

casos i controls exposats que hi hagués, per tal de mantenir-ne l'estabilitat estadística. Així per exemple, en l'anàlisi d'estrats per sexe, no hi havia controls femenins amb antecedents de malaltia ulcerosa exposats a AINE.

L'AAS com a terme aïllat presenta un valor d'*odds ratio* (OR) de 7; cal notar, no obstant, que els termes AAS + paracetamol (PAR), AAS + úlcus (ULC) i AAS + PAR + ULC també presenten valors molt elevats, de 12, 30 i 49, respectivament. Altres termes fortament associats amb un risc de sagnat gastro-intestinal són els que inclouen l'exposició prèvia a algun AINE (AINE, OR = 9) i AINE en pacients amb antecedents d'úlceres (OR = 28).

El cas del paracetamol és il·lustratiu de la necessitat d'introduir alguns termes d'interacció en el model. Com es pot veure a la taula 5, el paracetamol presenta un OR estadísticament no significatiu (OR = 1,06, LC 95%, 0,49-2,27), bé que, quan hi ha simultàniament exposició a paracetamol i antecedent de malaltia ulcerosa, el valor de l'OR és de 10,11 (LC 95%, 5,13-19,92).

Cal notar també la interacció entre exposició a AAS i antecedent de malaltia ulcerosa. El risc associat a l'exposició a AAS considerada aïlladament és de 7,07 (LC 95%, 5,30-9,43); el risc associat a antecedent de malaltia ulcerosa és de 7,94 (LC 95%, 6,15-10,25). Atès que

s'assumeix que el model és multiplicatiu, el risc que es prediria a partir d'aquestes xifres en un pacient amb antecedents que prengués AAS seria de $7,07 \times 7,94 = 56,1$, mentre que la inclusió d'un terme interactiu AAS + antecedents dona un risc de 29,67 (LC 95%, 16,27-54,13), xifra que suggereix que la interacció entre ambdós riscos (AAS i antecedents) donaria un risc intermig entre l'additiu (15) i el multiplicatiu (56).

4.1.2. RISC D'HEMORRÀGIA GASTRO-INTESTINAL EN RELACIÓ AMB L'ÚS PREVI D'ÀCID ACETILSALICÍLIC

A partir de la taula 5 es poden prendre els termes que inclouen l'AAS (sol, associat a paracetamol, en pacients amb antecedents de malaltia ulcerosa i en associació amb paracetamol i amb antecedents). A partir d'aquests quatre termes es poden calcular no sols els valors d'OR, si no també els de risc atribuïble (vegeu la taula 6).

L'ús d'AAS per part de persones que no tenen antecedents de malaltia ulcerosa i que no prenen simultàniament paracetamol és responsable d'un 17,17% dels casos d'hemorràgia gastro-intestinal. La lectura dels altres components de la taula 6 ha de ser més acurada, perquè, per exemple, el risc atribuïble a l'ús d'AAS per part de pacients amb

Taula 6.- Risc atribuïble (RA) d'hemorràgia gastro-intestinal dels termes del model de regressió que inclouen l'àcid acetilsalicílic.

terme	RA (LC 95%)	RA _{AAS} ^a (LC 95%)
AAS	17,17 (14,35 - 19,99)	17,17 (14,35 - 19,99)
AAS + PAR	2,93 (1,75 - 4,12)	2,92 (1,73 - 4,10)
AAS + ULC	8,06 (6,22 - 9,91)	6,11 (3,87 - 8,36)
AAS + PAR + ULC	1,79 (0,90 - 2,68)	1,45 (0,48 - 2,43)
total	-	27,65 (24,34 - 31,23)

^a Risc atribuïble específicament a l'AAS, després de descomptar-ne la contribució dels altres factors.

antecedents de malaltia ulcerosa és de 8,06%, bé que aquesta xifra inclou necessàriament un component aportat per l'antecedent, i no per l'AAS. Per aquest motiu, en la columna de la dreta de la taula s'hi indiquen els riscos atribuïbles a l'AAS i només a l'AAS, després que s'hagin restat dels riscos atribuïbles calculats les contribucions, respectivament, de paracetamol, antecedent de malaltia ulcerosa i paracetamol + antecedent de malaltia ulcerosa. La suma de tots aquests termes dóna un risc global atribuïble a l'ús d'AAS de 27,65%. Això implicaria que en el nostre medi un 27,65% de tots els casos d'hemorràgia gastro-intestinal són atribuïbles a l'ús d'AAS.

Noti's que un 9,85% (LC 95%, 7,81-11,90) (resultant de la suma de 8,06 + 1,79) dels casos d'hemorràgia gastro-intestinal són atribuïbles a l'ús d'AAS per persones amb antecedents de malaltia ulcerosa.

D'aquest darrer percentatge, se'n pot conèixer quina és l'aportació de la interacció entre ús d'AAS i antecedent de malaltia ulcerosa, segons les fórmules esmentades a l'apartat 3.4.3 de Material i Mètodes proposades per Walker (1981) i per Hosmer i Lemeshow (1992). Segons aquestes fórmules, un 52,78% del risc atribuïble a l'exposició a AAS en pacients amb antecedents és específic de la interacció entre aquests dos termes (5,2% del risc atribuïble total).

Per les raons exposades a l'apartat anterior, els termes inclosos al

model poden variar lleugerament segons els estrats –de dosi d’AAS i de durada del seu ús– que es considerin. Com es veurà més endavant, el valor del risc atribuïble es modifica lleugerament segons el model considerat.

4.1.2.1. Risc segons la dosi d’AAS

A la taula 7 es presenten els valors d’*odds ratio* per a la relació entre ús d’AAS i hemorràgia gastro-intestinal. En el moment de la realització de l’estudi encara no era molt freqüent l’ús d’AAS per a la profilaxi cardío-vascular. No obstant, la majoria dels pacients –casos o controls– exposats a AAS havien pres dosis inferiors o iguals a 500 mg. El risc és superior per als dos estrats més alts de dosi, bé que no s’observen diferències entre l’exposició a 500-1.000 mg d’AAS i l’exposició a dosis més altes. Cal dir, no obstant, que hi va haver molt pocs pacients que haguessin pres més de 2 g d’AAS al dia.

A la taula 8 es presenten els valors de risc atribuïble a cadascun dels estrats de dosis d’AAS. Noti’s que, malgrat que el valor d’*odds ratio* era superior per als dos estrats més alts de dosis, el risc atribuïble a l’estrat de dosi més baixa (< 500 mg) és molt superior, perquè la freqüència de casos exposats a aquestes dosis és més alta.

Taula 7.- Odds ratio (OR) d'hemorràgia gastro-intestinal per àcid acetilsalicílic segons dosi.

dosi diària mitjana (mg)	casos exposats (n=875)	controls exposats (n=2626)	OR (LC 95%)
1 - 500	153	155	5,21 (3,82 - 7,10)
501 - 1000	81	46	9,50 (6,02 - 15,00)
> 1000	58	27	8,61 (4,96 - 14,95)

Taula 8.- Risc atribuïble (RA) d'hemorràgia gastro-intestinal per àcid acetilsalicílic segons dosi.

dosi diària mitjana (mg)	casos exposats (n=875)	controls exposats (n=2626)	RA (LC 95%)
1 - 500	153	155	14,70 (11,83 - 17,57)
501 - 1000	81	46	8,32 (6,34 - 10,31)
> 1000	58	27	6,02 (4,27 - 7,77)

4.1.2.2. Risc segons la durada de l'ús d'AAS

A la taula 9 es presenten els valors d'*odds ratio* corresponents a l'AAS, segons la durada del seu ús. El risc associat a un ús de 2-4 dies (5,93, LC 95%, 4,11-8,57) no difereix de l'associat a un sol dia d'exposició (5,94, LC 95%, 3,80-9,28).

La dada que crida més l'atenció és que el risc és molt més alt si l'exposició és de 5 a 13 dies dels 14 anteriors al dia índex (OR = 16,34 [LC 95%, 9,78-27,62]). Aquesta diferència obliga a considerar la rellevància d'haver escollit les categories de durada d'ús expressades a la taula 9.

Els valors d'OR entre els exposats només un dia i els exposats 2-4 dies no difereixen entre ells (vegeu la taula 9). No obstant, atès que els dos subgrups podrien respondre a motius d'ús d'AAS diferents i a més a més freqüents, s'ha considerat més adequat presentar-los per separat.

Per el que fa al grup exposat durant 5-13 dies, convé comprovar dues qüestions: la seva homogeneïtat i la seva diferenciació del grup que va emprar AAS durant 14 dies.

Per el que fa a l'homogeneïtat, inicialment es van considerar dues cate-

Taula 9.- Risc relatiu (OR) i risc atribuïble (RA) d'hemorràgia gastro-intestinal per àcid acetilsalicílic segons la durada d'ús.

durada (dies) ^a	casos exposats (n)	controls exposats (n)	OR (LC 95%)	RA (LC 95%)
1	63	62	5,94 (3,80 - 9,28)	6,27 (4,39 - 8,14)
2 - 4	100	93	5,93 (4,11 - 8,57)	9,92 (7,59 - 12,26)
5 - 13	92	29	16,34 (9,78 - 27,62)	9,89 (7,82 - 11,96)
14	37	44	3,21 (1,86 - 5,56)	2,96 (1,47 - 4,45)

^a Només es consideren "exposats" els pacients que havien pres AAS en els 7 dies anteriors al dia índex, bé que els estrats d'aquesta taula es formen segons els dies d'exposició en els 14 dies anteriors al dia índex.

gories dins d'aquest subgrup: ús de 5 a 7 dies i ús de 8 a 13 dies. Els valors d'OR van ser, respectivament, de 12,89 (LC 95%, 6,11-27,19, basat en 36 casos i 12 controls exposats) per a l'exposició durant 5-7 dies, i 20,07 (LC 95%, 9,91-40,63), basat en 56 casos i 17 controls exposats) per a l'exposició durant 8-13 dies (vegeu la taula 10). A la mateixa taula 10 s'hi pot veure que els valors d'OR no difereixen entre els pacients sense antecedents de malaltia ulcerosa (19,35 i 19,42), mentre que hi havia molta diferència entre els pacients amb antecedents d'ambdós subgrups; les xifres són, no obstant, molt baixes, i en aquests subgrups els càlculs de l'OR es basen en 1 i en 3 controls. Es va considerar que els motius d'ús d'AAS en aquests dos grups no eren diferents, i, atès que ambdós valors de risc no difereixen entre ells de manera significativa, se'ls va unificar en un sol grup.

Tornant a la taula 9, encara crida més l'atenció la diferència de risc entre els exposats durant 5 a 13 dies i els exposats durant tots 14 dies. Per tal de saber si els exposats 14 dies sobre 14 feien un ús diferent de l'AAS en comparació amb els exposats durant 5-13 dies, també es van examinar les característiques d'ús d'AAS durant els dies 15 a 28 abans del dia índex en ambdós grups de pacients.

A la taula 11 es dona informació sobre l'ús d'AAS en els dies 15 a 28 abans del dia índex, per part dels casos i controls. Aquesta informa-

Taula 10.- Ús d'AAS durant 5-13 dies dels 14 anteriors al dia índex.

	casos exposats (n)	controls exposats (n)	OR (LC 95%)
<u>Tots els pacients (ús 5-13 dies)</u>			
tots	92	29	16,34 (9,78-27,62)
sense antecedents	68	25	18,98 (10,60-33,98)
amb antecedents	24	4	51,98 (15,80-171,01)
<u>Exposats durant 5-7 dies</u>			
tots	36	12	12,89 (6,11-27,19)
sense antecedents	24	9	19,35 (7,99-46,81)
amb antecedents	12	3	21,74 (4,85-97,39)
<u>Exposats durant 8-13 dies</u>			
tots	56	17	20,07 (9,91-40,63)
sense antecedents	44	16	19,42 (9,04-41,72)
amb antecedents	12	1	149,40 (17,22-1296,1)

ció es dona per als pacients que havien emprat el fàrmac 14 dies sobre 14 en les dues setmanes anteriors al dia índex, i també per als pacients que l'havien emprat 5-13 dies dels 14 anteriors al dia índex. Com es pot veure, durant els dies 15-28 abans del dia índex, aquests pacients havien pres AAS en un 40,8% (casos) i un 49,2% (controls) dels dies possibles d'ús. En els dies 1 a 14 abans del dia índex, els casos havien estat exposats a l'AAS durant un 64,58% dels dies possibles, i els controls durant un 64%. En resum, els casos i controls utilitzadors d'AAS durant 5 a 13 dies dels 14 anteriors al dia índex, havien pres el fàrmac en una proporció similar de dies en el període 1-14 dies i en el període 15-28 dies, i el seu patró de consum difereix substancialment del patró de consum enregistrat entre els utilitzadors quotidians d'AAS. Aquests ja venien prenent l'AAS pràcticament cada dia des de setmanes abans del dia índex: l'examen del seu ús d'AAS en els dies 15-28 dona un patró d'ús similar: l'AAS va ser pres en un 88,6% dels dies possibles pels casos i en un 94,6% dels dies possibles pels controls. Aquestes dades suggereixen que els usuaris d'AAS en 14 dels 14 dies anteriors són usuaris regulars ja anteriorment al període d'estudi, i que els usuaris d'AAS en 5-13 dies de 14 possibles, també són usuaris freqüents però intermitents d'AAS. Per tant, es podrien definir i diferenciar dos grups de pacients: els "usuaris continuats" i els "usuaris freqüents i intermitents", respectivament.

Taula 11.- Ús d'àcid acetilsalicílic en les dues quinzenes anteriors al dia índex (dies 1 a 14 i 15 a 28), per part dels casos i controls utilitzadors més freqüents del fàrmac en les 2 setmanes anteriors al dia índex.

	casos	controls
<u>Ús en els dies 15-28 abans del dia índex</u>		
utilitzadors d'AAS en 5 a 13 dies dels 14 anteriors al dia índex	n = 80 (1120 dies-persona) dies d'ús: 458 (40,8%)	n = 27 (378 dies-persona) dies d'ús: 186 (49,2%)
utilitzadors d'AAS en cadascun dels 14 dies anteriors al dia índex	n = 32 (448 dies-persona) dies d'ús: 397 (88,6%)	n = 45 (630 dies-persona) dies d'ús: 596 (94,6%)
<u>Ús en els dies 1-14 abans del dia índex</u>		
utilitzadors d'AAS en 5 a 13 dies dels 14 anteriors al dia índex	n = 80 (1120 dies-persona) dies d'ús: 723 (64,6%)	n = 27 (378 dies-persona) dies d'ús: 242 (64,0%)
utilitzadors d'AAS en cadascun dels 14 dies anteriors al dia índex	n = 32 (448 dies-persona) dies d'ús: 448 (100%)	n = 45 (630 dies-persona) dies d'ús: 630 (100%)

Queda clar per tant que els dos grups de grans utilitzadors inclosos a la taula 9 són dues poblacions diferents. El grup que pren AAS quotidianament durant les dues setmanes anteriors presenta un valor d'OR molt inferior al dels utilitzadors durant 5 a 13 dies. Aquesta dada planteja dues possibilitats:

- a) Hi ha persones que prenen AAS de manera més o menys continuada i regular, i deixen de prendre'l quan presenten una hemorràgia. Segons aquesta hipòtesi, el grup de 5 a 13 dies estaria sobrerrepresentat (en comparació amb els altres grups) de pacients susceptibles que presenten una hemorràgia gastro-intestinal pocs dies després de començar un tractament amb AAS.
- b) Una explicació alternativa –i no contradictòria amb l'anterior– seria que els utilitzadors durant els 14 dies de les 2 setmanes anteriors al dia índex són persones que, precisament perquè han emprat l'AAS de manera continuada, han desenvolupat algun tipus d'adaptació a l'efecte del fàrmac sobre la mucosa gastro-duodenal.

4.1.2.3. Risc segons la dosi d'AAS i la durada del seu ús

A la taula 12 es presenten els valors de risc de patir hemorràgia

Taula 12.- Risc relatiu (i límits de confiança al 95%) d'hemorràgia gastro-intestinal per àcid acetil-salicílic segons la dosi i la durada d'ús (s'indiquen a sota de cada valor el nombre de casos i de controls exposats en cada estrat).

durada (dies)	dosi diària mitjana (mg)		
	1 - 500	501 - 1000	> 1000
1	5,57 (3,37 - 9,20) 49/52	10,77 (3,88 - 29,87) 13/7	0,85 (0,07 - 11,06) 1/3
2 - 4	4,28 (2,67 - 6,88) 48/63	8,54 (4,18 - 17,49) 30/21	10,67 (4,37 - 26,05) 22/9
5 - 13	17,27 (7,69 - 38,76) 39/12	20,86 (8,34 - 52,18) 29/9	12,85 (5,13 - 32,18) 24/8
14	2,38 (1,15 - 4,95) 17/28	3,77 (1,15 - 12,36) 9/9	5,31 (1,66 - 17,04) 11/7

gastro-intestinal en relació amb l'ús previ d'AAS, segons la dosi diària mitjana del fàrmac i la durada de l'ús. Observi's que, per a cada estrat de dosi, el valor de l'*odds ratio* es comporta igual que per al conjunt dels pacients que es presentaven a la taula 9. És particularment interessant el fet que l'ús continuat d'AAS a dosis baixes (com les emprades en profilaxi de patologia cardíoc-vascular) s'associa a un risc baix (2,38 [1,15-4,95]) d'hemorràgia gastro-intestinal.

A la taula 13 es presenta el risc d'hemorràgia gastro-intestinal atribuïble a cadascun dels estrats de dosi i durada d'ús del fàrmac al nostre medi. En total, l'AAS, en totes les seves formes d'ús, seria responsable d'un 29,05% de tots els casos d'hemorràgia gastro-intestinal per causa d'úlçera gàstrica o duodenal o de lesions agudes de la mucosa gàstrica i duodenitis erosiva. La major part d'aquest 29% és aportat per les dosis inferiors a 500 mg (14,7%). L'ús continuat (diari) és responsable d'una fracció molt baixa dels casos (2,96%); l'ús diari de dosis inferiors a 500 mg al dia només és responsable d'un 1,07% de tots els casos. Les formes d'ús que donen lloc a una proporció més elevada de casos són l'ús intermitent o per períodes breus de dosis baixes o intermèdies d'AAS: els valors ombrejats a la taula sumen en total un 19,77% de tots els casos. Les dosis superiors a 1.000 mg són només responsables d'un 6,02% de tots els casos d'hemorràgia, en gran part perquè aquesta és una forma poc corrent d'utilització al nostre medi.

Taula 13. - Risc atribuïble d'hemorràgia gastro-intestinal per àcid acetilsalicílic segons la dosi i la durada d'ús.

durada (dies)	dosi diària mitjana (mg)			totals
	1 - 500	501 - 1000	> 1000	
1	4,81 (3,14 - 6,48)	1,36 (0,54 - 2,17)	0,11 (-0,12 - 0,33)	6,28 (4,39 - 8,14)
2 - 4	4,59 (2,84 - 6,34)	3,06 (1,81 - 4,31)	2,28 (1,22 - 3,33)	9,93 (7,59 - 12,26)
5 - 13	4,23 (2,84 - 5,63)	3,08 (1,87 - 4,30)	2,57 (1,46 - 3,69)	9,88 (7,82 - 11,96)
≥ 14	1,07 (0,10 - 2,05)	0,83 (0,04 - 1,62)	1,06 (0,25 - 1,87)	2,96 (1,47 - 4,45)
totals	14,70 (11,83 - 17,57)	8,33 (6,34 - 10,31)	6,02 (4,27 - 7,77)	29,05 (25,55 - 32,79)

4.1.2.4. Risc segons l'edat

A la taula 14 es presenten els valors d'*odds ratio* i de riscos atribuïbles d'hemorràgia gastro-intestinal en relació amb l'ús previ d'AAS. El *risc atribuïble* és la proporció de tots els casos d'hemorràgia amb què contribueix cada estrat. Així per exemple, de tots els casos d'hemorràgia gastro-intestinal, un 5,46% són produïts per l'AAS en persones de menys de 45 anys. El *risc atribuïble específic* és la proporció de casos d'hemorràgia atribuïble al fàrmac en cadascun dels estrats: així per exemple, l'AAS és responsable d'un 23,44% dels casos que ocorren entre els menors de 45 anys, d'un 31,03% dels casos entre les persones de 45 a 65 anys i d'un 26,24% dels casos que ocorren entre els més grans de 65 anys.

A la taula 14 s'hi pot apreciar clarament la diferència entre el valor de l'OR (un estimador del risc relatiu) i el valor del risc atribuïble. L'OR dóna una idea de per quant es multiplica el risc de patir hemorràgia gastro-intestinal si hi ha exposició a l'AAS; és més baix per als més grans, en comparació amb els més joves. El risc atribuïble dóna una idea de l'impacte sanitari del problema en cadascun dels estrats d'edat: així, mentre que l'OR entre els més joves és una mica més alt (7,15) que en la gent gran (5,24), l'AAS produeix només un 5,46% de tots els casos d'hemorràgia entre els joves, però un 9,75% els produeix entre la gent gran.

Taula 14.- Risc relatiu i riscos atribuïbles d'hemorràgia gastro-intestinal per àcid acetilsalicílic segons l'edat.

edat (anys)	casos exposats (n)	controls exposats (n)	OR (LC 95%)	RA (LC 95%)	RAe ^a (LC 95%)
≤ 45	59	53	7,15 (4,15 - 12,31)	5,46 (3,82 - 7,10)	23,44 (17,62 - 30,46)
46 - 65	124	85	8,94 (5,71 - 14,01)	12,27 (9,89 - 14,65)	31,03 (25,86 - 36,73)
> 65	109	90	5,24 (3,56 - 7,71)	9,75 (7,44 - 12,05)	26,24 (20,89 - 32,41)

^a Risc atribuïble per a cada estrat en particular (vegeu el text).

4.1.2.5. Risc segons el sexe

A la taula 15 s'hi indiquen els valors d'*odds ratio* i de riscos atribuïbles de patir hemorràgia gastro-intestinal en relació amb l'ús previ d'AAS, segons el sexe. Els valors d'*odds ratio* són similars per a homes i dones, però els riscos atribuïbles són bastant diferents. Així, tot i que l'*odds ratio* dels homes (6,33) no difereix del de les dones (7,02), l'AAS és responsable de més casos d'hemorràgia gastro-intestinal entre els homes (un 17,88% de tots els casos), en comparació amb les dones (un 9,57%). Això es deu a què entre els homes hi ha un nombre més elevat de casos exposats. Bé que el risc atribuïble entre els homes és pràcticament del doble del de les dones, el *risc atribuïble específic* és més elevat entre les dones: l'AAS és responsable d'un 24,83% dels casos d'hemorràgia entre els homes, però d'una proporció més elevada, d'un 34,17% dels casos, entre les dones.

4.1.2.6. Risc segons la localització del sagnat

A la taula 16 es presenten els valors d'*odds ratio* i dels riscos atribuïbles segons la localització (gàstrica o duodenal) de la lesió sagnant. Tot i que hi va haver un nombre total de casos d'origen duodenal lleugerament més elevat que el de casos d'origen gàstric, la pro-

Taula 15.- Risc relatiu i riscos atribuïbles d'hemorràgia gastro-intestinal per àcid acetilsalicílic segons el sexe.

sexe	casos exposats (n)	controls exposats (n)	OR (LC 95%)	RA (LC 95%)	RAe ^a (LC 95%)
homes	190	139	6,33 (4,58 - 8,75)	17,88 (14,94 - 20,83)	24,83 (21,09 - 29,00)
dones	102	89	7,02 (4,61 - 10,68)	9,57 (7,41 - 11,72)	34,17 (27,74 - 41,23)

^a Risc atribuïble per a cada estrat en particular (vegeu el text).

Taula 16. - Riscos relatius i atribuïbles d'hemorràgia gastro-intestinal per àcid acetilsalicílic segons la localització de la lesió sagnant.

localització	casos exposats (n)	controls exposats (n)	OR (LC 95%)	RA (LC 95%)	RAe ^a (LC 95%)
gàstrica	155	111	8,54 (5,86 - 12,46)	15,68 (12,99 - 18,37)	35,09 (29,86 - 40,70)
duodenal	137	117	5,54 (3,88 - 7,89)	11,77 (9,35 - 14,18)	21,27 (17,39 - 25,75)

^a Risc atribuïble per a cada estrat en particular (vegeu el text).

porció de casos exposats va ser superior entre els casos d'hemorràgia d'origen gàstric, i per aquest motiu els valors d'*odds ratio* i de riscos atribuïbles van ser superiors per a les hemorràgies d'origen gàstric. L'AAS és responsable d'un 35% dels sagnats d'origen gàstric i d'un 21% dels d'origen duodenal.

4.1.3. RISC D'HEMORRÀGIA GASTRO-INTESTINAL EN RELACIÓ AMB L'ÚS PREVI D'ANTIINFLAMATORIS NO ESTEROÏDALS NO SALICÍLICS

Per al càlcul d'aquest risc s'ha emprat un model de regressió múltiple similar a l'aplicat en l'anàlisi del risc associat a l'AAS, però amb diferenciació de 5 termes individuals per a cadascun dels AINE d'ús més ampli: (1) diclofenac, (2) piroxicam, (3) indometacina, (4) naproxèn i (5) altres. A més a més, el model inclou un terme d'ús d'AINE per part de pacients amb antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia gastro-intestinal. A la taula 17 es presenten els termes d'aquest model, així com els valors ajustats d'*odds ratio* per a cadascun dels termes rellevants.

A la taula 18 es presenten els valors dels riscos atribuïbles d'hemorràgia gastro-intestinal en relació amb l'ús previ de diclofenac, piroxicam, indometacina, naproxèn i altres AINE. Hi va haver alguns pa-

Taula 17.- Risc d'hemorràgia gastro-intestinal en relació amb l'ús previ d'antiinflamatoris no esteroïdals no salicílics. Termes inclosos al model de regressió logística.

	nombre de casos (n=875)	nombre de controls (n=2626)	OR	(LC 95%)
nombre de fàrmacs en els 7 dies anteriors al dia índex	626	1.395	1,70	(1,37 - 2,11)
antecedent de malaltia ulcerosa	256	293	7,95	(6,15 - 10,27)
AAS ^a	175	190	7,14	(5,35 - 9,55)
diclofenac ^a	39	26	7,71	(4,15 - 14,32)
piroxicam ^a	30	16	15,67	(7,17 - 34,22)
indometacina ^a	17	13	5,07	(1,96 - 13,08)
naproxèn ^a	9	8	5,27	(1,64 - 16,94)
altres AINE ^a	8	7	7,18	(2,07 - 24,86)
metamizol ^a	25	40	1,48	(0,76 - 2,86)
paracetamol ^a	11	66	1,14	(0,53 - 2,43)
propifenazona ^a	9	28	0,99	(0,37 - 2,68)
AAS + paracetamol ^b	28	14	11,99	(5,67 - 25,36)
AAS + antecedents ^c	73	20	29,69	(16,27 - 54,18)
paracetamol + antecedents ^d	31	20	10,13	(5,14 - 19,95)
AINE + antecedents ^e	30	6	29,90	(11,10 - 80,49)
AAS + paracetamol + antecedents ^f	16	4	54,60	(16,96 - 175,73)

^a Ús d'aquest fàrmac en la setmana anterior al dia índex.

^b Ús simultani d'AAS i paracetamol en la setmana anterior al dia índex.

^c Ús d'AAS en la setmana anterior al dia índex, per part d'un pacient que a més a més té antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia digestiva.

^d Ús de paracetamol en la setmana anterior al dia índex, per part d'un pacient que a més a més té antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia digestiva.

^e Ús d'AINE en la setmana anterior al dia índex, per part d'un pacient que a més a més té antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia digestiva.

^f Ús simultani d'AAS i paracetamol en la setmana anterior al dia índex, per part d'un pacient que a més a més té antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia digestiva.

Taula 18.- Risc d'hemorràgia gastro-intestinal atribuïble als antiinflamatoris no esteroïdals no salicílics, obtingut a partir de la contribució de cadascun dels termes rellevants del model de regressió logística.^a

terme	casos (n=875)	controls (n=2626)	RA ^b (LC 95%)	RA _{AINE} ^c (LC 95%)
diclofenac	50	29	4,20 (2,80 - 5,60)	3,88 (2,47 - 5,29)
piroxicam	43	16	4,30 (2,96 - 5,65)	3,21 (1,99 - 4,43)
indometacina	20	14	1,77 (0,73 - 2,81)	1,56 (0,59 - 2,53)
naproxèn	12	9	1,09 (0,29 - 1,88)	0,83 (0,14 - 1,53)
altres AINE ^d	11	8	1,00 (0,27 - 1,72)	0,79 (0,14 - 1,43)
AINE + antecedents ^e	30	6	3,31 (2,10 - 4,52)	2,31 (0,92 - 3,71)
total				12,04 (9,71 - 14,37)

^a Vegeu la taula 17.

^b Risc atribuïble.

^c Risc atribuïble específicament als AINE: s'ha sustret a cada terme, respecte a la columna anterior, l'aportació al risc dels antecedents.

^d Ketoprofèn (6 casos i 1 control), flurbiprofèn (2 casos i 1 control), ibuprofèn (1 control), fenilbutazona (1 cas) i diflunisal (2 casos i 3 controls).

^e Antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia digestiva.

cients exposats a ketoprofèn (6 casos, 1 control), flurbiprofèn (2 casos, 1 control), ibuprofèn (1 control), fenilbutazona (1 cas) i diflunisal (2 casos i 3 controls), però els nombres eren tan baixos, que no es van poder calcular valors d'*odds ratio* específics per a cadascun d'ells. No es va identificar cap cas ni cap control exposat als altres antiinflamatoris no esteroïdals comercialitzats al nostre país durant el període d'estudi. El valor de l'*odds ratio* per a cada fàrmac exposat a la taula 17 dóna una idea del risc particular associat a cada fàrmac en termes clínics: l'ús de piroxicam incrementa gairebé en 16 vegades el risc d'hemorràgia gastro-intestinal, mentre que l'ús de diclofenac l'incrementa gairebé en 8 vegades. Aquestes xifres tenen un valor fonamentalment clínic, perquè són una expressió del risc individual. No obstant, des d'un punt de vista sanitari interessen més les dades de la taula 18: piroxicam i diclofenac són responsables d'un 4,2% i un 4,3%, respectivament, de tots els casos d'hemorràgia gastro-intestinal al nostre medi; això es deu a que el diclofenac, amb un valor d'OR més baix, és consumit molt més àmpliament que el piroxicam.

Els diferents valors d'*odds ratio* associats a cadascun dels AINE podrien ser deguts a que les dosis a les quals aquests fàrmacs estan comercialitzats i són recomanats no són ben bé equivalents pel que fa a la intensitat del seu efecte farmacològic. Per aquest motiu, podria haver estat interessant comparar els riscos associats a les diferents

dosís de cada AINE. Això només ha estat parcialment possible, perquè els intervals de dosís a les quals es prenen aquests altres AINE no són tan amplis i variables com els de l'AAS. No obstant, s'han pogut establir dues categories de dosís per a cada fàrmac, tot i que només s'ha pogut fer una anàlisi global, sense quantificar els riscos particulars de cada AINE. Així, per a cadascun dels 4 AINE d'ús més freqüent, s'ha fixat *a priori* un límit que dicotomitza les dosís diàries mitjanes en "altes" i "baixes". Per al diclofenac la dosís de tall ha estat de 100 mg al dia, i hi ha hagut 30 casos i 22 controls exposats a dosís inferiors o iguals a 100 mg al dia i 20 casos i 7 controls exposats a més de 100 mg al dia. Per al piroxicam, la dosís diària mitjana de tall ha estat de 10 mg, i hi ha hagut 6 casos i 3 controls exposats a 10 mg, i 37 casos i 13 controls exposats a 20 mg. Per a la indometacina, la dosís de tall ha estat de 75 mg i hi ha hagut 10 casos i 7 controls exposats a 75 mg o menys, i 10 casos i 7 controls exposats a més de 75 mg. Finalment, per al naproxèn la dosís de tall ha estat de 500 mg, i hi ha hagut 9 casos i 6 controls exposats a 500 mg o menys, i 2 casos i 3 controls exposats a més de 500 mg. Als apartats 4.1.3.2 a 4.1.3.5 es descriuen amb més detall els riscos associats a cadascun dels AINE en particular (vegeu les taules 24 a 27).

Per altra banda, per tal d'analitzar si hi havia alguna dada que suggerís un possible fenomen d'adaptació, s'ha definit una durada

d'ús "ocasional" quan aquest només s'enregistrava en la setmana anterior al dia índex, i una durada "continuada" quan el pacient ja prenia l'AINE des de 2 setmanes abans del dia índex (i també, naturalment, en la setmana anterior al dia índex). A la taula 19 es presenten els resultats d'aquesta anàlisi. El risc global associat a l'ús de qualsevol AINE és de 8,49 (LC 95%, 5,77-12,50). Tal com es pot observar a la taula 19, el principal determinant de la magnitud del risc és la dosi diària mitjana de l'AINE: l'*odds ratio* va ser de 4,65 (LC 95%, 2,66-8,14) per a les dosis baixes i de 15,09 (LC 95%, 8,65-26,31) per a les dosis més altes. En canvi, la durada d'ús (d'una setmana o bé de més) no sembla modificar aquest risc (8,90 [3,12-25,41] per a l'ús de menys d'una setmana, comparat amb 8,74 [5,68-13,43] per a l'ús de més d'una setmana).

A la taula 20 es presenten els valors de *risc atribuïble* associats a cadascuna de les modalitats d'ús dels AINE, segons la dosi i segons la durada. Bé que, tal com es pot apreciar a la taula 19, no hi ha diferències de risc relatiu entre l'ús de menys d'una setmana de durada i l'ús més prolongat, el risc atribuïble es modifica precisament en funció d'aquesta variable, i no de la dosi d'AINE emprada: l'ús ocasional és responsable d'un 1,67% dels casos d'hemorràgia gastro-intestinal, mentre que l'ús més prolongat (continuat) dona lloc a un 10,37% de tots els casos. Un 4,83% dels casos són atribuïbles a l'ús de dosis baixes, en comparació amb un 7,21% dels casos atribuïbles a

Iaula 19.- Risc relatiu d'hemorràgia gastro-intestinal per antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) segons la dosi i la durada del seu ús. (S'indiquen a sota de cada valor el nombre de casos i de controls exposats en cada estrat).

durada	dosi ^a		totals
	baixa	alta	
ocasional	3,68 (0,69 - 19,60) 9/6	17,17 (4,03 - 73,16) 9/3	8,90 (3,12 - 25,41) 18/9
continuada	4,79 (2,64 - 8,67) 44/38	14,87 (8,28 - 26,70) 62/27	8,74 (5,68 - 13,43) 106/65
totals	4,65 (2,64 - 8,67) 53/44	15,09 (8,28 - 26,70) 71/30	8,49 (5,77 - 12,50) 124/74

^a Diclofenac: dosi baixa, ≤ 100 mg; dosi alta, > 100 mg.
 Piroxicam: dosi baixa = 10 mg; dosi alta = 20 mg.
 Indometacina: dosi baixa, ≤ 75 mg; dosi alta, > 75 mg.
 Naproxèn: dosi baixa, ≤ 500 mg; dosi alta, > 500 mg.

Taula 20.- Risc d'hemorràgia gastro-intestinal atribuïble a les diferents dosis i durades d'ús d'AINE.

durada	dosi ^a		totals
	baixa	alta	
ocasional	0,75 (-0,05 - 1,55)	0,92 (0,28 - 1,56)	1,67 (0,76 - 2,58)
continuada	4,08 (2,48 - 5,67)	6,29 (4,65 - 7,94)	10,37 (8,19 - 12,55)
totals	4,83 (3,08 - 6,58)	7,21 (5,46 - 8,96)	12,04 (9,71 - 14,37)

^a Diclofenac: dosi baixa, ≤ 100 mg; dosi alta, > 100 mg.
 Piroxicam: dosi baixa = 10 mg; dosi alta = 20 mg.
 Indometacina: dosi baixa, ≤ 75 mg; dosi alta, > 75 mg.
 Naproxèn: dosi baixa, ≤ 500 mg; dosi alta, > 500 mg.

les dosis més altes. Aquestes diferències aparentment paradoxals es deuen a la diferent prevalença de cadascuna de les modalitats d'ús: l'ús continuat dels AINE no salicílics és molt més freqüent que el seu ús ocasional.

4.1.3.1. Risc segons l'edat, el sexe i la localització de la lesió sagnant

A la taula 21 es presenten els valors d'*odds ratio* i de riscos atribuïbles d'hemorràgia gastro-intestinal associats a l'ús previ d'AINE no salicílics, segons el sexe. El valor de l'*odds ratio* no va diferir entre homes i dones. No obstant, la proporció de dones exposades sobre el total de dones és més elevada que la dels homes, i això determina riscos atribuïbles més elevats entre les dones que entre els homes. Així, un 21% de les hemorràgies digestives observades en dones són atribuïbles als AINE, mentre que entre els homes només ho són un 8%.

La taula 22 és un exemple molt clar de la diferència entre un risc relatiu (en aquest cas *odds ratio*) i un risc atribuïble. Així, mentre que l'ús d'AINE incrementa el risc de sagnat digestiu en 12,5 vegades en els menors de 60 anys, l'incrementa en 7 vegades en la gent gran. No obstant, malgrat que els menors de 60 anys presenten una *odds ra-*

Taula 21. Riscs relatius i riscos atribuïbles d'hemorràgia gastro-intestinal per antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) segons el sexe.

sexe	casos exposats (n)	controls exposats (n)	OR	(LC 95%)	RA	(LC 95%)	RAe ^a	(LC 95%)
homes	64	38	8,47	(4,99 - 14,36)	5,85	(4,23 - 7,47)	8,13	(5,90 - 10,34)
dones	60	36	9,00	(5,05 - 16,04)	6,00	(4,29 - 7,69)	21,42	(16,31 - 27,60)

^a Risc atribuïble per a cada estrat en particular (vegeu el text).

Taula 22.- Riscos relatius i riscos atribuïbles d'hemorràgia gastro-intestinal per antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) segons l'edat.

edat (anys)	casos exposats (n)	controls exposats (n)	OR (LC 95%)	RA (LC 95%)	RAe ^a (LC 95%)
≤ 60	40	22	12,49 (6,20 - 25,14)	3,38 (2,25 - 4,51)	6,35 (4,26 - 8,44)
> 60	84	52	6,96 (4,41 - 10,96)	8,24 (6,18 - 10,30)	17,62 (13,40 - 21,85)

^a Risc atribuïble per a cada estrat en particular (vegeu el text).

tio de 12,5, només un 6,35% de les hemorràgies digestives que es produeixen en aquest grup de població són atribuïbles als AINE; en canvi, bé que la gent gran presenta una *odds ratio* de 6,96, de totes les hemorràgies digestives que s'enregistren en aquest grup de població, un 17,62% són atribuïbles als AINE.

A la taula 23 es presenten els valors de risc associats a l'ús d'AINE segons la localització de la lesió sagnant. Anàlogament al que succeeix amb l'AAS, els AINE no salicílics incrementen més el risc d'hemorràgia gàstrica que el d'hemorràgia duodenal, i això es tradueix en riscos relatius i atribuïbles més alts per a les hemorràgies d'origen gàstric.

4.1.3.2. Risc associat a diclofenac

A la taula 24 es presenten els riscos d'hemorràgia gastro-intestinal en relació amb l'ús previ de dos nivells de dosi de diclofenac: fins a 100 mg al dia i més de 100 mg al dia. El valor de l'*odds ratio* tendeix a augmentar amb la dosi, de manera que és de 4,12 (LC 95%, 1,85-9,17) amb una dosi diària mitjana de fins a 100 mg i de 19,11 (LC 95%, 6,99-52,25) amb dosis diàries mitjanes de més de 100 mg. També sembla que el risc s'incrementi amb l'ús continuat, de manera que se-

Taula 23.- Riscos relatius i riscos atribuïbles d'hemorràgia gastro-intestinal per antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) segons la localització de la lesió sagnant.

Localització	casos exposats (n)	controls exposats (n)	OR (LC 95%)	RA (LC 95%)	RAe ^a (LC 95%)
gàstrica	73	40	12,14 (7,11 - 20,73)	7,66 (5,78 - 9,54)	17,14 (13,14 - 21,14)
duodenal	51	34	5,41 (3,00 - 9,73)	3,55 (2,31 - 4,80)	6,42 (4,20 - 8,64)

^a Risc atribuïble per a cada estrat en particular (vegeu el text).

Taula 24.- Risc d'hemorràgia gastro-intestinal associat a l'ús de diclofenac en pacients sense antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia gastro-intestinal.^a

dosi diària mitjana	casos exposats (n=875)	controls exposats (n=2626)	OR (LC 95%)
≤ 100 mg	21	19	4,12 (1,85 - 9,17)
ús ocasional ^b	3	4	2,80 (0,40 - 19,46)
ús continuat ^c	18	15	4,48 (1,85 - 10,84)
> 100 mg	18	7	19,11 (6,99 - 52,25)
ús ocasional ^b	3	2	7,16 (0,97 - 52,92)
ús continuat ^c	15	5	25,35 (7,97 - 80,64)

^a Entre els pacients amb antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia gastro-intestinal, hi va haver 11 casos i 3 controls exposats (OR = 12,33 [2,66 - 57,12]).

^b Ús només en la setmana anterior al dia índex.

^c Ús en la setmana anterior al dia índex i també en l'anterior (dies 8 a 14).

ria màxim quan la dosi diària mitjana és de més de 100 mg i quan se'n fa un ús de més d'una setmana (OR = 25,35 [LC 95%, 7,97-80,6]).

Es van identificar 14 pacients (11 casos i 3 controls) que havien pres diclofenac malgrat que tenien antecedents de malaltia ulcerosa gastro-duodenal o d'hemorràgia digestiva (OR entre els pacients amb antecedents = 12,33 [LC 95%, 2,66-57,12]).

4.1.3.3. Risc associat a piroxicam

El nombre total de pacients exposats a piroxicam va ser més baix que el d'exposats a diclofenac, i això ha fet que els valors calculats d'*odds ratio* siguin encara més inestables (vegeu la taula 25).

No es va poder calcular el valor de l' *odds ratio* entre els pacients amb antecedents de malaltia ulcerosa, perquè es van identificar 13 casos amb antecedents exposats a piroxicam, però cap control. Cal remarcar que, d'aquests 13 casos exposats, 12 havien estat prenent 20 mg al dia del fàrmac.

Taula 25.- Risc d'hemorràgia gastro-intestinal associat a l'ús de piroxicam en pacients sense antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia gastro-intestinal.^a

dosi diària mitjana	casos exposats (n=875)	controls exposats (n=2626)	OR (LC 95%)
10 mg	6	3	14,97 (2,57 - 87,10)
ús ocasional ^b	1	1	5,17 (0,03 - 1008,26)
ús continuat ^c	5	2	17,41 (2,57 - 117,98)
20 mg	37	13	15,84 (6,66 - 37,68)
ús ocasional ^b	4	1	20,98 (1,71 - 257,58)
ús continuat ^c	33	12	15,39 (6,29 - 37,69)

^a No es va poder mesurar el risc en malalts amb antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia gastro-intestinal, perquè hi havia 13 casos exposats (dels quals 12 a 20 mg al dia!) i cap control.

^b Ús només en la setmana anterior al dia índex.

^c Ús en la setmana anterior al dia índex i també en l'anterior (dies 8 a 14).

4.1.3.4. Risc associat a indometacina

A la taula 26 es presenten les dades referents a la indometacina. En total, havien pres el fàrmac 34 pacients, dels quals 4 presentaven antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia digestiva; entre els pacients amb antecedents el risc era molt elevat, bé que amb límits de confiança molt amplis (OR = 20,62 [LC 95%, 1,67-255]). No es van identificar diferències de risc segons la dosi diària mitjana entre els pacients sense antecedents, bé que els intervals de confiança d'ambdues estimacions eren molt amplis.

4.1.3.5. Risc associat a naproxèn

Es van identificar 21 pacients exposats a naproxèn, 12 casos i 9 controls. D'aquests, 4 (3 casos i 1 control) tenien antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia gastro-intestinal. Aquests nombres baixos limiten molt les estimacions estratificades de l'*odds ratio*, que té intervals de confiança massa amplis per a treure'n alguna conclusió, bé que les dosis diàries mitjanes s'associen a un risc aparentment més baix que les dosis diàries superiors a 500 mg (vegeu la taula 27).

Taula 26.- Risc d'hemorràgia gastro-intestinal associat a l'ús d'indomelicina en pacients sense antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia gastro-intestinal.^{a,b}

dosi diària mitjana	casos exposats (n=875)	controls exposats (n=2626)	OR (LC 95%)
≤ 75 mg	8	6	4,61 (1,23 - 17,37)
> 75 mg	9	7	5,51 (1,56 - 19,42)

^a El nombre de pacients exposats va ser molt baix, i no va permetre calcular el risc corresponent a l'ús ocasional o continuat.

^b Entre els pacients amb antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia gastro-intestinal hi va haver 3 casos i 1 control exposats (OR = 20,62 [1,67 - 254,98]).

Taula 27.- Risc d'hemorràgia gastro-intestinal associat a l'ús de na proxèn en pacients sense antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia gastro-intestinal.^{a,b}

dosi diària mitjana	casos exposats (n=875)	controls exposats (n=2626)	OR (LC 95%)
≤ 500 mg	7	5	4,40 (1,08 - 17,89)
> 500 mg	2	3	7,68 (1,04 - 56,95)

^a El nombre de pacients exposats va ser molt baix, i no va permetre calcular el risc corresponent a l'ús ocasional o continuat.

^b Entre els pacients amb antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia gastro-intestinal hi va haver 3 casos i 1 control exposats (OR = 30,22 [2,50 - 365,81]).

4.1.4. INCIDÈNCIA DE L'HEMORRÀGIA GASTRO-INTESTINAL

Per tal de conèixer la incidència de l'hemorràgia gastro-intestinal deguda a sagnat d'una úlcera gàstrica o duodenal, durant un període de 2 mesos es van identificar tots els casos que es van diagnosticar a totes les unitats d'endoscòpia de Mallorca, excloent-ne els turistes. Es va obtenir el cens poblacional de Mallorca, i així es van establir xifres d'incidència de la malaltia. Durant els dos mesos d'estudi es van identificar 60 pacients amb criteris d'inclusió, 14 que havien sagnat per una úlcera gàstrica i 46 per una úlcera duodenal. Un 86% dels pacients identificats durant aquest període a Mallorca van ser atesos a l'Hospital Son Dureta, participant a l'estudi multicèntric de casos i controls. La incidència global d'hemorràgia digestiva per úlcera gàstrica o duodenal va ser de 65,3 casos per 10^5 habitants i any. La incidència d'hemorràgia per úlcera gàstrica va ser de $22,2/10^5$ /any entre els homes i de $8,5/10^5$ /any entre les dones. La incidència de l'hemorràgia per úlcera duodenal va ser més alta: de $84,4/10^5$ /any entre els homes i de $17/10^5$ /any entre les dones. A la taula 28 es presenten les xifres d'incidència d'hemorràgia per úlcera gàstrica i duodenal segons els estrats d'edat i sexe.

Taula 28.- Incidència de l'hemorràgia gastro-intestinal a Mallorca (nombre de casos per 10⁵ habitants i any).

edat (anys)	per úlcera gàstrica			per úlcera duodenal			per les dues causes (homes i dones)
	♂	♀	tots	♂	♀	tots	
< 20	-	-	-	7,1	-	3,7	3,7
21 - 30	-	-	-	43,2	-	21,7	21,7
31 - 40	15,7	-	4,6	47,1	15,8	31,5	36,1
41 - 50	38,1	-	19,3	114,4	19,5	77,2	96,5
51 - 60	39,5	-	19,3	98,8	-	48,2	67,5
61 - 70	24,9	-	13,3	149,5	21,3	53,0	66,3
> 70	116,9	77,2	93,0	409,2	57,9	197,7	290,7

4.2. AGRANULOCITOSI

4.2.1. INCIDÈNCIA I LETALITAT

Durant el període gener de 1981 a abril de 1992 s'han identificat 242 casos sospitosos d'agranulocitosi, dels quals 222 han estat confirmats pel Comitè Hematològic. D'aquests, 160 van ser adquirits a la comunitat i 62 es van enregistrar entre malalts hospitalitzats. La incidència global de la malaltia ha estat per tant de 4,45 casos/10⁶ habitants i any i la incidència de l'agranulocitosi adquirida en la comunitat (extrahospitalària) ha estat de 3,2 casos per 10⁶ habitants i any. La incidència de la malaltia no ha estat la mateixa en tots els grups d'edat. Com es pot veure a la figura 2, augmenta amb l'edat, des de 0,80 casos/10⁶ habitants i any en el grup de 15 a 24 anys, fins a 13/10⁶ habitants i any en els de 65 anys o més. També és lleugerament superior entre les dones (3,68/10⁶ habitants i any, en comparació amb 2,9/10⁶ habitants i any entre els homes).

La letalitat de l'agranulocitosi ha estat més baixa que la referida en sèries anteriors, d'un 7% en les 2 setmanes posteriors al diagnòstic de la malaltia.

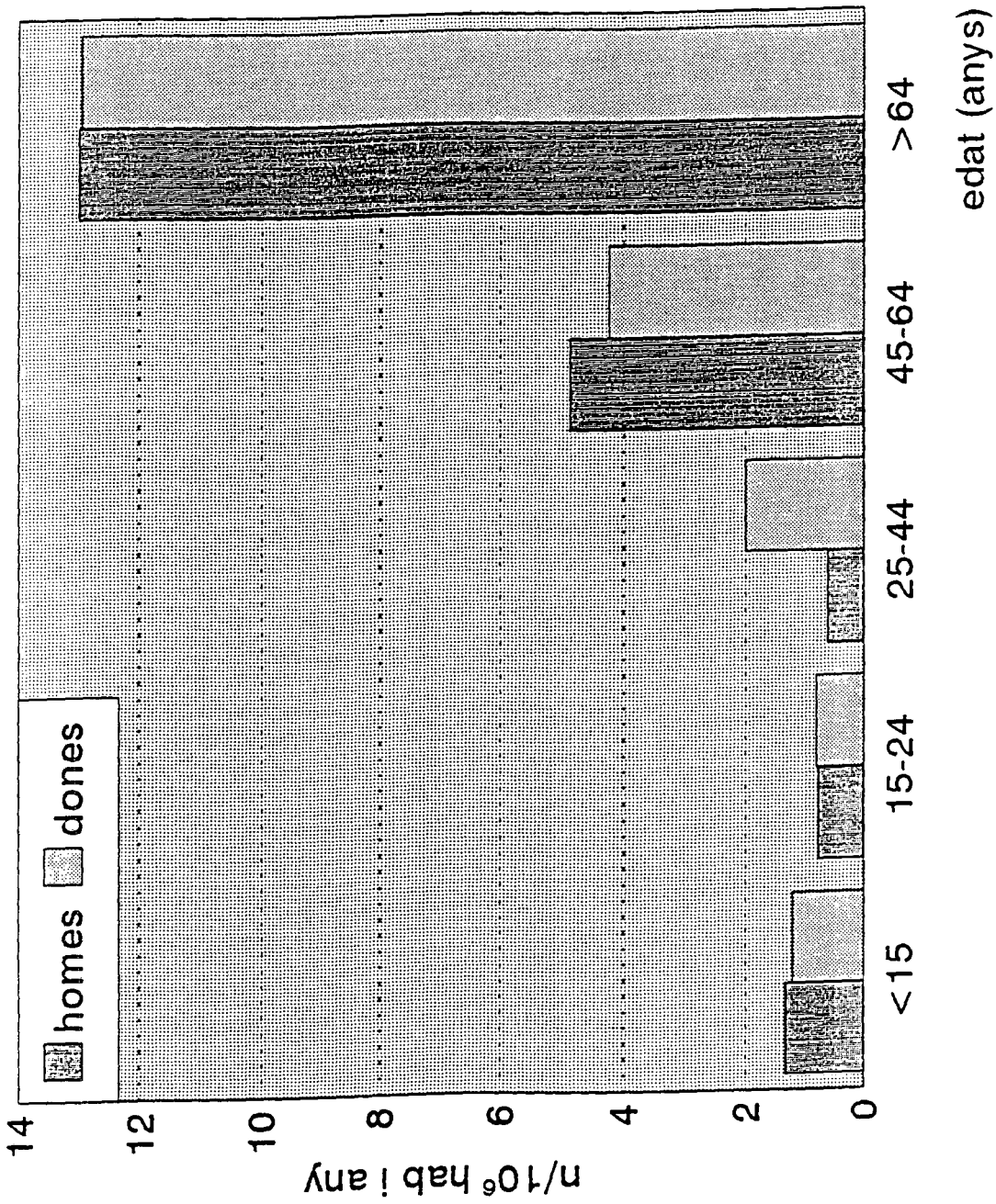


Figura 2.- Incidència d'agranulocitosi segons edat i sexe.
(Àrea Metropolitana de Barcelona, 1980-1992)

4.2.2. RISCS ASSOCIATS A L'ÚS D'ANALGÈSICS I AINE

L'ús d'analgèsics i AINE per part dels 160 casos comunitaris es va comparar amb el de 898 controls aparellats segons edat, sexe, data de l'entrevista i entrevistador (vegeu la taula 29). Per a l'àcid acetil salicílic hi va haver 25 casos dels 160 que havien pres el fàrmac en la setmana anterior al dia índex, en comparació amb 108 dels 898 controls. El valor de l'*odds ratio* voreja la significació estadística. Vint-i-vuit casos havien pres metamizol en la setmana anterior, en comparació amb 15 controls, xifres que van determinar un valor d'*odds ratio* ajustat de 16,6 (LC 95%, 6,0-46,2). No es va identificar cap altre analgèsic o AINE associat de manera significativa a un risc d'agranulocitosi.

A la taula 30 es presenten els riscos atribuïbles a aquests fàrmacs. L'únic estadísticament significatiu va ser l'associat a metamizol, de manera que l'exposició a aquest fàrmac explicaria un 16,45% dels casos d'agranulocitosi (LC 95%, 10,4-22,49%).

Taula 29.- Risc relatiu d'agranulocitosi associat a l'ús d'analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals.

	ús en la setmana anterior		OR (LC 95%)
	casos (n=160)	controls (n=898)	
àcid acetilsalicílic	25	108	1,89 (0,95 - 3,73)
metamizol	28	15	16,62 (5,98 - 46,17)
propifenazona	3	17	1,56 (0,27 - 8,87)
paracetamol	23	41	1,33 (0,53 - 3,33)
indometacina	5	8	1,52 (0,31 - 7,45)
"butazones" ^a	4	5	2,76 (0,38 - 19,86)
altres AINE	6	28	0,55 (0,15 - 2,04)

^a Butilpirazolidines.

Taula 30.- Risc d'agranulocitosi atribuïble a l'ús d'analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals.

	ús en la setmana anterior		RA (LC 95%)
	casos (n=160)	controls (n=898)	
àcid acetilsalicílic	25	108	7,34 (-0,25 - 14,93)
metamizol	28	15	16,45 (10,40 - 22,49)
propifenazona	3	17	0,67 (-1,98 - 3,32)
paracetamol	23	41	3,59 (-7,0 - 14,18)
indometacina	5	8	1,07 (-2,79 - 4,93)
"butazones" ^a	4	5	1,60 (-1,29 - 4,48)
altres AINE	6	28	nc ^b

^a Butilpirazolidines.

^b No calculable.

4.3. ANÈMIA APLÀSTICA

4.3.1. INCIDÈNCIA I LETALITAT

Durant els 148 mesos d'estudi, s'han identificat 136 casos sospitosos d'anèmia aplàstica, dels quals 124 van ser confirmats pel Comitè Hematològic Internacional. La incidència de la malaltia ha estat de 2,72 casos/ 10^6 habitants i any, tots ells considerats comunitaris atesa la dificultat de precisar un dia índex en aquesta malaltia (vegeu l'apartat 3.2.6). La incidència de l'anèmia aplàstica varia segons el grup d'edat i sexe que es consideri, essent màxima entre les persones de 65 anys o més, amb una incidència de 5,5/ 10^6 i any. La incidència ha estat similar en homes (2,68/ 10^6 i any) i dones (2,47/ 10^6 i any). Excepte pel que fa al grup d'homes de 15-24 anys, entre els quals s'ha detectat un excés d'incidència amb una sobrerepresentació de nois que feien el servei militar (4,41/ 10^6 i any), la incidència tendeix a augmentar amb l'edat (vegeu la figura 3).

S'ha enregistrat una letalitat elevada, d'un 55% dos anys després del diagnòstic de la malaltia.

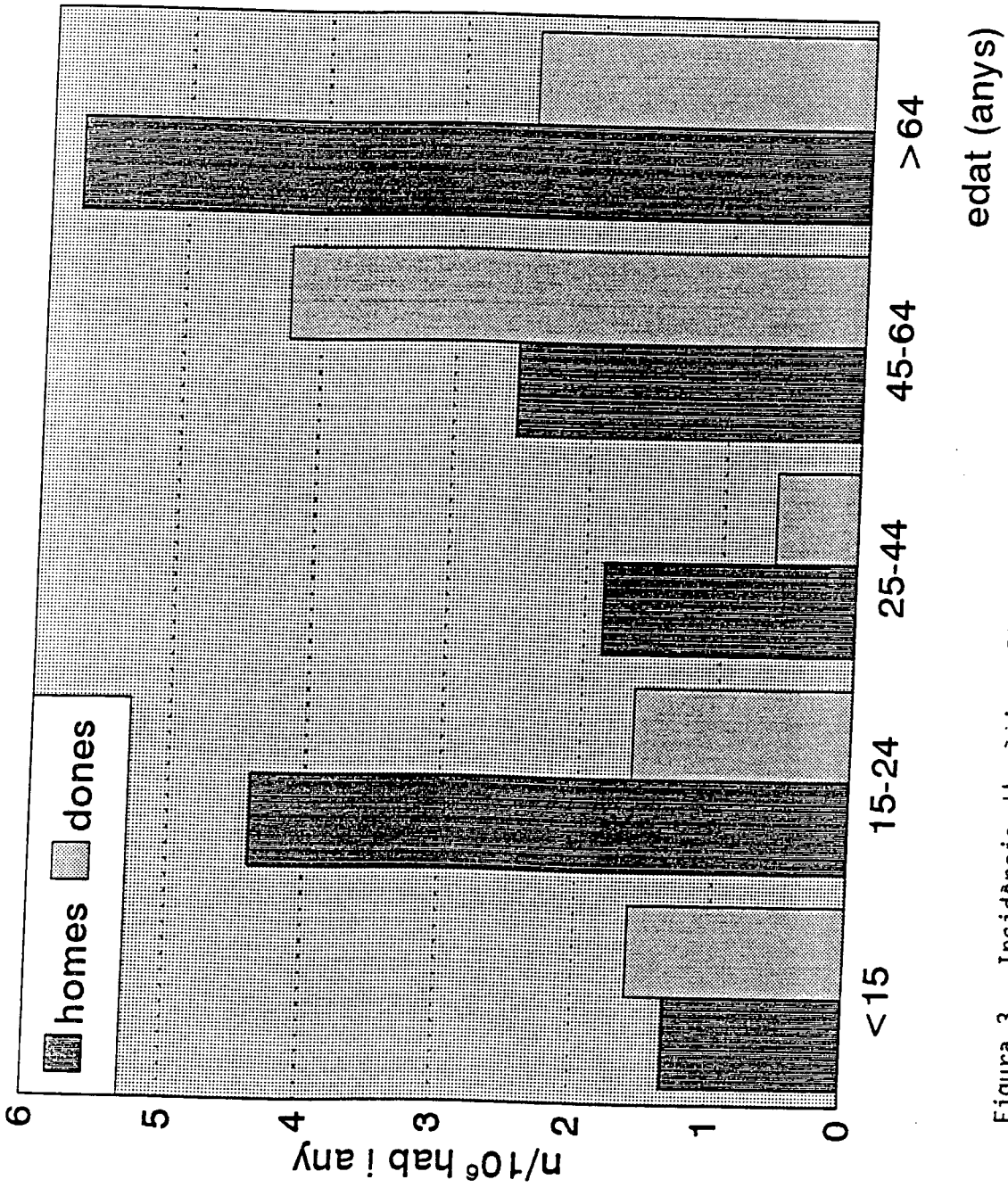


Figura 3.- Incidència d'anèmia aplàstica segons edat i sexe. (Àrea Metropolitana de Barcelona, 1980-1992).

4.3.2. RISCS ASSOCIATS A L'ÚS D'ANALGÈSICS I AINE

Els 124 casos confirmats d'anèmia aplàstica s'han comparat amb 882 controls aparellats segons sexe, edat, data de l'entrevista i entrevistador. A la taula 31 es presenten aquestes dades. Només les butilpirazolidines (fenilbutazona i oxifenbutazona) es van associar de manera significativa a un risc d'anèmia aplàstica, bé que, atès el baix nombre de casos i de controls exposats, el límit de confiança al 95% és molt ampli per a tots els fàrmacs considerats.

Taula 31.- Risc d'anèmia aplàstica associat a l'ús d'analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals.

	ús 29-180 dies abans del diagnòstic		OR (LC 95%)
	casos (n=124)	controls (n=882)	
àcid acetilsalicílic	58	484	0,75 (0,49 - 1,17)
metamizol	10	82	0,88 (0,40 - 1,94)
propifenazona	8	114	0,36 (0,14 - 0,91)
paracetamol	40	215	0,96 (0,57 - 1,61)
"butazones" ^a	5	15	5,76 (1,59 - 20,91)
indometacina	6	10	2,49 (0,71 - 8,72)
diclofenac	7	37	1,26 (0,49 - 3,21)
altres AINE	6	21	2,21 (0,81 - 6,06)

^a Butilpirazolidines.

4.4. INSUFICIÈNCIA RENAL TERMINAL

L'estudi va incloure 340 pacients que eren sotmesos a hemodiàlisi crònica a 10 Unitats de Diàlisi de l'Àrea Metropolitana de Barcelona (vegeu la taula 3). D'aquests, només 314 tenien les dades d'exposició i factors de confusió rellevants completades en els qüestionaris, i van ser aquests, més 602 controls, els inclosos a l'anàlisi. A la taula 32 es presenta la distribució per edats i sexes dels casos inicialment identificats.

Els controls de l'estudi eren pacients hospitalitzats (vegeu Material i Mètodes) de tres tipus diferents. L'ús d'analgèsics en aquests tres subgrups va ser d'un 10,5% d'exposicions positives entre els que presentaven quadres respiratoris ($n = 200$), d'un 9,6% entre els que presentaven malalties digestives ($n = 187$) i d'un 7% entre els que presentaven altres quadres ($n = 286$).

El model de regressió múltiple ha inclòs quatre termes d'exposició: àcid acetilsalicílic (AAS), pirazolones, combinació d'AAS + pirazolones i combinació d'AAS + pirazolones + fenacetina. Com a factors de confusió rellevants que tinguessin prou estabilitat estadística, el model també ha inclòs història d'hipertensió arterial i història de diabetis.

Taula 32.- Insuficiència renal terminal: distribució dels casos segons edat i sexe.

edat (anys)	sexe	
	♂	♀
≤ 20	5	1
21 - 30	28	16
31 - 40	48	18
41 - 50	55	26
51 - 60	48	43
61 - 70	21	26
> 70	2	3
total	207	133

A la taula 33 es presenten els termes inclosos al model, amb el seu corresponent valor d'*odds ratio*. La fenacetina no es va poder avaluar de manera independent, perquè sempre es consumeix en forma de combinacions a dosis fixes amb altres analgèsics. Anàlogament, una proporció important de les persones que consumeixen quantitats importants d'analgèsics, ho fan amb diversos productes, i, com es pot veure, no és rar trobar casos i controls que han consumit més d'un analgèsic. Es va trobar un risc significatiu associat a l'ús de fenacetina (associada amb altres analgèsics) (OR = 21,63 [LC 95%, 2,70-173,64]), i també riscos associats a l'ús d'AAS (OR = 3,17 [LC 95%, 1,62-6,19]) i de pirazolones (OR = 2,61, LC 95% [1,13-5,99]).

L'ús conjunt d'AAS i pirazolones s'associa a un valor d'*odds ratio* no significatiu (OR = 1,76 [LC 95%, 0,58-5,30]), però no significativament diferent dels associats a AAS i a pirazolones, potser per causa del baix nombre de pacients exposats. Aquest resultat suggereix que la toxicitat de les pirazolones no és incrementada per la de l'AAS, i viceversa.

A la taula 34 es presenten els riscos atribuïbles als diferents analgèsics. Al nostre medi, un 11,32% dels casos d'insuficiència renal terminal són atribuïbles al consum d'analgèsics durant períodes prolongats. El valor associat a AAS és més elevat que el corresponent als altres analgèsics, perquè la prevalença d'ús d'aquest fàrmac és

Taula 33.- Model de regressió bàsic utilitzat per els càlculs dels valors d'*odds ratio* (OR) i del risc atribuïble d'insuficiència renal terminal.

terme	casos (n = 314)	controls (n = 602)	OR (LC 95%)
àcid acetilsalicílic (AAS)	23	19	3,17 (1,62 - 6,19)
pirazolones	14	12	2,61 (1,13 - 5,99)
AAS + pirazolones	6	7	1,76 (0,58 - 5,30)
AAS + pirazolones + fenacetina	9	1	21,63 (2,70 - 173,64)
hipertensió	10	4	19,04 (2,35 - 154,37)
diabetis	2	6	0,82 (0,15 - 4,51)

Taula 34.- Risc d'insuficiència renal terminal atribuïble (RA)
als diferents analgèsics.

terme	RA (LC 95%)
AAS	5,01 (1,82 - 8,20)
pirazolones	2,75 (0,18 - 5,32)
AAS + pirazolones	0,82 (-0,91 - 2,56)
AAS + pirazolones + fenacetina	2,73 (0,87 - 4,60)
total	11,32 (6,56 - 16,07)

més àmplia. El fet que el risc individual –quantificat amb l'*odds ratio*– associat a la fenacetina sigui molt alt, no implica que el risc atribuïble també ho hagi de ser; això es deu a la baixa prevalença d'ús d'aquest fàrmac durant el període d'estudi (encara més baixa en l'actualitat).

A les taules 35 i 36 es presenten respectivament els valors d'*odds ratio* i de risc atribuïble segons la quantitat total d'analgèsic consumida de manera crònica. Crida l'atenció el fet que hi hagi controls que han ingerit quantitats elevades d'analgèsics. El valor de l'*odds ratio* s'incrementa amb la quantitat consumida ($p < 0,05$). La comparació d'ambdues taules fa veure que un valor elevat d'*odds ratio* no implica necessàriament un valor elevat de risc atribuïble, perquè aquest darrer depèn en part de la prevalença de l'exposició considerada; així, bé que l'*odds ratio* és més elevada per a les quantitats superiors a 1,5 kg, el risc atribuïble a aquesta forma d'exposició és fins i tot inferior a l'atribuïble a l'ús de menys de 500 g, perquè aquesta darrera forma d'exposició és molt més freqüent.

Anàlogament, a les taules 37 i 38 es presenta l'efecte de la durada de l'ús d'analgèsics sobre el risc d'insuficiència renal terminal. El valor de l'*odds ratio* s'incrementa amb la durada d'ús. El valor del risc atribuïble també augmenta amb la durada de l'ús, perquè hi ha una proporció substancial de casos i controls que empren analgèsics

Taula 35.- Odds ratio (OR) d'insuficiència renal terminal associada a l'ús d'analgèsics, segons la dosi total consumida.

dosi total acumulada (g)	casos exposats (n=314)	controls exposats (n=602)	OR (LC 95%)
< 500	27	24	2,58 (1,42 - 4,72)
501 - 1500	13	10	2,80 (1,12 - 7,01)
> 1500	12	5	7,67 (2,16 - 27,25)

Taula 36.- Risc d'insuficiència renal terminal atribuïble a l'ús d'analgèsics, segons la quantitat total consumida.

dosi total acumulada (g)	casos exposats (n=314)	controls exposats (n=602)	RA (LC 95%)
< 500	27	24	5,27 (1,72 - 8,82)
501 - 1500	13	10	2,66 (0,18 - 5,15)
> 1500	12	5	3,32 (1,12 - 5,53)

Taula 37.- Odds ratio (OR) d'insuficiència renal terminal associat a l'ús d'analgèsics, segons la durada de l'exposició.

durada	casos exposats (n = 314)	controls exposats (n = 602)	OR (LC 95%)
> .1 any	10	10	2,65 (0,96 - 7,36)
1-5 anys	21	14	2,85 (1,42 - 5,73)
> 5 anys	21	15	4,43 (1,98 - 9,93)

Taula 38.- Risc d'insuficiència renal terminal atribuïble a l'ús d'analgèsics, segons la durada de l'exposició.

durada	casos exposats (n = 314)	controls exposats (n = 602)	RA (LC 95%)
> 1 any	10	10	1,98 (-0,21 - 4,17)
1-5 anys	21	14	4,34 (1,23 - 7,44)
> 5 anys	21	15	5,18 (2,19 - 8,17)

durant períodes superiors a 5 anys. El fet que hi hagi una proporció important dels casos exposats i dels controls exposats que ho han estat durant més de 5 anys (40,3% i 38,5% respectivament), permet descartar un efecte important d'un possible biaix de memòria. Bé que la definició d'exposició emprada a l'estudi era d'un mínim d'un mes a dies alterns (és a dir, 15 dies), només un 22% dels pacients exposats va referir exposicions inferiors a 1 any.

A la taula 39 es presenten els valors d'*odds ratio* referents a cadascun dels diagnòstics de nefropatia de base. Per a 85 pacients, no es va poder trobar la història clínica i per tant no se'ls va poder classificar segons el diagnòstic de la nefropatia. En 96 casos es va localitzar la història clínica, però les dades que hi constaven havien estat recollides en un estadi tan avançat de la malaltia, que no es podia distingir si patien una afectació fonamentalment glomerular o fonamentalment tubular; segons el que s'ha exposat a l'apartat de Material i Mètodes, són classificats com a "desconeguts". En 9 casos hi havia dades d'un període anterior a la història clínica, però el patró de la nefropatia era simultàniament glomerular i intersticial, motiu pel qual van ser classificats com a "indeterminats". El valor de l'*odds ratio* per als pacients amb glomerulopatia (OR = 4,96 [LC 95%, 2,03-12,12]) és similar al dels que presenten afectació intersticial (OR = 4,21 [LC 95% 1,88-9,42]) i és màxim entre els pacients amb un quadre de naturalesa desconeguda (OR = 5,07 [LC 95%, 2,59-9,92]) i

Taula 39.- Odds ratio (OR) d'insuficiència renal terminal, segons el diagnòstic de la nefropatia.

diagnòstic	casos exposats (n)	controls exposats (n)	OR	(LC 95%)
glomerulopatia (44 casos, 85 controls)	5	2	4,96	(2,03 - 12,12)
nefropatia intersticial (44 casos, 83 controls)	6	3	4,21	(1,88 - 9,42)
poliquistosi (36 casos, 68 controls)	4	13	1,83	(0,93 - 3,62)
indeterminada (9 casos, 18 controls)	1	1	3,98	(1,58 - 10,03)
desconeguda (96 casos, 187 controls)	21	10	5,07	(2,59 - 9,92)
total (229 casos, 441 controls)	37	29	2,92	(1,71 - 4,99)

no significatiu entre els que presenten poliquistosi (OR = 1,83 [LC 95%, 0,93-3,62]).

A la taula 40 es presenten els valors de risc atribuïble de cadascuna de les formes diagnòstiques de nefropatia terminal, en relació amb l'ús crònic anterior d'analgèsics. Les xifres tenen límits de significació estadística molt amplis, per causa del baix nombre de pacients exposats en cada categoria, però suggereixen algunes consideracions d'interès. De tots els casos d'insuficiència renal terminal, un 7,36% són pacients amb un quadre de naturalesa desconeguda atribuïble al consum crònic d'analgèsics. Entre aquests pacients, un 17,56% presenten una insuficiència renal terminal atribuïble a l'ús crònic d'analgèsics.

Taula 40.- Risc d'insuficiència renal terminal atribuïble a l'ús d'analgèsics, segons el diagnòstic de la nefropatia.

diagnòstic	casos exposats (n)	controls exposats (n)	RA (LC 95%)	RAe ^a (LC 95%)
glomerulopatia (44 casos, 85 controls)	5	2	1,74 (-0,16 - 3,65)	9,07 (-0,53 - 18,68)
nefropatia intersticial (44 casos, 83 controls)	6	3	2,00 (-0,08 - 4,08)	10,40 (-0,08 - 20,87)
poliquistosi (36 casos, 68 controls)	4	13	0,79 (-0,78 - 2,36)	5,04 (-4,84 - 14,92)
indeterminada (9 casos, 18 controls)	1	1	0,33 (-0,51 - 1,16)	8,32 (-12,21 - 28,84)
desconeguda (96 casos, 187 controls)	21	10	7,36 (3,44 - 11,28)	17,56 (8,61 - 26,51)
total (229 casos, 441 controls)	37	29	12,22 (5,84 - 18,61)	

^a Risc atribuïble per a cada diagnòstic en particular (vegeu el text).

4.5. COMPARACIÓ DE LES INCIDÈNCIES D'EFFECTES INDESITJABLES GREUS ASSOCIATS A L'ÚS D'ANALGÈSICS I AINE

A la taula 41 es presenten les xifres d'incidència general, letalitat i mortalitat de cadascuna de les malalties que han estat objecte d'aquest estudi. La insuficiència renal terminal té, al nostre medi, una incidència que és un ordre de magnitud logarítmica superior a la de les dues discràsies hemàtiques. L'hemorràgia gastro-intestinal té una incidència unes 100 vegades superior a la de les discràsies hemàtiques. La letalitat també és diferent per a cada malaltia, de manera que és més baixa per a l'hemorràgia digestiva i màxima per a l'anèmia aplàstica. La multiplicació de les xifres d'incidència per les de letalitat permet conèixer la mortalitat de cadascuna de les malalties: aquesta és de $14,9/10^6$ i any per a l'hemorràgia digestiva, de $5,20/10^6$ i any per a la insuficiència renal terminal, d' $1,50/10^6$ i any per a l'anèmia aplàstica i de $0,31/10^6$ i any per a l'agranulocitosi.

A la taula 42 es resumeixen els riscos relatius i atribuïbles significatius de les quatre malalties estudiades, associats a l'ús d'analgèsics i AINE. A la columna de la dreta s'hi indica, a partir de les dades d'incidència de cada malaltia i del risc atribuïble a cada fàrmac, el nombre de casos de cada malaltia que s'atribueix a l'ús de cadascun dels fàrmacs considerats. Com es pot veure, més d'un 95% dels casos d'aquestes quatre malalties són hemorràgies gastro-intestinals.

Taula 41.- Incidència, letalitat i mortalitat de l'agranulocitosi, l'anèmia aplàstica, l'hemorràgia digestiva alta i la insuficiència renal terminal.

	incidència (n/10 ⁶ /any)	letalitat (%)	mortalitat (n/10 ⁶ /any)
agranulocitosi (1980-1992)	4,45	7 ^a	0,31
anèmia aplàstica (1980-1992)	2,72	55 ^b	1,50
hemorràgia GI (1987-1988)	650	2,3 ^c	14,90
insuficiència renal terminal (1980-1981)	65	8 ^d	5,20

^a En les 2 setmanes posteriors al diagnòstic.

^b En els 2 anys posteriors al diagnòstic.

^c En la setmana posterior al diagnòstic.

^d En l'any següent a l'entrada al programa d'hemodiàlisi.

Taula 42.- Riscos significatius d'efectes indesejables greus associats a l'ús d'analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals

malaltia-fàrmac ^a	OR	(LC 95%)	RA	(LC 95%)	casos atribuïbles (n/10 ⁶ /any)
HGI - AAS	6,57	(5,10 - 8,47)	27,65	(24,34 - 31,23)	179,2
HGI - diclofenac	6,58	(3,64 - 11,88)	4,20	(2,80 - 5,60)	27,30
HGI - piroxicam	17,93	(8,14 - 39,51)	4,30	(2,96 - 5,65)	27,95
HGI - indometacina	4,74	(1,95 - 11,52)	1,77	(0,73 - 2,81)	11,50
HGI - naproxèn	5,11	(1,75 - 14,87)	1,09	(0,29 - 1,88)	7,08
AGR - metamizol	16,62	(5,99 - 46,17)	16,45	(10,40 - 22,49)	0,73
AA - "butazones" ^b	5,76	(1,59 - 20,91)	3,33	(-0,22 - 6,88)	0,09
IRT - AAS	3,17	(1,62 - 6,19)	5,01	(1,82 - 8,20)	3,26 ^c
IRT - pirazolones	2,61	(1,13 - 5,99)	2,75	(0,18 - 5,32)	1,79 ^c
IRT - fenacetina	21,63	(2,70 - 173,64)	2,73	(0,87 - 4,60)	1,78 ^c

^a HGI = hemorràgia gastro-intestinal; AGR = agranulocitosi; AA = anèmia aplàstica; IRT = insuficiència renal terminal

^b Butilpirazolidines.

^c Per a la insuficiència renal terminal atribuïda al consum crònic continuat d'analgèsics aquest tipus de càlcul té més limitacions (vegeu el text).

A la taula 43 es presenten els consums dels analgèsics inclosos a la taula 42 durant els períodes rellevants, és a dir durant el període en què es va realitzar cadascun dels estudis. Entre un 6 i un 7% de la població general està exposada, per terme mitjà, diàriament a l'AAS. A principis dels anys vuitanta més d'un 2% de la població estava, per terme mitjà, diàriament exposada a les pirazolones. Com es pot veure, el consum dels altres fàrmacs per la població general és inferior al 0,7% (valor corresponent al diclofenac), i és evident que aquesta baixa prevalença d'ús és el principal factor que limita el poder estadístic dels estudis de casos i controls. A la columna de la dreta de la taula s'hi indiquen els nombres de dies de tractament anuals per milió d'habitants. És aquest valor el que s'empra per al càlcul de les incidències dels efectes indesitjables considerats.

A la taula 44 es presenten les incidències calculades de les malalties estudiades per a cada fàrmac. Les dades de la columna de la dreta, derivades de les de les altres dues columnes, indiquen que, per cada milió de dies de tractament, es produeixen moltes més hemorràgies gastro-intestinals atribuïbles a analgèsics i AINE que discriàsies sanguínies.

Les dades referents a la insuficiència renal terminal podrien tenir una significació més discutible, perquè aquest és un possible efecte indesitjable que apareix només si hi ha exposició prolongada a analgè

Taula 43.- Dosis diàries consumides (DDC) i consums rellevants de diferents analgèsics i AINE per la població general.

fàrmac i període	DDC ^a (g)	consum	
		DDC/1.000 hab/dia	DDC/10 ⁶ hab/any
àcid acetilsalicílic, 1980 ^b	0,658	62,46	22.798.630
àcid acetilsalicílic, 1980-1991 ^c	0,658	65,93	24.063.355
àcid acetilsalicílic, 1987-1988 ^d	0,658	64,83	23.663.972
metamizol, 1980-1991 ^c	1,267	4,55	1.659.290
pirazolones, 1980 ^b	1,267 ^e	5,09	1.857.850
	0,316 ^f	21,99	8.026.350
butilpirazolidines, 1980-1991 ^c	0,3 ^g	3,69	1.346.850
diclofenac, 1987-1988 ^d	0,104	6,98	2.546.751
piroxicam, 1987-1988 ^d	0,018	5,70	2.081.554
indometacina, 1987-1988 ^d	0,084	3,62	1.322.864
naproxèn, 1987-1988 ^d	0,571	2,96	1.079.275

^a DDC = dosi diària consumida, que equival a la dosi diària mitjana presa pels controls de l'estudi sobre l'hemorràgia gastro-intestinal.

^b Que correspon al període de l'estudi sobre la insuficiència renal terminal.

^c Que correspon al període de l'estudi sobre l'agranulocitosi i l'anèmia aplàstica.

^d Que correspon al període de l'estudi sobre l'hemorràgia gastro-intestinal.

^e Correspon a metamizol.

^f Correspon a propifenazona.

^g Atès que no hi va haver controls exposats, s'ha escollit la dosi diària definida pel Centre Col.laboratiu de l'OMS per a Estadístiques sobre Consum de Medicaments.

Taula 44.- Incidències d'agranulocitosi, anèmia aplàstica, hemorràgia gastro-intestinal i insuficiència renal terminal associades a l'ús d'analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals.

malaltia-fàrmac ^a	casos atribuïbles (n/10 ⁶ /any) ^b	DDC/10 ⁶ hab/any ^c	incidència (n/10 ⁶ DDC)
HGI-AAS	179,72	23.663.972	7,59
HGI-diclofenac	27,30	2.546.751	10,72
HGI-piroxicam	27,95	2.081.554	13,43
HGI-indometacina	11,50	1.322.864	8,69
HGI-naproxèn	7,08	1.079.275	6,56
AGR-metamizol	0,73	1.659.290	0,44
AA-butilpirazolidines	0,09	1.346.850	0,07
IRT-AAS	3,26	22.798.630	0,14
IRT-pirazolones	1,79	9.884.200	0,18
IRT-fenacetina	1,78	-	-

^a HGI = hemorràgia gastro-intestinal; AGR = agranulocitosi; AA = anèmia aplàstica; IRT = insuficiència renal terminal.

^b Vegeu la taula 42

^c Vegeu la taula 43

sics o AINE. No obstant, si es defineix –arbitràriament– un ús prolongat com el que dura 1.000 dies, les xifres corresponents a la insuficiència renal serien 0,14 i 0,18 per 1.000 usuaris, per a l'AAS i les pirazolones, respectivament.

5. DISCUSSIÓ

5.1. HEMORRÀGIA GASTRO-INTESTINAL I CONSUM PREVI D'ANALGÈSICS I ANTIINFLAMATORIS

Aquest estudi de casos i controls confirma publicacions prèvies sobre el risc d'hemorràgia gastro-intestinal associat a l'ús d'AAS i altres AINE i suggereix que qualsevol ús d'AAS en un període de 7 dies incrementa el risc de sagnat en unes 7 vegades.

No hi ha moltes raons per considerar el sagnat gàstric i el duodenal separatament: ambdós quadres s'acompanyen de la mateixa simptomatologia i porten a l'ingrés a un Servei d'Urgències, i no hi ha dades que indiquin que tinguin un pronòstic diferent. L'hemorràgia digestiva alta és una complicació de l'úlcerà pèptica: en la nostra sèrie, un 89% dels pacients van sagnar a partir d'una úlcerà gàstrica o duodenal. No obstant, hi ha dades epidemiològiques que associen els AINE amb un risc d'úlcerà gàstrica, però no d'úlcerà duodenal (Piper i col.ls., 1981; Duggan i col.ls., 1986; Langman, 1989). De fet, el concepte d'úlcerà pèptica comprendria un grup relativament heterogeni de malalties. L'úlcerà duodenal s'ha relacionat de manera específica amb factors genètics (Freston, 1988). Bé que en cas d'úlcerà duodenal la secreció àcida acostuma a ser normal o està elevada, en els pacients amb úlcerà gàstrica s'enregistra generalment una disminució d'aquesta secreció (Charlet i col.ls., 1985). Els pacients amb úlcerà gàstrica tenen més reflux duodeno-gàstric de bilis i una concentració de bilis

en estómac més elevada que els pacients amb úlcera duodenal (McGuigan, 1987). A més a més, la distribució per sexes i edats dels nostres pacients ha estat diferent segons que fossin d'úlcera gàstrica o d'úlcera duodenal. Per aquestes raons en presentem les dades per separat.

És molt improbable que hi hagi hagut algun biaix en la selecció dels casos i els controls: pràcticament tots els casos clínicament greus van ser detectats i es va incloure a l'estudi més d'un 95% dels casos elegibles. Les distribucions per edats i sexes i la letalitat enregistrada (2,3%) van ser similars a les de sèries publicades anteriorment (Allibone i Flint, 1958; Valman i col.ls., 1959; Jick, 1981; Stodolnik i col.ls., 1990).

Gairebé tots els controls potencials van ser entrevistats. Les distribucions d'ús dels analgèsics i antiinflamatoris entre les diferents categories diagnòstiques dels controls van ser similars. Es van prendre dos tipus de mesures per tal de reduir el biaix de memòria: els pacients van ser entrevistats abans que transcorreguessin 14 dies des del seu ingrés; a més a més, es va emprar un qüestionari estructurat detallat, amb tres preguntes sobre l'ús anterior de medicaments. Els possibles factors de confusió es van controlar mitjançant una anàlisi multivariada. A fi de controlar la història prèvia d'úlcera pèptica o d'hemorràgia gastro-intestinal, es van aplicar dos tipus de mesures:

aquesta variable, dividida en dues categories diferents i mútuament excloents, es va incloure en el model multivariat; a més a més, es van calcular les *odds ratio* separatament per als pacients amb antecedents i els pacients sense antecedents, i es va veure que no variaven substancialment (Laporte i col.ls., 1991). Estudis anteriors o bé van excloure (Levy, 1974; Jick, 1981; Jick i Porter, 1978; Levy i col.ls., 1988) aquests pacients o bé no en donen detalls (Kelly, 1956; Allibone i Flint, 1958; Alvarez i Summerskill, 1958; Muir i Cossar, 1959; Valman i col.ls., 1968; Coggon i col.ls., 1982; Bartle i col.ls., 1986; Somerville i col.ls., 1986; Faulkner i col.ls., 1988; Mathewson i col.ls., 1988; Griffin i col.ls., 1988). Els nostres resultats suggereixen que el risc de sagnat digestiu alt és més elevat en pacients amb història de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia gastro-intestinal, i que l'increment del risc associat amb l'ús d'AINE és el mateix en ambdues poblacions (amb i sense antecedents), independentment dels antecedents de malaltia ulcerosa.

Hi ha poca informació obtinguda en assaigs clínics controlats sobre dosis equipotents dels AINE, de manera que els valors d'*odds ratio* obtinguts en aquest estudi s'han d'interpretar com a riscos comparatius d'aquests fàrmacs en la manera com són emprats generalment, més que com a indicadors del seu risc "intrínsec" potencial per a produir hemorràgia gastro-intestinal.

Estudis anteriors de casos i controls han suggerit un risc d'hemorràgia gastro-intestinal associat a l'ús d'AAS d'entre 1,1 i 15 (Belcon i col.ls., 1985; Hawkey, 1990). Els diferents riscos obtinguts es poden explicar per algunes insuficiències metodològiques. El risc pot haver estat infravalorat per causa d'una manca de confirmació endoscòpica d'alguns casos (Muir i Cossar, 1959; Valman i col.ls., 1968; Levy, 1974; Jick i Porter, 1978; Coggon i col.ls., 1982; Levy i col.ls., 1988) i per la inclusió de controls amb malalties que poden estar relacionades positivament amb l'ús previ d'AAS (Alvarez i Summerskill, 1958). En altres estudis es pot haver produït una sobrevaloració del risc a causa d'un aparellament inadequat dels controls en relació amb l'edat (Alvarez i Summerskill, 1958). Altres problemes metodològics, com la mala classificació de l'ús d'analgèsics (Muir i Cossar, 1959; Valman i col.ls., 1968; Levy, 1974; Jick i Porter, 1978; Jick, 1981; Coggon i col.ls., 1982) o la manca de control d'altres factors de confusió (Alvarez i Summerskill, 1958; Muir i Cossar, 1959; Valman i col.ls., 1968; Levy, 1974; Jick i Porter, 1978; Griffin i col.ls., 1988) poden tenir resultats imprevisibles sobre el valor final de l'*odds ratio*. També hi ha diferències d'un estudi a l'altre en el període etiològicament rellevant d'ús d'analgèsics considerat, així com en els criteris d'inclusió dels casos (per exemple, en relació amb l'edat i la gravetat del quadre).

Les dades d'aquest estudi confirmen que el paracetamol no està associat a un risc d'hemorràgia gastro-intestinal (Ivey, 1986). Només es va trobar aquesta associació en un estudi, i es va atribuir al fet que alguns pacients prenen paracetamol en part per tractar símptomes del quadre hemorràgic (Coggon i col.ls., 1982), és a dir a una mala definició de la seqüència temporal. L'ús simultani freqüent de paracetamol i d'AAS ens ha dut a incloure un terme d'associació d'AAS + paracetamol en el model multivariat.

Els resultats també suggereixen que el metamizol i la propifenazona no s'associen a un risc de sagnat gastro-intestinal. El metamizol té un efecte ulcerogènic lleu en animals d'experimentació (Brogden, 1986) i ni el mateix fàrmac ni el seu metabòlit actiu 4-metilaminoantipirina inhibeixen la ciclooxigenasa de la mucosa gàstrica *in vitro* (Brogden, 1986).

Les comparacions experimentals de piroxicam, naproxèn i indometacina suggereixen que la raó efecte ulcerogènic gàstric/efecte antiinflamatori és màxima per al piroxicam i mínima per a la indometacina (Rainford, 1981). Atesa la baixa incidència de l'hemorràgia gastro-intestinal induïda pels AINE, els assaigs clínics controlats i amb distribució aleatòria no han demostrat que hi hagi diferències consistents en el risc associat amb algun AINE en particular. En estudis de cohorts s'han trobat o bé riscos similars (Beard i col.ls., 1987; Guess i

col.ls., 1988), o bé un risc més elevat associat amb el sulindac (Carson i Strom, 1988). Les dades de notificació espontània de reaccions adverses a medicaments i de sèries de casos relacionades amb xifres de vendes han suggerit algunes diferències de seguretat en favor de l'ibuprofèn a les dosis habitualment emprades (Anònim, 1986) i en contra de piroxicam (Moebius, 1986; Rossi i col.ls., 1987; Armstrong i Blower, 1987). Cap dels estudis de casos i controls publicats fins ara ha tingut un poder suficient com per donar estimacions de l'*odds ratio* associada amb l'ús d'AINE específics (excepte l'AAS) (Bartle i col.ls., 1986; Faulkner i col.ls., 1988; Somerville i col.ls., 1988). Les dades d'aquest estudi suggereixen que els analgèsics no opiàcics desprovistos d'efectes antiinflamatoris (és a dir, paracetamol, metamizol i propifenazona) no impliquen cap risc, i que els que són principalment emprats com a antiinflamatoris (és a dir, diclofenac, indometacina, naproxèn i piroxicam) s'associen a un risc similar al de l'AAS.

No està clar si l'hemorràgia induïda pels AINE es deu a la interferència d'aquests fàrmacs amb la síntesi de prostaglandines en la mucosa gastro-intestinal i la consegüent reducció de les defenses mucoses, a l'efecte inhibidor plaquetari i l'increment consegüent en el risc de sagnat, o a ambdós. Les dades d'aquest estudi indiquen que l'AAS, que s'empra generalment a dosis baixes (analgèsiques), s'associa a un risc similar al d'altres fàrmacs que s'empren a dosis comparativament

més altes, com a antiinflamatoris. A més a més, l'AAS mostra un comportament similar en joves i grans, mentre que els AINE s'associen a una *odds ratio* més baixa en la gent gran. L'AAS produeix un efecte antiagregant plaquetari irreversible, mentre que els altres AINE inhibeixen l'agregació de les plaquetes de manera reversible, i només per sobre d'una determinada concentració crítica (Miescher i Pola, 1986).

S'ha suggerit que la gent gran és particularment susceptible de patir hemorràgia gastro-intestinal associada a l'ús d'AINE. Les dades del present estudi indiquen que el valor de l'*odds ratio* associat amb els AINE és més baix en la gent gran (OR = 6,96 [LC 95%, 4,41-10,96]) que en els menors de 60 anys (OR = 12,49 [6,20-25,14]), però, en canvi, només un 6,35% de les hemorràgies digestives enregistrades entre menors de 60 anys són atribuïbles als AINE, mentre que entre la gent gran ho són un 17,62%. S'han suggerit diferents mecanismes –no exclusius– en la fisiopatologia de la malaltia ulcerosa pèptica: hipersecreció àcida, inhibició de la secreció de bicarbonat, pèrdua dels mecanismes de protecció mucosa, lesió microvascular amb reducció del flux sanguini i infecció per *Helicobacter pylori* (Szabo i col.ls., 1989). Alguns d'aquests factors podrien presentar variabilitat segons l'edat i el sexe, i la seva contribució relativa al risc d'hemorràgia gastro-intestinal en cada subgrup de població es desconeix. Aquesta variabilitat podria donar lloc a diferents susceptibilitats de la mucosa gastro-intestinal a l'efecte lesiu dels AINE, fet que explicaria

les diferències específiques d'edat i de sexe en la susceptibilitat a l'acció dels AINE.

Els resultats d'aquest estudi també demostren que el risc d'hemorràgia gastro-intestinal associat amb l'ús d'AAS està relacionat amb la dosi. A més a més, suggereixen que la magnitud del risc també depèn de la durada i de la regularitat de l'exposició, i que un ús diari i continuat com a mínim de 2 setmanes s'associa a un risc menor.

L'ús cada dia més freqüent d'AAS per a la profilaxi secundària i fins i tot primària en malalties cardíco-vasculars es basa en l'observació que aquestes dosis produeixen un efecte diferencial màxim sobre la síntesi de tromboxà i de prostaciclina, així com en els resultats d'assaigs clínics controlats. D'aquí que sigui particularment interessant saber quin és el risc associat a les dosis baixes d'AAS preses de manera continuada. Malauradament, els anys 1987 i 1988, quan es va realitzar la recollida de dades, encara no era freqüent l'ús de l'AAS en aquesta indicació, i per tant el nombre de casos i controls exposats és relativament baix. A més a més, encara no es feien servir formes farmacèutiques amb protecció entèrica, i per tant no es pot donar cap avaluació del risc de sagnat digestiu associat a l'ús d'aquests fàrmacs.

Les dades del present estudi indiquen que el risc d'hemorràgia gastro-intestinal augmenta en els primers dies d'ús, però disminueix al cap de dues setmanes d'ús diari continuat. L'AAS i els altres AINE produeixen de manera regular una lesió mucosa que pot consistir des d'hemorràgies mucoses fins a erosions i veritables úlceres. Aquesta lesió es manifesta inicialment com a una disrupció de la superfície de les cèl·lules epitelials, que se segueix de l'aparició de petèquies i d'hemorràgies intramucoses i després d'erosions, que apareixen per primera vegada unes hores després de l'administració de l'AAS. Les petèquies es resolen espontàniament en uns dies, però les erosions poden tardar més d'una setmana en desaparèixer (Graham, 1989). Les lesions menors són inicialment reparades pel procés de restitució, pel qual la superfície epitelial lesionada és restaurada mitjançant la migració des de les glàndules gàstriques de la capa inferior (Graham, 1989). Més rarament, els AINE també poden produir veritables úlceres, amb lesió de la superfície epitelial i també de les estructures glandulars més profundes.

L'administració diària d'1,2 g d'AAS a gossos indueix erosions gàstriques i degeneració i exfoliació de la superfície epitelial, que desapareixen després del cinquè a setè dia, malgrat que es continui l'administració del fàrmac (Hurley i Crandall, 1974; Lev i col·ls., 1972). Quan la ingesta d'AAS es deté, aquestes erosions no es poden reinduir durant un període refractari d'uns 2 dies (Hurley i Cran-

dall, 1974). En rates el període refractari sembla ser com a mínim de 3 dies (StJohn i col.ls., 1973). Si la medicació s'interromp, es recupera la susceptibilitat a l'AAS (Hurley i Crandall, 1974). En voluntaris sans, la ingesta diària de 2,6 g d'AAS indueix regularment hemorràgies submucoses i/o erosions foccals en 24 hores, però si es continua l'administració del fàrmac, la lesió és màxima al cap de 3 dies i després disminueix; el temps que tarda en resoldre's també és més llarg al cap d'un dia que al cap de 7 dies d'administració (Graham i col.ls., 1983). Els estudis endoscòpics realitzats en voluntaris humans suggereixen que, malgrat la milloria de l'aspecte de la mucosa, el microsagnat gàstric es manté elevat durant tot el període d'administració de l'AAS (Graham i col.ls., 1988), i no disminueix malgrat l'administració continuada d'AAS fins i tot a dosis baixes (Kitchingman i col.ls., 1989). En general, no s'ha observat correlació entre la lesió aguda i la lesió crònica induïdes pels AINE (Graham, 1989). Mentre que la primera pot ser deguda a un efecte tòpic, la segona sembla ser secundària a l'efecte sistèmic d'aquests fàrmacs (Graham, 1989). En l'espècie humana l'administració aguda d'AAS produeix una lesió mucosa que es troba gairebé en tots els individus i que és d'intensitat moderada, mentre que en els estudis endoscòpics d'usuaris crònics d'AAS la lesió és generalment lleugera (excepte en un petit percentatge que presenten una o més úlceres), i només s'observa en un 20 a 50% dels pacients (Shorrock i col.ls., 1990). A més a més, l'administració aguda d'AAS sembla produir de manera predominant hemorrà-

gies de tipus petèquies en el fundus i en l'antra, mentre que l'administració prolongada produeix erosions antrals i duodenals, i en aquest cas rarament s'observen lesions al fundus (Silvoso i col.ls., 1979). Aquesta observació és compatible amb el fet que en rates la ingesta crònica d'AAS estimula la proliferació epitelial en la mucosa fúndica, però no té efecte en l'antra (Eastwood i col.ls., 1982).

Fins ara no es disposava de dades epidemiològiques que donessin suport a la idea de l'adaptació a l'administració prolongada i continuada d'AAS. Carson i col.ls. (1987) van referir que el risc d'hemorràgia gastro-intestinal associat amb l'ús d'AINE augmentava amb la prescripció de fins a 4 receptes en l'any anterior, i disminuïa amb la prescripció de 5 receptes o més. No obstant, el temps d'exposició considerat en aquest estudi no era etiològicament rellevant, l'exposició de casos i controls es va definir com a la prescripció d'un AINE i no es va validar mitjançant l'entrevista directa dels pacients, l'esdeveniment (l'episodi d'hemorràgia) estava mal definit i no es van controlar possibles factors de confusió, com per exemple història prèvia de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia digestiva, informació sobre ús d'alcohol o hàbit tabàquic i ús d'AAS sense recepta. Els autors atribuïen aquest resultat a la retirada de molts pacients de la cohort d'usuaris, hipòtesi que no sembla sostenible si es considera el baix risc de sagnat associat a l'ús d'aquests fàrmacs.

En resum, es conclou que el risc d'hemorràgia gastro-intestinal associat a l'ús d'AAS o d'altres AINE depèn fortament de la dosi per a tots ells, i de la durada i continuïtat de l'ús per a l'AAS. L'ús diari continuat durant dues setmanes o més s'associa a una disminució del risc de sagnat i en particular l'ús diari continuat de dosis baixes d'AAS (≤ 500 mg) s'associa a un risc relatiu molt baix de sagnat digestiu.

5.2. DISCRÀSIES HEMÀTIQUES EN RELACIÓ AMB L'ÚS PREVI D'ANALGÈSICS I ANTIINFLAMATORIS

Les dades obtingudes mitjançant el sistema de vigilància de casos i controls de l'agranulocitosi i l'anèmia aplàstica confirmen els resultats d'estudis anteriors, en els quals s'ha enregistrat una incidència d'aquestes malalties inferior a $10/10^6$ habitants i any en tots els casos. En particular, l'Estudi Internacional sobre l'Agranulocitosi i l'Anèmia Aplàstica (EIAAA) ha enregistrat una certa variabilitat interregional, en la qual les dades corresponents a l'Àrea Metropolitana de Barcelona donaven xifres intermèdies en relació a les altres regions participants.

Entre els AINE i els analgèsics, només s'ha enregistrat un risc significatiu d'agranulocitosi en relació amb l'ús previ de metamizol (OR = 16,62 [LC 95%, 5,98-46,17]). Per als altres fàrmacs, l'EIAAA ha trobat riscos menors associats amb l'ús previ d'indometacina, butilpirazolidines i diclofenac. El nombre relativament baix de casos enregistrat a la nostra àrea en un període de més de 12 anys impedeix poder calcular més riscos per a altres analgèsics i AINE i posa de relleu la necessitat que aquest tipus de vigilància es realitzi de manera multicèntrica.

Pel que fa a la letalitat de l'agranulocitosi, la sèrie de 222 casos reunida en el període d'estudi ha mostrat una letalitat al cap de 2 setmanes del diagnòstic de la malaltia d'un 7%. Aquesta xifra és compatible amb altres publicades anteriorment, en les quals s'observa que la letalitat per aquesta malaltia ha anat disminuint des de la descripció de les primeres sèries de casos als anys seixanta.

Pel que fa a l'anèmia aplàstica, els resultats són paral·lels als obtinguts en relació amb l'agranulocitosi. La seva incidència ha estat encara més baixa, i d'aquí que el poder de l'estudi per a la quantificació de possibles riscos hagi estat similar o fins i tot inferior. Un problema afegit a l'avaluació etiològica de l'anèmia aplàstica és que és molt difícil definir una finestra etiològica rellevant, si es té en compte que les manifestacions clíniques de la malaltia són inicialment molt inespecífiques i que la lesió sobre les cèl·lules-mare del moll de l'os es produeix en un moment que podria ser molt variable en relació al moment d'aparició de les primeres manifestacions clíniques de la malaltia.

Els únics fàrmacs per als quals s'ha identificat un risc associat a l'anèmia aplàstica han estat les butilpirazolidines (fenilbutazona i oxifenbutazona). L'oxifenbutazona va ser retirada del mercat farmacèutic espanyol l'any 1983, per causa del risc d'anèmia aplàstica. Pel que fa a la fenilbutazona, només es van retirar les formes combinades

amb altres fàrmacs i se'n van limitar molt les indicacions. Els pacients exposats al nostre estudi ho van ser durant els primers anys. També s'ha identificat un risc límit d'anèmia aplàstica associat a l'ús de trimetoprim-cotrimoxazol, el qual no és objecte d'aquest treball.

La letalitat de l'anèmia aplàstica al cap de 2 anys ha estat la més elevada, d'un 55%. Aquesta xifra determina una mortalitat d' $1,5/10^6$ habitants i any, unes 10 vegades inferior a la de l'hemorràgia digestiva.

En conclusió, la baixa incidència de l'agranulocitosi i l'anèmia aplàstica obliga a fer-ne un estudi etiològic de casos i controls, però en poblacions més àmplies que l'abastada pel nostre centre. D'aquí l'interès de la propera organització d'una xarxa col.laborativa internacional per a l'estudi d'aquestes dues malalties.

5.3. INSUFICIÈNCIA RENAL TERMINAL ATRIBUÏDA AL CONSUM D'ANALGÈSICS

Aquest estudi en confirma d'altres anteriorment publicats referents al risc d'insuficiència renal terminal associada a l'ús d'analgèsics, i en particular de fenacetina (Pommer i col.ls., 1989; 1989a; Sandler i col.ls., 1989). A més a més, dóna estimadors del risc associat amb diferents tipus d'analgèsics no opiàcics.

Bé que moltes publicacions han associat l'ús de quantitats importants d'analgèsics amb un risc d'insuficiència renal terminal, la majoria són notificacions de casos aïllats o de sèries no controlades. Generalment aquestes publicacions no inclouen dades sobre l'ús d'analgèsics per part d'un grup aparellat de controls, defineixen de manera imprecisa determinats criteris clínics bàsics, com per exemple "reducció de la funció renal" (Gonwa i col.ls., 1981) o bé, quan es refereixen a la fenacetina, no fan esment de qualsevol dels altres fàrmacs que els pacients han pres –necessàriament– amb la fenacetina (Prescott, 1982).

A Espanya el diagnòstic de nefropatia analgèsica és rar, en comparació amb altres països europeus (Anònim, 1981), mentre que, segons dades d'IMS, el consum d'analgèsics és relativament elevat. L'any 1982 es van consumir 34 dosis diàries definides d'analgèsics menors/1.000 habitants i per dia a Espanya, en comparació amb 20 DDD/1.000 habi-

tants i dia a Itàlia, o 30 DDD a Alemanya. De les 34 DDD consumides a Espanya, només 2,8 corresponien al paracetamol; aquest baix consum, junt amb el fet que en el nostre estudi s'investigava l'ús passat (més o menys remot) d'analgèsics, explica perquè no hem pogut avaluar el risc associat al paracetamol.

Com a criteri de definició de l'exposició, es va escollir un dintell baix, perquè es volia evitar el prejudici segons el qual l'alteració del funcionalisme renal associada a l'ús previ d'analgèsics només s'observa en pacients que han consumit quantitats elevades durant períodes prolongats. No obstant, com ja s'ha comentat a l'apartat de Resultats, la majoria dels pacients que han estat considerats exposats han referit un consum de durada superior a 1 any.

És improbable que els resultats obtinguts hagin pogut estar afectats per algun biaix. L'associació observada podria haver-se produït si els nefròlegs haguessin tendit a fer entrar en programes d'hemodiàlisi els pacients utilitzadors d'analgèsics, més que els no utilitzadors. Això no ha estat així, perquè l'entrada en un programa d'hemodiàlisi de manteniment depèn del quadre clínic i no de la història prèvia de consum d'analgèsics. A més a més, la revisió de les històries clíniques va demostrar que ni un sol dels pacients inclosos a l'estudi havia estat diagnosticat de "nefropatia analgèsica" abans de ser inclòs en el programa d'hemodiàlisi.

Tots els controls potencials van poder ser entrevistats. El fet que tots els subtipus de controls presentessin distribucions similars de l'ús passat d'analgèsics és tranquil·litzador. L'elecció de controls hospitalaris pot haver donat lloc a una infraestimació de l'*odds ratio*, perquè els pacients ingressats en un hospital poden haver tingut més tendència a ingerir analgèsics que la població general. Per tant, els valors d'*odds ratio* que es presenten podrien ser conservadors.

Una característica particular de l'estudi permet excloure la possibilitat de biaix d'informació: bé que sabia quins pacients eren casos i quins controls, l'entrevistador no en coneixia el diagnòstic de la malaltia renal primària que havia conduït a la insuficiència terminal. La causa de la insuficiència terminal va ser congènita (poliquistosi) en 41 pacients (16,3%), en els quals no es va identificar cap associació amb l'ús previ d'analgèsics. Això suggereix que les associacions observades amb les malalties no congènites són vàlides.

Els resultats no s'expliquen per factors de confusió potencials, com edat, sexe o una història de cefalees repetides, artritis, càlculs renals, hipertensió o diabetis.

No hi ha acord general entre els diferents centres per a establir definicions uniformes de la insuficiència renal crònica (Modan i col·ls., 1975; Sandler, 1985). També hi ha amplíssimes diferències in

terindividuais entre els pacients en la durada del curs clínic que condueix a la insuficiència renal terminal; aquestes diferències poden dependre en part de la naturalesa de la nefropatia de base. Aquestes consideracions ens van portar a definir els casos segons la seva necessitat d'hemodiàlisi de manteniment. No obstant, la selecció d'aquest "punt de tall" tan avançat en la història natural de la malaltia per a la definició dels casos, impedeix conèixer la naturalesa de la nefropatia de base en una proporció important de pacients. De 229 pacients la història clínica dels quals va ser localitzada i se'n va poder extreure informació, en 96 (42%) no es va trobar cap informació clínica rellevant anterior a un nivell plasmàtic de creatinina superior a 8 mg/dl. En aquests pacients el diagnòstic de la nefropatia primària que havia conduït a la insuficiència renal terminal es va haver de qualificar com a "desconegut". Fins i tot quan es fa biòpsia renal, si la lesió és greu i extensa, la mostra pot ser impossible d'interpretar.

S'ha trobat un risc d'insuficiència renal terminal lleugerament augmentat i estadísticament significatiu associat amb l'ús crònic previ de salicilats (OR = 3,17 [LC 95%, 1,62-6,19]). Els efectes aguts i crònics dels salicilats sobre el ronyó es coneixen des de fa temps, com a conseqüència dels resultats d'estudis experimentals i clínics. Prescott (1982) refereix 88 casos de necrosi papil·lar renal atribuïda a àcid acetilsalicílic sol, i 63 pacients més que prenien AAS sen-

se altres analgèsics. En dos estudis recents de casos i controls, l'ús d'AAS de manera aïllada, bé diàriament (Sandler i col.ls., 1989) o a dies alterns durant un mínim d'1 any (Pommer i col.ls., 1989; 1989a) no incrementava el risc de nefropatia. No obstant, en el primer d'aquests estudis, realitzat als Estats Units, el nivell d'exposició als fàrmacs es va caracteritzar segons el tipus d'ús del fàrmac de cada classe que s'havia pres amb més freqüència, i així es pot haver infraestimat el consum total per pacients que havien pres més d'un fàrmac (Sandler i col.ls., 1989). En l'estudi alemany, els controls eren pacients ambulatoris que acudien a clíniques d'un hospital universitari de Berlí (Pommer i col.ls., 1989), i aquesta població podria ser usuària de més analgèsics que el nostre grup de control, de manera que el risc hauria pogut resultar infravalorat.

El risc associat amb l'ús previ de pirazolones també va ser estadísticament significatiu, i del mateix ordre que l'associat als salicilats (OR = 2,61 [LC 95%, 1,13-5,99]). També s'han descrit efectes tòxics de les pirazolones sobre el ronyó, bé en estudis experimentals (Brown i Hardy, 1968) o en estudis clínics. Dels 44 pacients originalment descrits per Spühler i Zollinger, 14 havien estat prenent una combinació que contenia fenacetina, amidopirina, isopropilantipirina, cafeïna i piritildiona. Altres notificacions de casos de lesió renal induïda per pirazolones fan referència a intoxicacions (Lachmann, 1977; Nelson i Berry, 1967) o a altres efectes aguts, aparentment reaccions

d'hipersensibilitat (Eknoyan i Matson, 1964; Ortuño i Botella, 1973), i només coneixem una notificació d'un cas de lesió renal greu amb necrosi papil·lar després de la ingesta crònica d'uns 10 kg d'antipirina en uns 12 anys (Alexsson, 1958). En l'estudi alemany esmentat anteriorment, s'ha trobat una associació entre l'ús previ de metamizol (però no d'altres pirazolones) i el risc d'insuficiència renal terminal (Pommer i col·ls., 1989; 1989a).

El diagnòstic de nefritis intersticial és difícil de realitzar si no es du a terme una biòpsia, procediment que, en la nostra sèrie, es va realitzar en 67 de 340 pacients (19,7%), proporció superior a la de l'estudi nord-americà de casos i controls, en el qual només es va biopsiar un 6% dels casos (Sandler i col·ls., 1989). A més a més, en fases avançades de la malaltia renal, el diagnòstic de nefritis intersticial és indistingible del de glomerulopatia, fins i tot si es realitza una biòpsia, perquè el teixit ja està massa cicatritzat. La malaltia intersticial pot ser asimptomàtica en les primeres fases i pot evolucionar lentament, de manera que aquests pacients tendeixen a estar infrarepresentats entre els malalts renals referits per a ingress en programa d'hemodiàlisi i en particular entre els que han estat sotmesos a biòpsia. D'aquí que una proporció important dels pacients classificats com a "desconeguts" podrien ser en realitat casos de nefritis intersticial que haurien passat desapercibuts abans que la funció renal es deteriorés completament, perquè el seu curs clínic

hauria estat més lent. El risc elevat associat amb les glomerulopaties podria ser un resultat casual, malgrat la significació estadística, perquè el valor de risc de la taula 39 es basa en 5 casos i 2 controls exposats.

La incidència de la insuficiència renal terminal a l'Àrea Metropolitana de Barcelona és actualment de $92,8/10^6$ habitants i any; quan es va fer l'estudi era de $65/10^6$ i any. La prevalença és actualment de $633,2/10^6$ (Anònim, 1992) i quan es va fer l'estudi era de $415/10^6$, en comparació amb $304/10^6$ a Bèlgica, $265/10^6$ a Suïssa, $190/10^6$ als Països Baixos i $153/10^6$ al Regne Unit (Broyer i col.ls., 1984). Per altra banda, el nostre país ha estat esmentat com el país europeu que té una proporció més baixa de casos de "nefropatia analgèsica" (Anònim, 1981).

Aquesta situació no es correspon amb les xifres de consum d'analgèsics esmentades anteriorment. A més a més, els resultats del present estudi posen de relleu el paper etiològic dels analgèsics en la insuficiència renal terminal, que se situa en un 11,32% (vegeu la taula 34). Aquesta xifra implica que entre les possibles mesures sanitàries no n'hi ha prou amb retirar la fenacetina del mercat, sinó que cal aplicar mesures d'educació dels metges, farmacèutics i usuaris per tal d'evitar el consum excessiu i injustificat d'analgèsics.

A més a més, els resultats del present estudi suggereixen que la insuficiència renal terminal és una malaltia d'etiologia multicausal, i que la classificació –com la que fa l'Associació Europea de Diàlisi i Transplantament– de les malalties renals segons la seva pressumpta etiologia pot introduir confusió des d'un punt de vista epidemiològic. Finalment, els analgèsics s'haurien de prendre sempre en consideració en la pràctica clínica com a un dels diversos factors de risc coneguts per desenvolupar insuficiència renal terminal.

5.4. AVALUACIÓ COMPARADA DE LA SEGURETAT DELS ANALGÈSICS I ANTIINFLAMATORIS

Els analgèsics són els fàrmacs més emprats arreu del món, en termes de dosis consumides. Són objecte molt freqüent d'automedicació, i per tant cal conèixer-ne amb detall el perfil de toxicitat i és important quantificar els riscos associats al seu ús.

Els antiinflamatoris no esteroïdals també són objecte d'un ús molt ampli al nostre medi, molt superior al que correspondria per les dades de prevalença de les malalties reumàtiques. Són emprats molt sovint com a analgèsics, sense que estigui justificat donar-los a les dosis que se'ls administra. Per altra banda, per a la majoria d'ells, els estudis de fase II són insuficients i en conseqüència és difícil dir quines poden ser les dosis comparables entre ells.

Els principals efectes indesitjables dels analgèsics i AINE, en termes de freqüència i de gravetat, són l'hemorràgia gastro-intestinal, les discràsies hemàtiques, la nefritis intersticial, les reaccions cutànies –entre les quals les més greus són la síndrome de Stevens-Johnson i la necròlisi epidèrmica tòxica–, les reaccions anafilàctiques i les reaccions d'hepatotoxicitat. Fins el moment, gairebé no es disposa de dades sobre incidència i riscos associats a les tres darreres formes de toxicitat.

Les dades dels estudis inclosos en aquesta memòria indiquen que, de les quatre malalties estudiades, la que té una incidència més elevada és l'hemorràgia gastro-intestinal. L'hemorràgia digestiva també és la malaltia que, malgrat que té una letalitat baixa (2,3%), produeix una mortalitat més elevada, unes 3 vegades més gran que la insuficiència renal terminal, 10 vegades superior a la de l'anèmia aplàstica i unes 50 vegades superior a la de l'agranulocitosi. Les diferents incidències i letalitats de les malalties objecte d'estudi són els principals determinants dels riscos comparats dels analgèsics i AINE.

Les dades d'aquesta anàlisi suggereixen que per cada milió de dies de tractament amb AAS es produeixen 7,59 casos d'hemorràgia gastro-intestinal. Les xifres comparables de riscos per a altres AINE són: 10,72 casos d'hemorràgia digestiva per al diclofenac; 13,43 per al piroxicam; 8,69 per a la indometacina i 6,56 per al naproxèn. El metamizol produeix 0,44 casos d'agranulocitosi per 10^6 dies de tractament; les butilpirazolidines 0,07 casos d'anèmia aplàstica per 10^6 dies de tractament; l'AAS 0,14 casos d'insuficiència renal terminal per 1.000 usuaris durant 1.000 dies i les pirazolones 0,18 casos d'insuficiència renal terminal per 1.000 usuaris durant 1.000 dies. Aquestes xifres s'han d'interpretar amb precaució, fonamentalment per dos motius.

En primer lloc, perquè les dades de consum utilitzades per al càlcul

dels denominadors són xifres generals de vendes a Espanya, que han estat extrapolades a l'àrea de l'estudi.

En segon lloc, perquè s'ha considerat que la dosi diària mitjana d'exposició enregistrada entre els controls de l'estudi sobre l'hemorràgia digestiva es podia extrapolar com a dosi mitjana consumida.

No obstant, ateses les diferències de magnitud logarítmica entre elles, aquestes estimacions permeten fer comparacions de la seguretat relativa de cadascun dels fàrmacs analitzats.

Finalment, cal dir que no es pot definir quin és l'analgèsic "més segur", i potser tampoc quin és l'AINE "més segur". Els antiinflamatoris no esteroïdals semblen ser molt similars entre ells pel que fa al perfil de reaccions adverses, i potser no hi hagi més diferències que les que es poden derivar del fet que no són comercialitzats, recomanats ni utilitzats a dosis equivalents des d'un punt de vista farmacològic. Però pel que fa als analgèsics, els perfils de riscos són ben diferenciables, i l'estudi dels seus efectes indesitjables és una eina fonamental per decidir en quin tipus de pacients poden estar indicats els uns o els altres.

6. CONCLUSIONS

6.1. CONCLUSIONS REFERENTS A L'HEMORRÀGIA GASTRO-INTESTINAL.

6.1.1. Al nostre medi entre un 25 i un 32% de tots els casos d'hemorràgia gastro-intestinal per úlcera gàstrica o duodenal són atribuïbles a l'ús d'àcid acetilsalicílic i entre un 10 i un 14% són atribuïbles a l'ús d'altres antiinflamatoris no esteroïdals.

6.1.2. Al nostre medi entre un 8 i un 12% de tots els casos d'hemorràgia gastro-intestinal per úlcera gàstrica o duodenal són atribuïbles a l'ús d'àcid acetilsalicílic per persones amb antecedents de malaltia ulcerosa, i entre un 2 i un 4,5% a l'ús d'altres antiinflammatoris no esteroïdals, també per persones amb antecedents d'úlcera pèptica.

6.1.3. El risc d'hemorràgia gastro-intestinal associat a l'ús d'àcid acetilsalicílic depèn fortament de la dosi diària i de la durada i la continuïtat de l'ús del fàrmac. L'ús freqüent i intermitent s'associa al risc més alt; l'ús continuat de fins a 500 mg al dia s'associa al risc més baix.

6.1.4. De tots els casos d'hemorràgia gastro-intestinal atribuïbles a l'ús d'àcid acetilsalicílic dos terços es donen amb l'ús de dosis baixes o intermèdies per períodes breus o de manera intermitent.

6.1.5. La proporció de casos atribuïbles a l'ús d'àcid acetilsalicílic és més gran entre les dones (34%) que entre els homes (25%), i més gran per a les lesions gàstriques (35%) que per a les duodenals (21%).

6.1.6. El risc relatiu d'hemorràgia gastro-intestinal associat a l'ús d'antiinflamatoris no esteroïdals no salicílics depèn sobretot de la dosi diària i no sembla modificar-se per la durada de l'ús. La majoria dels casos atribuïbles a l'ús d'antiinflamatoris no esteroïdals no salicílics es donen entre persones que en fan un ús continuat, perquè aquests fàrmacs s'empren majoritàriament de manera crònica.

6.1.7. La proporció de casos atribuïbles a l'ús d'antiinflamatoris no esteroïdals no salicílics és més gran entre les dones (21%) que entre els homes (8%), més gran entre els majors de 60 anys (17%) que entre els més joves (6%) i més gran per a les lesions gàstriques (17%) que per a les duodenals (6%).

6.1.8. L'ús de paracetamol, metamizol i propifenazona no s'associa a un risc d'hemorràgia gastro-intestinal.

6.2 CONCLUSIONS REFERENTS A LES DISCRASIES HEMATIQVES

6.2.1. Al nostre medi la incidència d'agranulocitosi és de 4,45 casos per milió d'habitants i any; la incidència de casos extrahospitalaris és de 3,2 per milió d'habitants i any. La letalitat de la malaltia en les 2 setmanes posteriors al diagnòstic és d'un 7%.

6.2.2. D'aquests casos entre un 10% i un 22,5% són atribuïbles a l'ús de metamizol. A partir dels 160 casos estudiats no s'ha identificat cap altre analgèsic o antiinflamatori no esteroïdal associat a un risc d'agranulocitosi.

6.2.3. Al nostre medi la incidència de l'anèmia aplàstica és de 2,72 casos per milió d'habitants i any; la letalitat de la malaltia en els 2 anys posteriors al diagnòstic és d'un 55%.

6.2.4. L'estudi de 124 casos d'anèmia aplàstica i dels seus respectius controls no ha permès identificar cap analgèsic o antiinflamatori no esteroïdal, apart de les butilpirazolidines, que s'associï a un risc significatiu de la malaltia.

6.3. CONCLUSIONS REFERENTS A LA INSUFICIÈNCIA RENAL TERMINAL.

6.3.1. A començaments dels anys vuitanta, al nostre medi entre un 6,5 i un 16% dels casos d'insuficiència renal terminal eren atribuïbles a l'ús crònic d'analgèsics.

6.3.2. L'ús crònic de salicilats i de pirazolones s'associa a un risc, bé que menor que el de la fenacetina, d'insuficiència renal terminal.

6.3.3. Al nostre medi entre un 8,5 i un 26,5% dels casos d'insuficiència renal terminal d'etiopatogènia desconeguda són atribuïbles a l'ús d'analgèsics.

6.3.4. Aquestes dades es contradiuen amb les xifres que suggereixen que el nostre país és el país europeu on hi ha una menor proporció de casos d'insuficiència renal terminal atribuïbles a l'ús d'analgèsics i posen de relleu que les diferències internacionals en la incidència de l'entitat coneguda com a "nefropatia analgèsica" es deuen en gran part a diferències en els criteris diagnòstics.

6.4. CONCLUSIONS REFERENTS A LES INCIDÈNCIES D'EFECTES INDESTJABLES GREUS ASSOCIATS A L'ÚS D'ANALGÈSICS I AINE.

6.4.1. Al nostre medi la insuficiència renal terminal té una incidència unes 10 vegades superior a la de l'agranulocitosi i l'anèmia aplàstica i l'hemorràgia gastro-intestinal té una incidència unes 10 vegades superior a la de la nefropatia terminal.

6.4.2. Al nostre medi la mortalitat per agranulocitosi és de 0,31 casos per milió d'habitants i any, la de l'anèmia aplàstica és unes 5 vegades més gran, la de la insuficiència renal unes 17 vegades més alta i la de l'hemorràgia gastro-intestinal és 48 vegades més alta.

6.4.3. Per a cada milió de dies de tractament amb metamizol es produeixen 0,44 casos d'agranulocitosi. El risc d'hemorràgia gastro-intestinal associat a l'ús d'àcid acetilsalicílic i d'altres antiinflamatoris no esteroïdals és de 15 a 30 vegades més alt.

6.4.4. Anàlogament, el risc de desenvolupar insuficiència renal terminal per l'ús crònic i continuat d'analgèsics es d'un 0,14 per 1.000 usuaris d'àcid acetilsalicílic durant 1.000 dies i de 0,18 per 1.000 usuaris de pirazolones durant 1.000 dies.

7. BIBLIOGRAFIA

Abel JA. Analgesic nephropathy. A review of the literature, 1967-1970. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 583-589.

Abrahams C, Levin NW. Experimentally induced analgesic nephropathy-its pathogenesis. *Med Proc* 1967; 13: 506-514.

Adami HO, Bergstrom R, Nyren O, Forhaug K, Gustavsson S, Loöf L, Nyberg A. ¿Es realmente la úlcera duodenal una enfermedad psicósomática? *Scand J Gastroenterol (ed esp)* 1987; 22: 889-896.

Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN. Absorption, distribution, and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15: 310-330.

Adebajo AO, Eastmond CJ. Hepatotoxicity to several nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diclofenac induced histological changes. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 120-121.

Albers HJ. Dermatological aspects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A: Borda IT, Koff RS (dirs) NSAIDs. A profile of adverse effects. Filadèlfia: Hanley & Belfus, 1992: 185-217.

Allan R, Dykes P. A study of the factors influencing mortality rates from gastrointestinal haemorrhage. *Quart J Med* 1976; 45: 533-550.

Allibone A, Flint FJ. Bronchitis, aspirin, smoking, and other factors in the aetiology of peptic ulcer. *Lancet* 1958; 2: 179-182.

Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327: 749-754.

Almeyda J, Baker H. Cutaneous reactions to anti-rheumatic drugs. *Br J Dermatol* 1970; 83: 707-711.

Alomar A. Ketoprofen photodermatitis. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 112.

Altmann HW. Morphological changes in the liver due to phenazone and its derivatives. A: Brune K (dir) 100 years of pyrazolone. Basilea: Birkhäuser Verlag, 1986: 267-279.

Alvarez AS, Summerskill W. Gastrointestinal haemorrhage and salicylates. *Lancet* 1958; 2: 920-925.

Anònim. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 1992. Madrid, Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 1992.

Anònim. Aspirin: what dose? *Lancet* 1986; 1: 592-593.

Anònim. Nordic Statistics on medicines 1981-1983, part 1. Uppsala: Nordic Council on Medicines, 1986: 26-27.

Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Br Med J 1988; 296: 320-331.

Aosima S. On the effect of antypirine on the viscera of rabbits. Japan J Dermatol Urol 1940; 48: 82.

Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. Gut 1987; 28: 527-532.

Arneborn P, Palmblad J. Drug-induced neutropenia in the Stockholm Region 1973-75: frequency and causes. Acta Med Scand 1978; 204: 283-286.

Arneborn P, Palmblad J. Drug-induced neutropenia - a survey for Stockholm 1973-1978. Acta Med Scand 1982; 212: 289-292.

Arnold L, Collins C, Starmer GA. The short-term effects of aspirin on the rat kidney - further observations. Med J Aust 1973; 1: 678-682.

Arnold L, Collins C, Starmer GA. The short-term effects of acetylsalicylic acid in the rat kidney: further observations. *Nephron* 1973a; 10: 355-375.

Arnold L, Collins C, Starmer GA. The short-term effects of analgesics on the kidney with special reference to acetylsalicylic acid. *Pathology* 1973b; 5: 123-134.

Arnold L, Collins C, Starmer GA. Renal and gastric lesions after phenylbutazone and indomethacin in the rat. *Pathology* 1974; 6: 303-313.

Artaza MA, Castel JM, Cusidó E, Vidal X, Laporte JR. ¿Cuál de los diversos preparados de ácido acetilsalicílico es el más adecuado en cada indicación? Un estudio farmacocinético. *Med Clín (Barc)* 1988; 90: 283-287.

Austen KF. The role of arachidonic acid metabolites in local and systemic inflammatory processes. *Drugs* 1987; 33 (suppl 1): 10-17.

Axelsen RA. The induction of renal papillary necrosis in Gunn rats by analgesics and analgesic mixtures. *Br J Exp Pathol* 1975; 56: 92-97.

Axelsen RA. Analgesic-induced renal papillary necrosis in the Gunn rat: the comparative nephrotoxicity of aspirin and phenacetin. *J Pathol* 1976; 120: 145-149.

Ayres JG, Fleming DM, Whittington RM. Asthma death due to ibuprofen. *Lancet* 1987; 1: 1082.

Bailin PL, Matkaluk RM. Cutaneous reactions to rheumatological drugs. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 493-516.

Baker R, Jaffe BM, Reed JD, Shaw B, Venables CW. Exogenous prostaglandins and gastric secretion in the cat. *J Physiol* 1978; 278: 441-450.

Barker DJP, Rose G. *Epidemiología en la práctica médica*, 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1992.

Barrett AJ, Weller E, Rozengurt N, Longhurst P, Humble JG. Amidopyrine agranulocytosis: drug inhibition of granulocyte colonies in the presence of patient's serum. *Br Med J* 1976; 2: 850-851.

Baskin WK, Ivey KJ, Krause WJ, et al. Aspirin-induced ultrastructural changes in human gastric mucosa. *Ann Intern Med* 1976; 85: 299-303.

Baum C, Kennedy DL, Forbes MB. Utilization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis and Rheumatism* 1985; 28: 686-692.

Beaver WT. Impact of non-narcotic oral analgesics on pain management. *Am J Med* 1988; 84 (suppl 5A): 3-15.

Bégaud B, Tubert P, Haramburu F, Moride Y, Salame G, Péré JC. Comparing toxicity of drugs. Use and misuse of spontaneous reporting. *Post Marketing Surveillance* 1991; 5: 69-76.

Belcon MC, Rooney PJ, Tugwell P. Aspirin and gastrointestinal haemorrhage: a methodologic assessment. *J Chron Dis* 1985; 38: 101-111.

Bénichou J, Gail M. Variance calculations and confidence intervals for estimates of the attributable risk based on logistic models. *Biometrics* 1990; 46: 991-1003.

Benichou J. Methods of adjustment for estimating the attributable risk in case-control studies: a review. *Stat Med* 1991; 10: 1753-1773.

Benjamin JE, Biederman JB. Agranulocytic leukopenia. *JAMA* 1934; 103: 161-163.

Berkson J. Smoking and lung cancer. Some observations on two recent reports. JASA 1958; 53: 28-38.

Bertail MA, Cavalier HB, Civatte J. Réaction au piroxicam (Feldène) à type d'ectodermose érosive pluri-orificielle. Ann Dermatol Vénéreol 1982; 109: 261-262.

Best WR. Drug-associated blood dyscrasias. Recent additions to the Registry. JAMA 1963; 185: 286-290.

Best WR. Chloramphenicol-associated blood dyscrasia. A review of cases submitted to the American Medical Association Registry. JAMA 1967; 201: 181-188.

Beutler E. Drug-induced haemolytic anaemia. Pharmacol Rev 1969; 211: 73-103.

Bilezikian SB, Lalelli Y, Tsan MF, Hodgkinson BA, Ice S, McIntyre PA. Immunological reactions involving leukocytes: III. Agranulocytosis induced by antithyroid drugs. Johns Hopkins Med J 1976; 138: 124-129.

Bird HA, Wright V. Analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. A: Bird HA (dir) Applied drug therapy of the rheumatic diseases. Bristol: Stonebridge Press, 1982; 63-88.

Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J, et al. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 337-341.

Bjarnason I, Zanelli G, Prouse P, Williams P, Gumpel MJ, Levi AJ. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the human small intestine. *Drugs* 1986; 32 (suppl 1): 35-41.

Bjarnason I, Prouse P, Smith T, et al. Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1987; 2: 711-714.

Björnberg A. Fifteen cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell). *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 1973; 53: 149-152.

Bland JM, Jones DR, Bennett S, Cook DG, Haines AP, Macfarlane AJ. Is the clinical trial evidence about new drugs statistically adequate? *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19: 155-160.

Bochner F. Are all aspirin preparations alike? *Austr Prescriber* 1985; 8: 31-33.

Bodenheimer HC, Samarel AM. Agranulocytosis associated with aprindine therapy. *Arch Intern Med* 1979; 139: 1181-1182.

Bond MR (dir). Dolor. Naturaleza, análisis y tratamiento. Barcelona: Harofarma, 1986; 12-25.

Bonta IL, Elliott GP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the augmented lipooxygenase pathway: conceivable impact on joint conditions. A: Rainsfrod KD, Velo GP (dirs) Side-effects of anti-inflammatory drugs 3. Dordrecht: Kluwer, 1992: 269-274.

Borsch G, Schmidt G. What's new in steroid and nonsteroid drug effects on gastroduodenal mucosa? Path Res Pract 1985; 180: 437-444.

Böttiger LE, Furhoff AK, Holmberg L. Fatal reactions to drugs. A 10-year material from the Swedish Adverse Drug Reaction Committee. Acta Med Scand 1979; 205: 451-456.

Böttiger LE, Furhoff AK, Holmberg L. Drug-induced blood dyscrasias. A ten-year material from the Swedish Adverse Drug Reaction Committee. Acta Med Scand 1979; 205: 457-461.

Böttiger LE, Norlander M, Strandberg I, Westerholm B. Deaths from drugs. An analysis of drug-induced deaths reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee during a five-year period (1966-1970). J Clin Pharmacol 1974; 14: 401-407.

Böttiger LE, Westerholm B. Thrombocytopenia. II. Drug-induced thrombocytopenia. Acta Med Scand 1972; 191: 541-548.

Böttiger LE, Westerholm B. Thrombocytopenia. I. Incidence and aetiology. Acta Med Scand 1972a; 191: 535-540.

Böttiger LE, Westerholm B. Drug-induced blood dyscrasias in Sweden. Br Med J 1973; 3: 339-343.

Böttiger LE, Westerholm B. Acquired haemolytic anaemia. I. Incidence and aetiology. Acta Med Scand 1973a; 193: 223-226.

Bouland DL, Specht NL, Hegstad DR. Ibuprofen and aseptic meningitis. Ann Intern Med 1986; 104: 731.

Bourlond A, Dubois D, de Selys R, Frankark M. Syndrome de Lyell sur Vectren. Dermatologica 1986; 172: 280-283.

Boyd EM, Berezcky GM. Liver necrosis from paracetamol. Br J Clin Pharmacol 1966; 26: 606-614.

Boyer TD. Major sequelae of cirrhosis. A: Wyngaarden JB, Smith LH (dirs) Cecil textbook of medicine. Filadèlfia: Saunders, 1985; 840-845.

Boynton CS, Dick CF, Mayor GH. NSAID's: an overview. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 512-517.

Breen EJ, McNichol J, Cosgrove E, McCabe J, Steve M. Fatal hepatitis associated with diclofenac. *Gut* 1986; 27: 1390-1393.

Brenner BM, Thomas HH. Tubulointerstitial diseases of the kidney. A: Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD (dirs) *Harrison's principles of internal medicine*. Nova York: McGraw-Hill, 1983.

Brodgen RN. Pyrazolone derivatives. *Drugs* 1986; 32 (suppl 4): 60-70.

Brodgen RN. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics and other salicylates. *Drugs* 1986a; 32 (suppl 4): 27-45.

Brown DM, Hardy TL. Short-term effect of phenacetin, phenazone and amidopyrine on the rat kidney. *Br J Pharmacol Chemoter* 1968; 32: 17-24.

Browner WS, Newman TB. Sample size and power based on the population attributable fraction. *Am J Public Health* 1989; 79: 1289-1294.

Brune K. Comparative pharmacology of "non-opioid" analgesics. *Med Toxicol* 1986; 1 (suppl 1): 1-9.

Brune K, Schweitzer A, Lanz R. Importance of drug biodistribution and metabolism in the development of side-effects by antiinflammatory/analgesic drugs. A: Rainsford KD, Velo GP (dirs) Side-effects of antiinflammatory/analgesic drugs. Nova York: Raven Press, 1984: 9-15.

Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 904-914.

Burrish G, Kaatz B. Sulindac-induced anaphylaxis. *Ann Emerg Med* 1981; 10: 154-155.

Butt JH, Barthel JS, Moore RA. Clinical spectrum of the upper gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Natural history, symptomatology, and significance. *Am J Med* 1988; 84 (suppl 2A): 5-14.

Calder IC, Funder CC, Green CR, Ham KN, Tange JD. Comparative nephrotoxicity of aspirin and phenacetin derivatives. *Br Med J* 1971; 4: 518-521.

Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia (first of two parts). Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. N Engl J Med 1982; 306: 645-652.

Capellà D, Avila P, Cabeza L, Moreno V, Vidal X, Laporte JR. Cuatro años de experiencia en farmacovigilancia. Med Clí (Barc) 1988; 91: 93-96.

Cardon L, Comess OH, Noble TA, Pomaranc MM. Value of amidopyrine. Ann Intern Med 1958; 48: 616-634.

Carmichael HA, Nelson L, Russel RI, Lyon A, Chandra V. The effect of the synthetic prostaglandin analog 15(R),15 methyl-PGE₂ methyl ester on gastric mucosal hemorrhage induced in rats by taurocholic acid and hydrochloric acid. Dig Dis Sci 1977; 22: 411-414.

Carpenter G. Chloramphenicol eye-drops and marrow aplasia. Lancet 1975; 2: 326-327.

Carr R. Neutropenia and prophylactic amodiaquine. Lancet 1986; 1: 556.

Carson JL, Strom BL, Morse ML, et al. The relative gastrointestinal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arch Intern Med 1987; 147: 1054-1059.

Carty TJ, Stevens JS, Lombardino JG, Parry MJ, Randall MJ. Piroxicam, a structural novel antiinflammatory compound. Mode of prostaglandin synthesis inhibition. Prostaglandins 1980; 19: 671-682.

Caruso I, Bianchi Porro G. Gastroscopic evaluation of anti-inflammatory drugs. Br J Med 1980; 280: 75-78.

Castleden CM, Pickles H. Suspected adverse drug reactions in elderly patients reported to the Committee on Safety of Medicines. Br J Clin Pharmac 1988; 26: 347-353.

Castot A, Netter P, Arnaudo JP, et al. Hépatites au piroprofène d'évolution favorable. A propos de cinq observations. Thérapie 1984; 39: 297-303.

Cavaroc Y, Sarrat P, Guillet G, et al. Intolérance au piroxicam (Feldène). Un cas d'érythrodermie avec thrombopénie. Un cas d'érythème polymorphe grave (ectodermose pluri-orifielle). Bordeaux Méd 1982; 15: 469-470.

Chan HL. Fixed drug eruptions. *Int J Dermatol* 1984; 23: 607-609.

Chan HL. Observations on drug-induced toxic epidermal necrolysis in Singapore. *J Am Acad Dermatol* 1984a; 10: 973-978.

Chaplin S. Bone marrow depression due to mianserin, phenylbutazone, oxyphenbutazone, and chloramphenicol. Part II. *Adv Drug React Ac Pois Rev* 1986; 3: 181-196.

Chaplin S. Bone marrow depression due to mianserin, phenylbutazone, oxyphenbutazone, and chloramphenicol. Part I. *Adv Drug React Ac Pois Rev* 1986a;5: 9-136.

Checkoway H, Hickey JLS. Estimating the potential disease rate reduction under varying conditions of combined effects. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 666-672.

Christie D, McPherson L, Kincaid-Smith P. Analgesics and the kidney. A community-based study. *Med J Aust* 1976; 2: 527-529.

Classen M, Koch H, Bickhardt J, Topf G, Demling L. The effect of prostaglandin E₁ on the pentagastrin-stimulated gastric secretion in man. *Digestion* 1971; 4: 333-344.

Clinch D. Aetiology, pathogenesis and pathology. A: Clinch D (dir) Peptic ulcers and its drug causation. The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Londres: Croom-Helm, 1986: 1-18.

Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. Drugs 1986; 32 (suppl 4): 46-59.

Clissold SP. Aspirin and related derivatives of salicylic acid. Drugs 1986a; 32 (suppl 4): 8-26.

Coe FL. Clinical and laboratory assessment of the patient with renal disease. A: Brenner BM, Rector FC (dirs) The kidney. Filadèlfia: Saunders, 1986: 703-734.

Coersmeier C, Wittenberg HR, Aehringhaus U, et al. Effect of anti-inflammatory and analgesic pyrazoles on arachidonic acid metabolism in isolated heart and gastric mucosa. A: Brune K (dir) 100 years of pyrazolone drugs. Basilea: Birkhauser Verlag, 1986: 137-154.

Coggon D, Langman MJS, Spiegelhalter D. Aspirin, paracetamol, and haematemesis and melena. Gut 1982; 23: 340-344.

Cohen MM. Prostaglandin E₂ prevents gastric mucosal barrier damage. Gastroenterology 1975; 68: 876.

Cole P, MacMahon B. Attributable risk percent in case-control studies. *Br J Prev Soc* 1971; 25: 242-244.

Collier DSTJ, Pain JA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer perforation. *Gut* 1985; 26: 359-363.

Comitè d'Experts. International drug monitoring: the role of national centres. Technical Report Series n° 498. Ginebra: Organització Mundial de la Salut, 1972.

Committee on Safety of Medicines. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastro-intestinal adverse reactions-1. *Br Med J* 1986; 292: 614.

Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med* 1983; 98: 26-29.

Coughlin SS, Nass CC, Pickle LW, Trock B, Bunin G. Regression methods for estimating attributable risk in population-based case-control studies: a comparison of additive and multiplicative models. *Am J Epidemiol* 1991; 113: 491-493.

Cove-Smith JR. Analgesic nephropathy in the United Kingdom: incidence, clinical features and pathogenesis. *J Clin Pathol* 1981; 34: 1255-1260.

Cramer H-J. Ein gutes medikament kaputtgeredet. Im gerangel um die pyrazolone gibt es nur verlierer. *Medikament und Meinung* 1982; 5: 7.

Cryer B, Lee E, Feldman M. Factors influencing gastroduodenal mucosal prostaglandin concentrations: roles of smoking and aging. *Ann Intern Med* 1992; 116: 636-640.

Custer RP. Aplastic anemia in soldiers treated with atabrine (quinacrine). *Am J Med Sci* 1946; 212: 211-224.

Czerniawska-Mysik G, Szczeklik A. Idiosyncrasy to pyrazolone drugs. *Allergy* 1981; 36: 381-384.

Dameshek W, Colmes A. Aminopyrine hypersensitivity, with particular reference to effect of drugs in production of agranulocytosis. *J Clin Invest* 1936; 15: 85-97.

Danan G, Trunet P, Bernuau J, et al. Pirprofen-induced fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 210-213.

Danielson DA, Douglas III SW, Herzog P, Jick H, Porter JB. Drug-induced blood disorders. JAMA 1984; 252: 3257-3260.

Dawborn JK, Fairley KF, Kincaid-Smith P, King WE. The association of peptic ulceration, chronic renal disease and analgesic abuse. J Med 1966; 35: 69-83.

Day RO, Brooks PM. Variations in response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Br J Clin Pharmac 1987; 23: 655-658.

Day RO, Furst DE, Dromgoole SH, Kamm B, Roe R, Paulus HE. Relationship of serum naproxen concentration to efficacy in rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther 1982; 31: 733-740.

Day RO, Graham GG, Williams KM, Champion GD, De Jager J. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Pharm Ther 1987; 33: 383-433.

Del Favero A, Patoia L. Non steroidal antiinflammatory drugs: five years experience in preparing an annual review. A: Garattini S (dir) Post-marketing surveillance of drugs. Milano: Witchtig Editore, 1987; 33-37.

Denman DW, Schlesselman JJ. Interval estimation of the attributable risk for multiple exposure levels in case-control studies. *Biometrics* 1983; 39: 185-192.

Deubner DC, Wilkinson WE, Helms MJ, Tyroler HA, Hames CG. Logistic model estimation of death attributable to risk factors for cardiovascular disease in Evans County, Georgia. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 135-148.

Diffey BL, Daymond TJ, Fairgreaves H. Phototoxic reactions to piroxicam, naproxen, and tiaprofenic acid. *Br J Rheumatol* 1983; 22: 239-242.

Diffey B, Hindson H. Side effects of benoxaprofen. *Br Med J* 1982; 284: 1630.

Dingfelder JR. Prostaglandin inhibitors. New treatment for an old nemesis. *N Engl J Med* 1982; 307: 746-747.

Discombe G. Agranulocytosis caused by amidopyrine. An avoidable cause of death. *Br Med J* 1952; 1: 1270-1273.

Domschke S, Domschke W. Gastroduodenal damage due to drugs, alcohol and smoking. *Clinics in Gastroenterology* 1984; 13: 405-435.

Dorado Bris JM, Aragues Montañes M, Sols Candela M, García Díez A. Contact sensitivity to pyrazonobutazone (Carudol®) with positive oral provocation test. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 355-356.

Douer D, Schwartz E, Shaked N, Ramot B. Amodiaquine induced agranulocytosis: drug inhibition of myeloid colonies in the presence of patient's serum. *Israel J Med Sci* 1985; 21: 331-334.

Douthwaite AH. Some recent advances on medical diagnosis and treatment. *Br Med J* 1938; 1:1 141-146.

De Gruchy GC. Drug induced blood disorders. Oxford: Blackwell, 1975.

Drescher K, Schill W. Attributable risk estimation from case-control data via logistic regression. *Biometrics* 1991; 47: 1247-1256.

Dromgoole SH, Furst DE, Desiraju RK, Nyak RK, Kirschenbaum MA, Paulus HE. Tolmetin kinetics and synovial fluid prostaglandin E levels in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 371-377.

Dubach UC. Editor's summary: Swiss epidemiological study on analgesic nephropathy. An interim report. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 369S-371S.

Dubach UC, Levy PS, Müller A. Relationship between regular analgesic intake and urorenal disorders in a working female population of Switzerland. I. Initial results. *Am J Epidemiol* 1971; 93: 425-434.

Dubach UC, Rosner B, Levy PS, et al. Epidemiological study in Switzerland. *Kidney Int* 1978; 13: 41-49.

Dubach UC, Rosner B, Müller, et al. Relation between regular intake of phenacetin-containing analgesics and laboratory evidence for urorenal disorders in a working female population of Switzerland. *Lancet* 1975; 1: 539-543.

Dubach UC, Rosner B, Pfister E. Epidemiological study of abuse of analgesics containing phenacetin. Renal morbidity and mortality, 1968-1979. *N Engl J Med* 1983; 308: 357-362.

Dubach UC, Rosner B, Stürmer T. Epidemiologic study of analgesic abuse: mortality study in 7275 working women (1968-1987). *Kidney Int* 1991; 40: 728-733.

Dubach UC, Rosner B, Stürmer T. An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs. Effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity (1968 to 1987). *N Engl J Med* 1991a; 324: 155-160.

Dubois A, Malbos S, Chevreau P, et al. Erythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson après traitement par diflunisal. *Nouv Presse Méd* 1982; 11: 606-607.

Duggan JM. The analgesic syndrome. *Austr N Z J Med* 1974; 4: 365-372.

Duggan JM. Gastrointestinal toxicity of minor analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 407S-410S.

Dukor P, Kallós P, Schlumberger HD, West GB (dirs). PAR, pseudo-allergic reactions. Involvement of drugs and chemicals, vols 1, 2 i 3. Basilea: S Karger, 1980.

Dunk AA, Walt RP, Jenkins WJ, Sherlock SS. Diclofenac hepatitis. *Br Med J* 1982; 284: 1605-1606.

Duro JC, Herrero C, Bordas X. Piroxicam induced erythema multiforme. *J Rheumatol* 1984; 11: 554-555.

Eastwood GL. Hemorragia gastrointestinal. A: Stein JH (dir) *Medicina interna*. Barcelona: Salvat, 1985: 69-74.

Eastwood GL, Quimby GF. Effect of chronic aspirin ingestion on epithelial proliferation in rat fundus, antrum, and duodenum. *Gastroenterology* 1982; 82: 852-856.

Eder H. Chronic toxicity studies on phenacetin, n-acetyl-p-aminophenol (NAPA) and acetylsalicylic acid on cats. *Acta Pharmacol Toxicol* 1964; 21: 197-204.

Edwards CRW, Drury P, Penketh A, Damluji SA. Successful reintroduction of captopril following neutropenia. *Lancet* 1981; 1: 723.

Ehrlich P. Über einen fall von anämie mit bemerkungen über regenerative veränderungen des knochenmarks. *Charité Annalen* 1888; 13: 300-309.

Ehsanullah RSB, Page MC, Tildesley G, Wood JR. Prevention of gastro-duodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *Br Med J* 1988; 297: 1017-1021.

Ejigou A. Estimation of attributable risk in the presence of confounding. *Biometric J* 1979; 21: 155-165.

Ekstrand R, Alvan G, Orme MLE, Levander R, Palmer R, Sarby B. Double-blind dose-response study of indomethacin in rheumatoid arthritis. Eur J Clin Pharmacol 1980; 17: 437-442.

Emmerson JL, Gibson WR, Pierce EC, Todd GC. Preclinical toxicology of fenoprofen. Toxicol Appl Pharmacol 1973; 25: 444.

Epstein P, Yudkin JS. Agranulocytosis in Mozambique due to amidopyrine, a drug withdrawn in the West. Lancet 1980; 2: 254-255.

Erslev AJ, Wintrobe MM. Detection and prevention of drug-induced blood dyscrasias. JAMA 1962; 181: 114-119.

Esquerra J, Alberto J, Anguiz A, Martínez M. L'hemorràgia digestiva alta en un medi rural i revisió de la literatura. Ann Med (Barc) 1986; 72: 195-199.

Evans HJR. Gastrointestinal bleeding in Romford. Br Med J 1986; 292: 56-57.

Fabrizio PJ, McCloskey WW. Drugs causing toxic epidermal necrolysis. Drug Intell Clin Pharm 1985; 19: 733-735.

Faulkner G, Prichard P, Sommerville K, Langman MJS. Aspirin and bleeding peptic ulcers in the elderly. *Br Med J* 1988; 297: 1311-1313.

Fazekas IG, Fazekas AG, Rengei B. Changes in glutamic-oxalacetic acid -transaminase activity in the liver and kidneys on the effect on high doses of Pyramidon (aminopyrine). *Can J Biochem Physiol* 1961; 39: 1189-1191.

Fellner SK, Tuttle EP. The clinical syndrome of analgesic abuse. *Arch Intern Med* 1969; 124: 323-329.

Fenton DA, English JS. Toxic epidermal necrolysis, leukopenia, and thrombocytopenic purpura: a further complication of benoxaprofen therapy. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7: 277-279.

Ferguson J. A study of benoxaprofen-induced photosensitivity. *Br J Dermatol* 1982; 107: 429.

Ferreira SH. Prostaglandins, pain, and inflammation. A: Brune K (dir) 100 years of pyrazolone drugs. Basilea: Birkhauser Verlag, 1986: 91-98.

Ferreira SH, Vane JR. New aspects of the mode of action of nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Ann Rev Pharmacol* 1974; 57-83.

Fjellner B. Photosensitivity induced by piroxicam. Acta Derm Venereol 1983; 63: 557-558.

Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology – the essentials. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982.

Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). Nature 1972; 240: 410-411.

Fordham CC, Huffines WD, Welt LG. Phenacetin-induced renal disease in rats. Ann Intern Med 1965; 2: 738-743.

Fowler PD. Aspirin, paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs. A comparative review of side effects. Med Toxicol 1987; 2: 338-366.

Freedman LR. Interstitial renal inflammation including pyelonephritis and urinary tract infection. A: Earley LE, Gottschalk CW (dirs) Strauss and Welt's diseases of the kidney. Boston: Little Brown, 1979: 817-876.

Freston JW. The pathophysiological and pathological basis of peptic ulcer therapy. Toxicol Pathol 1988; 16: 260-266.

Fries JF, Miller SR, Spitz PW, Williams CA, Hubert HB, Bloch DA. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; 96: 647-655.

Friis H, Andreassen PB. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. *J Intern Med* 1992; 232: 133-138.

Friman G, Nystrom-Rosander C, Jonsell G, et al. Agranulocytosis associated with malaria prophylaxis with Maloprim. *Br Med J* 1983; 286: 1244-1245.

Frölich JC. The effects of metamizol on human prostaglandin synthesis. A: Brune K (dir) 100 years of pyrazolone drugs. Basel: Birkhauser Verlag, 1986; 155-168.

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: 1041-1044.

Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-796.

García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S, Walker AM, Luck L. The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute liver injury. *Br Med J* 1992; 305: 865-868.

Gassmann T, Hoigné R, D'Andrea Jaeger M, et al. Drug induced arterial hypotension associated with metamizol (dipyrone/novaminsulfone). Results of the Comprehensive Hospital Drug Monitoring (CHDM). *Experientia* 1991; 47: 172.

Gault MH, Rudwal TC, Engles WD, Dossetor JB. Syndrome associated with the abuse of analgesics. *Ann Intern Med* 1968; 68: 906-925.

Gault MH, Wilson DR. Analgesic nephropathy in Canada: clinical syndrome, management and outcome. *Kidney Int* 1978; 13: 58-63.

Gilbert DA, Surawicz CM, Silverstein FE, et al. Prevention of acute aspirin-induced gastric mucosal injury by 15-R-15-methyl prostaglandin E₂: an esoscopic study. *Gastroenterology* 1984; 86: 339-345.

Gilman A. The enigma of analgesic nephrotoxicity. *Am Prof Pharm* 1963; 30: 36-40.

Gloor FJ. Changing concepts in pathogenesis and morphology of analgesic nephropathy as seen in Europe. *Kidney Int* 1978; 13: 27-33.

Gloor FJ. Early morphological changes in analgesic nephropathy. A: Bertani T, Remuzzi G, Garattini S (dirs) *Drugs and the kidney*. Nova York: Raven Press, 1986.

Goulston K, Cooke AR. Alcohol, aspirin, and gastrointestinal bleeding. *Br Med J* 1968; 1: 664-665.

Graham DY. *Campylobacter* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 615-625.

Graham DY, Smith JL. Aspirin and the stomach. *Ann Intern Med* 1986; 104: 390-398.

Graham DY, Smith L, Dobbs SM. Gastric adaptation occurs with aspirin administration in man. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 1-6.

Graham DY, Smith JL, Holmes GI, Davies RO. Nonsteroidal anti-inflammatory effect of sulindac sulfoxide and sulfide on gastric mucosa. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 65-70.

Graham DY, Smith JL, Spjut HJ, Torres E. Gastric adaptation. Studies in humans during continuous aspirin administration. *Gastroenterology* 1988; 95: 327-333.

Greenland S. Bias in methods for deriving standardized morbidity ratio an attributable fraction estimates. *Stat Med* 1984; 3: 131-141.

Greenland S. Variance estimators for attributable fraction estimates consistent in both large strata and sparse data. *Stat Med* 1987; 6: 701-708.

Greenland S, Robins JM. Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1185-1197.

Greenland S. The bootstrap method for standard errors and confidence intervals of the adjusted attributable risk. *Epidemiology* 1992; 3: 271.

Grennan DM, Aarons L, Siddiqui M, Richards M, Thompson R, Higham C. Dose-response study with ibuprofen in rheumatoid arthritis: clinical and pharmacokinetic findings. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 311-316.

Griffin JP. Survey of the spontaneous adverse drug reaction reporting schemes in fifteen countries. *Br J Clin Pharmac* 1986; 22: 83S-100S.

Griffin JP, Weber JCP. Voluntary systems of adverse reaction reporting. Part I. *Adv Drug React Ac Pois Rev* 1985; 4: 213-230.

Griffin JP, Weber JCP. Voluntary systems of adverse reaction reporting. Part II. *Adv Drug React Ac Pois Rev* 1986; 5: 23-55.

Griffin JP, Weber JCP. Voluntary systems of adverse reactions reporting. Part III. *Adv Drug React Ac Pois Rev* 1989; 8: 203-215.

Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991; 114: 257-263.

Griffin MR, Ray WA, Schaffner W. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. *Ann Intern Med* 1988; 109: 359-363.

Gsell O, Müller W. Parenterale pyramidon-pyrazolidine-therapie von rheumatismus und infekten mittels Irgapyrin. *Schweiz Med Wochenschr* 1950; 90: 310.

Guillaume J-C, Roujeau J-C, Revuz J, et al. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). Arch Dermatol 1987; 123: 1166-1170.

Habbema L, Bruynzeel DP. Fixed drug eruption due to naproxen. Dermatologica 1987; 174: 184-185.

Halasz CLG. Photosensitivity to the nonsteroidal anti-inflammatory drug piroxicam. Cutis 1987; 39: 37-39.

Hallesy D, Shott LD, Hill R. Comparative toxicity of naproxen. Scand J Rheumatol 1973; 20 (suppl 2): 20-28.

Hardy TL. Partial renal papillectomy and the study of drug induced renal papillary necrosis in the rat. Br J Exp Pathol 1970; 51: 591-596.

Harrington TM, Davies DE. Erythema multiforme induced by meclofenamate sodium (Meclomen). J Rheumatol 1983; 10: 169-170.

Hart FD, Huskisson EC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Current status and rational therapeutic use. Drugs 1984; 27: 232-255.

Hartman GW, Torres VE, Leago GF, Williamson B, Hattery RR. Analgesic-associated nephropathy. Pathophysiological and radiological correlation. JAMA 1984; 251: 1734-1738.

Hatton CSR, Peto TEA, Bunch C, et al. Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. Lancet 1986; 1: 411-414.

Hayden GF, Kramer MS, Horwitz RI. The case-control study. A practical review for the clinician. JAMA 1982; 247: 326-331.

Heimpel H. Drug-induced agranulocytosis. Med Toxicol 1988; 3: 449-462.

Heimpel H, Heit W. Drug-induced aplastic anaemia: clinical aspects. Clinics Haematol 1980; 9: 641-662.

Helebian P, Corder V, Herndon D, et al. A burn center experience with toxic epidermal necrolysis. J Burn Care Rehabil 1983; 3: 176-183.

Helfgott SM, Sandberg-Cook J, Zakim D, et al. Diclofenac-associated hepatotoxicity. JAMA 1990; 264: 2660-2666.

Heng MCY. Drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1985; 113: 597-600.

Henry DA, Johnston A, Dobson A, Duggan J. Fatal peptic ulcer complications and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and corticosteroids. *Br Med J* 1987; 195: 1227-1229.

Hepps KS, Maliha GH, Estrada R, Goodgame R. Severe cholestatic jaundice associated with piroxicam. *Gastroenterology* 1991; 101: 1737-1740.

Herxheimer A, Yudkin JS. Agranulocytosis and pyrazolone analgesics. *Lancet* 1984; 1: 730.

Hindson C, Lawlor F, Wacks H. Treatment of nodular prurigo with benoxaprofen. *Br J Dermatol* 1982; 107: 369-372.

Hoerder U, König HJ, Hartwich G. Agranulozytose und metamizol. *Dtsch Med Wschr* 1982; 107: 1923-1926.

Hoigné RV, Szczeklik A. Allergic and pseudoallergic reactions associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A: Borda IT, Koff RS (dirs) NSAIDs. A profile of adverse effects. Filadelfia: Hanley & Belfus, 1992: 152-184.

- Holten C. Agranulocytosis. Nord Med Tidskr 1934; 8: 1659.
- Honig S. Preliminary report: long-term safety of zomepirac. J Clin Pharmacol 1980; 20: 392-396.
- Horler AR. Blood disorders. A: Davies DM (dir) Textbook of adverse drug reactions, 3^a ed. Oxford: Oxford University Press, 1985: 578-594.
- Horwitz RI, Yu EC. Problems and proposals for interview data in epidemiological research. Int J Epidemiol 1985; 14: 463-467.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Confidence interval estimation of interaction. Epidemiology 1992; 3: 452-456.
- Hsieh CC, Walter SD. The effect of non-differential exposure misclassification on estimates of the attributable and prevented fraction. Stat Med 1988; 7: 1073-1085.
- Huang YS, Manku MS, Kent T, Nassar BA, Horrobin DF. A possible new mechanism of action of aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs: inhibition of essential fatty acid metabolism. Prog Lipid Res 1986; 25: 633-635.

Huguley CM. Agranulocytosis induced by dipyrrone, a hazardous antipyretic and analgesic. JAMA 1964; 189: 938-941.

Huguley CM. Agranulocytosis induced by dipyrrone, a hazardous antipyretic and analgesic. JAMA 1964; 189: 938-941.

Huguley CM, Erslev AJ, Bergsagel DE. Drug-related blood dyscrasias. JAMA 1961; 177: 23-26.

Hui WM, Lam SK, Ho J, et al. Chronic antral gastritis in duodenal ulcer. Natural history and treatment with prostaglandin E₁. Gastroenterology 1986; 91: 1095-1101.

Hunter JA, Dorward AJ, Knill-Jones R, Gunn RTS. Diflunisal and Stevens-Johnson syndrome. Br Med J 1978; 2: 1088.

Hurley JW, Crandall LA. The effect of salicylates upon the stomach of dogs. Gastroenterology 1974; 46: 36-43.

Hurst A. Aspirin and gastric haemorrhage. Br Med J 1943; 1: 768.

Hurst A, Lintott GAM. Aspirin as a cause of hematemesis. Guys Hosp Rep 1939; 89: 173.

Hurwitz ES, Barrett MJ, Bregman D, et al. Public Health Service Study on Reye's syndrome and medications. Report of the pilot phase. N Engl J Med 1985; 313: 849-857.

Hurwitz ES, Barret MJ, Bregman D, et al. Public Health Service Study of Reye's syndrome and medication. Report of the main study. JAMA 1987; 257: 1905-1911.

Ingram SJ. Naproxen and renal impairment. Br Med J 1979; 1: 1216.

Inman WHW. Study of fatal bone marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenbutazone. Br Med J 1977; 1: 1500-1505.

Inman WHW. Supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción. A: Laporte JR, Tognoni G (dirs) Principios de epidemiología del medicamento, 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1992: 412-454.

International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. The design of a study of the drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. Eur J Clin Pharmacol 1983; 24: 833-836.

Ippoliti AF, Isenberg JI, Maxwell V, Walsh JH. The effect of 16,16-dimethyl prostaglandin E₂ on meal-stimulated gastric acid secretion and serum gastrin in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 1976; 70: 488-491.

Islam N, Chowdhury NA, Mathura PKC. Drug induced agranulocytosis and aplastic anaemia in Bangladesh. *Asian Med J* 1981; 24: 194-197.

Isselbacher KJ. The role of arachidonic acid metabolites in gastrointestinal homeostasis. Biochemical, histological and clinical gastrointestinal effects. *Drugs* 1987; 33 (suppl 1): 38-46.

Jané F. Farmacocinética del ácido acetilsalicílico. A: Honorato J (dir) *El ácido acetilsalicílico. Farmacología clínica y terapéutica.* Barcelona: Bayer, 1986: 39-54.

Jaramillo JL, Miño G. Hemorragias digestivas altas. A: Villagrasa M (dir) *El médico frente al diagnóstico en patologías digestivas.* Barcelona: Ancora, 1986.

Jennum P, Kirstensen MB. Drug-induced blood dyscrasias. Reports to the National Board of Health, The Committee on Adverse Reactions to Drugs, during the period 1968 to 1983. *Ugeskrift for Laeger* 1985; 32: 2539-2541.

Jick H. The discovery of drug-induced illness. *N Engl J Med* 1977; 296: 481-485.

Jick H. Effects of aspirin and acetaminophen in gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med* 1981; 141: 316-321.

Jick H, Derby LE, García Rodríguez LA, Jick SS, Dean AD. Liver disease associated with diclofenac, naproxen, and piroxicam. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 207-212.

Jick H, Porter J. Drugs' induced gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1978; 2: 87-89.

Jick H, Vessey MP. Case-control studies in the evaluation of drug-induced illness. *Am J Epidemiol* 1978; 107: 1-7.

Jiranek GC, Kimmey MB, Saunders DR, Willson RA, Shanahan W, Siverstein FE. Misoprostol reduces gastroduodenal injury from one week of aspirin: an endoscopy study. *Gastroenterology* 1989; 96: 656-661.

Kaidbey KH, Mitchell FN. Photosensitizing potential of certain nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Arch Dermatol* 1989; 125: 783-786.

Kamanabroo D, Schmitz-Landgraf W, Czarnetzki BM. Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1548-1549.

Kanwar AJ, Belhaj MS, Bharija SC, Mohgat M. Drugs causing fixed eruptions. *J Dermatol* 1984; 11: 383-385.

Kanwar AJ, Bharija SC, Singh M, Belhaj MS. Ninety-eight fixed drug eruptions with provocation tests. *Dermatologica* 1988; 177: 274-279.

Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, Shapiro S. The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. Nova York: Oxford University Press, 1991.

Kaufmann HJ, Taubin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 513-516.

Kaump DH. Pharmacology of the fenamates. II. Toxicology in animals. *Ann Physiol Med* 1966; (suppl): 16-23.

Kauppinen K, Stubb S. Fixed eruptions: causative drugs and challenge tests. *Br J Dermatol* 1985; 112: 575-578.

Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to the use of cardiovascular drugs: the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 330-341.

Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. *Methods in observational epidemiology*. Nova York: Oxford University Press, 1986.

Kincaid-Smith P. Analgesic nephropathy in Australia. *Contr Nephrol* 1979; 16: 56-64.

Kitchingman GK, Prichard PJ, Daneshmend TK, Walt RP, Hawkey CJ. Enhanced gastric mucosal bleeding with doses of aspirin used for prophylaxis and its reduction by ranitidine. *Br J Clin Pharmac* 1989; 28: 581-585.

Klein SM, Dhan MA. Hepatitis, toxic epidermal necrolysis and pancreatitis in association with sulindac therapy. *J Rheumatol* 1983; 10: 512-513.

Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research: principles and quantitative methods*. Belmont (Ca): Lifetime Learning Publications, 1982: 160-169.

Koff RS. Liver disease induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A: Borda IT, Koff RS (dirs) NSAIDs. A profile of adverse effects. Filadèlfia: Hanley & Belfus, 1992: 133-145.

Kohler GD. Antiarrhythmic agents and agranulocytosis. Lancet 1980; 1: 1415-1416.

Konturek SJ. Gastric cytoprotection. Mt Sinai J Med 1982; 49: 355-369.

Konturek SJ. Actions of nonsteroidal antiinflammatory compounds on gastric mucosal integrity and prostaglandin formation in healthy subjects and peptic ulcer patients. A: Rainsford KD, Velo GP (dirs) Side-effects of antiinflammatory /analgesic drugs. Nova York: Raven Press, 1984: 29-37.

Kooperberg C, Petitti DB. Using logistic regression to estimate the adjusted attributable risk of low birthweight in an unmatched case-control study. Epidemiology 1991; 2: 363-366.

Korman MG, Hansky J, Evans ER, Schmidt GT. Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer diseases. Gastroenterology 1983; 85: 871-874.

Kracke RR, Parker FP. The relationship of drug therapy to agranulocytosis. *JAMA* 1935; 105: 960-966.

Kramer M. Pyrazolones, their haematologic side-effects and the toxicological significance of their nitrosation. A: Rainsford KD, Velo GP (dirs) Side effects of antiinflammatory/analgesic drugs. Nova York: Raven Press, 1984: 275-281.

Kromann-Andersen H, Kovacs I, Pedersen A. Adverse reactions during treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs in Denmark during a 15-year period. *Ugeskrift for Laeger* 1986; 148: 462-468.

Kuokkanen K. Drugs eruptions: a series of 464 cases in the Department of Dermatology, University of Turku, Finland, during 1966-1970. *Acta Allergologica* 1972; 27: 407-438.

Kuritz SJ, Landis JR. Attributable risk ratio estimation from matched-pairs case-control data. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 324-328.

Kuritz SJ, Landis JR. Attributable risk estimation from matched case-control data. *Biometrics* 1988; 44: 355-367.

Kuritz SJ, Landis JR. Summary attributable risk estimation from unmatched case-control data. *Stat Med* 1988a; 7: 507-517.

Labbé M, Langlois S. Bull Soc Méd Hôp Paris 1919; 43: 786 (citat per Nelson, 1952).

Lacy ER. Gastric mucosal resistance to a repeated ethanol insult. Scand J Gastroenterol 1985; 20 (suppl 110): 63-72.

Langman MJS. Aspirin is not a major cause of acute gastrointestinal bleeding. A: Ingelfinger E, Finland R (dirs) Controversy in internal medicine II. Filadèlfia: Saunders, 1974: 493-510.

Langman MJS. Analgesics, ulcer and acute upper gastrointestinal bleeding. A: Rainsford KD, Velo GP (dirs) Side-effects of antiinflammatory/analgesic drugs. Nova York: Raven Press, 1984: 25-28.

Langman MJS. Epidemiologic evidence on the association between peptic ulceration and anti-inflammatory drug use. Gastroenterology 1989; 96 (suppl): 640-646.

Langman MJS, Coggon D, Spiegelhalter D. Analgesic intake and the risk of acute upper gastrointestinal bleeding. Am J Med 1983; 74 (suppl): 79-82.

Lanza FL, Aspinall RL, Swabb EA, Davis RE, Rack MF, Rubin A. Double-blind, placebo-controlled endoscopic comparison of misoprostol versus cimetidine on tolmetin-induced mucosal injury to the stomach and duodenum. *Gastroenterology* 1988; 95: 289-294.

Laporte JR. Criterios para la selección y la revisión de antiinflamatorios no esteroides. A: Laporte J, Laporte JR (dirs) *Avances en Terapéutica*, vol 13. Barcelona: Salvat, 1985: 1-24.

Laporte JR. Los efectos indeseables del ácido acetilsalicílico. A: Honorato J (dir) *El ácido acetilsalicílico. Farmacología clínica y terapéutica*. Barcelona: Bayer, 1986: 135-159.

Laporte JR. Agranulocitosis y anemia aplásica inducidas por fármacos. *Med Clín (Barc)* 1987; 88: 555-558.

Laporte JR, Capellà D, Juan J. Agranulocytosis induced by cinnepazide. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 387-388.

Laporte JR, Capellà D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. A: Laporte JR, Tognoni G (dirs) *Principios de epidemiología del medicamento*, 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 173-203.

Laporte JR, Carné X, Porta M. La evaluación de los medicamentos tras su comercialización. *Med Clín (Barc)* 1983; 81: 772-774.

Laporte JR, Carné X, Ibáñez L. Agranulocitosis y anemia aplásica en relación con el uso de fármacos. A: Laporte J, Laporte JR (dirs) *Avances en terapéutica*, vol 14. Barcelona: Salvat, 1986: 1-9.

Laporte JR, Carné X. Blood dyscrasias and the relative safety of non-narcotic analgesics. *Lancet* 1987; 1: 809.

Laporte JR, Carné X, Ibáñez L, Juan J, Vidal X. An epidemiological approach for the etiological study of blood dyscrasias. A: Garattini S (dir) *Post-marketing surveillance of drugs*. Milano: Wichtig, 1987: 85-109.

Laporte JR, Carné X, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337: 85-89.

Laporte JR, Carné X. Estudios de cohortes en farmacovigilancia. A: Laporte JR, Tognoni G (dirs) *Principios de epidemiología del medicamento*, 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 301-348.

Laporte JR, Porta M, Capellà D, Frati ME. La notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos. *Med Clín (Barc)* 1982; 79: 287-291.

Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. A: Laporte JR, Tognoni G (dirs) Principios de epidemiología del medicamento, 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 1-45.

Larsen K, Moller CF. A renal lesion caused by abuse of phenacetin. *Acta Med Scan* 1959; 164: 53-71.

Lawson AH. Analgesic consumption and impaired renal function. *J Chron Dis* 1973; 26: 39-45.

Lederlin P, Witz F, Colomb JN, Rumilly F, Eisenmann JC. Aspects cliniques, étiologiques et évolutifs des agranulocytoses aiguës médicamenteuses. *Thérapie* 1982; 37: 389-393.

Lee SM, O'Brien GJ, Williams R, et al. Subacute hepatic necrosis induced by piroxicam. *Br Med J* 1986; 293: 540-541.

Leonards JR. The influence of solubility on the rate of gastrointestinal absorption of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1963; 4: 476-479.

Leung HM, Kupper LL. Comparisons of confidence intervals for attributable risk. *Biometrics* 1981; 37: 293-302.

Lev R, Siegel HI, Glass GBJ. Effects of salicylates on the canine stomach: a morphological and histochemical study. *Gastroenterology* 1972; 62: 970-980.

Levin ML. The occurrence of lung cancer in man. *Acta Unio Internationalis Contra Cancrum* 1953; 19: 531-541.

Levitt L, Pearson RW. Sulindac-induced Stevens-Johnson toxic epidermal necrolysis syndrome. *JAMA* 1980; 243: 1262-1263.

Levy M. Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic-ulcer disease. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *N Engl J Med* 1974; 290: 1158-1162.

Levy M. Epidemiological evaluation of rare side-effects of mild analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 395S-399S.

Levy M. Valoración epidemiológica de los efectos indeseables raros de los analgésicos menores. A: Laporte J, Salvá JA (dirs) Avances en terapéutica, vol 12. Barcelona: Salvat, 1982: 165-171.

Levy M. Causes of agranulocytosis in a hospital population: identification of dipyron as an important causative agent. Israel J Med Sci 1983; 19: 1110.

Levy M. Pharmacokinetics of metamizol metabolites. A: Brune K (dir) 100 years of pyrazolone drugs. Basilea: Birkhauser Verlag, 1986: 199-204.

Levy M, Miller DR, Kaufman DW, et al. Major upper gastrointestinal tract bleeding. Relation to the use of aspirin and other nonnarcotic analgesics. Arch Intern Med 1988; 148: 281-285.

Levy RA, Smith DL. Clinical differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs: implications for therapeutic substitution in ambulatory patients. Drug Intell Clin Pharm 1989; 23: 76-85.

Lichtenstein MJ, Mulrow CD, Elwood PC. Guidelines for reading case-control studies. Am J Epidemiol 1986; 124: 893-903.

Lindvall N. Radiological changes of renal papillary necrosis. *Kidney Int* 1978; 13: 93-106.

Linton AL. Renal disease due to analgesics. *Can Med Ass J* 1972; 107: 749-751.

Lippman W. Inhibition of indomethacin-induced gastric ulceration in the rat by perorally administered synthetic and natural prostaglandin analogs. *Prostaglandins* 1974; 7: 1-10.

López Tierra G, Merino MJ, Gómez Camacho E, Ollero M. Hepatitis tóxica por droxicam. *Med Clín (Barc)* 1992; 98: 36.

Lornoy W, Morelle V, Becaus I, Fonteyne E, Vrouwiekenhuis OL. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med* 1979; 300: 319-320.

Lovett BR. Agranulocytosis. *JAMA* 1924; 83: 1498.

MacGibbon BH, Loughridge LW, Hourihane DO, Boyd DW. Autoimmune haemolytic anaemia with acute renal failure due to phenacetin and p-aminosalicylic acid. *Lancet* 1960; 1: 7.

MacMahon B, Pugh T. *Epidemiology: principles and methods*. Boston: Little Brown, 1970.

Madison FW, Squier TL. The etiology of primary granulocytopenia (agranulocytic angina). JAMA 1934; 102: 755-759.

Mandelli M, Tognoni G. Monitoring plasma concentrations of salicylate. Clin Pharmacokinet 1980; 5: 424-440.

Mann NS. Bile-induced acute erosive gastritis: its prevention by antacid, cholestyramine and prostaglandin E₂. Am J Dig Dis 1976; 21: 89-92.

Mann RD, Hall G, Chukwujindu J. Research implications of computerised primary care. Post Marketing Surveillance 1992; 5: 259-268.

Marinac JS. Drug- and chemical-induced aseptic meningitis: a review of the literature. Ann Pharmacother 1992; 26: 813-822.

Marmot MG. Epidemiology and the art of the soluble. Lancet 1986; 1: 897-900.

Marshall BJ. The Campylobacter pylori story. Scand J Gastroenterol 1988; 23 (suppl 146): 58-66.

Mason RP, Fischer V. Possible role of free radical formation in drug-induced agranulocytosis. Drug Safety 1992; 7: 45-50.

Mauer EF. The toxic effects of phenylbutazone (Butazolidin): review of the literature and report of the twenty-third death following its use. *N Engl J Med* 1955; 253: 404-410.

Mazeika PK, Ford MJ. Chronic active hepatitis associated with diclofenac sodium therapy. *Br J Clin Pract* 1989; 43: 125-126.

McCarthy DM. Smoking and ulcers - time to quit. *N Engl J Med* 1984; 311: 726-728.

McCormack LS, Elgart ML, Turner ML. Benoxaprofen-induced photo-onycholysis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 678-680.

McCredie M, Stewart JH, Mahony JF. Is phenacetin responsible for analgesic nephropathy in New South Wales? *Clin Nephrol* 1982; 17: 134-140.

McKerrow KJ, Greig DE. Piroxicam-induced photosensitive dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1237-1241.

McMurtry RJ, Snodgrass WR, Mitchell JR. Renal necrosis, glutathione depletion and covalent binding after acetaminophen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978; 46: 87-100.

Meadows RS. Renal histopathology. A light, electron, and immunofluorescent microscopy study of renal disease. Oxford University Press, Oxford, 1978.

Meredith TJ, Vale JA. Non-narcotic analgesics: problems of overdose. *Drugs* 1986; 32 (suppl 4): 177-205.

Mérot Y, Harms M, Saurat JH. Photosensibilisation au carprofène (Imadyl), un nouvel anti-inflammatoire non stéroïdien. *Dermatologica* 1983; 166: 301-307.

Miescher PA. Blood dyscrasias secondary to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med Toxicol* 1986; 1 (suppl 1): 57-70.

Miescher PA, Pola W. Haematological effects of non-narcotic analgesics. *Drugs* 1986; 32 (suppl 4): 90-108.

Miettinen OS. Estimation of relative risk from individually matched series. *Biometrics* 1970; 26: 75-86.

Miettinen OS. Standardization of risk ratios. *Am J Epidemiol* 1972; 96: 383-388.

Miettinen OS. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 325-332.

Miettinen OS, Cook EF. Confounding: essence and detection. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 593-603.

Miller TA. Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms. *Am J Physiol* 1983; 245: G601-G623.

Moeschlin S. Immunological granulocytopenia and agranulocytosis; clinical aspects. *Sang Par* 1955; 26: 32-51.

Moeschlin S, Wagner K. Agranulocytosis due to occurrence of leukocyte agglutinins. *Acta Haematol (Basel)* 1952; 8: 29.

Molland EA. Experimental renal papillary necrosis. *Kidney Int* 1978; 13: 5-14.

Morgan SH, Behn AR. Association between Stevens-Johnson syndrome and benoxaprofen. *Br Med J* 1981; 283: 144.

Morlans M, Laporte JR, Vidal X, Cabeza D, Stolley PD. End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 717-723.

Muir A, Cossar IA. Aspirin and gastric haemorrhage. *Lancet* 1955; 1: 539-541.

Multicentre Study Group. Levamisole in rheumatoid arthritis. A randomised double-blind study comparing two dosage regimens of levamisole with placebo. *Lancet* 1978; 2: 1007-1012.

Murray RM, Greene JG, Adams JH. Analgesic abuse and dementia. *Lancet* 1971a; 2: 242-254.

Murray RM, Lawson DH, Linton AL. Analgesic nephropathy: clinical syndrome and prognosis. *Br Med J* 1971; 1: 479-482.

Murray TG, Goldberg M. Chronic interstitial nephritis: etiologic factors. *Ann Intern Med* 1975; 82: 453-459.

Murray TG, Goldberg M. Analgesic-associated nephropathy in the USA. Epidemiologic, clinical and pathogenetic features. *Kidney Int* 1978; 13: 64-71.

Murray TG, Stolley PD, Anthony JC, Schinnar R, Hepler-Smith E, Jeffreys JL. Epidemiologic study of regular analgesic use and end-stage renal disease. Arch Intern Med 1983; 143: 1687-1693.

Nanra RS. Clinical and pathological aspects of analgesic nephropathy. Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 359S-368S.

Nanra RS, Chirawong P, Kincaid-Smith P. Medullary ischaemia in experimental analgesic nephropathy. The pathogenesis of renal papillary necrosis. Aust N Z J Med 1973; 3: 580-586.

Nanra RS, Hicks JD, McNamara JH, et al. Seasonal variation in the post-mortem incidence of renal papillary necrosis. Med J Aust 1970; 1: 293-296.

Nanra RS, Kincaid-Smith P. Papillary necrosis in rats caused by aspirin and aspirin-containing mixtures. Br Med J 1970; 3: 559-561.

Nanra RS, Stuart-Taylor J, De Leon AH, White KH. Analgesic nephropathy: etiology, clinical syndrome and clinico-pathologic correlations in Australia. Kidney Int 1978; 13: 79-92.

Napke E, Stevens DGH. Excipients and additives: hidden hazards in drug products and in product substitution. *Canad Med Ass J* 1984; 131: 1449-1452.

Nelson MG. Purpura and pancytopenia complicating arsenotherapy. *Br Med J* 1952; 1: 300-303.

Newman A, Moraes-Filho J, Philippakos D, Miesiewicz JJ. The effect of intravenous infusions of prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ on human gastric function. *Gut* 1975; 16: 272-276.

Nieweg HO. Drug-induced diseases as seen by a haematologist. A: Meyler AL, Peck HM (dirs) *Drug-induced diseases*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1972: 325-344.

Nos P, Palau J, Pérez Aguilar F, Berenguer J. Hepatitis asociada a la toma de diclofenac. *Rev Esp Enf Digest* 1992; 81: 367.

O'Laughlin JC, Hoftiezer JW, Ivey KJ. Effect of aspirin on the human stomach in normals: endoscopic comparison of damage produced one hour, 24 hours and 2 weeks after administration. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16 (suppl 67): 211-214.

Oates PJ, Hakkinen JP. Studies on the mechanism of ethanol-induced gastric damage in rats. *Gastroenterology* 1988; 94: 10-21.

Ognibene AJ. Agranulocytosis due to dapsone. *Ann Intern med* 1970; 72: 521-524.

Opie LH. Aprindine and agranulocytosis. *Lancet* 1980; 2: 689-690.

Orme ME, Holt PJL, Hughes GRV, et al. Plasma concentration of phenylbutazone and its therapeutic effects - studies in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmac* 1976; 3: 185-191.

Paffenbarger RS, Wing AL, Hyde RT. Chronic disease in former college students. XII Early precursors of peptic ulcer. *Am J Epidemiol* 1974; 100: 307-315.

Palva IP, Mustala DO. Drug induced agranulocytosis with special reference to aminophenazone. *Acta Med Scand* 1970; 187; 109-115.

Park G. Serious adverse reactions associated with sulindac. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1292.

Peacock A, Ledingham J. Fenbufen-induced erythema multiforme. *Br Med J* 1981; 283: 582.

Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, et al. Toxic epidermal necrolysis after oxycam use. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 275.

Peskar BM. Allergic and pseudoallergic reactions to non-narcotic analgesics. *Med Toxicol* 1986; 1 (suppl 1): 10-13.

Peterson WL. Gastrointestinal hemorrhage. A: Wyngaarden JB, Smith LH (dirs) *Cecil textbook of medicine*. Filadèlfia: Saunders, 1985: 791-796.

Peterson WL, Feldman M, Taylor I, Bremer M. The effect of 15(R)-15-methyl prostaglandin E₂ on meal-stimulated gastric acid secretion, serum gastrin, and pancreatic polypeptide in duodenal ulcer patients. *Am J Dig Dis* 1979; 24: 381-384.

Pisciotta AV. Agranulocytosis induced by certain phenothiazine derivatives. *JAMA* 1969; 208: 1862-1868.

Pisciotta AV. Drug-induced leukopenia and aplastic anemia. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 13-43.

Pisciotta AV. Immune and toxic mechanisms in drug-induced agranulocytosis. *Semin Hematol* 1973; 10: 279-310.

Pisciotta AV. Drug-induced agranulocytosis. *Drugs* 1978; 15: 132-143.

Pitts N. Efficacy and safety of piroxicam. *Am J Med* 1982; 72 (suppl 2A): 77-87.

Planas R, De León R, Quer JC, et al. Fatal submassive necrosis of the liver associated with piroxicam. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 468-470.

Plouvier B, Gosselin B, Hatron PY, et al. Vasculopathie allergique systémique induite par le naproxène. *Ann Méd Interne* 1979; 130: 173-176.

Polak BCP, Wesseling H, Herxheimer A, Meyler L. Blood dyscrasias attributed to chloramphenicol. *Acta Med Scand* 1972; 192: 409-414.

Pommer W, Bronder E, Greiser E, et al. Regular analgesic intake and the risk of end stage renal failure. *Am J Nephrol* 1989a; 9: 403-412.

Pommer W, Bronder E, Klimpel A, Molzahn M, Helmert U, Greiser E. Regular intake of analgesic mixtures and risk of end-stage renal failure. *Lancet* 1989; 1: 381.

Porter RS. Factors determining the efficacy of NSAIDs. *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18: 42-51.

Prescott LF. Effects of acetylsalicylic acid, phenacetin, paracetamol and caffeine on renal tubular epithelium. *Lancet* 1965; 2: 91-96.

Prescott LF. Analgesic nephropathy - The international experience. *Aust N Z J Med* 1976; 6 (suppl 1): 44-48.

Prescott LF. Analgesic nephropathy: A reassessment of the role of phenacetin and other analgesics. *Drugs* 1982; 23: 75-149.

Prescott LF. Liver damage with non-narcotic analgesics. *Med Toxicol* 1986; 1 (suppl 1): 44-56.

Prescott LF. Effects of non-narcotic analgesics on the liver. *Drugs* 1986a; 32 (suppl 4): 129-147.

Rachmilewitz D, Ligumsky M, Fich A, Goldin E, Eliakim A, Karmeli F. Role of endogenous gastric prostanoids in the pathogenesis and therapy of duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1986; 90: 963-969.

Rainsford KD. Side-effects of anti-inflammatory/analgesic drugs: epidemiology and gastrointestinal tract. Trends Pharmacol Sci 1984a; 156-159.

Rainsford KD. New approaches to antirheumatic drugs. Trends Pharmacol Sci 1985; 95-97.

Rashad S, Revell P, Hemingway A, Low F, Rainsford KD, Walker F. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. Lancet 1989; 2: 519-521.

Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: The data. Br J Clin Pharmac 1988; 26: 1-5.

Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. II: Uses. Br J Clin Pharmac 1988a; 26: 7-11.

Rawls WB. The effect of amidopyrine upon the red, white and polymorphonuclear blood cells of a series of 100 patients. Am J Med Sci 1936; 192: 175-179.

Registre de Malalts Renals de Catalunya. Activitats del Registre de Malalts Renals de Catalunya l'any 1991. Butll Epidemiol Cat 1992; 13: 13-15.

Reinhardt MC, Weck AL. Immunological actions of aspirin in relation to hypersensitivity reactions. A: Rainsford KD, Velo GP (dirs) Side-effects of antiinflammatory/analgesic drugs. Nova York: Raven Press, 1984: 209-217.

Rich ML, Ritterhoff RJ, Hoffmann RJ. A fatal case of aplastic anemia following chloramphenicol (Chloromycetin) therapy. Ann Intern Med 1950; 33: 1459-1467.

Richardson CHT. Peptic ulcer. A: Wyngaarden JB, Smith LH (dirs) Cecil textbook of medicine. Filadèlfia: Saunders, 1985: 681-684.

Robert A. Effects of prostaglandins on the stomach and the intestine. Prostaglandins 1974; 6: 523-532.

Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. Gastroenterology 1979; 77: 761-767.

Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats, prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. Gastroenterology 1979; 77: 433-443.

Robert A, Nezamis JE, Phillips JP. Inhibition of gastric secretion by prostaglandins. *Am J Dig Dis* 1967; 12: 1073-1076.

Robert A, Robert A, Nezamis JE, Phillips JP. Effect of prostaglandin E₁ on gastric secretion and ulcer formation in the rat. *Gastroenterology* 1968; 55: 481-487.

Robert O, Vargaftig BB. L'aspirine. *La Recherche* 1986; 17: 1322-1331.

Robertson RP. Prostaglandins, thromboxanes, and eicosanoids: arachidonic acid metabolites relevant to medicine. A: Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, Martin JB, Petersdorf RG, Wilson JD (dirs) *Update I to Harrison's Principles of Internal Medicine*, 9^a ed. Nova York: Mc Graw-Hill, 1981: 191-207.

Robins JM, Greenland S. Estimability and estimation of excess and etiologic fractions. *Stat Med* 1989; 8: 845-859.

Roetzheim RG, Herold AH, Van Durme DJ. Nonpigmenting fixed drug eruption caused by diflunisal. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 1021-1022.

Rogers HJ, Spector RG, Morrison PJ, Bradbrook ID. Comparative steady state pharmacokinetic study of piroxicam and flurbiprofen in normal subjects. *Eur J Rheumatol* 1981; 4: 303-308.

Rome LH, Lands WEM. Structural requirements for time-dependent inhibition of prostaglandin biosynthesis by anti-inflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 4863-4865.

Roth SH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. We started it - Can we stop it? *Arch Intern Med* 1986; 146: 1075-1076.

Roth SH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: gastropathy, deaths, and medical practice. *Ann Intern Med* 1988; 109: 353-354.

Roth SH, Bennett RE. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Arch Intern Med* 1987; 147: 2093-2100.

Rothman KJ, Boice JD. *Epidemiologic analysis with a programmable calculator*. US Department of Health and Welfare. Washington, 1979.

Rothman KJ. *Epidemiología moderna*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1986.

Rotter JI, Rimoin DL. Peptic ulcer disease - a heterogenous group of disorders? *Am J Gastroenterol* 1977; 73: 604-607.

Roujeau J-C, Guillaume J-C, Fabre J-P, et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome): incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990; 126: 37-42.

Roujeau J-C, Revuz J, Touraine R, et al. Syndrome de Lyell au cours d'un traitement par un nouvel anti-inflammatoire. *Nouv Press Méd* 1981; 10: 3407-3408.

Ruiz-Rebollo ML, Delgado Fontaneda E, Testillano Tarrero M, Moretó Canela M. Colestasis por hipersensibilidad a flurbiprofén. *Rev Esp Enf Digest* 1992; 82: 130-131.

Saker BM, Kincaid-Smith P. Papillary necrosis in experimental analgesic nephropathy. *Br Med J* 1969; 1: 161-162.

Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68: 975-983.

Samuelsson B. An elucidation of the arachidonic acid cascade. Discovery of prostaglandins, thromboxane and leukotrienes. *Drugs* 1987; 33 (suppl 1): 2-9.

Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, et al. Analgesic use and chronic renal disease. N Engl J Med 1989; 320: 1238-1243.

Sarre H, Rogal U. Nierenerkrankung bei phenacetinabusus. Deutsche Med Wochenschr 1964; 89: 2269-2274.

Schiller KFR, Truelove SC, Williams DG. Haematemesis and melaena, with special reference to factors influencing the outcome. Br Med J 1970; 2: 7-14.

Schlesselman JJ. Sample size requirements in cohort and case-control studies of disease. Am J Epidemiol 1974; 99: 381-384.

Schlesselman JJ. Case-control studies: design, conduct, analysis. Nova York: Oxford University Press, 1982.

Schlumberger HD. Drug-induced pseudo-allergic syndrome as exemplified by acetylsalicylic acid intolerance. A: Dukor P, Kallós P, Schlumberger HD, West GB (dirs) PAR, pseudo-allergic reactions. Involvement of drugs and chemicals, vol 1. Basilea: S Karger, 1980: 125-203.

Schnitzer B, Smith EB. Effects of the metabolites of phenacetin on the rat. Arch Pathol 1965; 46: 917-927.

Schöpf E, Stühmer A, Rzany B. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dermatol 1991; 127: 839-842.

Schreiner GE, McAnally JF, Winchester MB. Clinical analgesic nephropathy. Arch Intern Med 1981; 141: 349-357.

Serrano G, Bonillo J, Aliaga A, et al. Piroxicam-induced photosensitivity. J Am Acad Dermatol 1984; 11: 113-120.

Settipane GA. Adverse reactions to aspirin and related drugs. A: Rainsford KD, Velo GP (dirs) Side-effects of antiinflammatory/analgesic drugs. Nova York: Raven Press, 1984: 189-201.

Shanahan F, Targan S. Sulfasalazine and salicylate-induced exacerbation of ulcerative colitis. N Engl J Med 1987; 317: 455.

Shapiro S. Agranulocytosis and pyrazolone. *Lancet* 1984; 1: 451-452.

Shapiro S. Reasons for the successes and failures of specific models in drug epidemiology. A: Kewitz H, Roots I, Voigt K (dirs) *Epidemiological concepts in clinical pharmacology*. Berlin: Springer-Verlag, 1987: 11-12.

Shapiro S. The role of automated record linkage in the postmarketing surveillance of drug safety: a critique. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 371-386.

Shapiro S, Kaufman D, Laporte JR. La estrategia de casos y controles en farmacovigilancia. A: Laporte JR, Tognoni G (dirs) *Principios de epidemiología del medicamento*, 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 351-385.

Shelley ED, Shelley WB. Ibuprofen urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 1057-1058.

Shelley JH. Phenacetin through the looking glass. *Clin Pharmacol Ther* 1967; 8: 427-471.

Shelley JH. Pharmacological mechanisms of analgesic nephropathy. *Kidney Int* 1978; 13: 15-26.

Shelley WB, Elpern DJ, Shelley ED. Naproxen photosensitization demonstrated by challenge. *Cutis* 1986; 38: 169-170.

Sheps MC. An examination of some methods of comparing several rates or proportions. *Biometrics* 1959; 15: 87-97.

Sherman KE, Jones C. Hepatotoxicity associated with piroxicam use. *Gastroenterology* 1992; 103: 354-355.

Shorrock CJ, Prescott RJ, Rees WDW. The effects of indomethacin on gastroduodenal morphology and mucosal pH gradient in the healthy human stomach. *Gastroenterology* 1990; 99: 334-339.

Shorrock CJ, Rees WDW. Overview of gastroduodenal mucosal protection. *Am J Med* 1988; 84 (suppl 2A): 25-34.

Shu XO, Gao YT, Linet MS, Brinton LA, et al. Chloramphenicol use and childhood leukaemia in Shanghai. *Lancet* 1987; 2: 934-937.

Shultz W. Uber einartige halserkrankungen. *Dtsch Med Wschr* 1922; 48: 1494-1495.

Sidenbotham RL, Baron JH. Hypothesis: *Helicobacter pylori*, urease, mucus, and gastric ulcer. *Lancet* 1990; 335: 193-195.

Silen W. What is cytoprotection of the gastric mucosa?

Gastroenterology 1988; 94: 232-235.

Simon LS, Mills JA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (first of two parts). N Engl J Med 1980; 302: 1179-1185.

Simon LS, Mills JA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (second part). N Engl J Med 1980a; 302: 1237-1243.

Simon SD, Metz MH. Amidopyrine and circulatory leukocytes. J Lab Clin Med 1936; 21: 1154-1157.

Slone DS, Shapiro S, Miettinen OS. Case-control surveillance of serious illnesses attributable to ambulatory drug use. A: Colombo F, Shapiro S, Slone D, Tognoni G (dirs) Epidemiological evaluation of drugs. Amsterdam: Elsevier, 1977: 59-70.

Smith FE, Lindberg PJ. Life-threatening hypersensitivity to sulindac. JAMA 1980; 244: 269-270.

Smith BM, Skillman JJ, Edwards BG, Silen W. Permeability of the human gastric mucosa. Alteration by acetylsalicylic acid and ethanol. N Engl J Med 1971; 285: 716-721.

Sobrino Márquez JM, López Pardo F, Cisneros JM, Pedrote A. Hepatitis tóxica por droxicam. *Med Clín (Barc)* 1992; 99: 238-239.

Soll AH. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N Engl J Med* 1989; 322: 909-916.

Soll AH, Kurata J, McGuigan JE. Ulcers, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and related matters. *Gastroenterology* 1989; 96: 561-568.

Sollero L. Incidence of agranulocytosis and the use of dipyron in Brazil. Results of an inquiry carried out by FAPB, reviewing the incidence of this blood dyscrasia and its medico-social relevance in Brazil. *Rev Bras Pesquisas Méd e Biol* 1976; 9: 79-86.

Sommerville KW, Faulkner G, Langman M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1986; 1: 462-464.

Sommerville KW, Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory agents and the gastrointestinal tract. *Postgr Med J* 1986; 62: 23-28.

Sonnenberg A. Geographic and temporal variations in the occurrence of peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 11-24.

Sonnenberg A, Muller-Lissner SA, Vogel E, et al. Predictors of duodenal ulcer healing and relapse. *Gastroenterology* 1981; 81: 1061-1067.

Sontag S, Graham DY, Belsito A, et al. Cimetidine, cigarette smoking, and recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1984; 311: 689-693.

Spear W. Use of amidopyrine to control fever in Hodgkin's disease. *JAMA* 1967; 180: 970-972.

Spühler O, Zollinger HU. Die chronische interstitielle nephritis. *Zeitschrift für Klinische Medizin* 1953; 151: 1-50.

Squier TL, Madison FW. Primary granulocytopenia due to hypersensitivity to amidopyrine. *J Allergy* 1934; 6: 9-14.

St John DJB, Yeomans ND, McDermott FT, de Boer WGRM. Adaptation of the gastric mucosa to repeated administration of aspirin in the rat. *Digestive Diseases* 1973; 18: 881-886.

Steel SJ, Moffatt JL. Stevens-Johnson syndrome and granulocytopenia after phenylbutazone. *Br Med J* 1954; 1: 795.

Steele K, Mills KA, Gilliland AEW, Irwin WG, Taggart A. Repeat prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs excluding aspirin: how careful are we? *Br Med J* 1987; 295: 962-964.

Stern RS. Phototoxic reactions to piroxicam and other nonsteroidal antiinflammatory agents. *N Engl J Med* 1983; 309: 186-187.

Stern RS, Bigby M. An expanded profile of cutaneous reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: report of a specialty based system for spontaneous reporting of adverse reactions to drugs. *JAMA* 1984; 252: 1433-1437.

Sternlieb P, Robinson RM. Side effects of ibuprofen. *Ann Intern Med* 1980; 92: 570.

Stotts JS, Fang ML, Dannaker CJ, et al. Fenoprofen-induced toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 755-757.

Strom BL. Medical databases in post-marketing drug surveillance. *Trends Pharmacol Sci* 1986; 7: 377-380.

Strom BL. Automated data bases used for pharmacoepidemiology research. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 390-394.

Strom BL, Carson JL. Use of automated databases for pharmacoepidemiology research. *Epidemiol Rev* 1990; 12: 87-107.

Strom BL, Carson JL, Morse ML, West SL, Soper KA. The effect of indication on hypersensitivity reactions associated with zomepirac sodium and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis and Rheumatism* 1987; 30: 1142-1148.

Strom BL, Carson JL, Schinnar R, Snyder ES, West S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypersensitivity reactions. A: Rainsford KD, Velo GP (dirs) *Side-effects of anti-inflammatory drugs 3*. Dordrecht: Kluwer, 1992: 22-26.

Stubb S, Reitamo S. Fixed drug eruption caused by piroxicam. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1111-1112.

Svanes K, Gislason H, Guttu K, Herfjord JK, Fevang J, Gronbech JE. Role of blood flow in adaptive protection of the cat gastric mucosa. *Gastroenterology* 1991; 100: 1249-58.

Swanson M, Cook R. *Drugs, chemicals and blood dyscrasias*. Hamilton (Ill): Drug Intelligence Publications, 1977.

Szczeklik A. Analgesics, allergy and asthma. Br J Clin Pharmac 1980; 10: 401S-405S.

Szczeklik A. Analgesics, allergy and asthma. Drugs 1986; 32 (suppl 4): 148-163.

Szczeklik A, Gryglewski RJ. Asthma and anti-inflammatory drugs. Mechanisms and clinical patterns. Drugs 1983; 25: 533-543.

Talley NJ, Phillips SF. Non-ulcer dyspepsia: potential causes and pathophysiology. Ann Intern Med 1988; 108: 865-879.

Taylor AEM, Goff D, Hinson TC. Association between Stevens-Johnson syndrome and benoxaprofen. Br Med J 1981; 282: 1433.

Teillac D, Roujeau JC, Revuz J, et al. Syndrome de Lyell au cours d'un traitement par un nouvel anti-inflammatoire. Nouv Presse Méd 1983; 12: 1297.

Tepperman BL, Miller TA, Johnson LR. Effect of 16,16-dimethylprostaglandin E₂ on ethanol-induced damage to canine oxyntic mucosa. Gastroenterology 1978; 75: 1061-1065.

The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA 1986; 256: 1749-1757.

Thomas ED. Bone marrow failure and bone marrow transplantation. A: Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD (dirs) Harrison's principles of internal medicine, 10^a ed. Nova York: McGraw-Hill, 1983: 1885-1894.

Torres H, Martí MR. Urticaria aguda por piroxicam. Med Cutan Ibero Lat Am 1982; 10: 351-352.

Uess HA, West R, Strand LM, et al. Fatal upper gastrointestinal hemorrhage or perforation among users and nonusers of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Saskatchewan, Canada. J Clin Epidemiol 1988; 41: 35-45.

Valman HB, Parry DJ, Coghill NF. Lesions associated with gastroduodenal haemorrhage, in relation to aspirin intake. Br Med J 1968; 4: 661-663.

Valsecchi R, Cainelli T. Nonpigmenting fixed drug reaction to piroxicam. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 1300.

Van Deventer GM, Elashoff JD, Reedy TJ, Schneidman D, Walsh JH. A randomized study of maintenance therapy with ranitidine to prevent the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1989; 320: 1113-1119.

Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971; 231: 232-235.

Vane JR, Botting RM. The mode of action of anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J* 1990; 66 (suppl 4): 2-17.

Vanherwerghem JL, Even-Adin D. Epidemiology of analgesic nephropathy in Belgium. *Clin Nephrol* 1982; 17: 129-133.

Varonos DD, Santamouris S, Karambali S. The incidence of dipyrrone induced agranulocytosis in Greece during 1975. *J Int Med Res* 1979; 7: 564-568.

Verbeeck RK, Blackburn JL, Loewen GR. Clinical pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8: 297-331.

Vessey MP, Lawless M. Estudio sobre contracepción de la Oxford-Family Planning Association. A: Laporte J, Laporte JR (dirs) *Avances en terapéutica*, vol 13. Barcelona: Salvat, 1985: 39-51.

Vincent PC. Drug-induced aplastic anaemia and agranulocytosis. Incidence and mechanism. *Drugs* 1986; 31: 52-63.

Virchow C, Schmitz-Schumann M, Juhl-Schaub E. Pyrazolones and analgesic asthma syndrome. A: Brune K (dir) 100 years of pyrazolone. Basilea: Birkhäuser, 1986: 291-301.

Walker AM. Proportion of disease attributable to the combined effect of two factors. *Int J Epidemiol* 1981; 10: 81-85.

Walker PC, Helms RA, Wall HP, Jabbour JT. Comparative efficacy study of chewable aspirin and acetaminophen in the antipyresis of children. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 106-10.

Walker SR, Lumley CE. The attitudes of general practitioners to monitoring and reporting adverse drug reactions. *Pharmaceut Med* 1986; 1: 195-203.

Wallerstein RO, Condit PK; Kasper CK, Brown JW, Morrison FR. Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA* 1969; 208: 2045-2050.

Walter SD. The estimation and interpretation of attributable risk in health research. *Biometrics* 1976; 32: 829-849.

Walter SD. Calculation of attributable risks from epidemiological data. *Int J Epidemiol* 1978; 7: 175-182.

Walter SD. Prevention for multifactorial diseases. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 409-416.

Walter SD. Effects of interaction, confounding and observational error on attributable risk estimation. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 598-604.

Ward JR, Samuelson CO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A: Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, Martin JB, Petersdorf RG, Wilson JD (dirs) Update II to Harrison's Internal Medicine. Nova York: McGraw-Hill, 1982: 91-110.

Waters WE, Elwood PC, Ascher AN. Community survey of analgesics consumption and kidney function in women. *Lancet* 1973; 1: 340-344.

Watson A, Watt G. Fixed drug eruption to mefenamic acid. *Australas J Dermatol* 1986; 27: 6.

Watt AH. Spontaneous reporting of suspected adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 461-462.

Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. A: Rainsford KD, Velo GP (dirs) Side-effects of antiinflammatory/analgesic drugs. Nova York: Raven Press, 1984: 1-7.

Weeks JR, DuCharme DW, Magee WE, Miller WL. The biological activity of the 15(S),15-methyl analogs of prostaglandins E₂ and F_{2α}. J Pharmacol Exp Ther 1973; 186: 67-74.

Weigand DA. Piroxicam-induced photosensitivity. J Am Acad Dermatol 1985; 12: 373.

Weissman G. Pathogenesis of inflammation. Effect of the pharmacological manipulation of arachidonic acid metabolism on the cytological response of inflammatory stimuli. Drugs 1987; 33 (suppl 1): 28-37.

Westerholm B, Reizenstein P. Drug-induced agranulocytosis. Proc 12th Meeting Europ Soc Study Drug Toxicity. Excerpta Medica, Int Congr Ser 1970; 220: 217-221.

Whittemore AS. Statistical methods for estimating attributable risk from retrospective data. Stat Med 1982; 1: 229-243.

Whittemore AS. Estimating attributable risk from case-control studies. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 76-85.

Whittle BJR. Mechanisms underlying gastric mucosal damage induced by indomethacin and bile salts, and the actions of prostaglandins. *Br J Pharmacol* 1977; 60: 455-460.

Whittle BJR. Role of prostaglandins in the defence of the gastric mucosa. *Brain Res Bull* 1980; 5 (suppl 1): 7-14.

Williams JRB. Blood dyscrasias. A: D'Arcy PF, Griffin JP (dirs) *Iatrogenic diseases*, 2^a ed. Oxford: Oxford University Press, 1979: 92-115.

Wilson DE, Phillips C, Levine RA. Inhibition of gastric secretion in man by prostaglandin A₁. *Gastroenterology* 1971; 61: 201-206.

Wilson TW, McCauley FA, Wells HD. Effects of low-dose aspirin on responses to furosemide. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 100-105.

Wolf AD, Rogers HJ, Bradbrook ID, Corles D. Does age alter piroxicam plasma concentrations? In-house report. Nova York: Pfizer, 1983.

Wood LJ, Searle J, Mundo F, et al. Sulindac hepatotoxicity: effects of acute and chronic exposure. Aust NZ J Med 1985; 15: 397-401.

Youman F, Pearson J, Allen A, Venables C. Changes in the structure of the mucus gel on the mucosal surface of the stomach in association with peptic ulcer disease. Gastroenterology 1982; 82: 827-831.

Zimmerman HJ. Update of hepatotoxicity due to classes of drugs in common clinical use: non-steroidal drugs, anti-inflammatory drugs, antibiotics, antihypertensives, and cardiac and psychotropic agents. Sem Liver Dis 1990; 10: 322-338.