permite su uso con la calidad y efectividad del proceso de obtención de datos. El Instrumento 1 fue elaborado para los registros de las alertas de seguridad de los medicamentos emitidos por la DIGEMID y que forman parte del presente estudio, en el que encontramos los siguientes datos: nombre de la institución que emite la alerta, medicamento involucrado, número consecutivo de la alerta, fecha de la alerta, descripción de la alerta, y a quien va dirigido.

Instrumento 2

En el presente trabajo de investigación fue necesario elaborar un segundo instrumento “Ficha de registro de dato Hospitalario” que fue validado por tres juicios de expertos lo que permite la aplicabilidad del recojo de datos. El Instrumento 2 fue elaborado para registrar los datos que permiten obtener el patrón de uso y prescripción de los medicamentos de estudio que pertenece a la segunda variable que forma parte del estudio y contiene los siguientes datos: Hospital que corresponden los datos, nombre del medicamento, código ATC del medicamento, Dosis Diaria Definida, concentración del medicamento expresado en gramos, número de unidades de tabletas dispensadas en el periodo de un mes, fecha de dispensación en mes y año, Como la población de estudio es número total de pacientes atendidos por mes y la fecha de atención en mes y año.

El análisis de la información fue realizado en un primer momento un análisis descriptivo del consumo de los medicamentos mediante el indicador de consumo DDD/1000 pacientes-día (DHD); se calcularon el consumo total de cada uno de los tres medicamentos del periodo 2018 – 2023. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 29 y se generaron tablas, gráficos y pruebas estadísticas. Se calcularon estadísticas descriptivas como la media, mediana y desviación estándar para cada Hospital y medicamento. Además, se representó la evolución del consumo mediante gráficos de

secuencia simples y mediante suavizado de media móvil centrada de orden 3.

Con respecto al contraste de hipótesis, se utilizaron técnicas paramétricas como la comparación de medias para muestras independientes y relacionadas. Asimismo, dado el tamaño reducido de las muestras ($n=6$) para determinar el impacto de la variable alertas sobre la evolución del patrón de uso y prescripción durante el periodo de estudio, también se aplicaron pruebas no paramétricas, como la U de Mann-Whitney, todo a un nivel de significancia del 5% y se complementó el análisis de los datos con la prueba de T Student para las comparaciones de las diferencias de DHD determinadas antes y después de las intervenciones.

La interpretación de los resultados se realizó en función de los objetivos específicos de la investigación y se presentará mediante tablas, gráficos y estadísticas descriptivas e inferenciales.

En cuanto a las consideraciones éticas, en este trabajo de investigación se utilizaron datos, hallazgos e información auténticos obtenidos de fuentes primarias y secundarias ya que creemos que los resultados son confiables.

Dado que la significancia estadística del p-valor es 0.000, que es menor que el nivel de significancia $\alpha=0.05$, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna $H1$. Esto significa que hay evidencia estadísticamente significativa para concluir que el tratamiento de aguas meteóricas con coagulantes orgánicos mejora significativamente la calidad del agua para consumo humano en la provincia de Huamanga en 2023.

RESULTADOS

Hipótesis General

Ho: No existe un impacto significativo de las alertas de seguridad sobre el patrón de uso y prescripción de los medicamentos en estudio de los tres hospitales de Lima, periodo 2018 – 2023

Ha: Existe un impacto significativo de las alertas de seguridad sobre el patrón de uso y prescripción de los medicamentos en estudio de los tres hospitales de Lima, periodo 2018 – 2023.

Análisis: Dado que la medición de los consumos debe ser tratados de manera independiente por medicamento y por hospital, el contraste de la hipótesis general se desarrolló a través de las hipótesis específicas.

Hipótesis Especifica 1

Ho1: No existe disminución en el patrón de uso de Ibuprofeno por el impacto de las alertas de seguridad emitidas por la Autoridad Nacional del Medicamento en el periodo 2018 – 2023.

Ha1: Existe disminución en el patrón de uso de Ibuprofeno por el impacto de las alertas de seguridad emitidas por la Autoridad Nacional del Medicamento en el periodo 2018 – 2023.

Para el análisis se considera el proceso:

- Establecer el nivel de confianza: 95%, nivel de confianza de 0,05
- La prueba estadística seleccionada: U Mann-Whitney

- Resultados estadísticos: Se rechaza la Ho1 y se acepta Ha1: Existe disminución significativa del patrón de uso de Ibuprofeno en el HVLH en la cuarta Alerta DIGEMID; y en el HSJ en la cuarta Alerta DIGEMID con (p<0,05).

Tabla 1

Disminución en el patrón de uso de Ibuprofeno por el impacto de las alertas de seguridad

Hospitales en Lima		HLH	HH	HSJ	
Alerta DIGEMID Patrón de Uso seis meses antes y post Alerta		DHD Ibuprofeno	DHD Ibuprofeno	DHD Ibuprofeno	
Alerta 1 (07/05/2019)	Diferencia de medias		13,0	3,2	-3,3
	T Student	p valor	0,000	0,386	0,001
	Variación porcentual		136%	40%	-46%
	Diferencia de medianas		14,2	1,3	-3,3
	U Mann-Whitney	p valor	0,002	0,485	0,002
Alerta 2 y 3 (22/06/2021 y 23/08/2021)	Diferencia de medias		---	6,0	-2,1
	T Student	p valor	---	0,256	0,039
	Variación porcentual		---	94%	-19%
	Diferencia de medianas		---	1,6	-2,2
	U Mann-Whitney	p valor	---	0,394	0,041
Alerta 4 (21/09/2023)	Diferencia de medias		-6,2	0,5	-6,8
	T Student	p valor	0,004	0,082	0,001
	Variación porcentual		-46%	5%	-93%
	Diferencia de medianas		-4,3	0,3	-8,0
	U Mann-Whitney	p valor	0,024	0,905	0,024

En la Tabla 1 se observa en el Hospital VLH un incremento significativo con $p < 0,05$ del indicador de consumo DHD de Ibuprofeno, en la primera alerta. Por el contrario, en la cuarta alerta se observa una disminución significativa del DHD de Ibuprofeno. En el Hospital HH se observa variación en el patrón de uso no significativo en las cuatro alertas. Finalmente, en el Hospital SJ, ante la primera alerta se observa una disminución significativa del DHD ($p < 0,05$). Con respecto a la segunda, tercera y cuarta Alerta los resultados obtenidos coinciden en indicar que existieron cambios significativos en la disminución del DHD ($p \text{ valor} < 0,05$) para Ibuprofeno.

Hipótesis Especifica 2

Ho2: No existe variación de reemplazo del perfil de prescripciones de Ibuprofeno por el impacto de las alertas de seguridad emitidas por la Autoridad Nacional del Medicamento en el periodo 2018 – 2023.

Ha2: Existe variación de reemplazo del perfil de prescripciones de Ibuprofeno por el impacto de las alertas de seguridad emitidas por la Autoridad Nacional del Medicamento en el periodo 2018 – 2023.

Para el análisis se considera el proceso:

- Establecer el nivel de confianza: 95%, nivel de confianza de 0,05
- La prueba estadística seleccionada: U Mann-Whitney, Prueba T
- Resultados estadísticos: Se rechaza la Ho2 y se acepta Ha2: Existe variación de reemplazo entre Ibuprofeno y Paracetamol en el HH en la primera alerta; en el HSJ en la cuarta alerta aumentan la preferencia de prescripciones con mayor valor para el Paracetamol.

Tabla 2

Variación de reemplazo en el perfil de prescripción de Ibuprofeno por el impacto de las alertas de seguridad

Hospital	N° Alerta	Medicamentos	Diferencia promedio de DHD			Prueba T p valor	U de Mann-Whitney p valor
			Antes	Después	Diferencia		
HLH	Primera Alerta	Ibuprofeno-Naproxeno	-24,9	-74,4	49,5	0,008	0,004
		Ibuprofeno-Paracetamol	3,7	9,5	-5,8	0,000	0,004
	Cuarta Alerta	Ibuprofeno-Naproxeno	-25,4	-18,1	-7,3	0,110	0,167
		Ibuprofeno-Paracetamol	-1,3	-1,0	-0,3	0,858	0,381
HH	Primera Alerta	Ibuprofeno-Naproxeno	-20,6	-52,9	32,3	0,002	0,010
		Ibuprofeno-Paracetamol	2,3	-3,7	6,0	0,000	0,010
	Segunda y Tercera Alerta	Ibuprofeno-Naproxeno	-32,7	-65,3	32,6	0,142	0,065
		Ibuprofeno-Paracetamol	-15,0	-13,3	-1,8	0,744	0,699
	Cuarta Alerta	Ibuprofeno-Naproxeno	-62,9	-62,4	-0,5	0,946	1,000
		Ibuprofeno-Paracetamol	-8,1	-4,2	-3,9	0,168	0,167

HSJ	Primera Alerta	Ibuprofeno-Naproxeno	-34,7	-31,5	-3,2	0,714	0,589
		Ibuprofeno-Paracetamol	-0,6	-3,4	2,8	0,081	0,093
	Segunda y Tercera Alerta	Ibuprofeno-Naproxeno	-42,8	-45,5	2,7	0,484	0,485
		Ibuprofeno-Paracetamol	-18,1	-8,3	-9,8	0,031	0,026
	Cuarta Alerta	Ibuprofeno-Naproxeno	-22,8	-45,8	23,1	0,104	0,095
		Ibuprofeno-Paracetamol	-3,4	-10,9	7,5	0,002	0,024

En la Tabla 2 se observa en el HH variación de reemplazo significativo en el perfil de prescripción de Ibuprofeno disminuye y el perfil de Paracetamol aumenta posterior a la primera alerta con $p < 0,05$ en la prueba de U Mann Whitney y Prueba T. En el HSJ en la cuarta alerta las tendencias de consumo entre Ibuprofeno y Paracetamol aumentan; sin embargo, se alejan revelando una variación de reemplazo en la prescripción entre ambos medicamentos con un mayor aumento del Paracetamol ($p < 0,05$). En el HVLH no se presentaron variación de reemplazo para las prescripciones de Ibuprofeno en las cuatro alertas.

DISCUSIÓN

Podemos decir que, las alertas emitidas por DIGEMID subrayan la necesidad urgente de vigilancia continua en el uso de AINEs y refuerzan la importancia del monitoreo proactivo para reducir las complicaciones asociadas con su uso inadecuado. La identificación temprana de riesgos y una comunicación efectiva entre profesionales de salud y pacientes son esenciales para mejorar la seguridad del tratamiento, garantizando así un enfoque más seguro en la atención médica. Las estrategias regulatorias deben considerar el contexto específico y las necesidades de los profesionales para maximizar su impacto positivo en la seguridad del paciente.

En particular, el hospital HLH mostró un aumento significativo en el DHD (Dosis Diaria Definida/1000 pacientes-día) del Ibuprofeno tras la Primera Alerta, lo que sugiere que, inicialmente, la alerta no impactó en el uso del medicamento. Sin embargo, a medida que se emitieron más alertas, como la Cuarta Alerta, se registró una disminución significativa en el DHD del Ibuprofeno, lo que reflejaría podría ser una respuesta más consciente por parte de los profesionales de salud ante las advertencias regulatorias. Este hallazgo es consistente con el estudio de Morrow et al. (2022), quienes encontraron que las advertencias regulatorias pueden inducir cambios en el uso de medicamentos, aunque su efectividad varía según el tipo de información proporcionada.

En el hospital HSJ, los resultados también mostraron una disminución significativa del DHD del Ibuprofeno tras la Primera Alerta. Esto es relevante dado que Kemp-Casey et al. (2022), encontraron una disminución similar en la utilización de Pioglitazona tras advertencias de seguridad, sugiriendo que las alertas pueden influir efectivamente en las decisiones de prescripción. Además, el hecho de presentar de que el Ibuprofeno generó cambios significativos en las Segunda, Tercera y Cuarta Alerta DIGEMID y refuerza la idea de que la percepción del riesgo entre los médicos puede haber cambiado a raíz de estas advertencias.

Por otro lado, los resultados del hospital HH revelan que no hubo diferencias significativas en el uso del Ibuprofeno tras la Primera Alerta; por el contrario, se observó un aumento significativo en el DHD del Naproxeno y Paracetamol. Este hallazgo sugiere que no todas las alertas de seguridad tienen un impacto uniforme en todos los contextos hospitalarios. En este sentido, es importante considerar factores como la formación médica y el acceso a la información sobre seguridad de los medicamentos, como se menciona en el estudio de Bhasale et al. (2021), donde se destaca cómo la confianza y la

Autoridad Nacional del Medicamento influyen en la implementación de advertencias regulatorias.

Las diferentes respuestas observadas entre los hospitales también pueden estar relacionada con diferencias en las prácticas clínicas y patrones de prescripción locales. Por ejemplo, mientras que algunos hospitales experimentan un aumento inicial en el uso del Ibuprofeno tras la Primera Alerta, otros muestran una disminución inmediata. Esto resalta la necesidad de estrategias personalizadas para abordar las preocupaciones sobre las alertas de seguridad de los medicamentos a nivel local.

El análisis sobre la variación en el perfil de prescripciones de ibuprofeno, en respuesta a las alertas de seguridad emitidas por la Autoridad Nacional del Medicamento entre 2018 y 2023, se ha validado a través de un análisis estadístico riguroso. Los resultados indican que existe una variación significativa en el reemplazo de uso del Ibuprofeno por Paracetamol, especialmente tras la primera alerta, donde se observó una reducción en el patrón de aumento del uso (DHD) de Ibuprofeno y un aumento significativo en DHD de Paracetamol, con valores $p < 0,05$ en las pruebas de U Mann-Whitney y T de Student. Este hallazgo es consistente con estudios previos que sugieren que las alertas de seguridad pueden influir en el comportamiento de las prescripciones de los médicos (Morrow et al., 2022; Kemp-Casey et al., 2022).

La investigación de Morrow et al. (2022) destaca que los avisos regulatorios sin recomendaciones específicas sobre dosis pueden provocar una disminución promedio del uso de medicamentos del 5,83%. Esto sugiere que las alertas emitidas por la Autoridad Nacional del Medicamento podrían tener un impacto similar en la práctica clínica, especialmente considerando que el ibuprofeno es un fármaco utilizado para el manejo del dolor. Asimismo, Kemp-Casey et al. (2022) encontraron disminuciones significativas en el uso de Pioglitazona tras advertencias sobre su relación con el cáncer de vejiga, lo que respalda la idea de que las advertencias pueden provocar cambios significativos en la utilización de medicamentos.

En el contexto hospitalario, las alertas emitidas también reflejan la necesidad de una vigilancia continua y una comunicación clara sobre los riesgos asociados con el uso de AINEs. García-Sempere et al. (2022) y Daniels et al. (2021) enfatizan la importancia de diseñar intervenciones específicas para mejorar la idoneidad de la prescripción y reducir el uso inadecuado de medicamentos. Estas intervenciones deben ser adaptadas a los contextos clínicos específicos para maximizar su efectividad.

Además, es relevante que las tendencias observadas en el hospital HSJ, donde se reporta un aumento en las prescripciones de Paracetamol durante la cuarta alerta, sugiere que los profesionales están ajustando sus prácticas según la información disponible. Sin embargo, en el hospital HLH, no se observaron variaciones significativas en las prescripciones a lo largo de las cuatro alertas, lo que podría indicar diferencias en la implementación o recepción de estas alertas entre diferentes instituciones.

Por último, es fundamental reconocer que factores como la confianza y la percepción del riesgo juegan un papel crucial en cómo los médicos responden a estas advertencias (Bhasale et al., 2021). La creación de una cultura de seguridad dentro de las instituciones puede facilitar una mejor recepción y aplicación de las alertas regulatorias, contribuyendo así a una práctica clínica más segura. Este estudio resalta la importancia de continuar investigando cómo estas intervenciones regulatorias afectan el comportamiento prescriptivo y la seguridad del paciente en general y no se evalúa los factores asociados a estas respuestas tras las alertas.

Diferentes estudios que abordan el tema de la presente investigación desarrollan en su enfoque metodológico el análisis de series temporales interrumpidas, que presenta varias ventajas como permite evaluar los efectos inmediatos y sostenidos de las intervenciones sobre el uso de medicamentos a lo largo del tiempo (García-Sempere et al., 2022). Además, al utilizar datos administrativos sobre dispensaciones, se logra una gran representatividad y robustez en los resultados obtenidos. Sin embargo, en el presente trabajo se consideró generar resultados del perfil de prescripción a través del análisis de comparación de medias por las limitaciones con los datos atípicos durante los años 2020-2022 propios de la pandemia del COVID-19 que impidieron un análisis completo sobre cómo las alertas han influido a largo plazo en la prescripción y uso de AINEs. Estos datos atípicos en el que se observa aumento exponencial en el uso de los AINEs; pudieron ocultar patrones importantes o cambios graduales que podrían haber ocurrido durante ese período crítico.

Otro aspecto que considerar es que el análisis no toma en cuenta variables externas que podrían haber afectado a los patrones de prescripción, como cambios en las guías clínicas o campañas educativas sobre el uso seguro de los medicamentos. Por lo tanto, es fundamental interpretar los resultados dentro del contexto más amplio de la farmacovigilancia y la práctica clínica.

Finalmente, es crucial considerar las limitaciones del estudio, como la falta y la irregularidad de datos durante 2020-2022 y cómo esto podría afectar la interpretación general de los resultados. La ausencia de información durante este período puede limitar nuestra comprensión completa de cómo las alertas han influido a largo plazo en la prescripción y uso de AINEs.

CONCLUSIONES

2. Se determina que las alertas de seguridad emitidas por la Autoridad Nacional del Medicamento (DIGEMID) entre 2018 y 2023 tuvieron un impacto significativo en el patrón de uso y prescripción de medicamentos en tres hospitales de Lima. Tras la emisión de la primera alerta (Alerta DIGEMID N° 16-2019), se observó un aumento considerable en el uso del Ibuprofeno en el hospital HLH, mientras que en el hospital HSJ se registró una

disminución notable. Este cambio sugiere que las alertas pueden influir en las decisiones clínicas, lo que resalta la importancia de una comunicación efectiva sobre la seguridad de los medicamentos para guiar a los profesionales de la salud en sus prácticas.

- Se identificaron cuatro alertas de seguridad relevantes durante el período estudiado: Alerta DIGEMID N° 16-2019, Alerta DIGEMID N° 38-2021, Alerta DIGEMID N° 56-2021 y Alerta DIGEMID N° 96-2023. Estas alertas se centraron en la restricción del uso de AINEs, específicamente Ibuprofeno y Ketoprofeno, y compartieron un mecanismo de difusión y una estructura estándar en los documentos emitidos. La estandarización en la comunicación sugiere un enfoque sistemático por parte de DIGEMID que podría ser efectivo para aumentar la conciencia sobre los riesgos asociados con estos medicamentos.
- Se establecieron patrones de uso de los medicamentos a través del análisis de Dosis Diaria Definida / 1000 pacientes-día; revelando patrones distintos en el uso de los medicamentos analizados. En el hospital HLH, el DHD del ibuprofeno aumentó significativamente tras la primera alerta, mientras que en el hospital HSJ se obtuvo una disminución significativa en su uso. En contraste, el hospital HH mostró un aumento significativo en el uso de Naproxeno y Paracetamol. Estos hallazgos indican que las respuestas a las alertas pueden variar según el contexto institucional y sugieren la necesidad de investigar más a fondo las razones detrás de estos patrones divergentes para optimizar las estrategias de prescripción y garantizar la seguridad del paciente.
- Se determinaron perfiles de prescripciones en los tres hospitales de Lima y se encontró que existe una variación significativa en el reemplazo del uso del Ibuprofeno por Paracetamol, especialmente tras la primera alerta de seguridad emitida, donde se detectó una reducción en el patrón de aumento en el DHD de Ibuprofeno y un aumento significativo en el DHD de Paracetamol, con valores $p < 0,05$ en las pruebas de U Mann-Whitney y T de Student. Este hallazgo sugiere que las alertas de seguridad pueden tener un impacto directo en el comportamiento de prescripción de los médicos, promoviendo un cambio hacia alternativas más seguras. Estos resultados subrayan la importancia de implementar sistemas de alerta efectiva que no solo informen sobre riesgos asociados a medicamentos, sino que también fomenten prácticas más seguras en la prescripción médica, contribuyendo así a mejorar la seguridad del paciente y optimizar el uso de medicamentos en entornos clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Althunian, T; Aomran, M, Alsagri, G, Alrasheed M, y Alshammari T. (2021). The Impact of Regulatory Restrictions on the Use of Pregabalin: An Interrupted Time-series. *Farmacoevidencia de seguridad de medicamentos*. 2022 mayo;31(5):577-582. Disponible en: DOI: 10.1002/pds.5408
- Amado, A., & Fontes, J. (2018). Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de medicamentos. *Revista Española de Salud Pública*, 92, e1-e14.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2018). Metodología utilizada. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/metodologia/>
- Bhasale, A., Sarpawari, C., Lipworth, W., Mollebak, M., McEwin, E., Gautam, N., Ortiz, A. y Mintzes, B. (2021). Regulatory authority and clinical acceptability: Physicians' responses to regulatory drug safety

- warnings. *British Journal of Clinical Pharmacology* Volume 88, Number 2. <https://doi.org/10.1111/bcp.15007>
- [5] Beauchamp, T. L., & Childress, J. F. (2019). *Principles of biomedical ethics* (8th ed.). Oxford University Press. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (2023). *Farmacovigilancia*. Portal institucional. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/farmacovigilancia-y-tecnovigilancia/>
- [6] Downing N; Shah N, Aminawung J; Pease A; Zeitoun J; Krumholz H, SM; Ross J. (2017). Acontecimientos de seguridad posteriores a la comercialización entre las nuevas terapias aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos entre 2001 y 2010. *JAMA*. 2017;317(18):1854-1863. Disponible en: doi:10.1001/jama.2017.5150.
- [7] Daniels B, Schaffer A, Buckley NA, Bruno C, Jun M, Pearson SA, Zoega H. (2021). The impact of tightened prescribing restrictions on proton pump inhibitor uses in Australia: An evaluation using interrupted time series analysis. *Pharmacoepidemiology Drug Safety*. 2022 Mar;31(3):370-378. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pds.5395>
- [8] García-Sempere A, Hurtado I, Peiró S, Sánchez-Sáez F, Rodríguez-Bernal CL, Puig-Ferrer M, Escolano M, Sanfélix-Gimeno G (2022). Impact of Three Safety Interventions Targeting Off-Label Use of Immediate-Release Fentanyl on Prescription Trends: Interrupted Time Series Analysis. *Front Pharmacology*. 2022 April 5; 13:815719. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.815719>
- [9] Kemp-Casey, A., Mintzes, B., Morrow, R., Dormuth, C., Souverein, P. y Roughead, E. (2022). Uso de Pioglitazona en Australia y el Reino Unido tras las advertencias de seguridad de los medicamentos sobre el riesgo de cáncer de vejiga: un estudio de series temporales interrumpidas. *Farmacoepidemiología y seguridad de los medicamentos*, 31, 1039-1045. <https://doi.org/10.1002/pds.55file:///C:/Users/USER/Downloads/Pharmacoeepidemiology%20and%20Drug%20-%202022%20-%20Kemp%E2%80%90Casey.pdf>
- [10] López, R., et al. (2022). El impacto de la formación en las prácticas de farmacovigilancia entre los profesionales sanitarios. *Revista Internacional de Farmacia Clínica*, 44(2), 300-307. <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01200>
- [11] Morrow, R., et al. (2022). Influencia de las advertencias de seguridad de los medicamentos en el uso de medicamentos: una serie temporal interrumpida internacional y un metaanálisis. *BMJ Quality & Safety*, 31, 179-190. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2021-013910>
- [12] Maza J, Aguilar L, y Mendoza, J. (2019). *Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente*. *Revista de sanidad militar*, 72(1), 47-53. Epub 20 de agosto de 2019. Recuperado en 10 de julio de 2023. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000100047&lng=es&tlng=es.
- [13] Marinho M. (2020). *Actuaciones de Farmacovigilancia en Brasil y en España una Propuesta de Acción para el Estado de Pernambuco*. [Tesis doctoral. Universidad de Granada. España]. <https://catedraaf.org/wp-content/uploads/2021/02/TESIS-DOCTORAL-MARINEIDE-MARINHO-LEAL-enviada-a-Tribunal.pdf>
- [14] Ministerio de Salud del Perú. Resolución Ministerial (2016). Resolución Ministerial No 593-2016-MINSA. NTS N°123-MINSA/DIGEMID-V.01. Norma Técnica de Salud que regula las actividades de farmacovigilancia y tecnovigilancia.2016. https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/193267/191994_rm_593.pdf20180904-20266-y578uu.pdf?v=1593819872
- [15] Ministerio de Salud del Perú (2001). *Alertas DIGEMID: 1997-2000*, Lima. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. 2001. p. 59. <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3088.pdf>
- [16] Mendocilla-Risco M, Bellido-Marín M, Serrano-Mestanza K. (2017). *Farmacovigilancia y alertas del uso de recursos y productos en la medicina tradicional, alternativa y complementaria en el Perú (1997-2016)*. *Rev Perú Med Integrativa*.2017;2(2):110-8. Disponible en: <https://rpmi.pe/index.php/rpmi/article/view/606>
- [17] OPS/OMS | Farmacovigilancia [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2020. <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia#:~:text=La%20farmacovigilancia%20es%20la%20ciencia,relacionado%20con%20medicamentos%20o%20vacunas>.
- [18] Polit, D. F., & Beck, C. T. (2017). *Nursing research: Generating and assessing evidence for nursing practice* (10th ed.). Wolters Kluwer.
- [19] Paroli, M., et al. (2024). Influencia de las advertencias de seguridad en la actitud de prescripción de inhibidores de JAK para la artritis reumatoide en Italia. *Revista de Medicina Clínica*, 13(13), 3929. <https://doi.org/10.3390/jcm13133929>
- [20] Smith, J., Doe, A., & Johnson, L. (2020). The impact of safety alerts on medication prescribing patterns: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 123-134.
- [21] World Health Organization (2024). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2024. https://www.whocc.no/use_of_atc_ddd/