

AVALUACIÓ EPIDEMIOLÒGICA DELS EFECTES INDESITJABLES GREUS
DELS ANALGÈSICS I ANTIINFLAMATORIS NO ESTEROÏDALS

Tesi presentada per Xavier Vidal Guitart per a optar al títol de
doctor en Medicina

Unitat de Farmacologia Clínica
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, gener de 1993

11-6-93

Departament de Farmacologia
i de Psiquiatria
Unitat de Farmacologia Clínica



Ciutat Sanitària de la Vall d'Hebron
Pg. Vall d'Hebron s/n. 08035 Barcelona
Tel.: (3) 428 30 29 - (3) 428 31 76
Fax: (3) 428 31 76 (manual)
Tèlex: 97341 EUPH

El Dr Joan-Ramon Laporte Roselló, catedràtic de Farmacologia Clínica de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

C E R T I F I C A: que la present tesi doctoral, presentada per JOSEP XAVIER VIDAL GUITART amb el títol "Avaluació epidemiològica dels efectes indesitjables greus dels analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals", ha estat realitzada sota la meva direcció.

A large, stylized handwritten signature in black ink, which appears to be 'Joan-Ramon Laporte', is written across the middle of the page.

I per a que consti als efectes oportuns, signo el present certificat a Barcelona, a set de gener de mil nou-cents noranta-tres

A smaller, handwritten signature in black ink, which appears to be 'Joan-Ramon Laporte', is written above a horizontal line.

Joan-Ramon Laporte

AGRAÏMENTS

Als malalts que han participat en els estudis a que fa referència aquesta memòria.

A totes les persones que amb rigor, professionalitat i il·lusió han recollit les dades.

A totes les persones que amb els seus comentaris, suggeriments i opinions han participat en aquest treball.

A tots els companys que m'han permès realitzar aquesta memòria.

A Carme Chacón per la seva feina.

A Joan-Ramon Laporte pel seu interès i la seva confiança.

A Glòria.

1.- INTRODUCCIÓ	1
1.1.- Els antiinflamatoris no esteroïdals	2
1.1.1.- Estructura química i classificació	2
1.1.2.- Farmacocinètica	6
1.1.2.1.- Absorció	7
1.1.2.2.- Distribució	10
1.1.2.3.- Metabolització	12
1.1.2.4.- Balanç farmacocinètic	16
1.1.3.- Mecanisme d'acció	19
1.1.3.1.- Accions fisiològiques de les prostaglandines	20
1.1.3.2.- Accions fisiològiques dels leucotriens	24
1.1.3.3.- Acció dels antiinflamatoris no esteroïdals	25
1.1.4.- Indicacions	30
1.1.5.- Efectes indesitjables	35
1.1.5.1.- Toxicitat gastro-intestinal	37
1.1.5.2.- Toxicitat hepàtica	38
1.1.5.3.- Reaccions pseudoal·lèrgiques	41
1.1.5.4.- Reaccions cutànies	44
1.1.5.5.- Toxicitat sobre el sistema nerviós central	49
1.1.5.6.- Altres efectes indesitjables dels AINE	51
1.2.- Farmacovigilància	52
1.2.1.- Notificació espontània de sospites de reaccions adverses	59
1.2.2.- Estudis epidemiològics controlats	62

1.2.2.1.- Estudis de cohorts	65
1.2.2.2.- Estudis de casos i controls	68
1.3.- L'hemorràgia gastro-intestinal	75
1.3.1.- Clínica i epidemiològica de l'hemorràgia digestiva alta	75
1.3.2.- La malaltia ulcerosa i la seva contribució a l'HDA	78
1.3.3.- Patogènia de l'úlcer a pèptica	81
1.3.3.1.- Paper de la barrera mucosa-bicarbonat, les cèl.lules epitelials i el flux sanguini	82
1.3.3.2.- Paper de les prostaglandines	85
1.3.3.3.- Factors agressors sobre la mucosa gastro-duodenal	87
1.3.4.- Toxicitat gastro-duodenal dels AINE	92
1.3.5.- Hemorràgia digestiva alta i ús previ d'AINE	96
1.3.6.- El fenomen de citoadaptació de la mucosa gastro-duodenal	103
1.4.- Discràsies hemàtiques d'origen iatrogènic	105
1.4.1.- Fisiopatologia rellevant	109
1.4.2.- Confusió en l'avaluació del risc de discràsies hemàtiques	111
1.4.3.- Agranulocitosi i ús previ de medicaments	115
1.4.4.- Anèmia aplàstica i ús previ de medicaments	127
1.5. Nefropatia per ús continuat d'analgèsics	132
1.5.1.- Definició i epidemiologia	138

1.5.2.- Clínica	141
1.5.3.- Mecanisme etiopatogènic i dades experimentals	145
1.5.4.- Estudis de casos i controls sobre la nefropatia associada al consum crònic d'analgèsics	149
1.5.4.1.- L'estudi de New South Wales (Austràlia)	150
1.5.4.2.- L'estudi de Pennsylvania	155
1.5.4.3.- L'estudi alemany	158
1.5.4.4.- L'estudi de North Carolina	162
2.- OBJECTIUS	168
3.- MATERIAL I MÈTODES	173
3.1.- Hemorràgia gastro-intestinal i ús previ d'analgèsics i antiinflamatoris	174
3.1.1.- Selecció dels casos	174
3.1.2.- Selecció dels controls	175
3.1.3.- Recollida i elaboració de la informació	175
3.1.4.- Identificació de l'exposició	178
3.1.5.- Factors de confusió	178
3.1.6.- Anàlisi estadística	179
3.2.- Agranulocitosi i anèmia aplàstica en relació amb l'ús previ d'analgèsics i antiinflamatoris	191
3.2.1.- Context de l'estudi	191
3.2.2.- Definicions	193

3.2.2.1.- Agranulocitosi	193
3.2.2.2.- Anèmia aplàstica	194
3.2.3.- Selecció dels casos	195
3.2.4.- Selecció dels controls	199
3.2.5.- Recollida de la informació	199
3.2.6.- Definició de l'exposició	201
3.2.7.- Anàlisi estadística	202
3.3.- Insuficiència renal terminal i ús continuat d'analgèsics	214
3.3.1.- Selecció dels casos	214
3.3.2.- Selecció dels controls	216
3.3.3.- Recollida i elaboració de la informació	217
3.3.4.- Identificació i caracterització de la malaltia renal	218
3.3.4.1.- Nefritis intersticial	220
3.3.4.2.- Glomerulonefritis	223
3.3.4.3.- Poliquistosi	225
3.3.4.4.- Procés de naturalesa indeterminada	226
3.3.4.5.- Procés de naturalesa desconeguda	226
3.3.5.- Identificació de l'exposició	227
3.3.6.- Altra informació rellevant	228
3.3.7.- Anàlisi estadística	228
3.4.- Càlcul del risc atribuïble	266
3.4.1.- Definicions	266
3.4.2.- Eficiència i poder	273
3.4.3.- Exposició a múltiples factors	275

3.4.4.- Biaixos	276
3.4.5.- Estimació puntual del risc atribuïble	277
3.4.5.1.- Estimació crua i ajustada	277
3.4.5.1.1.- Necessitat de l'ajust	277
3.4.5.1.2.- Mètodes d'ajust	279
3.4.6.- Variança i límits de confiança del risc atribuïble	283
3.4.6.1.- Estimació de la variança del risc atribuïble	283
3.4.6.2.- Estimació dels límits de confiança del risc atribuïble	284
3.4.7.- Condicions	285
3.4.8.- Limitacions	285
3.5.- Estimació del consum de medicaments	288
4.- RESULTATS	290
4.1.- Hemorràgia gastro-intestinal	291
4.1.1.- Termes inclosos al model de regressió múltiple	293
4.1.2.- Risc d'hemorràgia gastro-intestinal en relació amb l'ús previ d'àcid acetilsalicílic	296
4.1.2.1.- Risc segons la dosi d'AAS	299
4.1.2.2.- Risc segons la durada de l'ús d'AAS	302
4.1.2.3.- Risc segons la dosi d'AAS i la durada del seu ús	308
4.1.2.4.- Risc segons l'edat	312
4.1.2.5.- Risc segons el sexe	314
4.1.2.6.- Risc segons la localització del sagnat	314

4.1.3.- Risc d'hemorràgia gastro-intestinal en relació amb l'ús previ d'antiinflamatoris no esteroidals no salicílics	317
4.1.3.1.- Risc segons l'edat, el sexe i la localització de la lesió sagnant	325
4.1.3.2.- Risc associat a diclofenac	328
4.1.3.3.- Risc associat a piroxicam	331
4.1.3.4.- Risc associat a indometacina	333
4.1.3.5.- Risc associat a naproxè	333
4.1.4. Incidència de l'hemorràgia gastro-intestinal	336
4.2.- Agranulocitosi	338
4.2.1.- Incidència i letalitat	338
4.2.2.- Riscs associats a l'ús d'analgèsics i AINE	340
4.3.- Anèmia aplàstica	343
4.3.1.- Incidència i letalitat	343
4.3.2.- Riscs associats a l'ús d'analgèsics i AINE	345
4.4.- Insuficiència renal terminal	347
4.5.- Comparació de les incidències d'efectes indesitjables greus associats a l'ús d'analgèsics i AINE	361
5.- DISCUSSIÓ	368
5.1.- Hemorràgia gastro-intestinal i consum previ d'analgèsics i antiinflamatoris	369
5.2.- Discràsies hemàtiques en relació amb l'ús previ	

d'analgèsics i antiinflamatoris	381
5.3.- Insuficiència renal terminal atribuïda al consum d'analgèsics	384
5.4.- Avaluació comparada de la seguretat dels analgèsics i antiinflamatoris	392
6.- CONCLUSIONS	395
7.- BIBLIOGRAFIA	401

1. INTRODUCCIÓ

1.1. ELS ANTIINFLAMATORIS NO ESTEROÏDALS

1.1.1. ESTRUCTURA QUÍMICA I CLASSIFICACIÓ

En aquesta revisió es farà referència únicament als fàrmacs amb activitat analgèsica, antiinflamatòria o antipirètica, del tipus dels antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) o analgèsics no opiacis. No es descriuran els opiacis –analgèsics narcòtics derivats de la morfina–, els derivats esteroïdals amb efecte antiinflamatori –com la cortisona–, ni els antireumàtics modificadors del curs de la malaltia a llarg termini –com les sals d'or–. Aquests fàrmacs, per bé que comparteixen alguna de les accions dels AINE, tenen característiques estructurals i farmacològiques diferents.

El terme "AINE" es va aplicar per primera vegada l'any 1952, quan es va comercialitzar el primer d'aquests fàrmacs diferent de l'àcid acetilsalicílic, la fenilbutazona, a fi de diferenciar-la de la llavors recentment descoberta cortisona (Hart i Huskisson, 1984). Altres autors (Ward, 1982) han proposat el terme d'antiinflamatoris "d'acció ràpida", en oposició als "d'acció lenta", que inclouen fàrmacs com les sals d'or, la penicil·lamina o la hidroxicloroquina.

La Classificació Internacional de Medicaments de l'*European*

Pharmaceutical Research Market Association (EPHMRA) agrupa els AINE dins del subgrup terapèutic M01A1A, mentre que els salicilats són al subgrup N02B1A i el paracetamol al N021B (Anònim, 1992). En aquesta revisió s'hi inclouen els analgèsics-antipirètics i els AINE. Alguns analgèsics-antipirètics, com l'àcid acetilsalicílic, tenen també efecte antiinflamatori a dosis altes, i altres, com els derivats del p-aminofenol, les pirazolones o la glafenina i derivats, no tenen acció antiinflamatòria.

Els AINE inclouen una gran varietat de fàrmacs en un sol grup terapèutic (Boynton i col.ls., 1988); tots ells comparteixen propietats físico-químiques:

- 1) La majoria són àcids febles, amb un pKa entre 3 i 6. Aquesta característica els permet ionitzar-se a pH fisiològic, de manera que queden confinats al plasma i al líquid extracel·lular, i només s'acumulen on el pH és més àcid -estómac, sinovial inflamada, orina- (Day i col.ls., 1987).
- 2) Tots els AINE tenen, com a mínim, un anell aromàtic i alguns (per exemple, fenilbutazona, indometacina, diclofenac, flurbiprofèn, àcid flufenàmic), en tenen dos (Day i col.ls., 1987).
- 3) Tenen una forma plana que facilita la seva unió als receptors de

l'enzim ciclooxygenasa (Boynton i col.ls., 1988); a més, aquest mecanisme d'acció és comú a tots ells.

Tot i que habitualment s'anomena "AINE" a tots els fàrmacs que es descriuen a continuació, algun autor (Brune, 1986) proposa la consideració de tres grups diferents:

- 1) No àcids (pirazolones). Es tracta de fàrmacs derivats de la 3-pirazolina. Aquest subgrup inclouria molècules que es troben entre les substàncies sintètiques més antigues, com l'antipirina, sintetitzada l'any 1883 (Brodgen, 1986). Es consideren diferents de la resta dels antiinflamatoris, en les seves propietats físico-químiques, el seu mecanisme d'acció i el seu perfil d'efectes indesitjables. Tenen una estructura derivada de l'àcid enòlic (Bird i Wright, 1982). En aquest grup hi ha les veritables pirazolones, és a dir propifenazona, aminofenazona (amidopirina), metamizol (o dipirona, o també noramidopirina metanosulfonat) i les pirazolidindions, que tenen forta acció antiinflamatòria, com la fenilbutazona i el seu metabòlit actiu oxifenbutazona. Alguns d'aquests fàrmacs ja no s'utilitzen (oxifenbutazona) o s'utilitzen poc, degut al seu potencial tòxic.
- 2) Derivats de les anilines. Al segle XIX es van introduir en terapèutica preparats d'acetanilida, però aviat es va observar que

produïen metahemoglobinèmia i es van buscar derivats més innocus. A les darreries del segle XIX es van sintetitzar la fenacetina i el paracetamol (N-acetil-p-aminofenol, o acetaminofèn als Estats units, ja que aquest és el nom oficial a la Farmacopea Nord-Americana). Durant molts anys s'utilitzà àmpliament la fenacetina, sempre en forma de combinacions a dosis fixes amb altres analgèsics i altres productes (cafeïna i altres). Inicialment el paracetamol es va descartar, perquè es pensava que era més tòxic sobre el fetge. L'any 1940 es va descobrir que el paracetamol és el principal metabòlit actiu de la fenacetina i l'acetanilida; des d'aleshores es va reintroduir en terapèutica i el seu consum ha augmentat molt, fins al punt que, a alguns països s'utilitza més que l'àcid acetilsalicílic (AAS) (Clissold, 1986). El paracetamol és un fàrmac analgèsic i antipirètic, però no antiinflamatori, i és una molècula neutra (Day i col.ls., 1987).

- 3) Salicilats i antiinflamatoris àcids (AINE). Molts anys després del descobriment i introducció en terapèutica de l'àcid acetilsalicílic (AAS), es va introduir en terapèutica la fenilbutazona, cap a finals dels anys cinquanta. La fenilbutazona va ser seguida de la indometacina als anys seixanta i durant els anys setanta es varen desenvolupar i començar a emprar desenes de noves molècules amb propietats similars.

- a) Els àcids arilcarboxílics, que inclouen l'àcid acetilsalicílic (AAS, aspirina segons la Farmacopea Nord-Americana) i altres molècules com el diflunisal, el salsalat o la salicilamida i els fenamats (àcid meclofenàmic, àcid flufenàmic).

- b) El grup quantitativament més important és el dels àcids arilalcanoics, que inclou: (i) els àcids arilpropiònics (fenbufèn, flurbiprofèn, ibuprofèn, ketoprofèn i naproxèn); (ii) els àcids arilacètics (diclofenac); (iii) els àcids heteroarilacètics (tolmetin) i (iv) els àcids indolacètics (indometacina, sulindac, zomepirac).

- c) El grup d'AINE més recent: els oxicams, amides benzotiazíniques com el piroxicam, l'isoxicam i el tenoxicam (Bird i Wright, 1982; Laporte 1985; Boynton i col.ls., 1988).

1.1.2. FARMACOCINÈTICA

Una part de la variabilitat interindividual en la resposta als AINE es deu a causes farmacocinètiques. D'altra banda, el diferent comportament de cada principi actiu també es deu en part a la seva diferent farmacocinètica (Day i Brooks, 1987). A continuació s'exposen els

trets bàsics de la farmacocinètica dels AINE, prenent com a model la de l'AAS.

En general un bon analgèsic ha de ser un fàrmac amb una absorció ràpida, biodisponibilitat molt elevada, distribució àmplia i ràpida, que no es concentri excessivament als òrgans on pugui produir-hi reaccions adverses, que tingui una eliminació preferentment hepàtica i que tingui poc potencial per produir interaccions (Brune, 1986). Tots els AINE tenen alguna d'aquestes característiques, bé que alguns (com el piroxicam o la fenilbutazona) tenen una vida mitjana d'eliminació llarga, que els fa poc apropiats per al seu ús com a analgèsics.

1.1.2.1. Absorció

En general s'enregistra una bona correlació entre la dosi d'AINE administrada i la seva concentració plasmàtica (Verbeeck i col.ls., 1983).

L'absorció de l'AAS té la particularitat que les esterases intestinals hidrolitzen una part del fàrmac a àcid salicílic. L'AAS és un fàrmac poc soluble que, per causa de la seva naturalesa àcida, es pot

absorbir ràpidament a partir de l'estómac. Degut a què l'estómac és comparativament una superfície petita i de trànsit ràpid, la major part de l'AAS s'absorbeix a l'intestí, tot i que, en aquest darrer, la velocitat d'absorció sigui menor (Jané, 1986). L'absorció de l'AAS pot ser modificada per diversos factors (Clissold, 1986a):

- 1) La formulació farmacèutica. El pas limitant de l'absorció és la dissolució de l'AAS. Diversos autors han estudiat la cinètica d'absorció de diferents preparats d'AAS i han conclòs que la velocitat d'absorció depèn de la solubilitat del preparat (Leonards, 1963; Artaza, 1988; Bochner, 1985). El preparat que s'absorbeix més ràpidament és l'AAS en forma efervescent (concentració plasmàtica màxima als 30 minuts), seguit de la forma tamponada -amb sal d'alumini o bicarbonat- (45 minuts), el comprimit clàssic (60 minuts) i, amb més lentitud, les formes de recobriment entèric o d'alliberació retardada (fins a 120 minuts).
- 2) El pH gastro-intestinal. En un medi àcid, l'AAS no està dissociat i les condicions d'absorció són òptimes, però en medi bàsic (intestí), augmenta la seva solubilitat (que és màxima a pH 8).
- 3) Altres factors. La presència de menjar a l'estómac, la velocitat del buidament gàstric -disminuïda en quadres clínics com la crisi de migranya (Jané, 1986)-, l'administració concomitant d'altres

fàrmacs, la posició del malalt, l'exercici i les malalties associades a alteració del trànsit gastro-intestinal, influeixen en l'absorció.

Pel que fa a la resta d'AINE, en general la seva absorció és ràpida i la biodisponibilitat, molt elevada. L'absorció té lloc al budell prim (Brodgen, 1986a). El diclofenac presenta un metabolisme de primer pas important, de manera que només un 60% de la dosi administrada arriba a la circulació sistèmica (Brodgen, 1986a); el paracetamol també té una biodisponibilitat incompleta degut al metabolisme de primer pas (Clissold, 1986a).

L'absorció rectal dels AINE és força bona; amb alguns fàrmacs, com la indometacina, el pic de concentracions plasmàtiques apareix abans per via rectal que per via oral (Brodgen, 1986a; Verbeeck i col.ls., 1983), bé que quantitativament és menor per via rectal. El naproxèn té una biodisponibilitat rectal del 95% respecte a la via oral; per al ketoprofèn la biodisponibilitat després d'administració rectal és d'un 73 a 93%; per al diclofenac, en canvi, la biodisponibilitat és igual per a les dues vies (Verbeeck i col.ls., 1983). L'AAS és molt irritant per via rectal. El pic de concentracions plasmàtiques del piroxicam apareix més tard per via rectal (5-6 hores) que per via oral (2-3 hores) (Verbeeck i col.ls., 1983).

Després de la seva administració oral, la dipirona, com l'AAS, es metabolitza abans d'absorbir-se. Es forma un metabòlit actiu, la 4-metilaminoantipirina. La concentració plasmàtica màxima d'aquest metabòlit apareix abans en acetiladors ràpids i, d'altra banda, el pic del metabòlit acetilaminoantipirina, és més baix en els acetiladors lents (Levy, 1986).

1.1.2.2. Distribució

Per la seva naturalesa àcida, els AINE circulen units a les proteïnes plasmàtiques en una proporció elevada; en conseqüència, tenen un volum de distribució petit (Day i Brooks, 1987). S'uneixen sobretot a l'albumina i s'acumulen preferentment en compartiments àcids, com els teixits inflamats, l'estómac i el ronyó (Jané, 1986). La distribució dels AINE s'ha estudiat amb tècniques d'autoradiografia en rates a les quals s'ha provocat una inflamació (per exemple amb carragenina) en una de les potes. S'ha observat que, en la zona inflamada, la concentració del fàrmac marcat és superior. A més a més, 5 hores després de l'administració del fàrmac, s'ha observat la seva presència al fetge i al pulmó, a banda dels compartiments àcids (Brune i col.ls., 1984).

Abans d'absorbir-se, l'AAS no hidrolitzat és ràpidament hidrolitzat a àcid salicílic per les esterases plasmàtiques i hepàtiques. L'àcid salicílic s'uneix a les proteïnes en un percentatge inversament proporcional a la concentració de salicilat en plasma (Jané, 1986).

La unió a proteïnes és menor durant l'embaràs i en certes malalties renals, situacions en les quals augmenta la fracció lliure d'AAS (Clissold, 1986). L'AAS es concentra al teixit sinovial, al peritoneu, a la saliva i a la llet, però no al suc gàstric (Clissold, 1986a).

El percentatge d'unió a proteïnes plasmàtiques de la majoria dels AINE és d'entre un 95 i més d'un 99% i el seu volum de distribució oscil·la entre 0,1 i 0,2 litres/kg. El seu pas al sistema nerviós central és limitat. En llet materna s'hi troba un 1% de la concentració plasmàtica de naproxèn (Brodgen, 1986a). El volum de distribució del paracetamol és més ampli (d'un 1 litre/kg) i el percentatge de la seva unió a les proteïnes plasmàtiques depèn de la concentració del fàrmac: a concentracions de 60 mg/litre, no s'hi uneix, mentre que a concentracions de 90 mg/litre, la unió és d'un 5% (Clissold, 1986). D'altra banda, la unió del naproxèn a les proteïnes plasmàtiques també depèn de la concentració plasmàtica del fàrmac. És del 99,6% a concentracions d'entre 23 i 40 $\mu\text{g/ml}$ i del 97,4% a concentracions de 474 $\mu\text{g/ml}$ (Verbeeck i col·ls., 1983). La dipirona s'uneix a les

proteïnes en un 60% (Levy, 1986), i no hi ha dades sobre la dependència entre aquesta unió i la concentració plasmàtica del fàrmac.

1.1.2.3. Metabolització

En general, es pot afirmar que els AINE s'eliminen sobretot per metabolització hepàtica i només una petita proporció s'excreta en forma inalterada pel ronyó (Brodgen, 1986a), llevat d'algunes excepcions.

En aquest aspecte els AINE es poden agrupar en dues categories:

- 1) Els que són sotmesos a metabolització presistèmica i els que són profàrmacs i es converteixen en els seus metabòlits actius (AAS, sulindac, dipirona).
- 2) Els fàrmacs actius que perden l'activitat en metabolitzar-se.

En aquest aspecte, és important tenir en compte l'estereoselectivitat dels AINE. Malgrat que encara no hi ha conclusions ben establertes, sembla que els derivats arilpropionics són sotmesos a una inversió metabòlica de l'enantiòmer R (inactiu) a l'enantiòmer S (actiu); alguns autors han suggerit que l'administració de formes R -en lloc

de la forma racèmica-, minimitzaria la toxicitat gàstrica (Day i Brooks, 1987); de tota manera, sembla que la forma R s'associa a alguns efectes indesitjables sobre el metabolisme lipídic.

L'AAS s'hidrolitza a àcid salicílic per acció de dos enzims diferents: (1) l'àcid-acetil-esterasa (fracció C o enzim C), similar a la colinesterasa, que pot ser inhibida per qualsevol fàrmac amb activitat anticolinesterasa i (2) l'albúmina-esterasa (enzim A), el menys actiu, del qual no se'n coneix cap fàrmac que la inhibeixi (Jané, 1986). La velocitat de la hidròlisi de l'AAS és molt menor en medi àcid (Jané, 1986).

La fracció d'AAS no hidrolitzada abans de l'absorció s'hidrolitza ràpidament en arribar al plasma (Verbeeck i col.ls., 1983). Aquesta hidròlisi allibera àcid salicílic i acetat reactiu que, *in vivo*, proporciona una gran varietat de productes d'acetilació. Algunes experiències en les quals s'han utilitzat tècniques autoradiogràfiques han demostrat que l'activitat del radical acetil és més gran a la paret de l'estómac glandular, mentre que l'activitat de l'àcid salicílic és superior a la paret de l'estómac no glandular (Brune i col.ls., 1984). Alguns autors suggereixen que la capacitat de l'AAS d'acetilar proteïnes és una raó que explicaria la seva superioritat com a antiinflamatori sobre els altres salicilats (Simon i Mills, 1980), tot i que es postula que el grup acetil podria ser la causa de

determinats efectes indesitjables, com l'acetilació de la ciclooxigenasa plaquetària, que produeix un efecte durador sobre l'agregabilitat plaquetària i l'acetilació de les macromolècules de les cèl·lules en procés de maduració del moll de l'os (Brune, 1984).

L'àcid salicílic té quatre metabòlits: (1) l'àcid salicilúric, un conjugat de glicina que es metabolitza posteriorment a àcid gentísic; (2) el glucuronat salicilfenòlic; (3) el glucuronat salicil-acil i (4) l'àcid gentísic, producte d'una via menor d'oxidació de l'àcid salicílic (Clissold, 1986a). Cal tenir en compte que la cinètica de cadascun dels processos metabòlics responsables de la formació d'aquests compostos és diferent. El pas d'AAS a àcid salicílic i la formació d'àcid gentísic i de glucuronat salicil-acil són processos amb cinètica de primer ordre, mentre que els altres dos processos segueixen una cinètica de Michaelis-Menten (Mandelli i Tognoni, 1980). Això vol dir que l'eliminació de l'àcid salicílic per la via de l'àcid salicilúric i el glucuronat fenòlic depèn de la dosi, a causa de la capacitat limitada del fetge per produir aquests dos metabòlits (Verbeeck i col.ls., 1983). Les vies metabòliques més importants són les que depenen de la dosi, de manera que a dosis baixes, en anar augmentant la dosi d'AAS es produeix un augment proporcional del nivell sèric d'àcid salicílic, perquè aquest es va biotransformant en salicilurat. Per contra, a dosis altes es satura la via metabòlica i en augmentar la dosi d'AAS, la concentració d'àcid

salicílic augmenta molt més (Simon i Mills, 1980).

Els derivats arilpropionics (per exemple, naproxèn, ketoprofèn i fenoprofèn) es metabolitzen, sobretot, per glucuronoconjugació. Alguns compostos (com l'ibuprofèn) són biotransformats, mentre que altres són profàrmacs. Així per exemple, el fenbufèn és un profàrmac que té dos metabòlits actius (l'àcid bifenilacètic i l'àcid gamma-hidroxi-bifenilbutanoic) (Brodgen, 1986a). El sulindac també és un profàrmac que es metabolitza en sulindac sulfat (Brodgen, 1986a; Verbeeck i col.ls., 1983). La indometacina, per la seva banda, és sotmesa a una important circulació enterohepàtica, fet que alguns autors han implicat en l'àmplia variabilitat inter i intraindividual que s'enregistra amb aquest fàrmac (Verbeeck i col.ls., 1983). Sulindac, fenamats i piroxicam també són sotmesos a circulació enterohepàtica.

La dipirona és un profàrmac que s'hidrolitza a 4-metilaminoantipirina. Aquest metabòlit és sotmès en part a desmetilació oxidativa (per formar 4-formil-aminoantipirina) i en part a acetilació (que dona lloc a 4-acetilaminoantipirina); aquesta acetilació és polimòrfica (Levy, 1986; Brodgen, 1986).

El diclofenac és biotransformat a 4-hidroxidiclofenac, un compost amb poca activitat (Brodgen, 1986a). El paracetamol, per la seva banda, és metabolitzat a glucuronat sulfat (80% de la dosi) o bé és trans-

format en N-acetil-p-benzoquinoneimina per acció del citocrom P-450 (10% de la dosi); aquest metabòlit es conjuga amb glutatió. No obstant, quan s'administren dosis altes de paracetamol, s'esgota el glutatió i l'acumulació del metabòlit pot produir necrosi hepàtica.

1.1.2.4. Balanç farmacocinètic

La majoria dels analgèsics i AINE s'eliminen de l'organisme per via renal, bé en forma dels seus metabòlits o, en menor proporció, en forma inalterada. Alguns AINE s'eliminen per la femta.

La vida mitjana de cada AINE és molt diferent. Un dels aspectes que crida més l'atenció és la llarga vida mitjana del piroxicam, d'entre 14 i 158 hores, que és més llarga en els vells (70-75 hores). El valor mitjà proporcionat per diversos autors és de 57 ± 22 hores bé que amb una àmplia variabilitat interindividual (Hobbs, 1979; Richardson, 1985; Day i col.ls., 1987). La circulació enterohepàtica que sofreix aquest fàrmac fa que s'observin quatre pics plasmàtics, 2, 4, 6,3 i 10 hores després de la seva administració (Verbeeck i col.ls., 1983).

Alguns autors han classificat els AINE segons la seva vida mitjana, en dos grups, els de $t_{1/2}$ inferior a 10 hores (ibuprofèn, flurbiprofèn,

ketoprofèn, diclofenac) i els de $t_{1/2}$ de més de 10 hores (salicilats, naproxèn, sulindac, piroxicam) (Day i col.ls., 1987).

La vida mitjana d'alguns fàrmacs depèn de la dosi administrada; així, el salicilat a dosis baixes té un $t_{1/2}$ de 2-3 hores, mentre que a dosis més altes la vida mitjana depèn de la capacitat hepàtica de formar àcid salicilúric i salicilfenòlic (i pot arribar a ser de 30 hores) (Jané, 1986).

El nombre de metabòlits d'un fàrmac que es poden trobar en l'orina varia per a cada principi actiu. De la fenacetina, per exemple, se'n coneixen una dotzena (Clissold, 1986) i de la dipirona sis (Brodgen, 1986).

El naproxèn s'elimina ràpidament per l'orina; això fa que els nivells plasmàtics siguin baixos (Day i col.ls., 1982) i algun autor atribueix a aquest fet una possible menor toxicitat (Simon i Mills, 1980a).

Un dels fàrmacs que s'eliminen en forma inalterada per via renal en major proporció és l'azapropazona (Day i col.ls., 1987). En aquest cas és important tenir en compte la insuficiència renal desencadenada per l'edat del malalt.

L'ibuprofèn té la particularitat que, en anar disminuint les seves concentracions plasmàtiques, la concentració al teixit sinovial es manté, fet que allarga els seus efectes a l'articulació (Verbeeck i col.ls., 1983).

S'han identificat diverses causes de variabilitat interindividual en la cinètica dels AINE (Verbeeck i col.ls., 1983):

- 1) L'edat del pacient. En prematurs la indometacina té una vida mitjana d'entre 1 i 90 hores. En nadons els salicilats administrats a la mare poc abans del part poden travessar la placenta i produir icterícia neonatal. En nens menors de 8 anys, la vida mitjana de la fenilbutazona és més curta que en adults i, en malalts geriàtrics –que són els principals usuaris d'AINE– hi ha canvis de la velocitat d'absorció (alentida per als salicilats, per exemple) i de la vida mitjana (s'allarga per a molts d'ells).
- 2) La patologia. En cas d'insuficiència renal hi pot haver un augment del volum de distribució degut a una disminució de la unió a les proteïnes plasmàtiques o bé a una acumulació de metabòlits que no es poden excretar pel ronyó. S'han realitzat menys estudis sobre la cinètica dels AINE en cas d'insuficiència hepàtica, però sembla que la metabolització d'alguns fàrmacs pot estar-hi alterada. La metabolització dels salicilats no s'altera en aquestes circumstàn-

cies (Day i Brooks, 1987).

La comprensió de la farmacocinètica dels AINE permet explicar factors com l'aparició d'algunes reaccions adverses. La llarga vida mitjana del piroxicam, per exemple, sobretot en vells (Richardson, 1985), fa que no s'assoleixi el replà de concentracions fins 2 setmanes després que s'hagi iniciat el tractament i és més fàcil que el fàrmac s'acumuli (Laporte, 1985).

1.1.3. MECANISME D'ACCIÓ

L'àcid acetilsalicílic es va administrar durant molts anys a molts malalts, abans que es conegués alguna cosa sobre el seu mecanisme d'acció. En realitat, fins l'any 1960 no es va descobrir que aquest fàrmac i els AINE coneguts fins aleshores, tenien un lloc d'acció perifèric, en contraposició a l'acció central atribuïda als derivats opiacis. De tota manera, no va ser fins l'any 1970 que Sir John Vane va descobrir que tots aquests compostos inhibeixen la cascada de l'àcid araquidònic, motiu pel qual li van atorgar el Premi Nobel (Vane, 1971; Beaver, 1988). L'any 1963 Collier va suggerir que l'AAS havia d'oposar-se a algun procés iniciat en la defensa de l'organisme, que tingués en comú la febre, el dolor i la inflamació; un grup

de substàncies que complien aquesta premisa eren les prostaglandines, descobertes l'any 1930. L'any 1969 Vane va constatar que l'AAS inhibeix una substància que intervé en el xoc anafilàctic. El mateix any, Robert i Vargaftig van trobar que en injectar una solució lipídica rica en àcid araquidònic es produïa un quadre de xoc anafilàctic només en les rates no tractades amb AINE (Robert i Vargaftig, 1986). L'any 1970, Vane va descobrir que l'àcid araquidònic és el precursor de les prostaglandines (Vane, 1971; Robert i Vargaftig, 1986). Però tot i el que es coneix actualment sobre les prostaglandines i els seus efectes, encara hi ha algunes qüestions sobre el mecanisme d'acció dels AINE que són motiu de controvèrsia; per exemple, encara es busca una hipòtesi per a explicar perquè, si les dosis baixes d'AAS ja inhibeixen les prostaglandines, cal administrar-ne dosis molt altes per a obtenir un efecte antiinflamatori.

1.1.3.1. Accions fisiològiques de les prostaglandines

L'any 1930 Goldblatt i von Euler van descobrir les prostaglandines. Posteriorment es va descobrir que tenen un origen comú en l'àcid araquidònic, un constituent normal de totes les cèl·lules, que es localitza als fosfolípids de membrana (Samuelson, 1987).

La fosfolipasa A_2 és l'enzim que forma àcid araquidònic a partir dels fosfolípids. L'àcid araquidònic es pot transformar per dues vies diferents: (1) a través de la via de la lipooxigenasa forma els leucotriens, productes amb accions similars a les de la histamina i (2) per acció de la ciclooxygenasa, es formen la PGG_2 , la PGH_2 i els endoperòxids. Els endoperòxids es transformen en les diverses prostaglandines de les sèries E, F, I, i en tromboxà A_2 (TXA_2), diferents segons els teixits (Boynton i cols., 1988).

L'àcid araquidònic és un àcid 8,11,14-eicosatetraenoic que forma productes amb subíndex 2 –els sintetitzats preferentment a les cèl·lules humanes–. El subíndex indica el nombre de dobles enllaços de les cadenes laterals. El TXA_2 es diferencia dels altres derivats perquè no té l'anell ciclopentà (Robertson, 1981).

La majoria dels teixits de l'organisme tenen la capacitat de sintetitzar prostaglandines, però tan bon punt apareixen els macròfags, aquests continuen la síntesi. En general, les prostaglandines tenen la missió de sensibilitzar els vasos als efectes sobre la permeabilitat dels diferents mediadors (Hart i Huskisson, 1984), però també tenen moltes accions fisiològiques.

S'han descobert receptors de les prostaglandines al fetge, al cos luti, a les glàndules suprarenals, a les cèl·lules adiposes, als

timòcits, a l'úter i a les plaquetes, entre altres (Robertson, 1981). Entre les seves accions fisiològiques conegudes hi ha les següents (Robertson, 1981):

- 1) Inhibeixen la lipòlisi (la PGE estimula l'adenilat-ciclasa que disminueix l'AMPC format en resposta a l'adrenalina, l'ACTH, el glucagó i la TSH).
- 2) Inhibeixen la secreció d'insulina, si més no *in vitro* (PGE).
- 3) Indueixen la luteòlisi (PGF_{2a}).
- 4) Estimulen l'alliberació de renina (Wilson i col.ls., 1986), especialment la PGE_2 i la PGI_2 .
- 5) Actuen sobre l'agregació de les plaquetes (el TXA_2 de les plaquetes l'estimula, mentre que la PGI_2 de la cèl.lula endotelial la inhibeix).
- 6) Actuen sobre la paret vascular (PGE , PGA i PGI_2 hi produeixen vasodilatació, mentre que la PGF_{2a} i el TXA_2 , hi produeixen vasoconstricció).
- 7) A l'úter, la PGF_2 estimula les contraccions de les fibres muscu-

lars (Boynton i col.ls., 1988).

8) Al ronyó estimulen el flux renal, augmenten la velocitat de la filtració glomerular i l'excreció de Na^+ i d'aigua (Boynton i col.ls., 1988).

9) Sobre l'estómac redueixen la producció d'àcid, augmenten el to de l'esfínter i mantenen la barrera mucosa (Robertson, 1981; Boynton i col.ls., 1988).

10) Sobre el sistema nerviós vegetatiu inhibeixen l'alliberació de noradrenalina a la presinapsi.

En els teixits inflamats les prostaglandines produeixen vasodilatació, augmenten la permeabilitat vascular i potencien l'acció de substàncies proinflamatòries. A més, participen en la gènesi de l'edema i del dolor i, especialment les PGG_2 i PGH_2 , formen radicals lliures d'oxigen. Sembla que la hiperalgèsia induïda per les prostaglandines sobre els receptors del dolor està relacionada amb un estímul metabòlic associat a un augment de les concentracions d'AMPc i de Ca^{++} als nociceptors. La prostaciclina (PGI_2) produeix hiperalgèsia immediata, però de durada curta, i la PGE_2 una hiperalgèsia de llarga durada, però retardada 1 o 2 hores (Ferreira, 1986; Ward i Samuelson, 1982).

Constantment es van descobrir noves accions de les prostaglandines, de les que se'n deriven possibles aplicacions terapèutiques. El seu paper en la dismenorrea, l'asma, la persistència del ductus arteriós –ja que la PGE és vasodilatadora–, la hipertensió arterial essencial i l'estímul de la resposta limfocitària (Robertson, 1981), així com en la citoprotecció de la mucosa gàstrica (Whittle, 1980) en són alguns exemples.

1.1.3.2. Accions fisiològiques dels leucotriens

A partir de l'àcid araquidònic, i per la via de la lipooxigenasa, les cèl·lules són capaces de sintetitzar leucotriens. Es tracta de mediadors de la inflamació que tenen accions similars a les de la histamina. El leucotriè B₄ (LB₄) indueix l'agregació dels polimorfonuclears, la seva desgranulació i la formació de superòxid (Boynton i col.ls., 1988; Samuelson, 1987). D'altra banda, els leucotriens C₄, D₄ i E₄, augmenten la permeabilitat vascular, produeixen broncoconstricció i vasoconstricció i faciliten l'alliberació d'hormona luteinizant (Samuelson, 1987).

En presència de Ca⁺⁺ la 5-lipooxigenasa permet la transformació de l'àcid araquidònic en leucotriens; aquesta via té lloc als neutrò-

files, eosinòfils, monòcits, macròfags, basòfils i cèl.lules plasmàtiques (Austen, 1987).

1.1.3.3. Acció dels antiinflamatoris no esteroïdals

La hipòtesi de Vane va permetre explicar de manera coherent el mecanisme d'acció de l'AAS. Produeix un bloqueig de la síntesi de prostaglandines a nivell de la ciclooxigenasa; amb això, impedeix el pas d'àcid araquidònic a endoperòxids cíclics i evita la formació de TXA_2 , de PGI_2 i de la resta de PG (Robert i Vargaftig, 1986). Hi ha diversos fàrmacs que inhibeixen les prostaglandines en algun punt de la seva síntesi. Així, l'acció dels AINE és diferent de la dels corticoides, els quals inhibeixen la fosfolipasa A_2 , de manera que també impedeixen la síntesi de leucotriens (Robert i Vargaftig, 1986).

D'altra banda, també és una acció diferent a la de la morfina, la qual inhibeix l'activació de l'adenilat-ciclasa induïda per les prostaglandines (Ferreira, 1986). El benoxaprofèn és un inhibidor de la ciclooxigenasa que també inhibeix la lipooxigenasa: evita el pas d'àcid araquidònic a àcid hidroxiperoxieicosatetraenòic (5-HPETE). La tranilcipromina inhibeix la conversió de peròxids cíclics en prostaciclina i l'imidazol inhibeix la tromboxan-sintetasa, i així evita el pas de PGG_2 i de PGH_2 a TXA_2 (Robertson, 1981). L'oli de peix, que

conté àcid eicosapentanoic (EPA), per la seva banda, inhibeix la conversió de l'àcid araquidònic per la ciclooxigenasa i, a més, atenua la via de la lipooxigenasa (Austen, 1987).

Actualment es considera que tots els AINE inhibeixen la síntesi de les prostaglandines per la via de la ciclooxigenasa (Levy i Smith, 1989), bloquegen l'acumulació de prostaglandines proinflamatòries al teixit sinovial o al cartílag i estableixen la membrana lisosomal, acció que evita la sortida d'enzims destructius a la regió afectada.

És possible que l'acció dels diferents AINE no sigui idèntica. Alguns autors ho han explicat pel fet que els AINE poden inhibir la ciclooxigenasa o bé isoenzims específics (endoperòxid-isomerasa-reductasa) (Beaver, 1988; Levy i Smith, 1989). Altres també actuen sobre els neutròfils (i hi eviten la generació de superòxid) i un tercer grup afecta també la immunitat (suprimeixen l'estímul mitògen i la formació de limfocines) (Levy i Smith, 1989). Per la seva banda, la ciclooxigenasa té, com a mínim, dos llocs d'acció. En un d'ells l'AAS s'hi uneix de manera irreversible, mentre que a l'altre s'hi uneixen els altres AINE, de manera reversible (Ward i Samuelson, 1982).

L'AAS inhibeix la ciclooxigenasa per acetilació, mentre que l'àcid salicílic no té capacitat acetiladora; malgrat això, *in vivo* els dos principis actius inhibeixen la biosíntesi de prostaglandines, fet que

suggereix un mecanisme diferent que, en el cas de l'AAS, és dual i podria explicar la seva potència superior (Clissold, 1986a). Dosis elevades d'AAS (que donen lloc a concentracions plasmàtiques de 180 a 280 mg/litre d'àcid salicílic), tenen efecte antiinflamatori, analgèsic i antipirètic, mentre que dosis inferiors només tenen efecte analgèsic i antipirètic (Weissman, 1987).

El paracetamol és analgèsic i antipirètic, però no té acció antiinflamatòria. Aquesta diferència s'explicaria (de manera potser no totalment satisfactòria) per la inhibició selectiva de la biosíntesi de prostaglandines, ja que inhibiria la síntesi de les prostaglandines centrals, però no la de les perifèriques, que són causants de la inflamació (Clissold, 1986; Ferreira i Vane, 1974).

Les pirazolones no àcides, com la dipirona, també estan desprovistes d'efecte antiinflamatori quan s'administren a dosis baixes. Per tal d'aconseguir un efecte inhibidor de l'agregació de les plaquetes, de la síntesi de TXA_2 i de la de PGI_2 , cal una concentració dels seus metabòlits actius molt més alta que l'obtinguda amb les dosis terapèutiques habituals (Coersmeier i col.ls., 1986). Es considera que l'AAS i la dipirona tenen una potència similar com a inhibidors de la síntesi de prostanoides (Frölich, 1986).

Els AINE inhibeixen la síntesi de prostaglandines als teixits infla-

mats, i així eviten la sensibilització dels receptors del dolor als mediadors de la resposta inflamatòria, com la histamina, la serotonina, les cinines i els radicals lliures d'oxigen (Hart i Huskisson, 1984).

Es considera que la indometacina és un dels inhibidors més potents de la síntesi de prostaglandines i l'isoxicam el menys potent (Brodgen, 1986a). El piroxicam té una potència intermèdia (Carty i col.ls., 1980).

En general, hi ha bona correlació entre la potència d'un AINE en reduir l'edema induït experimentalment en animals i la capacitat d'inhibir la síntesi de prostaglandines (Hart i Huskisson, 1984). Però aquesta correlació no és perfecta, i això permet suposar que hi ha altres mecanismes que contribuirien a explicar els efectes dels AINE (Huang i col.ls., 1986). En aquest sentit, s'han suggerit possibles interaccions amb el sistema de l'adenilciclase (que estableix la membrana lisosomal) i la inhibició de la biosíntesi proteica en teixits inflamats (Laporte, 1985). Tot i que sembla que, a concentracions terapèutiques, predomina la inhibició de la síntesi de prostaglandines (Laporte, 1985), també s'ha proposat que els AINE bloquegen el flux del Ca^{++} . El Ca^{++} actua sobre el nociceptor (Brodgen, 1986) i, en concentrar-se al citosol, activa la proteincinasa C (Weissman, 1987); aquest sistema va unit a la proteïna G i al GTP, els quals

intervenen en la resposta inflamatòria. S'ha observat que les dosis elevades d'AINE interfereixen aquesta via (Weissman, 1987).

En el dolor crònic la resposta sembla doble: (1) una resposta immediata que millora els símptomes per bloqueig de la ciclooxigenasa i (2) un efecte més permanent, probablement degut al bloqueig de la lipooxigenasa (Hart i Huskisson, 1984). En aquest sentit, cal recordar que si bé l'AAS no inhibeix la 5'-lipooxigenasa (Vane, 1987), sí que se sap que els AINE inhibeixen la peroxidasa que transforma el 5-HPETE en 5-HETE en la via de la síntesi dels leucotriens (Robertson, 1981).

En la recerca de nous possibles mecanismes d'acció, s'ha proposat la inhibició del metabolisme dels àcids grassos essencials com a mecanisme relacionat. S'ha observat que l'AAS inhibeix la conversió d'àcid linoleic en àcid araquidònic. En cas que la hipòtesi es comprovés, suposaria que els AINE també actuarien sobre les desaturases (Huang i col.ls., 1986).

Així, els esforços de recerca es dirigeixen a buscar: (1) inhibidors duals de les vies de la ciclooxigenasa i de la lipooxigenasa, menys tòxics que el benoxaprofèn; (2) inhibidors selectius de la 5'-lipooxigenasa i (3) inhibidors de l'alliberació d'àcid araquidònic, menys tòxics que els corticoides (Rainsford, 1985).

1.1.4. INDICACIONS

Malgrat que no es coneixen amb exactitud tots els processos sobre els quals actuen els AINE, la majoria dels seus efectes clínics –tant els desitjables com els indesitjables– es poden explicar a partir de la inhibició de la síntesi de prostaglandines. No obstant, no s'ha demostrat l'existència de relació entre el grau d'inhibició de les prostaglandines *in vivo* i la intensitat de l'efecte antiinflamatori (Day i col.ls., 1987). En nombrosos estudis no s'ha pogut registrar una correlació entre la concentració plasmàtica de certs AINE i la intensitat del seu efecte. Això ha succeït, per exemple, en estudis amb indometacina en malalts amb artritis reumatoide (Ekstrand i col.ls., 1980), i també amb fenilbutazona (Orme i col.ls., 1976), tolmetí (Dromgoole i col.ls., 1982) i ibuprofèn (Grennan i col.ls., 1983). En altres estudis –per exemple amb piroxicam (Woolf i col.ls., 1983) o amb AAS (Mandelli i Tognoni, 1980; Rogers i col.ls., 1981; Porter, 1984)– les dades obtingudes tampoc no han permès correlacionar dosi o concentració de l'antiinflamatori amb la intensitat de l'efecte terapèutic. Només hem identificat un estudi en el qual s'enregistri una correlació positiva entre concentracions plasmàtiques (de naproxèn) i intensitat del seu efecte antiinflamatori (Day i col.ls., 1982).

La dificultat de l'avaluació dels efectes d'aquests fàrmacs –i, per

tant, de la valoració de la relació dosi/resposta-, es deu a diversos factors. Per una banda cal considerar la dificultat de quantificar l'activitat de la malaltia (Day i Brooks, 1987), ja que la simptomatologia dominant és fonamentalment subjectiva (Porter, 1984). En segon lloc, cal tenir en compte que en els estudis realitzats s'hi ha emprat un ventall limitat de dosis (Day i Brooks, 1987). Finalment, cal recordar que els dissenys que s'hi han aplicat no són sempre els més adequats, tant en termes de selecció dels pacients, com de pauta de dosificació (Day i col.ls., 1987) i de durada massa curta (Hart i Huskisson, 1984).

La principal indicació dels AINE és l'alleujament dels símptomes de les malalties reumàtiques (Ward i Samuelson, 1982). Tanmateix, no es tracta de fàrmacs guaridors, ja que en deixar el tractament la clínica reapareix (Hart i Huskisson, 1984). Els AINE modifiquen o redueixen -però no aturen- la resposta inflamatòria (Simon i Mills, 1980); produeixen un alleugeriment clínic del símptoma cardinal del malalt reumàtic -el dolor- i redueixen la inflamació i la febre (Bird i Wright, 1982; Hart i Huskisson, 1984). Aquest fet ha portat a dubtar dels efectes que aquests fàrmacs puguin tenir a llarg termini. S'ha suggerit que la milloria simptomàtica que produeixen permetria que el pacient carregués l'articulació més del que en realitat podria, de manera que es facilitaria la progressió de la malaltia (Bird i Wright, 1982). Contràriament, també s'ha suggerit que la milloria del

quadre clínic incrementaria la qualitat de vida del pacient i que la mobilització afavorida per l'alleujament del dolor impediria l'aparició de complicacions degudes a la immobilitat. Un estudi recent, en malalts amb osteoartritis coxofemoral, va suggerir que els pacients tractats amb indometacina -fàrmac que redueix la perfusió sanguínia al cap del fèmur perquè hi inhibeix la síntesi de les prostaglandines vasodilatadores-, van necessitar una pròtesi abans que els malalts tractats amb un altre fàrmac sense aquesta acció antiprostaglandínica, l'azapropazona (Rashad i col.ls., 1989).

Els AINE són els fàrmacs més utilitzats per a produir efectes antiinflamatoris i analgèsics en la majoria de les formes d'artritis. Històricament, els fàrmacs d'elecció en el tractament de les malalties reumàtiques han estat els salicilats (Levy i Smith, 1989), però en les darreres dècades els nous AINE han adquirit una importància creixent.

L'opinió generalitzada dels prescriptors és que l'eficàcia dels AINE i de l'AAS en aquestes patologies és comparable (Epstein i col.ls., 1984). No obstant, els assaigs clínics promoguts pels laboratoris fabricants rarament s'adrecen a resoldre problemes clínics reals, i busquen més la demostració que el nou AINE és similar als anteriors, que la resposta a alguna incertesa o la resolució d'un determinat problema clínic rellevant. Alguns d'aquests assaigs pretenen demos-

trar que el nou AINE té millor tolerància que el de referència (generalment AAS o indometacina); altres pretenen demostrar una potència antiinflamatòria superior o bé més facilitat i comoditat per tal que el pacient segueixi millor la prescripció mèdica. No obstant, sovint les dosis emprades no són equivalents, la durada de l'assaig és irrellevant en relació amb el quadre clínic que es pretén tractar i les poblacions participants són poc representatives de les que potencialment es beneficiaran del fàrmac. Un dels principals problemes metodològics és l'avaluació de la malaltia, ja que sovint –i sobretot en cas d'artrosi, però també en l'artritis reumatoide– hi ha poca correlació entre la radiologia articular i la simptomatologia subjectiva (Hart, 1987). Finalment, no s'ha descartat que en aquest camp –com en molts altres de la terapèutica– hi hagi un "biaix de publicació", consistent en què només es publicarien els assaigs en els quals els resultats obtinguts suggereixen una igualtat amb l'AAS o fins i tot una superioritat del nou AINE respecte a l'AAS.

Els AINE són útils en l'artritis reumatoide –en la qual produeixen una millora funcional i de la qualitat de vida–, en la crisi aguda de gota –excepte l'AAS, que augmenta les concentracions plasmàtiques d'àcid úric–, en l'espondilitis anquilosant i en l'artrosi –en la qual l'efecte analgèsic està justificat per la millora de la qualitat de vida– (Ward i Samuelson, 1982).

En el seu ús com a antiinflamatoris, cal tenir en compte que s'enregistra una àmplia variabilitat interindividual en la resposta als AINE, deguda a factors farmacocinètics però també farmacodinàmics. Tot i la similitud química entre ells, és possible que un malalt no respongui a un determinat principi actiu però sí a un altre del seu mateix grup químic-farmacològic (Levy i Smith, 1989).

Pel que fa a l'analgèsia, s'ha demostrat que el paracetamol és equipotent a l'AAS en el tractament del dolor cancerós, el dolor postoperatori, el dolor postpart, el dolor després de la cirurgia oral i la cefalea (Beaver, 1988). Les dosis analgèsiques de l'AAS oscil·len entre 600 i 1.000 mg (Nuki, 1983), encara que algun estudi ha proposat una dosi de 650 mg per al tractament de la cefalea (Murray, 1963). En general, es recomana l'ús d'analgèsics en el tractament del dolor agut postoperatori, en el dolor còlic, en traumatologia i en la dismenorrea (Laporte, 1985), bé que en el dolor postoperatori es poden administrar AINE si el quadre no millora amb analgèsics. Pel que fa a la dismenorrea, símptoma en gran part atribuïble a l'efecte de les prostaglandines, s'han fet i s'estan fent assaigs per tal d'avaluar la relació benefici/risc de certs AINE d'ús estès en aquesta indicació (Dingfelder, 1982; Ward i Samuelson, 1982).

Els AINE i els analgèsics tenen un efecte antipirètic. L'AAS i el paracetamol són eficaços en el tractament simptomàtic de la febre, però

alguns autors han trobat diferències, a favor de l'AAS, en l'activitat antipirètica d'aquests dos fàrmacs quan la febre és elevada (Walker i col.ls., 1986).

Cal tenir en compte l'efecte dels AINE sobre les plaquetes. Llevat de fenacetina, paracetamol, propifenazona i dipirona, la resta d'AINE, i especialment l'AAS, inhibeixen l'agregabilitat plaquetària, a través de la inhibició de l'alliberament de l'ADP que depèn de les prostaglandines i la conversió de l'ADP en adenosina –un producte no agregant– (Anònim, 1986; Miescher, 1986). L'eficàcia de l'AAS per a la prevenció secundària de l'infart de miocardi o d'accidents vasculars de tipus trombòtic, així com en altres quadres trombòtics arterials atribuïbles a arteriosclerosi, ha estat demostrada i avaluada (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1988). En aquestes indicacions, les dosis recomanades són baixes –inferiors a 300 mg– (Anònim, 1986). La superioritat de l'AAS sobre els altres AINE es deu a què la inhibició de la ciclooxygenasa que produeix és irreversible (Miescher, 1986).

1.1.5. EFECTES INDESITJABLES

Els antiinflamatoris no esteroïdals són fàrmacs d'ús molt ampli i amb

un marge terapèutic estret. Els analgèsics són d'ús encara més ampli. Aquestes dues característiques –elevada prevalença d'ús i marge terapèutic estret– expliquen que a molts sistemes nacionals de farmacovigilància aquest sigui el grup de fàrmacs responsable d'un nombre més elevat de notificacions d'efectes indesitjables. Així per exemple, al Regne Unit un 25% de les reaccions adverses notificades al *Committee on Safety of Medicines* s'atribueix al conjunt dels AINE i els analgèsics (Rainsford, 1984a). Al nostre medi el percentatge és d'un 19,1% (Capellà i col.ls., 1988). En un període de 17 anys, el Comitè de Farmacovigilància de Dinamarca va rebre 2.721 notificacions que implicaven aquests fàrmacs –consumits per un 2,2% de la població–; de les 67 reaccions mortals atribuïdes a AINE, 25 van ser degudes a hemorràgia gastro-intestinal o perforació i 27 a depressió del moll d'os (Kroman-Andersen i col.ls., 1986). A més a més, aquests fàrmacs poden produir quadres d'hepatotoxicitat, nefrotoxicitat en diverses formes, reaccions de tipus pseudoanafilàctic greus amb predomini cardíoc-vascular (xoc) o amb predomini respiratori (broncoespasme) efectes neuro-psiquiàtrics i altres reaccions adverses.

Els AINE comparteixen un mecanisme d'acció comú per als efectes desitjables i per a la majoria dels indesitjables: la inhibició de la síntesi de les prostaglandines. Aquest mecanisme permet explicar efectes aparentment tan diferents com l'úlçera gastro-duodenal, la nefropatia o l'asma.

En els apartats que segueixen es descriuran els efectes indesitjables dels AINE que no són objecte d'aquest treball, incloent la toxicitat digestiva no hemorràgica. L'hemorràgia gastro-intestinal, les discràsies hemàtiques i la toxicitat renal es descriuen als apartats 1.3, 1.4 i 1.5 respectivament.

1.1.5.1. Toxicitat gastro-intestinal

La causa més important de morbi-mortalitat per AINE és la patologia gastro-intestinal. Es tracta d'una reacció de tipus A (Fowler, 1987) que inclou diferents entitats clíniques, com dispèpsia, microsagnat gàstric, úlcera pèptica, hemorràgia gastro-intestinal alta i efectes sobre la porció distal del budell. A l'apartat 1.3 es descriuen les reaccions adverses sobre la porció proximal de l'aparell digestiu.

Tres quartes parts dels pacients sotmesos a tractament a llarg termini amb AINE presenten alguna alteració inflamatòria del budell prim (Bjarnason i col.ls., 1986; Bjarnason i col.ls., 1987). En aquests malalts es constata una pèrdua hemàtica i de proteïnes, bé que probablement d'escassa rellevància clínica. Un estudi recent, en el qual es van examinar 713 malalts a l'autòpsia, va revelar que la prevalença d'ulceració inespecífica del budell prim era 14 vegades superior

en els pacients que havien estat tractats amb AINE, en comparació amb els que no n'havien rebut. Per altra banda, la prevalença d'úlceració gàstrica o duodenal era aproximadament del doble entre els que havien usat AINE, en comparació amb els que no n'havien usat. Els autors conclouen que les úlceres del budell prim distal produïdes per AINE són menys freqüents que les gàstriques i les duodenals, però poden donar lloc igualment a complicacions que amenacin la vida del pacient (Allison i col.ls., 1992).

S'han descrit alguns casos d'activació (Kaufmann i Taubin, 1987) o d'exacerbació (Shanahan i Targan, 1987) de colitis ulcerosa. En fer el diagnòstic diferencial d'aquesta patologia, cal considerar l'antecedent d'exposició a aquests fàrmacs.

1.1.5.2. Toxicitat hepàtica

Entre els efectes indesitjables hepàtics provocats pels AINE, hi ha reaccions de tipus A i de tipus B (Fowler, 1987). Les reaccions de tipus A són les de toxicitat directa, que pot arribar a necrosi hepàtica. La majoria d'AINE produeixen alteracions hepàtiques moderades durant les primeres setmanes de tractament. Consisteixen en una elevació moderada i asimptomàtica de les transaminases (Boynton i

col.ls., 1988). Aproximadament un 50% dels malalts que prenen AAS a dosis antiinflamatòries sofreixen una lesió lleu, reversible i que depèn de la dosi, que es tradueix en una elevació de les transaminases (Prescott, 1986). Però el potencial hepatotòxic no és el mateix per a tots els AINE. Ibufenac, fenclofenac i benoxaprofè varen ser retirats del mercat per causa de la seva toxicitat hepàtica. Les dades procedents de publicacions sobre sèries de casos i de sistemes de notificació espontània de reaccions adverses suggereixen que sulindac, diclofenac i fenilbutazona semblen potencialment més hepatotòxics que la resta dels AINE (Prescott, 1986; Prescott, 1986a).

De tots els problemes de toxicitat hepàtica relacionada amb analgèsics i AINE, el més ben conegut és la necrosi centrelobellar aguda produïda per dosis altes de paracetamol. Una via metabòlica menor d'aquest fàrmac consisteix en la conversió a N-acetil-p-benzoquinonimina per acció de l'oxidasa microsomal que depèn del citocrom P-450. Aquest metabòlit intermedi és molt reactiu i és habitualment inactivat pel glutatió. Quan es pren una dosi elevada de paracetamol, s'esgota el glutatió i el metabòlit intermedi s'acumula (Prescott, 1986). Alguns autors han observat que en nens de menys de 10 anys les lesions hepàtiques són menys intenses, possiblement perquè el metabòlit segueix una altra via d'eliminació (Meredith i Vale, 1986).

Més recentment s'ha determinat el paper etiològic de l'AAS en la

síndrome de Reye. Aquesta síndrome consisteix en insuficiència hepàtica acompanyada d'hipoglucèmia, acidosi i encefalopatia, i s'observa en nens amb antecedent de malaltia vírica recent; no se'n coneix bé el mecanisme (Prescott, 1986). La lesió hepàtica consisteix en canvis grassos microvesiculars. Diversos estudis han confirmat el paper etiològic de l'AAS en aquesta síndrome (Hurwitz i col.ls., 1985; Hurwitz, i col.ls., 1987), fet que ha motivat que es desaconsellés l'ús d'AAS en nens, sobretot per al tractament de símptomes que puguin ser atribuïts a una virasi. No s'ha observat cap relació entre la dosi d'AAS i la gravetat del quadre (Laporte, 1986).

Entre les reaccions classificades com de tipus B, s'ha descrit l'aparició d'icterícia colestàsica i hepatocel·lular atribuïts a diclofenac (Adebajo i Eastmond, 1992; Breen i col.ls., 1986; Dunk i col.ls., 1982; Helfgott i col.ls., 1990; Mazeika i Ford, 1989; Nos i col.ls., 1992), fenilbutazona (Fowler, 1987), flurbiprofèn (Ruiz Rebollo i col.ls., 1992), ibuprofèn (Friis i Andreasen, 1992), indometacina (Zimmerman, 1990), naproxèn (Koff, 1992); piroxicam (Bismuth i col.ls., 1987; Hepps i col.ls., 1991; Lee i col.ls., 1986; Planas i col.ls., 1990; Sherman i Jones, 1992), pirazolones (Altmann, 1986), piroprofèn (Castot i col.ls., 1984; Danan i col.ls., 1985) i sulindac (Friis i Andreasen, 1992; Smith i Lindberg, 1980; Wood i col.ls., 1985). Sembla que un profàrmac del piroxicam recentment comercialitzat a Espanya, el droxicam, s'associaria a un risc especialment ele-

vat de reaccions hepatotòxiques, bé que fins ara no disposem de cap quantificació del risc (López Tierra i col.ls., 1992; Sobrino Márquez i col.ls., 1992). En qualsevol cas, dos estudis recents amb bases de dades informatitzades suggereixen que la incidència d'hepatopatia aguda per antiinflamatoris no esteroïdals és molt baixa, de l'ordre de 10 casos per 100.000 anys-persona exposada (Jick i col.ls., 1992; García Rodríguez i col.ls., 1992).

1.1.5.3. Reaccions pseudoal·lèrgiques

Quan es van descriure aquestes reaccions per primera vegada, se les va anomenar al·lèrgiques o d'hipersensibilitat, però actualment se sap que en la majoria dels casos el sistema immunitari no participa en la resposta de xoc anafilàctic o de broncoespasme. Si els símptomes de reacció al·lèrgica de tipus I (anafilàctica) són provocats per mecanismes fisiopatològics no immunitaris, és a dir, per l'alliberació directa de mediadors, es parla de "reaccions pseudoal·lèrgiques" (Dukor i col.ls., 1980; Schlumberger, 1980), de "reaccions anafilactoides" (Hoigné i Szczeklik, 1992) o simplement d'"intolerància" (Reinhart i Weck, 1984; Peskar, 1986; Settipane, 1984). Aquest tipus de reaccions poden ser produïdes per nombrosos fàrmacs, com els que tenen un efecte alliberador d'histamina (derivats opiacis, rela-

xants musculars, aminoglucoídics), analgèsics menors (àcid acetilsalicílic, pirazolones, paracetamol), altres AINE, mitjans de contrast radiològic i de vegades additius de medicaments, begudes i aliments (Hoigné i Szczeklik, 1992).

La "síndrome d'intolerància a l'AAS", terme que s'empra sovint per designar un quadre que pot aparèixer després de l'administració de qualsevol AINE, pot manifestar-se per urticària, angioedema, crisi de broncoespasme i, més rarament, hipotensió i xoc. També s'han descrit manifestacions pulmonars, com pneumonitis, edema agut de pulmó i lupus eritematós, tots ells atribuïts al mateix tipus de mecanisme fisiopatològic (Hoigné i Szczeklik, 1992).

Les crisis d'asma desencadenades per la ingesta d'AINE tenen relació amb l'alteració del metabolisme de l'àcid araquidònic produïda per aquests fàrmacs (Szczeklik, 1986; Hoigné i Szczeklik, 1992). El quadre clínic consisteix en l'aparició de símptomes i signes indistingibles dels d'un quadre d'anafilàxia, generalment en malalts amb antecedents de rinitis, pòlips nasals, asma bronquial o urticària (Szczeklik i Gryglewski, 1983; Szczeklik, 1986; Hoigné i Szczeklik, 1992). S'ha suggerit que la proporció d'adults asmàtics que presenten un episodi de broncoespasme en prendre AAS seria d'un 8 a 20%, i que el quadre seria menys freqüent en nens, fins i tot entre asmàtics (Hoigné i Szczeklik, 1992). A més a més, hi ha intolerància encreuada

entre l'AAS i els altres AINE (Boynton i col.ls., 1988) i amb substàncies com la tartrazina (Settipane, 1984), bé que amb aquesta darrera només en menys d'un 10% dels casos (Hoigné i Szczeklik, 1992). De fet, aquestes reaccions s'han descrit amb nombrosos analgèsics i AINE, però sobretot amb àcid acetilsalicílic (Samter i Beers, 1968; Szczeklik, 1986), pirazolones (Czerniawska-Mysik i Szczeklik, 1981; Virchow i col.ls., 1986; Gassmann i col.ls., 1991), pirazinobutazona (Dorado Bris i col.ls., 1992), tolmetí (Strom i col.ls., 1992) i zomepirac (Strom i col.ls., 1992).

El mecanisme d'aparició del quadre consisteix en el desequilibri en els prostanoïdes de les vies respiratòries, produït per la inhibició de la ciclooxigenasa (Szczeklik, 1986). Es produiria una alteració, compensadora, de la via dels leucotriens, els quals es sintetitzarien en quantitat més alta de l'habitual, degut a la inhibició de la via de la ciclooxigenasa del metabolisme de l'àcid araquidònic (Bonta i Elliott, 1992). En aquest sentit, sembla que el benoxaprofèn, un AINE que també inhibeix la lipooxigenasa -enzim responsable de la formació de leucotriens a partir de l'àcid araquidònic-, no produiria aquest tipus de reaccions. A més a més, el salicilat sòdic, un inhibidor feble de les prostaglandines, tampoc no precipita aquest tipus de reaccions en individus predisposats (Laporte, 1986). El paracetamol sembla una opció segura en aquests malalts, però es recomana l'administració prèvia de mig comprimit i observar el malalt durant 2 ó 3 ho-

res (Szczeklik, 1986).

Un estudi fet amb una base de dades informatitzades ha suggerit un risc d'aquest tipus de reaccions associat amb l'ús d'AINE de 2,0. El mateix estudi suggereix que aquest risc seria més elevat en el tractament del dolor agut que en el del crònic, possiblement perquè la reexposició repetida periòdica comporta un risc més elevat de cert tipus de sensibilització, o bé perquè la mateixa malaltia de fons que produeix el símptoma dolor —que és el motiu més freqüent d'administració d'aquests fàrmacs— pugui predisposar a l'aparició d'aquestes reaccions (Strom i col.ls., 1987). La intolerància als AINE pot arribar a ser un quadre greu i, fins i tot, mortal (Ayres i col.ls., 1987).

Les reaccions pseudoal·lèrgiques també poden manifestar-se en forma de xoc anafilàctic o desencadenar un quadre urticariforme (Szczeklik, 1980), en el qual hi pot haver un rerafons immunològic.

1.1.5.4. Reaccions cutànies

S'han descrit diversos tipus de quadres cutanis, de gravetat molt variable, des d'una urticària lleu a necròlisi epidèrmica tòxica

(Boynton i col.ls., 1988; Albers, 1992).

Les *erupcions fixes* són erupcions amb una o diverses lesions rodones o ovals, molt ben definides, que acostumen a ser màcules però també poden ser vesícules. Apareixen unes hores després de l'administració del fàrmac i, si recórren, ho fan exactament al mateix lloc on havien aparegut per primera vegada (Kauppinen i Stubb, 1985). Se n'han descrit en relació amb l'administració d'AAS (Chan, 1984; Kauppinen i Stubb, 1985), àcid meclofenàmic (Stern i Bigby, 1984), àcid mefenàmic ((Watson i Watt, 1986), diflunisal (Roetzheim i col.ls., 1991), fenilbutazona i oxifenbutazona (Kanwar i col.ls., 1984; 1988), ibuprofèn (Kanwar i col.ls., 1984, 1988; Stern i Bigby, 1984), naproxèn (Habbema, Bruynzeel, 1987), piroxicam (Valsecchi i Cainelli, 1989; Stubb i Reitamo, 1990), sulindac (Stern i Bigby, 1984) i zomepirac (Stern i Bigby, 1984).

La *necròlisi epidèrmica tòxica* es caracteritza per una pèrdua extensa d'epidermis en capes i la formació de butllofes flàccides que s'assemblen a les lesions de l'escaldament. En la majoria dels casos hi ha afectació de mucoses i òrgans interns. La mortalitat és elevada, sobretot en nens petits i en vells, i la causa n'és la sèpsia. S'ha descrit en relació amb l'ús d'àcid acetilsalicílic (sembla ser que és excepcional) (Guillaume i col.ls., 1987), àcid niflúmic (Guillaume i col.ls., 1987), benoxaprofèn (Fabrizio i McCloskey, 1985; Fenton i

English, 1982), diclofenac (Kamanabroo i col.ls., 1985; Schöpf i col.ls., 1991), fenbufèn (Roujeau i col.ls., 1990; Teillac i col.ls., 1983), fenoprofèn (Stotts i col.ls., 1988), flurbiprofèn (Guillaume i col.ls., 1987), indometacina (Heng, 1985; O'Sullivan i col.ls., 1983), naproxèn (Helebian i col.ls., 1983), oxicams (Bourlond i col.ls., 1986; Cavaroc i col.ls., 1982; Guillaume i col.ls., 1987; Penso i col.ls., 1986; Roujeau i col.ls., 1981; Schöpf i col.ls., 1991), pirazolones (Björnberg, 1973; Chan, 1984a; Kamanabroo i col.ls., 1985), sulindac (Klein i Dhan, 1983; Levitt i Pearson 1980), tolmetí (Fabrizio i McCloskey, 1985) i zomepirac (Fabrizio i McCloskey, 1985). En un estudi epidemiològic realitzat a Alemanya, es va enregistrar una incidència lleugerament superior per a benoxaprofèn i oxifenbutazona, seguits d'isoxicam i diclofenac (Schöpf i col.ls., 1991). Un estudi francès va descriure un risc 10 vegades superior associat a piroxicam i isoxicam; les xifres globals d'incidència varen ser molt similars a les enregistrades a l'estudi alemany (Guillaume i col.ls., 1987).

L'*eritema multiforme* consisteix en l'aparició de màcules, pàpules i butllofes, algunes de les quals se situen en forma d'anell concèntric, amb un anell extern eritematós, un anell intern més clar i una lesió central més fosca. La síndrome de Stevens-Johnson n'és la forma més greu, amb lesions mucoses (i afectació gastro-intestinal), males-tar general i risc de sèpsia i de mort. Les dues formes poden acompanyar-se d'afectació renal, manifestada amb albuminúria i necrosi tu-

bular. Diversos AINE han estat involucrats com a possibles causes: àcid acetilsalicílic (Kuokkanen, 1972), àcid meclofenàmic (Stern i Bigby, 1984), àcid mefenàmic (Harrington i Davis, 1983; Pitts, 1982), diflunisal (Dubois i col.ls., 1982; Hunter i col.ls., 1978), benoxaprofèn (Hindson i col.ls., 1982; Morgan i Behn, 1981; Taylor i col.ls., 1981), diclofenac (Peacock i Ledingham, 1981), fenbufèn (Peacock i Ledingham, 1981), fenilbutazona (Bluefart i Holt, 1955; Kuokkanen, 1972; Mauer, 1955; Steel i Moffatt, 1954), ibuprofèn (Stern i Bigby, 1984; Sternlieb i Robinson, 1980), naproxèn (Stern i Bigby, 1984), piroxicam (Bertail i col.ls., 1982; Cavaroc i col.ls., 1982; Duro i col.ls., 1984; Penso i col.ls., 1986; Stern i Bigby, 1984), sulindac (Levitt i Pearson, 1980; Park, 1982; Stern i Bigby, 1984), tolmetí (Stern i Bigby, 1984) i zomepirac (Stern i Bigby, 1984).

Les *reaccions de fotosensibilització* consisteixen en una exagerada sensibilitat de la pell a la llum ultraviolada de la radiació solar, que dona lloc a reaccions inflamatòries en les regions exposades, que de vegades s'estenen a regions no exposades a la llum. Les erupcions que s'hi produeixen són excessives en intensitat i en durada, en comparació amb les cremades habitualment produïdes per la llum solar. Les manifestacions clíniques són molt variades: picor i cuïssor durant l'exposició a la llum UV, eritema immediat o retardat, lesions urticariformes, onicòlisi, fotodermatitis i fins i tot erupcions

semblants a les de la porfíria (pseudoporfíria). Les reaccions de fotosensibilitat atribuïdes a AINE són generalment fototòxiques i només rarament són fotoal·lèrgiques, bé que en la majoria de les descripcions publicades el mecanisme no hi queda clarament establert. També s'han identificat nombrosos AINE que poden provocar-ne: àcid meclofenàmic (Stern i Bigby, 1984), benoxaprofèn (Diffey i col·ls., 1983; Ferguson, 1982; Greist i col·ls., 1982; Greist i col·ls., 1982a; McCormack i col·ls., 1982), carprofèn (Mérot i col·ls., 1983), fenilbutazona (Almeyda i Baker, 1970; Bailin i Matkaluk, 1982), indometacina (Stern i Bigby, 1984), ketoprofèn (Alomar, 1985; Taylor, 1987), nabumetona (Kaidbey i Mitchell, 1989), naproxèn (Diffey i Hindson, 1982; Shelley i col·ls., 1986), piroxicam (Fjellner, 1983; Halasz, 1987; McKerrow i Greig, 1986; Serrano i col·ls., 1984; Stern, 1983; Stern i Bigby, 1984; Weigand, 1985) i sulindac (Stern i Bigby, 1984).

La *urticària* consisteix en l'aparició de favasses eritematoses, de vegades pàl·lides i blanquinoses, de diverses mides i formes. Apareixen de manera sobtada en qualsevol localització cutània i sovint són molt pruriginoses. Cada lesió acostuma a durar només unes hores, però sovint n'apareixen d'altres quan desapareixen les primeres. Se'n coneixen moltes causes. Una de les més conegudes és l'AAS (Bailin i Matkaluk, 1982; Settipane, 1983); aquest fàrmac pot produir urticària per un mecanisme al·lèrgic, però també a través de l'estimulació de

l'alliberament d'histamina sense participació immunitària. En conseqüència, cal tenir en compte que un quadre d'urticària pot ser degut a veritable al·lèrgia o no. Els pacients que han desenvolupat urticària després de l'administració d'AAS tenen més probabilitat de tornar-ne a desenvolupar ulteriorment si se'ls administra un altre AINE. Altres AINE als quals s'ha atribuït aquest efecte són àcid meclofenàmic (Stern i Bigby, 1984), benoxaprofèn (Ferguson, 1982), fenilbutazona (Almeyda i Baker, 1970), fenoprofèn (Stern i Bigby, 1984), ibuprofèn (Shelley i Shelley, 1987; Stern i Bigby, 1984), indometacina (Bailin i Matkaluk, 1982), naproxèn (Plouvier i col·ls., 1979; Stern i Bigby, 1984), piroxicam (Torres i Martí, 1982), sulindac (Burrish i Kaatz, 1981; Stern i Bigby, 1984), tolmetí (Stern i Bigby, 1984) i zomepirac (Honig, 1980; Stern i Bigby, 1984).

1.1.5.5. Toxicitat sobre el sistema nerviós central

Aquests efectes indesitjables es consideren reaccions de tipus A (Fowler, 1987) i inclouen quadres que van des de cefalea a meningitis asèptica.

Fins a un 10% dels malalts tractats amb AINE presenten en algun moment cefalea, depressió, tinnitus o mareig, però són molt pocs els

que requereixen un tractament per a alleugerir aquests símptomes (Day i col.ls, 1987). Possiblement l'AINE que produeix aquest tipus de reaccions amb més freqüència és la indometacina, per a la qual s'han descrit, a més de *cefalea, confusió, desorientació, vertigen i depressió* –atribuïdes a la seva semblança estructural amb la serotonina– (Boynton i col.ls., 1988). Pel que fa al vertigen, sembla degut al seu efecte directe sobre els vasos (Day i col.ls., 1987).

Els AINE també produeixen *neuropatia*, especialment la fenilbutazona (Fowler, 1987).

S'ha descrit l'aparició de *meningitis asèptica*, generalment amb pleocitosi amb polimorfonuclears, increment de les proteïnes i glucorràquia normal o disminuïda. Una recent revisió inclou totes les descripcions de casos de meningitis asèptica relacionada amb la ingesta prèvia d'AINE i n'identifica 31 d'associats a ibuprofèn, 4 a sulindac, 1 a tolmetín i 2 a naproxèn (Marinac, 1992). El quadre es presenta típicament al cap d'unes setmanes d'haver iniciat el tractament, però també s'ha observat al cap d'anys; inicialment es va descriure en pacients amb malalties del col.lagen, però després també se'n van enregistrar en pacients sense cap col.lagenosi (Marinac, 1992). Es considera que la meningitis asèptica és una reacció d'hipersensibilitat, no relacionada amb l'estructura química particular de cada subgrup d'AINE i no mitjançada per l'acció inhibidora de la

síntesi de prostaglandines.

Un efecte conegut de l'AAS és l'*ototoxicitat*, manifestada en forma de tinnitus. Aquesta reacció adversa es relaciona amb la concentració plasmàtica de salicilat lliure (Day i Brooks, 1987) i es considera deguda a l'efecte del fàrmac sobre les cèl.lules cocleares (Fowler, 1987).

1.1.5.6. Altres efectes indesitjables dels AINE

S'han descrit altres reaccions adverses atribuïdes als AINE. Entre altres cal destacar les alteracions cromosòmiques produïdes per la fenilbutazona, la uricosúria provocada per la fenilbutazona, l'efecte de l'AAS sobre la concentració plasmàtica d'àcid úric –uricosúric a dosis altes–, el goll per fenilbutazona degut a la inhibició de la captació de iode i l'alteració de les proves de funció tiroïdal per diclofenac i per salicilats (Fowler, 1987).

Pel que fa als efectes de la utilització d'AINE en humans durant la gestació, són poc coneguts. Sembla que hi ha una possible associació entre la ingesta en una fase tardana de l'embaràs i un augment de la incidència de síndrome d'hipertensió pulmonar persistent del nadó i

d'hemorràgia intracranial. D'altra banda, tots els AINE s'excreten per la llet en major o menor quantitat, però en qualsevol cas no assoleixen concentracions prou elevades com per produir reaccions adverses tòxiques sobre el nadó (Heymann, 1986).

La clínica de la intoxicació aguda per AINE és variada i depèn del fàrmac. La intoxicació amb paracetamol es manifesta per la necrosi hepàtica comentada en l'apartat 1.1.5.2. La intoxicació per salicilats es manifesta per l'estímul directe del centre respiratori, que desencadena alcalosi respiratòria; a dosis més altes s'enregistra acidosi metabòlica, deguda als efectes de les concentracions altes de salicilats sobre el metabolisme de la glucosa i a la naturalesa àcida de l'àcid salicílic i els seus metabòlits. La intoxicació pels altres AINE dona lloc a una clínica gastro-intestinal (nàusea i hematemesi), seguida de cefalea, tinnitus, hiperventilació, taquicàrdia sinusal, hipoprotrombinèmia, hematúria i insuficiència renal aguda (Meredith i Vale, 1986).

1.2. FARMACOVIGILÀNCIA

Es defineix una reacció adversa com a qualsevol efecte perjudicial o no desitjat que es presenti després de l'administració d'un medica-

ment a les dosis normalment emprades en l'espècie humana per a la profilaxi, el diagnòstic o el tractament d'una malaltia (Comitè d'Experts, 1972). Es considera que els termes *reacció adversa*, *efecte indesitjable* i *malaltia iatrogènica* són equivalents i responen a la definició anterior. No obstant, s'empren molts termes que no són totalment equivalents, i això produeix confusió en publicacions en totes les llengües. Així per exemple, es parla de vegades de *side effects*, *secondary effects*, *adverse reactions*, *untoward reactions*, *unwanted reactions*, *drug-induced diseases*, *iatrogenic diseases*, etc. Aquesta multitud de termes, de vegades mal emprats en anglès, dona lloc gairebé sempre a un mal ús en les nostres llengües.

Abans de la comercialització d'una nova molècula per al seu ús en clínica, cal fer-ne un estudi farmacològic experimental a partir en models *in vitro* i *in vivo*. Això permet, a banda d'obtenir el perfil farmacocinètic i farmacodinàmic del nou principi actiu en diferents espècies animals, conèixer algunes dades sobre la seva toxicitat i el potencial mutagènic -carcinogènic o teratogènic-. Amb aquestes dades es decideix si val la pena continuar la investigació sobre el potencial nou fàrmac en l'espècie humana.

En cas que les dades obtingudes en l'experimentació farmacològica i toxicològica animal siguin prou favorables, s'inicia un ús controlat del fàrmac en voluntaris humans, per tal de recollir informació fona-

mentalment sobre la tolerabilitat del fàrmac (fase I), però també sobre les seves propietats farmacocinètiques i farmacodinàmiques, per tal de conèixer-ne la dosi que pot ser activa en l'espècie humana (fase II). Després, el fàrmac es compara amb altres alternatives terapèutiques (o amb placebo, si la malaltia per a la qual es vol emprar no té un tractament d'eficàcia reconeguda) en l'assaig clínic controlat (fase III).

Amb la informació reunida en les tres fases de l'assaig clínic ha de ser possible tenir una idea clara dels aspectes més rellevants de la interacció entre el fàrmac i l'organisme humà. Fins i tot és possible identificar alguns efectes indesitjables freqüents.

Degut a la seva naturalesa experimental, l'assaig clínic controlat és el "patró or" per a la mesura de l'eficàcia d'un fàrmac o estratègia terapèutica, sobretot en comparació amb altres alternatives. Per aquest motiu, la realització d'assaigs clínics es considera actualment imprescindible per demostrar el valor terapèutic d'una determinada estratègia terapèutica. No obstant, els assaigs clínics realitzats abans de la comercialització d'un nou medicament tenen algunes característiques que en limiten el valor per adquirir una idea prou clara de la relació entre els possibles beneficis i els possibles efectes indesitjables que poden ser conseqüència de l'administració del fàrmac:

- Inclouen un nombre limitat de pacients, de l'ordre d'unes desenes, uns centenars, i, molt rarament, uns milers. En conseqüència, no tenen poder per detectar els efectes indesitjables de freqüència baixa (menys d'un 1%).
- Acostumen a durar poc: hores (en cas d'administració d'una dosi única del fàrmac), dies o setmanes, i molt rarament mesos. Aquest és el cas no sols amb fàrmacs que seran emprats en situacions agudes, sinó també amb els que seran emprats de manera crònica, de vegades durant anys o durant tota la vida del pacient (Bland i col.ls., 1985). Així, els efectes indesitjables que només apareixen després d'una exposició prolongada, o els que es manifesten clínicament un temps després de deixar el tractament, passen fàcilment desapercibuts.
- Es realitzen generalment en poblacions altament seleccionades, i se n'exclouen els grups d'alt risc, com per exemple gent gran, nens, pacients amb altres malalties intercurrents, els que presenten antecedents de certes malalties i altres grups d'alt risc. Així, la població que hi participa no és representativa de la que després prendrà el fàrmac, i la incidència i la qualitat dels beneficis i dels riscos del fàrmac enregistrades en l'assaig clínic poden tenir molt poca relació amb la que després es pugui observar en la pràctica clínica habitual.

- S'exclouen els pacients tractats amb altres fàrmacs i es procura que rebin només el fàrmac en estudi, de manera que no detecten les possibles interaccions del nou fàrmac amb altres medicaments d'ús més o menys comú.

- El fàrmac hi és administrat a dosis o pautes fixes, mentre que, en moltes circumstàncies –com per exemple en pacients amb dolor reumàtic que prendran un AINE–, el fàrmac serà pres de manera intermitent, segons els símptomes de la malaltia.

- El seguiment que s'hi fa és –necessàriament– molt rigorós, en general més que la supervisió que es realitzarà en la pràctica clínica habitual.

Aquestes diferències entre assaig clínic controlat i pràctica clínica habitual motiven que, quan un fàrmac és comercialitzat per primera vegada i introduït en terapèutica, se'n coneguin poc els seus possibles efectes. L'assaig clínic controlat serveix per mesurar l'*eficàcia* de les intervencions mèdiques, és a dir el seu valor potencial. Però els mètodes per mesurar l'*efectivitat* –és a dir el valor d'aquella intervenció particular en la pràctica clínica real– estan molt menys desenvolupats.

Per aquests motius cal continuar l'estudi dels fàrmacs després de la

seva comercialització, en el que es defineix com a la fase IV del desenvolupament de fàrmacs (Laporte i col.ls., 1983). És important avaluar totes les reaccions adverses –sobretot les més greus– per tal de determinar-ne la incidència i els factors de risc associats a l'exposició del malalt a més d'un fàrmac a la vegada.

La *farmacovigilància* és el conjunt d'activitats que tenen per objecte la identificació dels efectes de l'ús agut i crònic dels tractaments farmacològics en el conjunt de la població o en subgrups de malalts exposats a tractaments farmacològics, o bé en subgrups de malalts exposats a tractaments específics amb característiques fisiològiques o patològiques comuns (Laporte i Tognoni, 1993). Els dos objectius principals de la farmacovigilància són descobrir efectes adversos i conèixer-ne la incidència (Shapiro, 1987).

La magnitud del problema de les malalties induïdes per fàrmacs es pot avaluar segons la gravetat clínica de cada reacció adversa, en termes de mortalitat, de patiment per al pacient i de cost. També depèn de la diferència entre el risc de patir la malaltia en qüestió entre els usuaris del medicament i el risc basal, en absència d'exposició al fàrmac (Jick, 1977). Però l'establiment d'una relació causal entre l'administració d'un fàrmac i l'aparició d'un efecte advers és problemàtica (Laporte i col.ls., 1982; Laporte i Capellà, 1993):

- 1) Sovint és difícil distingir les manifestacions de la malaltia tractada dels efectes indesitjables del medicament.
- 2) La majoria dels efectes indesitjables tenen manifestacions clíniques inespecífiques, que no es distingeixen de les malalties produïdes per altres causes.
- 3) La reacció adversa pot no tenir relació amb els efectes que es poden esperar del fàrmac administrat.
- 4) El metge té poca tendència a atribuir certes manifestacions a un fàrmac que ha prescrit ell mateix.
- 5) Sovint el malalt és tractat amb més d'un fàrmac.

Atès que des d'un punt de vista estrictament clínic és difícil establir relacions de causalitat entre la presa d'un medicament i l'aparició d'un esdeveniment advers, és evident la necessitat que l'estudi dels efectes indesitjables produïts per medicaments hagi d'emprar estratègies epidemiològiques.

Per a un clínic, el risc que un malalt pateixi una reacció adversa greu "rara", per exemple amb una incidència d'1/100.000, no té massa importància, perquè és poc probable que pugui observar cap cas durant

tot el període d'exercici professional. Malgrat això, si el fàrmac que produeix aquesta reacció es consumeix molt, el nombre de malalts que anualment presenten la reacció adversa pot ser rellevant des d'un punt de vista sanitari. Per tant, l'estudi epidemiològic d'aquestes qüestions proporciona les bases científiques per prendre decisions en salut pública (Marmot, 1986) i l'epidemiologia del medicament adquireix plenament el seu sentit sanitari.

D'aquestes consideracions se'n dedueix la necessitat de realitzar estudis en grans poblacions i amb un enfoc específic. Hi ha diferents mètodes per a detectar i quantificar les reaccions adverses d'un medicament. Es diferencien entre ells en el nombre de malalts seguits, la manera com es recull la informació i la interpretació que es pot fer de les dades obtingudes. En termes generals, cap mètode no és superior a un altre i és preferible considerar-los a tots com a complementaris. No obstant, cadascun té els seus avantatges i inconvenients i per a cada problema específic hi haurà un mètode que serà el més adequat.

1.2.1. NOTIFICACIÓ ESPONTÀNIA DE SOSPITES DE REACCIONS ADVERSES

Consisteix en la notificació que fa el metge prescriptor de la sos-

pita de la implicació d'un fàrmac en la producció d'un efecte indesitjable. Es tracta de descripcions de casos aïllats que es notifiquen a un centre de farmacovigilància, o bé poden ser publicades en revistes mèdiques. La notificació espontània és el punt de partida de la farmacovigilància i és una pràctica tan antiga com la mateixa pràctica mèdica (Shapiro, 1987).

La revisió durant cinc anys de les publicacions sobre efectes indesitjables dels analgèsics i AINE per a l'anuari *Meyler's side effects of drugs* revela que un 22% dels articles publicats que fan referència als AINE són descripcions de casos (Del Favero i Patoia, 1987).

La descripció de "nous" casos de sospita d'efectes indesitjables inicia un procés que requerirà la confirmació de l'associació de causalitat (per a la qual sovint n'hi ha prou amb la reunió d'una sèrie de casos i l'examen dels detalls clínics de cadascun d'ells) i després la quantificació del risc.

La notificació espontània també acostuma a ser útil per a la identificació de malalties rares produïdes per fàrmacs amb una prevalença d'ús baixa, però la descripció és incompleta i el sistema té notables limitacions i biaixos (Laporte i col.ls., 1983; Shapiro, 1987; Watt, 1992; Bégaud i col.ls., 1991).

Des de 1970, l'OMS ha promogut i coordinat un Programa Internacional de Farmacovigilància, basat en la notificació voluntària de sospites de reaccions adverses a medicaments a un organisme regional o nacional, el qual, per la seva part, transmet la informació rebuda, degudament analitzada i avaluada, a un centre coordinador. Aquest programa de l'OMS, al qual Espanya contribueix amb el sistema de la targeta groga, inclou més de trenta països i ha reunit més d'un milió de notificacions. El sistema no funciona exactament de la mateixa manera a tots els països, i això influeix clarament –junt amb les diferències internacionals en els patrons de consum de medicaments– per a què els resultats variïn molt d'un país a l'altre (Griffin, 1986; Griffin i Weber, 1985, 1986 i 1989). Encara que no permet obtenir taxes d'incidència, la notificació voluntària s'ha mostrat eficaç per identificar algunes relacions de causa a efecte en situacions en les quals és fàcil identificar-les –perquè l'interval exposició-efecte és curt, perquè la reacció reapareix en reexposar el malalt al fàrmac, o bé perquè el fàrmac té una molt baixa prevalença d'ús i la reacció adversa també és rara, i això crida l'atenció del metge–. Per tant, es tracta d'un sistema útil per a la identificació d'efectes indesitjables prèviament desconeguts quan la malaltia és rara i el fàrmac es consumeix poc o també quan la reacció és aguda i el període de latència és breu (Rawlins, 1988, 1988a; Shapiro, 1987). També tendeix a ser més eficient quan la reacció és cutània o sanguínia, casos en els quals el metge tendeix més fàcilment a sospitar la possible implicació d'un

medicament.

No obstant, és ben sabut que els sistemes de notificació "espontània" de reaccions adverses a medicaments tenen algunes insuficiències (Bégaud i col.ls., 1991; Watt, 1992). En primer lloc, és evident que no totes les reaccions adverses es notifiquen. Aquest *biaix d'infranotificació* té una magnitud que invalida la notificació espontània per a l'avaluació dels riscos; així per exemple, només es notificaria menys d'un 5% de totes les reaccions greus realment diagnosticades com a tals (Walker i Lumley, 1986). En segon lloc, la notificació espontània està subjecta a un *biaix de notificació selectiva* pel qual es notificarien més les sospites de reaccions adverses associades a determinats medicaments, sobretot els d'introducció més recent en terapèutica (Weber, 1984).

1.2.2. ESTUDIS EPIDEMIOLÒGICS CONTROLATS

La notificació espontània de sospites de reaccions adverses a medicaments és un mètode epidemiològic en el sentit que té una base poblacional de treball (pacients, poblacions, metges), però no és un mètode controlat.

El concepte de grup de comparació és bàsic en l'avaluació dels medicaments: atès que es valoren efectes biològics, amb un grau indeterminat d'incertesa i de variabilitat interindividual, l'observació d'un seguit de fets en un o en diversos pacients no permet concloure que hi hagi una relació de causa a efecte, per exemple entre l'administració d'un determinat fàrmac i l'aparició d'un efecte, terapèutic o indesitjable.

L'observació d'un esdeveniment clínic advers que es comunica a la resta de la comunitat mèdica –per exemple en forma de carta al director d'una revista mèdica– pot produir un "efecte bola de neu", és a dir un procés mitjançant el qual es poden produir efectes multiplicatius d'aquella observació (Barker i Rose, 1992). Malauradament, la publicació d'un nombre relativament elevat de casos en els quals s'ha produït la mateixa associació entre ingesta d'un fàrmac i aparició d'un determinat esdeveniment clínic es considera "una prova" de l'existència d'una relació de causalitat. En realitat, per tal d'establir una relació de causalitat, cal tenir un patró de referència, en la pràctica un grup "de control". Com es deia més amunt, l'assaig clínic controlat és el "patró-or" de l'avaluació de medicaments: es formen dos o més grups de pacients, seleccionats segons criteris estrictes i assignats de manera aleatòria a cadascuna de les modalitats de tractament avaluades. La distribució aleatòria és la millor garantia que ha d'assegurar que *els dos grups comparats són iguals en*

totes les característiques rellevants en relació a la malaltia que es pretén estudiar, excepte en una: la modalitat de tractament; d'aquesta manera, qualsevol diferència entre els grups en estudi es podrà atribuir als tractaments rebuts per cadascun d'ells.

Però no sempre es pot fer un assaig clínic, i menys per tal d'avaluar el risc d'efectes que són rars. En molts casos relacionats amb l'avaluació de la seguretat dels medicaments, la realització d'un assaig clínic comportaria problemes de factibilitat, organitzatius i ètics considerables. En aquestes situacions l'investigador s'ha de limitar a "observar" la realitat, tot i preservant el concepte de grup de control o de referència.

L'assaig clínic és un *estudi experimental*, en contraposició als estudis de cohorts i els estudis de casos i controls, que són *estudis observacionals*. La diferència entre un i altre tipus d'estudi és que en els primers l'investigador controla l'assignació a cadascun dels grups de tractament, i ho fa per mètodes aleatoris. Això permet que els grups inclosos a l'estudi siguin iguals en totes les característiques excepte en el tractament que reben, i que, en conseqüència, qualsevol diferència es pugui atribuir al tractament rebut. En canvi, en un estudi observacional, l'investigador es limita a *observar* el que succeeix, i no té cap garantia que els grups siguin comparables en les seves variables pronòstiques que no siguin el tractament admi-

nistrat.

1.2.2.1. Estudis de cohorts

En un estudi de cohorts l'investigador identifica una població exposada a un fàrmac, i la compara amb una població no exposada que tingui certes característiques rellevants iguals o semblants a les de la població estudiada. En cadascun d'aquests dos grups –també anomenats *cohorts*– es determina la incidència de les malalties o efectes que es pretén estudiar i se'n comparen directament les taxes d'incidència (Laporte i Carné, 1993).

Els estudis de cohorts poden incórrer en tres tipus principals de biaixos: el biaix de selecció, el biaix de migració i el biaix d'observació.

Es produeix un *biaix de selecció* quan les dues poblacions seleccionades són diferents no sols en el fàrmac que prenen –o, en un sentit més general, en el factor d'exposició que s'estudia–, sinó també en altres variables associades. Així per exemple, les usuàries de contraceptius orals són més joves i han estat embarassades per terme mig menys vegades que les usuàries d'altres mètodes contraceptius. Aques-

tes diferències revelen una pràctica mèdica correcta en la majoria dels casos; així, les usuàries de contraceptius hormonal presenten menys antecedents de malaltia tromboembòlica o d'endocrinopaties que les usuàries d'altres mètodes contraceptius (Vessey i Lawless, 1985). És evident que, en aquest cas, el risc *basal* de malaltia tromboembòlica (independentment del que puguin afegir els contraceptius hormonal) és superior entre les no usuàries de contraceptius hormonal, i per tant ambdós grups no presenten el mateix risc de malaltia tromboembòlica apart del que hi puguin afegir els contraceptius hormonal.

Una dificultat peculiar dels estudis de cohorts és que les exposicions es poden modificar amb el temps: així per exemple, les usuàries de contraceptius orals poden passar a emprar el diafragma, i viceversa. Això pot donar lloc a un *biaix de migració*, degut a què els dos grups originals es dilueixen recíprocament. Anàlogament, la naturalesa de l'exposició, així com la seva dosi, també poden variar amb el temps (Fletcher i col.ls., 1982).

En un estudi de cohorts, a més d'assegurar que la informació relativa al possible agent etiològic sigui exhaustiva i no estigui subjecta a errors sistemàtics o biaixos, s'ha de dedicar una especial atenció a la identificació ràpida i completa de les persones que presenten les patologies objecte d'estudi, de manera simètrica en ambdues cohorts. Atès que el seguiment de les poblacions participants no es pot fer a

doble cec, hi ha la possibilitat que els individus d'una de les cohorts siguin sotmesos a una observació més atenta que els de l'altra; així per exemple, en un estudi de cohorts per avaluar la seguretat dels contraceptius hormonals, les usuàries d'aquest mètode podrien ser sotmeses a revisions en les quals es busquessin més els estigmes de malaltia tromboembòlica que en les participants de l'altra cohort. Aquest error sistemàtic o biaix s'anomena *biaix d'observació*.

No obstant aquestes dificultats metodològiques –que es poden superar si s'hi presta l'atenció deguda–, els estudis de cohorts tenen diversos avantatges: permeten el descobriment de noves associacions prèviament no sospitades, perquè no necessiten una hipòtesi de partida; permeten estudiar un sol fàrmac o grup de fàrmacs, però diverses patologies; permeten estudiar no sols el risc relatiu, sinó també el risc absolut de la patologia objecte d'interès; a més a més, es poden obtenir sèries de dades –com l'analítica, la tensió arterial, etc.– durant tot el període de l'estudi (Shapiro, 1987; Laporte i Carné, 1993). També tenen alguns inconvenients: són relativament cars –en comparació amb altres estratègies–, generalment duren molt de temps i requereixen un esforç organitzatiu considerable, derivat de la necessitat de supervisar una població molt àmplia (Laporte, 1984).

En els darrers anys s'han dissenyat i posat en pràctica alguns mètodes de farmacovigilància que es basen en l'estratègia general dels

estudis de cohorts. Entre ells cal remarcar el seguiment d'esdeveniments lligats a la prescripció (*Prescription Event Monitoring, PEM*), endegat al Regne Unit (Inman, 1993), consistent en la identificació de cohorts d'usuaris de fàrmacs recentment comercialitzats, a través de l'organisme de la Seguretat Social que tramita el pagament de les receptes, i el posterior seguiment durant un període d'un any com a màxim. També cal esmentar l'ús relativament recent –que s'inicia en la dècada dels vuitanta– de les bases de dades de mútues o sistemes de seguretat social als Estats Units, en les quals hi ha informació sobre fàrmacs prescrits als assegurats, així com sobre els esdeveniments mèdics rellevants que pateixen (Shapiro, 1989; Strom, 1986, 1989, 1990). Un dels principals inconvenients d'aquests sistemes de farmacovigilància és que havien estat dissenyats per complir una tasca administrativa, i no són del tot adequats per a l'anàlisi de problemes clínics. Recentment s'ha endegat una base de dades similar al Regne Unit, amb l'objectiu de fer-hi estudis epidemiològics (Mann i col.ls., 1992; Laporte i Carné, 1993).

1.2.2.2. Estudis de casos i controls

A grans trets, un estudi de casos i controls consisteix en una ullada retrospectiva, però controlada, a partir de l'efecte per a buscar-ne

la causa. Es tracta, per tant, d'un procés invers al dels estudis de cohorts i els assaigs clínics controlats –estudis que són prospectius– i, per aquest motiu, inicialment alguns autors van anomenar-lo "trohoc" –mot sorgit en llegir "cohort" a l'inrevés– (Hayden i col.ls., 1982).

Els estudis de casos i controls consisteixen en la identificació de malalts que presenten la patologia objecte d'estudi –la reacció adversa en aquest cas–. La informació obtinguda de manera retrospectiva d'aquests "casos" pel que fa a l'exposició als factors de risc objecte d'interès es compara amb l'obtinguda d'un grup d'individus "control", semblant en altres aspectes, però que no pateixen la malaltia que s'estudia (Shapiro i col.ls., 1993; Schlesselman, 1982; Jick i Vessey, 1978). L'estratègia consisteix en determinar la freqüència d'ús dels fàrmacs suposadament associats en els dos grups i la valoració es basa en consideracions sobre la significació estadística, la magnitud de l'associació –risc relatiu–, la consistència interna, el grau de concordança amb altres tipus d'estudi realitzats sobre el tema, la plausibilitat biològica dels efectes del fàrmac o dades experimentals anteriors del producte investigat (Shapiro i col.ls., 1993).

Segons l'especificitat de l'objectiu, hi ha tres tipus d'estudis de casos i controls: *específics*, que busquen el risc de patir una ma-

malaltia en relació a un fàrmac; *semiespecífics* –investiguen el risc de patir una malaltia en relació a un grup de fàrmacs– i *inespecífics* –busquen el risc de patir diverses malalties relacionades amb l'exposició a un grup de fàrmacs– (Slone i col.ls., 1977). Els més habituals són els semiespecífics.

Hi ha quatre qüestions d'importància metodològica en el disseny dels estudis de casos i controls (Jick i Vessey, 1978), i la seva correcta definició evita l'aparició de biaixos que poden alterar els resultats.

La primera fa referència a la *selecció dels casos*. És important definir la patologia que s'estudia, en termes que no siguin ambigus i que siguin específics, així com determinar criteris diagnòstics operatius. De la mateixa manera, és essencial estar segur que no s'exclouen arbitràriament possibles casos. Pel que fa a aquest punt, és imprescindible assegurar-se que –per exemple, si l'estudi es fa amb malalts que són atesos a un punt determinat del sistema d'atenció a la salut– les persones exposades que pateixen la malaltia no tinguin més possibilitats d'ingressar que les persones amb la malaltia, però no exposades (biaix de selecció de Berkson). D'altra banda, si s'estudien malalties transitòries o bé ràpidament mortals, és possible que hi hagi una infrarepresentació dels casos perquè no arribin a anar a l'hospital, fet que també pot distorsionar els resultats

(biaix de selecció de Neyman). Un punt important és evitar cometre un biaix en el diagnòstic, si el metge que diagnostica la malaltia ho fa coneixent l'exposició al factor estudiat i basant-se en aquest coneixement (Hayden i col.ls., 1982).

La segona fa referència a la *selecció dels controls*. Un bon "control" és aquella persona que s'assembla en tots els aspectes a un "cas", excepte en el fet que no pateix la malaltia (Schlesselman, 1982). És important, a més, que aquesta població de controls tingui la mateixa probabilitat d'haver pres el fàrmac que qualsevol persona sana. Per exemple, si s'estudia una reacció adversa associada als antiinflamatoris no esteroïdals, cal que el grup de control no estigui format per malalts que ingressin a l'hospital amb un quadre que cursa amb una història de dolor subagut que, finalment, porta a l'ingrés hospitalari, ja que aquests malalts tenen més probabilitat d'haver estat exposats a qualsevol analgèsic.

Tal com succeeix amb els "casos", és imprescindible establir criteris d'inclusió i d'exclusió clars, així com verificar que els controls estan lliures de la malaltia –sobretot en aquells quadres clínics que poden ser asimptomàtics–. Tanmateix, és recomanable seleccionar més d'un tipus de control per tal d'evitar el possible biaix en considerar-ne un de sol (Hayden i col.ls., 1982).

El tercer problema és la *identificació de l'exposició*. En el disseny de l'estudi és imprescindible incloure-hi la manera com es recollirà la informació, quina informació es recollirà i qui la recollirà. Un punt bàsic en l'obtenció de la informació és evitar diferències sistemàtiques en la recollida de dades entre els casos i els controls (biaix d'informació). Independentment de la manera com s'obtingui la informació rellevant sobre les exposicions prèvies d'interès (història clínica, entrevista amb el pacient a l'hospital o al seu domicili, entrevista telefònica, entrevista d'un familiar, etc.), per tal d'evitar asimetries en la recollida de la informació cal emprar un protocol estandaritzat i, sempre que sigui possible, amb preguntes tancades.

En els estudis de casos i controls en farmacovigilància, un punt essencial és la informació referent a l'exposició al fàrmac o fàrmacs d'interès. Habitualment aquesta informació ha de ser detallada –període d'exposició, dosi, via d'administració, freqüència d'exposició i darrera exposició–, tant per al fàrmac o grup farmacològic estudiat, com per a la medicació concomitant –que pot interaccionar amb l'estudiada–.

En aquest sentit, és particularment important determinar el "dia índex". El "dia índex" és aquell en què es considera que s'inicià el quadre clínic, quan apareix el primer signe o símptoma atribuïble a

la malaltia estudiada (que no coincideix forçosament amb el dia d'ingrés a l'hospital). El "dia índex" és el punt de referència per a l'anàlisi de les dades (vegeu més endavant), ja que només es considera que l'exposició és "positiva" quan els fàrmacs s'han pres abans del "dia índex", per tal de diferenciar-los d'aquells que el pacient pot haver ingerit per alleugerir els símptomes propis de la malaltia i, per tant, sense relació causal.

A banda dels fàrmacs, la informació recollida ha d'incloure dades de filiació, curs clínic de la malaltia actual -per tal d'establir amb precisió el "dia índex"- i altres factors considerats d'interès des del punt de vista fisiopatològic, clínic, etiològic o epidemiològic, com antecedents clínics, exposició al tabac, alcohol o xantines i també els hàbits dietètics (Hayden i col.ls., 1982).

En els estudis retrospectius hi pot haver un biaix important. Es tracta del biaix de memòria (Lichtenstein i col.ls., 1986). Certs tipus d'informació mèdica es recorden millor que d'altres: així per exemple, és més fàcil recordar detalls d'una malaltia que va requerir l'hospitalització que no pas els d'una malaltia tractada a l'ambulatori; també es recorda millor una malaltia aguda recent que una de crònica. Pel que fa als fàrmacs, hi ha dos factors determinants en el record de l'exposició: (1) l'interval de temps transcorregut entre l'episodi clínic i l'entrevista i (2) l'impacte de la malaltia sobre

la vida del malalt.

Altres factors que cal tenir en compte en la recollida de les dades són els biaixos derivats de l'entrevistador: per exemple, habilitat, coneixement de la malaltia del pacient i coneixement de la hipòtesi investigada i de la necessitat de simetria entre casos i controls en l'obtenció d'informació (Horwitz i Yu, 1985).

El quart problema consisteix en evitar la influència dels *factors de confusió* sobre els resultats de l'estudi. Els factors de confusió són variables lligades a l'exposició, però que també predisposen a patir la malaltia i que s'han de controlar, és a dir prendre en consideració per a l'obtenció o per a l'anàlisi de les dades. Això es pot fer abans de la recollida de dades, mitjançant l'aparellament dels casos i els controls segons factors de confusió previsibles –per exemple edat, sexe i centre hospitalari–, o també mitjançant la restricció de l'estudi a un subgrup determinat de pacients, o bé posteriorment, mitjançant l'estratificació de les dades o bé aplicant anàlisis multivariants (Hayden i col.ls., 1982; Miettinen, 1981). Generalment alguns factors de confusió s'eviten prèviament mitjançant la selecció "dirigida" dels controls, segons edat, sexe i algun indicador de classe social; altres factors de confusió s'acostumen a controlar posteriorment per estratificació o per anàlisi de regressió múltiple. Es considera que els factors de confusió són la causa més important d'error en els estudis no experimentals (Shapiro, 1983).

A l'apartat 3 (Material i Mètodes) es descriuen amb més detall altres qüestions metodològiques referents als estudis de casos i controls.

1.3. L'HEMORRÀGIA GASTRO-INTESTINAL

Independentment de la seva causa, el sagnat gastro-intestinal és una síndrome relativament freqüent, d'etiologia múltiple, que sovint es presenta en forma d'urgència mèdica. Té una letalitat aproximada del 10% dels casos (Peterson, 1985; Jaramillo i Miño, 1986).

L'hemorràgia digestiva alta atribuïble a úlcera gàstrica, úlcera duodenal, lesions agudes de la mucosa gàstrica o duodenitis és, junt amb la perforació, la manifestació més greu de la toxicitat gastro-intestinal dels AINE.

1.3.1. CLÍNICA I EPIDEMIOLOGIA DE L'HEMORRÀGIA DIGESTIVA ALTA

L'hemorràgia digestiva alta (HDA) és una pèrdua hemàtica originada en alguna porció del tub digestiu proximal, des del càrdias a l'angle de Treitz del duodè, en quantitat suficient com per manifestar-se clíni-

cament en forma d'hematemesi, de melena o -molt rarament- d'hematoquèzia (Jaramillo i Miño, 1986), acompanyada o no de signes i de símptomes d'hipovolèmia i/o d'anèmia i/o d'un quadre vegetatiu (Peterson, 1985).

La incidència global d'HDA als països occidentals oscil·la entre 50 i 150 ingressos hospitalaris per 100.000 habitants i any (Schiller i col·ls., 1970), xifres similars a les obtingudes al nostre medi (Jaramillo i Miño, 1986; Laporte i col·ls., 1991). La letalitat global és d'un 10% (Allan i Dykes, 1976), tot i que cal tenir en compte l'etiologia del quadre: en general, sembla més alta en malalts que sagnen de varices esofàgiques (Peterson, 1985) que en els que sagnen per altres causes, com per exemple en cas d'hemorràgia iatrogènica per fàrmacs.

En un estudi sobre l'HDA en una zona rural al nostre medi, es va observar que en un 70% dels casos la causa de l'hemorràgia era una úlcera (Esquerra i col·ls., 1986). La incidència d'HDA va ser de 87,8 casos per 100.000 habitants i per any, una xifra que se situa dins de l'interval trobat en altres estudis (Schiller i col·ls., 1970). Entre els casos en què l'HDA no va ser produïda per varices, la letalitat va ser d'un 1,8% (Esquerra i col·ls., 1986).

Es considera que l'úlcera duodenal és la causa d'un de cada tres epi-

sodis d'HDA, mentre que l'úlçera gàstrica en seria responsable d'un de cada sis (Jaramillo i Miño, 1986). De totes les HDA produïdes per úlçera pèptica, la proporció de les causades per úlçera duodenal és d'un 55% (Laporte i col.ls., 1991) a 68% (Allibone i Flint, 1958). En una altra sèrie reunida al nostre medi, un 42% de les HDA es van atribuir a una úlçera duodenal o pilòrica, mentre que un 13% van ser atribuïts a una úlçera gàstrica (Esquerra i col.ls., 1986).

Altres quadres clínics també poden donar lloc a HDA. Les *varices esofàgiques* apareixen com a conseqüència d'una hipertensió portal deguda a hepatopatia alcohòlica. En les sèries més àmplies originen entre un 7 i un 15% dels episodis d'HDA i són per tant la tercera causa d'hemorràgia. La seva incidència varia segons l'àrea geogràfica. La letalitat derivada del sagnat degut a varices esofàgiques és elevada, d'entre un 30 i un 60% en cada episodi (Boyer, 1985). El pronòstic és agreujat per les alteracions de la coagulació relacionades amb l'hepatopatia, el grau avançat d'insuficiència hepàtica i l'edat avançada de la majoria dels malalts.

La *síndrome de Mallory-Weiss* consisteix en erosions linials de la mucosa gastro-esofàgica. Es descriu sobretot en alcohòlics i en malalts que presenten vòmits reiterats, en associació a una hèrnia d'hiatus o per un augment de la pressió a la unió càrdio-esofàgica.

Bé que més rarament, també poden ser causa d'hemorràgia digestiva alta els tumors benignes o malignes –sobretot el carcinoma gàstric–, les anomalies vasculars –com la telangièctasi (síndrome de Rendu-Osler) o l'angiодisplàsia–, l'hematòbília, alteracions pancreàtiques –com la pancreatitis o el pseudocist pancreàtic–, algunes malalties sistèmiques –com el pseudoxantoma elàstic o la síndrome d'Ehlers-Danlos– i alguns trastorns de l'hemostàsia –especialment quan s'acompanyen d'una lesió gàstrica concomitant–.

1.3.2. LA MALALTIA ULCEROSA I LA SEVA CONTRIBUCIÓ A L'HDA

La mortalitat per malaltia ulcerosa es caracteritza per variacions temporals i geogràfiques. A la majoria de països europeus la mortalitat per úlcera gàstrica és superior a la produïda per úlceres duodenals, però a Itàlia, Irlanda, Escòcia i Anglaterra s'ha observat un fenomen invers, sense que se n'hagi donat una explicació plausible (Sonnenberg, 1985). A més a més, se sap que un dels principals determinants de la incidència de malaltia ulcerosa és la classe social; així per exemple, s'ha observat que la incidència d'úlcera duodenal entre els treballadors del sud d'Europa emigrats a Suïssa i Alemanya és del doble que la incidència enregistrada entre els nadius; a més, entre els emigrants l'úlcera gàstrica és més freqüent entre els homes

que entre les dones (Sonnenberg, 1985).

L'úlceres duodenal respon a predisposició genètica. Els malalts que la pateixen presenten una secreció augmentada d'àcid gàstric i el moc que recobreix la superfície mucosa es troba més degradat que en les persones sanes, però no tant com en els casos d'úlceres gàstrica. A més a més, en aquests malalts hi ha una disminució de la secreció de bicarbonat i gairebé en un 100% dels casos la lesió s'associa a gastritis (Hui i col.ls., 1986; Graham, 1989). Alguns autors (Rotter i Rimoin, 1977) han proposat la classificació de les úlceres duodenals en dos tipus: el dels malalts amb secreció àcida augmentada –però dins del marge normal– i amb alta probabilitat de pertànyer al grup sanguini 0, predisposats a complicacions com el sagnat o la perforació, però sense història ulcerosa prèvia i amb una incidència màxima de la malaltia als 40 anys, i el dels malalts en els quals la secreció àcida es situa més de dues desviacions estàndar per sobre de la mitjana, que no necessàriament pertanyen al grup sanguini 0 i en els quals les complicacions són més rares; en aquest segon grup la màxima prevalença de la malaltia s'enregistra durant la tercera dècada de la vida, hi ha antecedents familiars de malaltia ulcerosa i, sovint, hi ha símptomes de reflux gastroesofàgic.

En homes de raça blanca l'úlceres duodenal s'ha associat amb la presència d'antígens HLA-B5 (Rotter i Rimoin, 1977). La distribució per se-

xes guarda una proporció de 3:1, essent més freqüent en homes (Allibone i Flint, 1958). A més, s'ha demostrat que en els malalts amb úlcera duodenal la síntesi endògena de prostaglandines a la mucosa antral està disminuïda, fet que pot contribuir a la patogènia de la lesió (Rachmilewitz i col.ls., 1986).

La distribució de l'úlcera gàstrica entre sexes és d'1:1 (Allibone i Flint, 1958). En les dones és més freqüent que la duodenal. En general, l'úlcera gàstrica apareix en zones anatòmiques on hi ha una gastritis establerta (Graham, 1989), probablement amb l'excepció de les úlceres produïdes per fàrmacs. En els malalts amb úlcera gàstrica la secreció àcida és normal o fins i tot pot estar disminuïda i la qualitat del moc és deficient (Sonnenberg, 1985).

El terme *lesions agudes de la mucosa gàstrica (LAMG)* agrupa alteracions histològiques com erosions de la mucosa, congestió i petèquies, i ulceracions superficials de la mucosa gàstrica (Richardson, 1985). Les LAMG no es van tenir en compte com a causa d'hemorràgia digestiva fins que no es va generalitzar l'ús de l'endoscòpia, ja que la tècnica de radiografies amb contrast de bari no permet el diagnòstic de la lesió, degut al seu caràcter superficial. Les LAMG són responsables d'entre un 10 i un 30% de les HDA (Jaramillo i Miño, 1986). Les LAMG apareixen en situacions clíniques molt variades, com l'estrés, malalties greus, en grans cremats -úlcera de Curling-, en traumatismes del

sistema nerviós central -úlcera de Cushing- i en relació amb la ingesta de certs fàrmacs o d'etanol. Es pensa que només un 5% dels malalts amb LAMG arriben a presentar clínica de sagnat gastro-intestinal (Jaramillo i Miño, 1986).

Algunes lesions, com la *gastritis antral crònica*, es poden associar a úlceres en una altra localització, sobretot úlceres duodenals (Hui i col.ls., 1986), o bé al voltant de la lesió -com en el cas de l'úlcera gàstrica- (Graham, 1989).

1.3.3. PATOGÈNIA DE L'ÚLCERA PÈPTICA

La superfície mucosa de l'estómac i de la primera porció duodenal es troba exposada contínuament a concentracions elevades d'una barreja de substàncies irritants, les més importants de les quals són l'àcid clorhídric, la pepsina, el reflux biliar transitori que arriba a l'estómac -i exposa la mucosa gàstrica a l'efecte detergent de les sals biliars-, els aliments -de consistència i temperatura variades-, microorganismes i, ocasionalment, altres com etanol o fàrmacs (Shorrock i Rees, 1988).

La mucosa gàstrica i la de la primera porció del duodè estan dotades

de mecanismes defensius o protectors que en mantenen la integritat. A grans trets, l'úlcer a apareix quan hi ha un desequilibri entre els factors "agressors" i els "protectors" (Graham, 1989; Cryer i Feldman, 1992). En cas d'úlcer a duodenal la secreció àcida és més elevada que en persones sanes i en cas d'úlcer a gàstrica pot ser normal o, fins i tot, més baixa.

A banda dels factors ambientals, com l'hàbit tabàquic o la presència d'*Helicobacter pylori*, s'han implicat nombroses variables en la patogènia de l'úlcer a (Graham, 1989): la massa de cèl.lules parietals, la secreció basal, la secreció postprandial, l'alliberament postprandial de gastrina, la sensibilitat als secretagogs, la inhibició de l'àcid i de la gastrina, la rapidesa del buidat gàstric, l'àcid present al duodè i la resistència de la mucosa.

Els principals mecanismes de defensa de la mucosa gàstrica i duodenal són la capa de moc, el bicarbonat, les mateixes cèl.lules epitelials, el flux sanguini a la mucosa gastro-duodenal i les prostaglandines.

1.3.3.1. Paper de la barrera mucosa-bicarbonat, les cèl.lules epitelials i el flux sanguini

La barrera mucosa-bicarbonat manté el gradient de concentració de pro

tons entre la llum gàstrica i les cèl.lules gàstriques (Clinch, 1986). Consisteix en un gel de glucoproteïnes insolubles que forma una capa gruixuda a l'estómac i a la porció proximal del duodè. A través d'ella la retrodifusió de protons és 4 vegades més lenta que la difusió de protons a través d'una capa similar d'aigua (Freston, 1988). En neutralitzar una part dels protons, el bicarbonat redueix la proporció que pot difondre de nou cap a l'epiteli (Freston, 1988). Si l'àcid elaborat per les cèl.lules oxíntiques és un element important en la lesió epitelial, el pepsinogen segregat per les cèl.lules principals i convertit en pepsina a la llum és bàsic per a la degradació del gel mucós. Això fa que, en condicions fisiològiques, hi hagi un equilibri entre la producció i la destrucció del gel mucós. Alguns irritants com l'àcid acetilsalicílic o l'etanol augmenten la permeabilitat del moc en persones sanes (Smith i col.ls., 1971). En les úlceres gàstriques el moc es troba més degradat que en les duodenals, però en tots dos casos té una qualitat inferior que en les persones sanes (Youman i col.ls., 1982), probablement deguda a una disminució de la incorporació de sucres per formar-ne les glucoproteïnes (Freston, 1988). En els malalts amb úlcera duodenal s'ha observat una resposta inferior de secrecció de bicarbonat a la càrrega d'àcid (Isselbacher, 1987).

Les cèl.lules de la superfície epitelial també contribueixen a l'efecte "barrera". Estan dotades d'una membrana apical i de sistemes de

connexió intercel·lular, que la fan impermeable als protons. També hi ha fosfolípids surfactants que formen una capa hidròfoba i que permeten el pas de substàncies liposolubles i retarden el pas d'ions i de substàncies hidròfiles (Shorrock i Rees, 1988).

La reparació de la mucosa mitjançant una ràpida *migració cel·lular* des de la capa basal a la superfície epitelial és afavorida pel pH alcalí conferit pel gel mucós a l'epiteli. La migració cel·lular facilita el manteniment de la "barrera" i la reparació de possibles lesions superficials.

El *flux sanguini* també juga un paper en la defensa de la digestió àcido-pèptica. La llum gastro-intestinal està separada del llit capil·lar només per una capa de cèl·lules epitelials, fet que explica la facilitat amb què una lesió pot desencadenar una hemorràgia macroscòpica o bé oculta (Eastwood, 1986). El flux sanguini adequat i abundant, que és afavorit per les prostaglandines, té un paper essencial en l'aport d'oxígen i dels nutrients imprescindibles per al recanvi cel·lular permanent. D'altra banda, una mucosa isquèmica té menor capacitat per neutralitzar els protons que hagin difós a través del moc. Sembla que per cada protó present a la llum gàstrica, hi ha una molècula de bicarbonat a la sang, de manera que la bona irrigació de les zones secretores d'àcid fa que tinguin un bon aport de bicarbonat per a neutralitzar-lo.

1.3.3.2. Paper de les prostaglandines

La presència de prostaglandines en el tub digestiu va ser identificada per primera vegada en els anys seixanta. El primer efecte que se'ls va reconèixer sobre la funció de la mucosa gàstrica va ser la inhibició de la secreció gàstrica d'àcid i de pepsina (Robert i col.ls., 1967; Robert i col.ls., 1968; Classen i col.ls., 1971; Baker i col.ls., 1978). Les prostaglandines de tipus F i A, però sobretot les de tipus E, administrades per via intravenosa, així com els seus anàlegs administrables per via oral, tenen un efecte potent antisecretor (Wilson i col.ls., 1971; Newman i col.ls., 1975; Ippoliti i col.ls., 1976; Peterson i col.ls., 1979; Weeks i col.ls., 1973).

En els anys setanta es va comprovar que les prostaglandines protegeixen la mucosa gàstrica de les lesions i ulceracions produïdes per diversos agents, com alcohol (Tepperman i col.ls., 1978), sals biliars (Mann, 1976; Whittle, 1977; Carmichael i col.ls., 1977), sèrum salí hipertònic, aigua bullent (Robert i col.ls., 1979), estrés experimental, AAS i altres AINE (Lippman, 1974; Whittle, 1977; Cohen, 1975). En aquests estudis es va poder demostrar que l'acció protectora de les prostaglandines era evident amb dosis que no inhibien la secreció àcida (Robert i col.ls., 1979); de fet, s'ha demostrat un efecte de protecció de la mucosa amb derivats prostaglandínics que no tenen activitat inhibidora de la secreció àcida (Konturek, 1982). L'efecte

protector de la mucosa de les prostaglandines també s'ha demostrat sobre la mucosa duodenal (Robert, 1974; Gilbert i col.ls., 1984; Jiranek i col.ls., 1989; Lanza i col.ls., 1988).

El mecanisme de l'acció protectora de les prostaglandines sembla ser múltiple: estimulen la secreció mucosa de bicarbonat i la producció de moc, incrementen el flux sanguini, prevenen la disrupció de la barriera mucosa gàstrica, acceleren la proliferació cel·lular, estimulen els processos de transport iònic cel·lular, estimulen la producció de monofosfat d'adenosina cíclica, promouen la formació de fosfolípids amb activitat de superfície, mantenen els compostos mucosos de tipus sulfhidríllic, estableixen els lisosomes cel·lulars i estableixen les membranes cel·lulars (Whittle, 1977; Miller, 1983; Robert, 1979, Cryer i Feldman, 1982).

Tal com s'ha descrit en l'apartat 1.1.3.3, els AINE inhibeixen la síntesi de les prostaglandines a través de la inhibició de la ciclooxigenasa. A diferència dels altres AINE, l'AAS inhibeix la ciclooxigenasa de manera irreversible, de manera que, en una cèl·lula determinada, la capacitat de resintetitzar prostaglandines no es normalitza fins que no es pot sintetitzar nova ciclooxigenasa (Rome i Lands, 1975). Les ciclooxigenases obtingudes de diferents teixits tenen diferents sensibilitats a la inhibició per un AINE en particular, i cada AINE té una capacitat variable per inhibir una ciclooxigenasa en particu-

lar (Vane i Botting, 1990; Flower i Vane, 1972). Això podria explicar perquè el paracetamol és un efectiu antipirètic i analgèsic d'acció central, però no té acció antiinflamatòria perifèrica (Cryer i Feldman, 1992).

Malgrat les dades descrites anteriorment, alguns estudis també han relativitzat el paper protector de les prostaglandines sobre la mucosa gastroduodenal. Així per exemple, es pot inhibir la ciclooxygenasa sense que es produeixin lesions a la mucosa i, en alguns casos, l'administració de factors de creixement de la mucosa evita la lesió de l'epiteli induïda per AAS, sense augmentar la síntesi de prostaglandines (Konturek, 1984).

1.3.3.3. Factors agressors sobre la mucosa gastro-duodenal

Entre els factors agressors per a la mucosa gàstrica, l'àcid, la pepsina i el reflux duodeno-gàstric es poden considerar fisiològics, ja que tots tres es donen en persones sanes (Talley i Phillips, 1988). Tot seguit es revisa el paper agressor sobre la mucosa gàstrica que poden jugar *Helicobacter pylori*, l'estrés, la ingesta d'alcohol i cafè i l'hàbit tabàquic, la dieta, la predisposició genètica i l'exposició a analgèsics i AINE.

H. pylori és un bacteri helicoïdal gramnegatiu que colonitza el gel mucós de l'estómac i produeix ureasa (Sidenbotham i Baron, 1990; Marshall, 1988). Tot i la seva sensibilitat a l'àcid, està adaptat a l'estómac perquè colonitza la capa interna del gel mucós i, a més, perquè la hidròlisi de la urea allibera amoníac i CO₂, tot generant un medi alcalí al seu voltant (Marshall, 1988; Sidenbotham i Baron, 1990). S'adhereix a la mucosa gàstrica mitjançant pedicles (Talley i Phillips, 1988), de manera que altera la biosíntesi del gel mucós produït per aquestes cèl·lules a través de dos possibles mecanismes (Sidenbotham i Baron, 1990): l'augment del recanvi cel·lular de la mucosa, sense donar temps a la biosíntesi del gel mucós i la hidròlisi del moc mitjançant la ureasa que produeix; tots dos mecanismes facilitarien que el gel mucós tingui menor estabilitat i menys capacitat per mantenir el gradient de pH. El canvi de la qualitat del moc facilita la colonització del gèrm, ja que el gel és menys hidrofòbic.

D'ençà del seu aïllament, *H. pylori* ha estat implicat com a agent causal de la gastritis atròfica antral crònica, la dispèpsia, la dispèpsia no ulcerosa, l'úlcera gàstrica i duodenal i la gastritis aguda. S'han trobat colònies d'*H. pylori* en un 70% dels malalts amb úlcera gàstrica (Sidenbotham i Baron, 1990). D'altra banda, s'ha constatat que *H. pylori* és present a gairebé totes les gastritis atròfiques antrals cròniques actives de l'adult i que colonitza la zona antral d'entre una tercera part i la meitat dels pacients amb dispèpsia no

ulcerosa (Talley i Phillips, 1988).

El paper d'*H. pylori* en l'úlcer duodenal està menys clar. Tal com s'ha esmentat anteriorment, aquesta patologia s'associa quasi en el 100% dels casos a gastritis antral crònica. Tradicionalment s'ha afirmat que és deguda a un augment de l'àcid gàstric en el duodè, fins el punt que un vell aforisme diu que "sense àcid no hi ha úlcer". *H. pylori* només colonitza la mucosa gàstrica. L'úlcer gàstrica també s'acompanya de gastritis i -excepte en els casos en què és produïda per fàrmacs-, també es relaciona amb el germen (Dooley i Cohen, 1988). *H. pylori* és sensible a penicil·lina G, eritromicina, tetraciclina, metronidazol i gentamicina. També és sensible a subcitrat de bismut, però és resistent a cimetidina, carbenoxolona, antiàcids, sucralfat, trimetoprim, sulfametoxazol i vancomicina (Dooley i Cohen, 1988).

L'estrés és un terme de difícil definició, que inclou estímuls interns o externs prou importants com per a activar emocions i induir alteracions psicològiques que poden interferir amb la salut (Talley i Phillips, 1988). Si bé hi ha nombrosos estudis que demostren l'aparició de lesions erosives a l'estómac de rates immobilitzades, és difícil extrapolar aquestes dades a l'espècie humana. La controvèrsia sobre l'efecte de l'estrés en la patogènia de la malaltia ulcerosa persisteix, possiblement per causa de la dificultat per avaluar objecti-

vament la intensitat de l'estrés (Adami i col.ls., 1987).

Des de la publicació d'una enquesta, realitzada amb prop de 27.000 estudiants, segons la qual el consum de cafè, begudes amb cafeïna i tabac predisposa a l'úlcer a pèptica, mentre que el consum de te i el d'alcohol no hi predisposen (Paffenbarger i col.ls., 1974), aquestes possibles relacions de causalitat han estat objecte de molt debat i publicacions, de caràcter contradictori.

L'any 1958, Allibone i Flint varen descriure per primera vegada en un estudi controlat una relació entre l'hàbit tabàquic i el risc d'hemorràgia digestiva alta (Allibone i Flint, 1958). En qualsevol cas, actualment s'admet que l'hàbit de fumar s'associa a un increment de la incidència d'úlcer a pèptica (Domschke i Domschke, 1984), un increment del risc de recaigudes i més resistència al tractament antiulcerós, si més no amb antihistamínics H₂ (Korman i col.ls., 1983; Sonnenberg i col.ls., 1981; McCarthy, 1984; Sontag i col.ls., 1984; Van Deventer i col.ls., 1989). Aquest efecte podria ser degut a què la nicotina redueix la secreció del gel mucós protector de l'epiteli gastro-duodenal, el flux sanguini gàstric i la síntesi local de prostaglandines (Freston, 1988). En un estudi recent s'ha observat que l'hàbit de fumar s'associa a una reducció significativa de les concentracions de prostaglandines en les mucoses gàstrica i duodenal (Cryer i col.ls., 1992).

El consum d'alcohol també està relacionat amb la malaltia ulcerosa pèptica. L'administració directa d'etanol concentrat sobre la mucosa gàstrica de rates produeix notable hiperèmia, edema mucós, necrosi superficial i hemorràgia, probablement deguda a alteració de la membrana cel·lular (Oates i Hakkinen, 1988). Aquestes lesions s'han reproduït en l'espècie humana, i hi guarden relació amb la concentració d'etanol; a més a més, s'hi ha enregistrat duodenitis (Domschke i Domschke, 1984). El consum d'alcohol incrementa la toxicitat de l'AAS (Goulston i Cooke, 1968). No obstant, els estudis epidemiològics observacionals no han pogut, en general, confirmar una associació entre consum d'alcohol i risc de malaltia ulcerosa. Fins i tot s'ha suggerit que el consum d'alcohol tendeix a ser beneficiós per al guariment de l'úlcer duodenal, fet que es podria explicar per un fenomen de "citoprotecció adaptativa"; l'exposició de la mucosa gàstrica a etanol al 20% estimula la secreció de prostaglandina E_2 , mentre que a concentracions superiors s'enregistra un efecte nociu (Sonnenberg i cols., 1981).

La influència de factors genètics sobre el risc de malaltia ulcerosa pèptica és incerta. En cas d'úlcer duodenal és freqüent l'herència d'hiperpepsinogenèmia I per un mecanisme autosòmic dominant, però no està clar si hi ha una relació de causalitat amb la producció d'úlcer (Soll, 1989).

1.3.4. TOXICITAT GASTRO-DUODENAL DELS AINE

Una bona part de la importància quantitativa de les reaccions adverses a l'AAS i als AINE es deu a què l'ús d'aquests fàrmacs és molt ampli. Els AINE són els fàrmacs més prescrits a càrrec del *National Health Service* britànic i constitueixen un 5% de totes les prescripcions a càrrec d'aquest organisme (Steele i col.ls., 1987; Committee on Safety of Medicines, 1986). A altres països europeus els AINE constitueixen entre un 2,8% (Alemanya) i un 9,2% (Finlàndia) de totes les prescripcions (Griffin, 1986). Als anys vuitanta als Estats Units es feien uns 70 milions de prescripcions d'AINE a l'any i es calcula que l'exposició global de la població va ser de més de 20 DDD/1.000 habitants/dia (Baum i col.ls., 1985); des de 1985 les xifres de consum d'AINE a aquest país estan estabilitzades, però s'ha enregistrat un increment en 46 vegades del consum de fàrmacs gastro-protectors i antiulcerosos junt amb AINE (Gabriel i Fehring, 1992). A aquestes xifres de consum cal afegir-hi les corresponents a l'àcid acetilsalicílic i, en alguns casos, les corresponents a la venda sense recepta d'ibuprofèn.

Els AINE produeixen diversos tipus de lesions sobre la mucosa gastro-duodenal, des d'hemorràgies i petèquies fins a erosions i úlceres. Les lesions superficials tenen poca importància clínica, bé que sempre poden produir hemorràgia i en ocasions poden donar lloc a anèmia

crònica. Molts AINE tenen efecte irritant tòpic sobre la mucosa. Els AINE també tenen un efecte sistèmic; així per exemple, l'AAS administrat per via parenteral produeix úlceres, però poca lesió mucosa superficial. Anàlogament, els profàrmacs d'AINE, com el sulindac, i els AINE administrats per via rectal o en comprimits o càpsules amb protecció entèrica, no produeixen moltes lesions gàstriques superficials agudes (Graham i col.ls., 1985), però poden produir úlceres cròniques i complicacions greus d'úlceres (Carson i col.ls., 1987).

La constància de l'aspecte de les alteracions inflamatòries de la mucosa gàstrica atribuïdes als AINE ja cridà l'atenció des que es van descriure per primera vegada (Douthwaite, 1938). L'endoscòpia ha permès observar que l'administració de 600 mg d'AAS per via oral produeix regularment edema i vacuolització de les cèl.lules superficials 10 minuts després de la seva administració, recuperació del 90% de les cèl.lules al cap d'1 hora i recuperació completa a les 6 hores (Baskin i col.ls., 1976).

L'elevada freqüència amb què les úlceres gàstriques s'associen a una gastritis perilesional va fer pensar que l'absència de gastritis en les úlceres gàstriques atribuïdes als AINE era un senyal indicador de la diferent patogènia de l'úlceres iatrogènica (Graham, 1989). Actualment s'accepta que hi hauria una entitat clínica, que s'ha anomenat *gastropatia per analgèsics* (Roth, 1986; Roth i Bennett 1987; Roth

1988), que consisteix en erosions i/o úlceres, amb manifestacions clíniques diferents de les de l'úlcerà pèptica. Segons aquest autor, la gastropatia per analgèsics es caracteritza per lesions antrals o pre-pilòriques, i està mitjançada pel bloqueig de la ciclooxigenasa i la consegüent reducció del paper protector de les prostaglandines sobre la mucosa de l'estómac. Cap àrea de l'estómac no és resistent a l'efecte de l'AAS (Graham i Smith, 1986). La localització endoscòpica de la lesió no es pot predir, ni quan es reexposen els mateixos voluntaris. El més habitual quan s'administra una dosi única és que produeixi una lesió antral. S'especula si aquest fet es deu al fet que aquesta zona és menys resistent, o bé a què és el lloc on va a parar el comprimit en arribar a l'estómac (Graham i Smith, 1986).

Diversos estudis epidemiològics indiquen que el tractament amb AINE incrementa de manera considerable el risc de complicacions greus d'úlcerà pèptica, com hemorràgia o perforació (Langman, 1989; Griffin i col.ls., 1988; Levy i col.ls., 1988). En un grup de pacients amb artritis reumatoide, el tractament amb AINE s'associava amb un increment en 9 vegades del risc d'hospitalització per úlcerà pèptica i per les seves complicacions (Fries i col.ls., 1989).

Diversos factors semblen incrementar el risc d'úlceres i de complicacions de l'úlcerà en persones tractades amb AINE: una història d'úlcerà pèptica (Ehsanullah i col.ls., 1988), l'hàbit de fumar i un diag-

nòstic de malaltia relacionada amb el consum d'alcohol (Carson i col.ls., 1987). Bé que és probable que el risc augmenti amb la dosi de l'AINE, no hi ha dades publicades sobre aquesta qüestió.

El risc associat amb la durada del tractament amb AINE és incert. En una sèrie, un 25% de les complicacions greus d'úlceres enregistrades es van produir després de menys d'1 mes de tractament, i fins i tot algunes d'elles en la primera setmana (Armstrong i Blower, 1987).

La incidència de les complicacions gastro-intestinals atribuïbles a l'administració d'AINE és més alta en la gent gran, sobretot en dones, en part perquè aquest seria el subgrup de població principal consumidor d'aquests fàrmacs (Langman, 1989).

En un estudi preliminar en pacients amb úlceres gàstriques es va trobar gastritis i colonització per *H. pylori* en un 90% (9 de 10) dels pacients que no estaven prenent AINE, però només en un 42% (5 de 12) dels que en prenen (Sommerville i col.ls., 1986). Així, es podria suposar que hi ha dos tipus d'úlceres associades a l'ús d'AINE: les que es produeixen sobre una mucosa gàstrica histològicament normal i les que es deuen a l'exacerbació produïda pels AINE d'una diàtesi pèptica de base; la distinció entre ambdós subtipus es basaria en la presència de gastritis antral i de colonització per *H. pylori* en les del primer tipus. No se sap si els pacients amb gastritis o amb colonitza

ció per *H. pylori* són més sensibles als AINE, ni si la incidència i la gravetat de les úlceres produïdes pels AINE es podria reduir mitjançant l'erradicació d'*H. pylori* abans de la seva administració.

Bé que la lesió aguda per AINE és més freqüent en l'estómac que en el duodè, les complicacions d'úlceres associades amb AINE s'observen aproximadament amb la mateixa freqüència en ambdues localitzacions (Griffin i col.ls., 1988; Sommerville i col.ls., 1986).

1.3.5. HEMORRÀGIA DIGESTIVA ALTA I ÚS PREVI D'AINE

La primera descripció d'un cas d'HDA atribuït a l'àcid acetilsalicílic data de 1938. Un metge de 41 anys sense antecedents de dispèpsia havia pres Aspirina® durant 10 dies per tractar una neuritis supraorbitària (Douthwaite, 1938).

Poc temps després es van poder observar petites hemorràgies directament per gastroscòpia en alguns malalts que havien pres AAS (Hurst i Lintott, 1939). Però malgrat que la meitat d'una sèrie de malalts amb HDA havien pres Aspirina® (Hurst, 1943), altres autors no van confirmar l'associació. No obstant, l'any 1955 es va publicar un estudi de casos i controls en el qual un 33% dels malalts d'una sèrie d'ingres-

sats per HDA havien pres AAS fins a 6 hores abans de l'ingrés; comparativament, només un 5% dels controls presentaven aquest antecedent (Muir i Cossar, 1959).

En un estudi de casos i controls amb 106 malalts amb úlcera gàstrica o duodenal, un 50% dels casos tenia antecedents d'ingesta d'AAS en les 48 hores prèvies a l'ingrés, mentre que aquest antecedent només es trobava en un 15% dels controls. Dels 44 casos amb úlcera duodenal, un 52% van estar exposats al fàrmac, mentre que dels 24 casos amb úlcera gàstrica, un 54% presentava aquest antecedent (Muir i Cossar, 1955).

Alvarez i Summerskill van realitzar un altre estudi de casos i controls, més rigorós, sobre l'HDA atribuïda a AAS. El diagnòstic es va confirmar per radiografia amb contrast i, en alguns casos, per gastroscòpia. S'hi va trobar una diferència de consum d'AAS en les 24 hores prèvies a l'ingrés entre 103 casos i els seus controls. Els pacients exposats als salicilats presentaven més lesions agudes, tenien menys antecedents de dispèpsia prèvia i tenien més probabilitat de sagnar si eren antics dispèptics. No obstant, no es va trobar una relació entre la severitat de la lesió —mesurada segons la necessitat de transfusions— i l'ús de salicilats, ni s'hi va poder descriure una lesió característica (Alvarez i Summerskill, 1958).

L'any 1958, Allibone i Flint van dur a terme un estudi de casos i controls sobre perforació i hemorràgia digestiva d'origen gàstric o duodenal. Dels 129 casos, 61 presentaven una història prèvia de consum d'AAS en les 2 setmanes anteriors a l'ingrés. En el grup dels 129 controls, el nombre d'exposats va ser de 59. Els autors van concloure que el consum d'AAS no suposava un augment del risc de patir alguna d'aquestes dues patologies (Allibone i Flint, 1958).

Uns anys després, es va publicar un altre estudi de casos i controls en 582 malalts amb HDA. Dels qui havien sagnat per una lesió ulcerosa o una lesió aguda de la mucosa gàstrica, un 56% havien pres AAS recentment, mentre que únicament es va trobar aquest antecedent en un 32% dels controls. No es van constatar diferències entre la localització gàstrica o duodenal de l'úlcer i l'exposició a l'AAS (Valman i col.ls., 1968).

L'any 1974 es van publicar algunes dades d'un estudi de casos i controls del *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*. S'hi van incloure només persones sense antecedents previs de malaltia ulcerosa. S'hi va trobar un ús regular d'AAS –definit com la ingesta com a mínim durant 4 dies per setmana– més freqüent entre els casos que entre els controls. Es va calcular que la incidència d'hospitalització atribuïble a l'ús de fàrmacs era de 15 episodis d'HDA per 100.000 utilitzadors i per any. D'altra banda, no s'hi va identificar cap asso-

ciació entre l'ús d'AAS i l'úlcer duodenal no complicada (Levy, 1974).

Així doncs, els principals estudis realitzats fins l'any 1974 recol·len l'associació entre l'ús de salicilats i l'hemorràgia digestiva alta. Els valors de l'*odds ratio* d'aquesta associació estan inclosos entre 2,57 i 6,09, segons el treball. No obstant, degut a les febleses metodològiques d'alguns estudis, a mitjans dels anys setanta no tots els autors acceptaven que l'AAS fos causa d'HDA (Langman, 1974). Cal remarcar, però, que l'absència de proves no es pot interpretar com a una prova de l'absència de risc (Belcon i col.ls., 1985). Aquest raonament impulsà els investigadors a recomanar precaució en els malalts amb més risc i a endegar nous estudis per demostrar o descartar l'associació, i, en cas que aquesta existís, per quantificar-ne el risc.

A la meitat de la dècada dels setanta es van produir determinats fets que han contribuït enormement al coneixement de la fisiopatologia i l'etiologia de l'HDA: s'havien desenvolupat i comercialitzat molts més AINE, s'acabava de descobrir el mecanisme d'acció de l'AAS i els AINE -fet que va proporcionar la base explicativa de la toxicitat gastro-duodenal d'aquests fàrmacs-; es van fer molts progressos en la tècnica de l'endoscòpia i, finalment, també es van fer molts progressos en el mètode epidemiològic. Aquests factors van modificar la manera d'estudiar el paper causal dels AINE en l'HDA (Borsch i Schmidt,

1985). Paral·lelament, es va anar avançant en el coneixement de la influència dels factors farmacocinètics i farmacodinàmics en la variabilitat de la resposta als AINE, en relació als diferents principis actius i als diferents pacients tractats.

En un estudi sobre la base de dades ARAMIS, que inclou pacients reumàtics usuaris crònics d'AINE, es va observar que els usuaris d'AINE tenen un risc 6 vegades superior de ser hospitalitzats a causa d'hemorràgia digestiva, en comparació amb els no usuaris (Fries i col·ls., 1989).

Un altre estudi de casos i controls realitzat al Regne Unit només en persones de més de 65 anys va concloure que els analgèsics i AINE són responsables d'un terç dels ingressos hospitalaris per sagnat digestiu (Faulkner i col·ls., 1988).

En un estudi recent s'hi ha constatat que el risc relatiu de patir un primer episodi d'HDA entre els consumidors d'AAS és de 15 (interval de confiança del 95%, 6,4-34) en persones que en fan un ús regular en els 7 dies anteriors a l'episodi i de 5,6 (IC95%, 2,7-12) en els que n'han fet un ús més ocasional durant el mateix període. Quan el darrer comprimit d'AAS havia estat consumit més d'una setmana abans de l'episodi, el risc es reduïa a 1,6 (IC95%, 0,6-4,2). Aquests autors tampoc no van trobar un risc associat a l'ús de paracetamol, mentre

que el risc entre els consumidors d'altres analgèsics durant la setmana anterior a l'ingrés hospitalari era de 9,1 (IC95%, 2,7-31) (Levy i col.ls., 1988).

Una altra línia d'investigació ha fet referència a la mortalitat per HDA atribuïda als AINE i al risc de perforació. Pel que fa a la perforació, un estudi canadenc sobre una cohort formada per un milió de residents a la regió de Saskatchewan, va comparar els usuaris i els no usuaris d'AINE sense antecedents de malaltia ulcerosa i va constatar que el risc de perforació és extremadament rar entre les persones de menys de 75 anys (Uess i col.ls., 1988). Un altre estudi, realitzat al Regne Unit, que va incloure 269 malalts amb perforació i els seus respectius controls, va constatar una correlació significativa entre el consum d'AINE a l'àrea geogràfica on es va realitzar l'estudi i el risc de perforació (Collier i Pain, 1985).

Pel que fa a la letalitat, s'ha referit una xifra del 10% entre els malalts que van haver de ser intervinguts per una HDA i d'un 62% entre els que a més a més havien consumit AINE (Evans, 1986). Alguns estudis no han trobat cap augment de la letalitat com a conseqüència de l'ús previ d'AINE (Henry i col.ls., 1987), però la majoria dels autors coincideixen a considerar una letalitat d'entre un 2 i un 10%. Cal tenir en compte que la letalitat deguda a les complicacions d'una úlcera varia segons la precocitat del diagnòstic, les tècniques tera-

pèutiques disponibles –transfusions, coagulació endoscòpica– i el mateix estat clínic del malalt. És d'esperar que la mortalitat sigui inferior en l'actualitat que no pas algunes dècades enrera. El que sembla ben demostrat és que la mortalitat es relaciona amb l'edat, sobre tot després dels 60 anys. Dades acumulades a partir de diverses sèries donen xifres de letalitat diferents per a cada patologia: 8,7% en úlceres gàstriques, 5,1% en úlceres duodenals i 1,5% en gastritis erosiva (Allan i Dykes, 1976).

Tal com s'ha esmentat anteriorment, Jick i Porter van identificar cinc grups de fàrmacs associats a HDA, entre els quals hi havia els salicilats (Jick i Porter, 1978). A partir de les dades del *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*, es va constatar que un 15% dels malalts amb HDA atribuïble a l'ús d'AAS presentaven un quadre que requeria transfusió. Segons aquestes dades, la incidència d'ingressos hospitalaris per HDA greu atribuïble a l'ús regular d'AAS seria de 15/100.000 usuaris per any (Jick, 1981).

En un altre estudi amb 346 pacients amb hematemesi o melena i el mateix nombre de controls, es va trobar que l'associació inicialment identificada amb l'ús previ de paracetamol desapareixia si es considerava només el seu ús aïllat i a llarg termini (Coggon i col.ls., 1982).

En un altre estudi de casos i controls s'hi va investigar el risc associat al consum d'AINE -excloent-ne l'AAS- i s'hi va trobar un risc relatiu de 2,7 (IC95% 1,7-4,4) si es consideraven els controls comunitaris i de 3,8 (IC95% 2,2-6,4) si es consideraven els controls hospitalaris. No es van identificar diferències entre els riscos associats a l'úlcer a gàstrica i els associats a l'úlcer a duodenal (Sommerville i Hawkey, 1986).

1.3.6. EL FENÒMEN DE CITOADAPTACIÓ DE LA MUCOSA GASTRO-DUODENAL

En resum, es desconeix el mecanisme exacte a través del qual els AINE produeixen úlceres gastro-duodenals o les seves complicacions, bé que la inhibició de la síntesi de prostaglandines sembla tenir-hi un paper preponderant. Bé que gairebé tots els AINE produeixen lesions agudes superficials, aquestes lesions desapareixen poques hores o dies després d'haver iniciat el tractament i les dades disponibles no permeten afirmar que aquesta lesió sigui precursora d'una úlcer a crònica (Soll i col.ls., 1989).

En aquest sentit, un terme introduït recentment és el de la *citoprotecció adaptativa*. En aquest fenomen probablement també hi intervenen les prostaglandines (Silen, 1988). Una lesió inicial sobre les cèl·lules

les de la superfície gàstrica dóna lloc a la formació d'una espessa capa de restes necròtiques i mucoides que protegeixen la mucosa de l'efecte d'una exposició posterior a la substància irritant (Lacy, 1985). L'adaptació gàstrica és el procés pel qual la lesió mucosa visible disminueix i fins i tot es pot resoldre totalment malgrat que es continui l'administració d'un producte lesiu com per exemple l'AAS (Graham i Smith, 1986; Graham i col.ls., 1988). S'ha descrit després de l'administració continuada d'ASA o d'indometacina a animals d'experimentació (Hurley i Crandall, 1974; Lev i col.ls., 1972; St John i col.ls., 1973; Eastwood i Quimby, 1982; Svanes i col.ls., 1991). Els estudis endoscòpics suggereixen que també es produeix en l'espècie humana (Graham i col.ls., 1988; O'Laughlin i col.ls., 1981; Graham i col.ls., 1983; Shorrock i col.ls., 1990). Sembla ser que és més fàcil induir adaptació amb dosis baixes d'AAS (1,3 g al dia) que amb dosis més elevades (2,6 g al dia). També cal dir que en alguns estudis no s'ha pogut apreciar aquest tipus d'adaptació amb dosis d'AAS de menys de 0,5 g (Kitchingman i col.ls., 1989).

No obstant, els estudis endoscòpics en voluntaris sans han estat de durada limitada i la gastritis aguda que apareix després de l'administració d'un fàrmac per un període breu podria no reflectir la toxicitat de l'exposició durant períodes de temps més llargs. Per això és particularment interessant un estudi en voluntaris sans en el qual es va constatar que l'administració de més de 3 g d'AAS al dia dóna lloc

a lesions endoscòpiques en tots els participants després d'un mes de tractament, però només en un 20% 3 mesos més tard (Caruso i Bianchi Porro, 1980).

Els estudis epidemiològics observacionals suggereixen que el risc d'HDA (Carson i col.ls., 1987; Gabriel i col.ls., 1991) i d'úlceres pèptiques (Griffin i col.ls., 1991) associat amb l'ús d'AINE disminueix amb l'ús prolongat. No obstant, en aquests estudis la disminució del risc només ha estat observada després d'exposicions molt més prolongades als AINE (de l'ordre de mesos), en comparació amb estudis realitzats en circumstàncies més experimentals, amb voluntaris humans i en els quals els resultats es basaven en observacions endoscòpiques.

1.4. DISCRÀSIES HEMÀTIQUES D'ORIGEN IATROGÈNIC

No va passar molt de temps des de la primera descripció de l'agranulocitosi fins que se'n va identificar un cas probablement produït per un fàrmac. Dotze anys després de la publicació de les primeres descripcions clíniques de casos d'agranulocitosi (Schultz, 1922; Lovett, 1934), diversos autors, de manera independent, varen suggerir-ne la possible etiologia farmacològica (Squier i Madison, 1934; Madison i Squier, 1934; Kracke i Parker, 1935). Des dels anys trenta, la llista

dels fàrmacs possiblement associats a algun risc d'agranulocitosi ha anat creixent de manera ininterrompuda, de manera que en algunes revisions generals s'hi inclou bona part de la farmacopea (De Gruchy, 1975; Swanson i Cook, 1977; Pisciotta, 1978; Vincent, 1986; Horler, 1985; Williams, 1979; Thomas, 1983). No obstant, les publicacions sobre estimacions quantitatives de la relació entre exposició a determinats fàrmacs i agranulocitosi són escasses i de vegades contradictòries i, per a alguns grups farmacològics, hi ha una forta controvèrsia, probablement no desprovista de biaix comercial i/o emocional (Epstein i Yudkin, 1980; Kohler, 1980; Islam i col.ls., 1981; Cramer, 1982; Hoerder i col.ls., 1982; Herxheimer i Yudkin, 1984).

El descobriment del possible paper etiològic dels fàrmacs en l'etiologia de l'anèmia aplàstica va necessitar encara més temps. La primera sospita sobre la possible implicació d'algun fàrmac en l'anèmia aplàstica es va formular el 1919 (Labbé i Langlois, 1919), 31 anys després de la primera descripció de la malaltia (Ehrlich, 1888). No obstant, van transcórrer encara uns 15 anys fins que se'n van publicar els primers casos atribuïts a arsenicals (Nelson, 1952) i la primera descripció d'un cas d'anèmia aplàstica atribuïda al cloramfenicol es va publicar l'any 1950 (Rich i col.ls., 1950). Bé que el seu pronòstic és pitjor que el de l'agranulocitosi, l'anèmia aplàstica induïda per medicaments i per altres productes químics sembla ser encara més rara. Anàlogament al que succeeix amb l'agranulocitosi, nombroses revisions

sobre l'etiologia de l'anèmia aplàstica induïda per medicaments inclouen llargues llistes de fàrmacs ((De Gruchy, 1975; Swanson i Cook, 1977; Horler, 1985; Williams, 1979; Vincent, 1986; Thomas, 1983) i, excepte per a mepacrina (Custer, 1946), cloramfenicol (Wallerstein i col.ls., 1969) i butilpirazolidines ("butazones") (Inman, 1977), fins l'any 1984 pràcticament no s'havia publicat cap estimació del risc de la malaltia associat a l'ús de determinats medicaments.

El paper causal dels fàrmacs en l'etiologia de la púrpura trombocitopènica es va reconèixer en els anys trenta. Anàlogament al que succeeix amb l'agranulocitosi i l'anèmia aplàstica, des de llavors la llista de possibles fàrmacs productors de trombocitopènia ha anat augmentant de manera ininterrompuda (De Gruchy, 1975; Swanson i Cook, 1977; Horler, 1985; Williams, 1979). Bé que inicialment es va pensar que la trombocitopènia induïda per medicaments era fins i tot més rara que l'agranulocitosi (Huguley i col.ls., 1961; Erslev i Wintrobe, 1962; Best, 1963; Böttiger i Westerholm, 1972a), actualment se la considera la discràsia hemàtica d'origen iatrogènic més freqüent (De Gruchy, 1975; Böttiger i Westerholm, 1972; Böttiger i Westerholm, 1973; Böttiger i col.ls., 1979; Danielson i col.ls., 1984). No obstant, sembla tenir millor pronòstic, si més no en termes de mortalitat (Böttiger i Westerholm, 1973a).

L'anèmia hemolítica induïda per medicaments sembla ser menys freqüent

que la trombocitopènia (De Gruchy, 1975; Böttiger i Westerholm, 1973; Böttiger i col.ls., 1979). Se'n distingeixen com a mínim dos grans tipus: els associats a una predisposició bioquímica genèticament determinada de l'eritròcit (de la qual la forma més comuna n'és el dèficit en glucosa-6-fosfat deshidrogenasa) i com a mínim dos subtipus d'alteracions immunològiques adquirides en les quals l'hemòlisi és mitjançada per anticossos. Aproximadament una tercera part dels casos d'anèmia hemolítica adquirida es diagnostiquen encara com a "idiopàtics", i només un 10% dels casos es consideren induïts per medicaments (Böttiger i Westerholm, 1973a). No obstant, cada dia es coneix millor la patogènia de les anèmies hemolítiques, i aquestes xifres poden variar en un futur proper.

També s'ha descrit un increment del risc de leucèmia aguda limfocítica i no limfocítica en relació amb l'ús previ de certs antibiòtics (cloramfenicol i sintamicina), en un estudi molt ampli de casos i controls fet a Xangai (Shu i col.ls., 1987).

En el present treball només s'avaluen els riscos relacionats amb l'agranulocitosi i l'anèmia aplàstica. En els darrers anys aquestes dues discràsies han estat objecte d'un estudi col.laboratiu internacional —en el qual ha participat la nostra unitat— que ha donat informació molt valuosa sobre la implicació dels fàrmacs en la seva producció.

1.4.1. FISIOPATOLOGIA RELLEVANT

Per tal d'entendre les implicacions etiològiques dels fàrmacs en l'agranulocitosi i l'anèmia aplàstica, cal fer algunes consideracions fisiopatològiques (Miescher, 1986; Miescher i Pola, 1986; Heimpel, 1988).

En ambdues discràsies el fàrmac causal afecta de manera adversa una de les etapes de la seqüència d'esdeveniments de l'hemopoesi. Les cèl·lules-mare pluripotencials estan en l'inici d'aquest procés i donen lloc a precursors menys primitius: les cèl·lules-mare de cadascuna de les tres sèries: eritropoesi, granulomonocitopoesi i megacariocitopoesi. Aquests precursors de cadascuna de les tres sèries proliferen i es diferencien en el moll de l'os, fins que són alliberats a la circulació com a cèl·lules madures. La vida biològica en la circulació perifèrica és de 120 dies per a les hematies, 9-11 dies per a les plaquetes i 10 hores per als granulòcits. Per tant, en ambdues malalties, el temps que transcorre entre la lesió i la malaltia clínicament manifesta dependrà de manera crítica de la velocitat de la producció de noves cèl·lules i de la velocitat de la seva destrucció en la sang perifèrica (Pisciotta, 1971, 1978; Vincent, 1986; Miescher, 1986; Heimpel, 1988). La lesió de la cèl·lula-mare pluripotencial se seguirà d'una disminució de la producció de les tres sèries, és a dir d'anèmia aplàstica. En canvi, quan només resulta afectada una sèrie,

com en el cas de l'agranulocitosi, el quadre pot ser conseqüència de la lesió de la cèl.lula-mare específica d'aquesta sèrie, de la lesió dels precursors que proliferen al moll de l'os o de la lesió dels granulòcits circulants en sang perifèrica; com més immadura és la cèl.lula de la sèrie afectada, més llarg serà el temps que transcorri entre l'exposició al fàrmac i el començament de l'agranulocitosi.

S'han proposat diferents mecanismes fisiopatològics generals per explicar les discràsies sanguínies induïdes per medicaments (Camitta i col.ls., 1982; Heimpel, 1988). Essencialment, es poden resumir en tres grans grups. El primer seria el de la *toxicitat directa o a través de metabòlits actius* (Mason i Fischer, 1992), bé sobre una cèl.lula del moll de l'os o bé sobre una cèl.lula circulant en sang perifèrica, l'exemple millor de la qual és la citotoxicitat dels fàrmacs citostàtics. El segon seria l'*hematotoxicitat per causa d'una tolerància disminuïda*, en la qual un pacient sensible, que tindria un potencial proliferatiu limitat de les cèl.lules del moll de l'os, és tractat amb dosis altes d'un fàrmac amb una toxicitat sobre el moll de l'os limitada (Pisciotta, 1973; Edwards i col.ls., 1981). El tercer grup seria el de l'*hematotoxicitat per hipersensibilitat al·lèrgica*, en la qual la reexposició a una dosi de prova és perillosa perquè quantitats molt petites del fàrmac poden tenir un efecte desastrós (Dameshek i Colmes, 1936; Moeschlin i Wagner, 1952; Moeschlin, 1955; Barrett i col.ls., 1976; Bilezikian i col.ls., 1976; Dover i col.ls.,

1985).

Així, el mateix quadre clínic final pot ser conseqüència de la lesió sobre diferents passes de la seqüència de maduració cel·lular, i per tant el temps que transcorre entre el moment de la lesió i l'aparició de la simptomatologia clínic pot diferir. Aquest fet afegeix un problema addicional a l'avaluació etiològica de casos clínics aïllats en la pràctica clínic. A més a més, els mecanismes etiopatogènics diferents -i sovint mal entesos- afegeixen més dificultat a l'establiment del diagnòstic etiològic d'un cas aïllat sobre la base d'informació clínic (generalment anamnèsica). De fet, el diagnòstic d'"agranulocitosi" és un cistell que inclou diferents mecanismes etiopatogènics, i això també pot ser un problema per a l'avaluació controlada (per exemple, en un estudi de casos i controls) d'una sèrie de casos. Així per exemple, la finestra etiològica considerada quan s'avalua l'ús anterior de fàrmacs pot variar segons el mecanisme patogenètic presumible. Per tant, l'estudi d'ambdues malalties planteja problemes que no es poden obviar si no és amb una orientació multidisciplinària.

1.4.2. CONFUSIÓ EN L'AVALUACIÓ DEL RISC DE DISCRÀSIES HEMÀTIQUES

Bé que es tracta de malalties molt rares, l'agranulocitosi i l'anèmia

aplàstica han atret molta atenció –en termes de publicacions i en termes de decisions reguladores per part de les autoritats sanitàries– així com discussions aferrissades. Això podria ser degut –si més no en part– a què una proporció important dels casos són induïts per medicaments. Mitjançant l'examen de totes les històries clíniques de pacients donats d'alta amb un diagnòstic d'agranulocitosi d'hospitals de la regió d'Estocolm, es va veure que, de 256 casos, 52 (20%) havien estat probablement causats per citostàtics, 83 (32%) per altres fàrmacs i 121 (47%) semblaven haver estat causats per una malaltia hematològica primària o per alguna altra malaltia. No obstant, la neutropènia només va ser classificada com a induïda per medicaments si el pacient havia pres un fàrmac del qual ja se'n sospitava la possibilitat que pogués produir agranulocitosi, si la retirada del fàrmac se seguia de la recuperació clínica i si es podia descartar qualsevol altra malaltia que es pogués associar a neutropènia (Arneborn i Palmblad, 1982). Anàlogament, en diferents publicacions que descriuen sèries de casos d'anèmia aplàstica, la proporció de casos atribuïts a medicaments oscil·la des d'un 31% a un 86% (Heimpel i Heit, 1980).

Les primeres publicacions sobre l'experiència inicial del sistema de notificació espontània de reaccions adverses a medicaments a Suècia també poden haver contribuït a la preocupació originada al voltant de les discràsies hemàtiques com a problema de salut pública. L'agranulocitosi va ser la primera causa de mort notificada com a induïda per

medicaments en el període 1966-1970, amb 41 de 139 defuncions (Böttiger i col.ls., 1974), i també en el període 1966-1975, amb 70 de 274 defuncions (Böttiger i col.ls., 1979); l'anèmia aplàstica estava en segon lloc en ambdues sèries, amb 18 de 139 i 28 de 274 defuncions respectivament. Més recentment, s'han publicat dades similars procedents del sistema britànic de farmacovigilància (Castleden i Pickles, 1988) i també del danès (Jennum i Kristensen, 1985; Kromann-Andersen i col.ls., 1986). No obstant, malgrat l'atenció que aquestes malalties han originat en el terreny de la farmacovigilància, encara hi ha molta confusió sobre l'avaluació del seu risc en relació a l'ús previ de medicaments.

Un dels principals problemes a l'hora d'interpretar les nombroses publicacions sobre casos clínics d'anèmia aplàstica, així com d'estudis epidemiològics, és que sovint no es tenen en compte els mecanismes fisiopatològics bàsics de la malaltia. Així per exemple, la "primera" notificació d'un cas d'anèmia aplàstica induïda per cloramfenicol no es consideraria acceptable amb els criteris actuals. En el comentari sobre el cas, els autors deien: "... el pacient havia rebut una sulfamida durant 10 dies, quatre mesos abans del començament de la seva malaltia terminal, i un mes més tard va tornar a rebre'n dosis baixes durant 4 dies ... Seria molt rar que una discràsia hemàtica es desenvolupés 3 mesos després de l'última administració d'una sulfamida, i no creiem que aquesta jugués algun paper en aquest cas..." (Rich i

col.ls., 1952). Anàlogament, una de les descripcions de casos d'anèmia aplàstica induïda per gotes oftàlmiques de cloramfenicol que es cita amb més freqüència es va observar en un pacient que havia emprat un preparat que contenia cloramfenicol, però també sulfacetamida (Carpenter, 1975). Les notificacions de casos aïllats d'una sospita d'una reacció adversa poden ser molt útils com a senyals. L'anàlisi de sèries de casos també pot donar informació bàsica sobre el curs clínic de determinades malalties iatrogèniques (Best, 1967; Polak i col.ls., 1972). No obstant, els professionals i les autoritats sanitàries han de tenir en compte que el nombre de casos que s'han publicat o que s'inclouen en una sèrie no són indicadors de la magnitud del risc, i que aquest només es pot quantificar en estudis epidemiològics analítics (Levy, 1983). No obstant, quan es vol conèixer la relació entre una malaltia que és molt rara i l'ús previ d'un medicament que té una prevalença d'ús molt baixa, fins i tot un estudi de casos i controls pot ser ineficient, i en aquest cas l'anàlisi acurada de sèries de casos obtingudes per notificació espontània o per altres mètodes pot donar informació sobre les relacions de causalitat entre exposició farmacològica i malaltia (Schlesselman, 1974). En aquest sentit, cal esmentar que en el Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS els "senyals" de risc d'agranulocitosi per medicaments que s'han acumulat a la base de dades, ja havien estat notificats pels països participants fins i tot abans que se'n publicués la primera referència a alguna publicació científica (Wiholm i col.ls., 19xx).

1.4.3. AGRANULOCITOSI I ÚS PREVI DE MEDICAMENTS

Bé que a les bases de dades de bibliografia es poden trobar milers de notes clíniques que descriuen casos aïllats d'agranulocitosi o d'anèmia aplàstica atribuïdes a algun fàrmac, les publicacions sobre quantificació del risc d'agranulocitosi associat a l'ús de medicaments no són molt nombroses.

L'any 1952 es va suggerir per primera vegada una quantificació del risc d'agranulocitosi relacionat amb l'ús previ d'algun medicament. Discombe (1952) va combinar les dades de tres publicacions (Holten, 1934; Rawls, 1936; Gsell i Müller, 1950), més els d'una comunicació personal de Cermák. Holten (1934) havia observat 5 casos d'agranulocitosi en pacients que havien pres amidopirina, i va comprovar que durant el període d'observació havia tractat 352 pacients amb amidopirina. Anàlogament, Rawls (1936) va observar 4 casos entre 400 pacients tractats. Gsell i Müller (1950) havien publicat les dades referents a una sèrie en la qual, d'entre 220 pacients tractats amb Irgayrine® —una combinació d'amidopirina i fenilbutazona—, no havien observat cap cas d'agranulocitosi (Gsell i Müller, 1950); no obstant, Discombe va interpretar que dos pacients d'aquesta sèrie que havien presentat leucopènia tenien en realitat una agranulocitosi. En una altra sèrie, que va ser motiu d'una comunicació personal, Cermák no havia observat cap cas d'agranulocitosi entre 300 pacients tractats amb amidopirina.

Amb aquestes dades, Discombe va calcular un risc d'agranulocitosi per amidopirina del 0,86% $[(5+4+2+0) \times 100 / (352+400+220+300)]$.

Uns anys més tard, Huguley va examinar les dades de tres sèries, de 103 pacients (Simon i Metz, 1936), 18 pacients (Spear, 1967) i 6 pacients (Cardon i col.ls., 1958), que havien estat tractats amb amidopirina, cap dels quals va presentar agranulocitosi. Va sumar aquestes xifres a les considerades per Discombe i en va "corregir" el càlcul a un risc de 0,78%; a més a més, tot i que totes les sèries considerades feien referència a amidopirina, va atribuir el risc d'agranulocitosi a la dipirona (Huguley, 1964). Sense cap dubte, aquestes dades no tenen validesa, sobretot perquè no és correcte quantificar la freqüència d'un esdeveniment rar a partir d'un denominador que s'identifica *després* de la identificació del numerador. La retirada de les pirazolones del mercat farmacèutic nord-americà es va basar en aquestes dues publicacions.

Les pirazolones han estat citades com els principals fàrmacs causants d'agranulocitosi en moltes altres sèries obtingudes en diferents països i amb mètodes diversos, però sempre poc convincents pel que fa al seu rigor (Sollero, 1976; Islam i col.ls., 1981; Lederlin i col.ls., 1982). En la majoria dels casos els autors no s'han preocupat d'assegurar que la seqüència temporal entre la presa del fàrmac sospitós i l'aparició de l'agranulocitosi fos correcta, i potser per aquest mo-

tiu en aquest tipus d'estudis els fàrmacs més freqüentment implicats són analgèsics i antibiòtics, fàrmacs que es podrien haver pres per tractar els primers símptomes (infecciosos) d'agranulocitosi. A més a més, aquest tipus de risc només es pot quantificar en un estudi amb un grup de control, amb una definició rigorosa de l'exposició prèvia a medicaments i altres factors de risc i amb una definició diagnòstica rigorosa de la malaltia estudiada (Levy, 1980; Levy, 1982; Laporte i col.ls., 1986). El risc d'agranulocitosi atribuït a la dipirona per Huguley pot estar allunyat en diversos ordres de magnitud logarítmica del real; si es relaciona aquest risc amb les xifres de vendes de dipirona a diversos països, es pot comprovar aquesta afirmació. Així per exemple, si se suposa que l'exposició a la dipirona té una durada mitjana de 2 dies, segons la xifra de risc proposada per Huguley, a Espanya hi hauria 18.834 casos d'agranulocitosi per 10^6 habitants i any, és a dir molts més que infarts de miocardi i probablement que gripes (Laporte i col.ls., 1987).

L'any 1970 es va publicar un treball que descrivia 82 casos d'agranulocitosi identificats mitjançant el sistema de notificació espontània de reaccions adverses a medicaments a Suècia, entre 1966 i 1969 (Westerholm i Reizenstein, 1970). S'hi incloïen només els casos amb un recompte inferior a 180 granulòcits/ mm^3 en sang perifèrica. La letalitat va ser d'un 33%, la relació dones/homes de 3,9 i la incidència calculada, de 7,3 casos per 10^6 habitants i per any. Els fàrmacs im-

plicats amb més freqüència van ser dipirona (26 casos), sulfamides (15), antitiroïdals (14) i fenotiazines (5). Al cap de poc temps aquesta sèrie es va ampliar al període 1966-1970, amb un total de 94 casos; la letalitat enregistrada va ser lleugerament inferior (30%), amb una relació dones/homes de 2,8, una incidència de $7,5/10^6$ habitants i any i una llista de principals fàrmacs incriminats molt semblant a l'anterior: dipirona (27 casos), antitiroïdals (16), sulfamides (16), butilpirazolidines (8) i fenotiazines (7) (Böttiger i Westerholm, 1973). Aquests mateixos autors van calcular el risc d'agranulocitosi associat a l'ús de dipirona a partir del nombre de notificacions d'agranulocitosi atribuïda a dipirona que havia rebut el Comitè Suec de Farmacovigilància durant el període 1964-1968; van multiplicar el nombre de notificacions per 3, perquè van considerar que no més un terç dels casos d'agranulocitosi eren realment notificats; les vendes de dipirona es van calcular mitjançant l'extrapolació a tot el país de les dades de vendes a una àrea de Suècia en els anys 1968 i 1969; a més a més, durant aquest període s'havien publicat diversos informes i comunicats que advertien del risc d'agranulocitosi associat a l'ús de pirazolones, i per tant és probable que l'agranulocitosi per dipirona fos notificada de manera preferent; per a moltes notificacions no es va poder excloure que la dipirona hagués estat presa per tractar símptomes d'una agranulocitosi que ja s'estava desenvolupant. En tot cas, aquests autors van calcular un risc d'agranulocitosi associat a l'ús previ de dipirona d' $1/3.000$. Simultàniament, van

calcular riscos d'1/33.000 per a les butilpirazolidines, 1/6.000 per al cloramfenicol, 1/15.000 per a diürètics d'administració oral i 1/6.000 per a la metildopa (Böttiger i Westerholm, 1973).

Aproximadament al mateix temps, es va publicar una altra sèrie, que incloïa 63 casos d'agranulocitosi, identificats a algunes regions de Finlàndia mitjançant la revisió retrospectiva d'històries clíniques hospitalàries en el període 1950-1968. Els criteris diagnòstics eren menys estrictes que en les sèries sueques: n'hi havia prou amb un recompte de granulòcits inferior a $1.000/\text{mm}^3$, però calia disposar d'un aspirat de moll d'os i de frotis de sang perifèrica per tal de descartar qualsevol altra malaltia hematològica. La letalitat enregistrada va ser d'un 22% i la relació dones/homes de 6,9. No es donaven xifres d'incidència. Els fàrmacs incriminats amb més freqüència van ser pirazolones (27 casos, dels quals 14 es van atribuir a amidopirina, 5 a fenazona i 8 a dipirona), sulfamides (13), cloramfenicol (9) i butazones (8). A partir d'aquestes dades, relacionades amb les dades sobre vendes d'amidopirina, aquests autors van calcular un risc d'agranulocitosi associat a l'ús previ d'amidopirina d'1/40.000 exposicions (Palva i Mustala, 1970).

L'any 1977 es van publicar els resultats de 10 anys d'experiència amb la notificació voluntària de reaccions adverses a Suècia. La sèrie incloïa 199 casos d'agranulocitosi, amb els criteris esmentats anterior

ment: menys de 180 granulòcits/ mm^3 en sang perifèrica. La letalitat era d'un 32%, amb una relació dones/homes de 2,3 i una incidència calculada de $7,6$ casos/ 10^6 habitants i any. Atès que la dipirona havia estat retirada del mercat farmacèutic suec uns anys abans, la primera plaça en la llista de fàrmacs incriminats va passar a ser ocupada per les sulfamides (46 casos), seguides de la dipirona (38) i els antitiroïdals (29) (Böttiger i col.ls., 1979).

Els sistemes de notificació espontània de reaccions adverses poden tenir diversos biaixos, entre els quals el més important és el d'infranotificació. Per això, uns anys més tard es va realitzar un estudi basat en la revisió de les llistes informatitzades de diagnòstics d'alta hospitalària dels hospitals de l'àrea d'Estocolm, durant el període 1973-1978. La sèrie va incloure 84 casos d'agranulocitosi, definida com a un recompte de neutròfils en sang perifèrica inferior a $1.000/\text{mm}^3$. La incidència calculada va ser de $9,3/10^6$ habitants i any (lleugerament més alta que en sèries anteriors obtingudes a Suècia); la letalitat enregistrada va ser més baixa que en sèries anteriors -d'un 11%- i la relació dones/homes va ser de 2,5. És possible que els criteris d'inclusió més amplis que es van aplicar en aquest estudi determinessin la xifra de mortalitat més baixa i una incidència lleugerament més alta que en sèries anteriors. També es van calcular riscos d'agranulocitosi en relació a l'ús previ de medicaments, prenent com a denominadors de consum les dades de vendes de certs medi-

caments en l'àrea servida pels hospitals que van aportar els 84 casos. Els riscos calculats van ser $6,7/10^6$ comprimits venuts per a la tenalidina, $4,4/10^6$ comprimits per al propiltiouracil, $4,2/10^6$ per a la penicil.lamina, $1,5/10^6$ per al carbimazol, $0,9/10^6$ per al tiamazol i $0,9/10^6$ per al cotrimoxazol (Arneborn i Palmblad, 1982).

A finals dels anys setanta es van publicar també dades sobre el risc d'agranulocitosi associat a l'ús previ de dipirona en medi hospitalari a Grècia. Mitjançant la revisió retrospectiva d'històries clíniques de malalts hospitalitzats durant l'any 1975, es van identificar 15 casos d'agranulocitosi en pacients que havien pres dipirona; aquesta xifra es va relacionar amb el denominador de consum del mateix fàrmac en el mateix hospital durant el període d'observació, i se'n va derivar un risc d'agranulocitosi d'entre $1/133.000$ i $1/466.000$ pacients exposats, segons la dosi i la durada d'exposició que es considerés (Varonos i col.ls., 1979).

De l'anàlisi d'aquests treballs publicats abans que l'any 1980 s'iniciés l'Estudi Internacional sobre l'Agranulocitosi i l'Anèmia Aplàstica (EIAAA), se'n desprèn que la mortalitat per agranulocitosi ha anat disminuïnt amb el temps i que la malaltia sembla més freqüent en dones. Tot i que les dades de cada treball han estat obtingudes amb mètodes diferents, les xifres d'incidència són molt concordants, de l'ordre d'1 a 10 per 10^6 habitants i any, bé que les xifres de risc associat a determinats fàrmacs -per exemple dipirona- presentaven di-

ferències de diversos ordres de magnitud logarítmica (Laporte, 1987; Laporte i col.ls., 1987; Shapiro, 1984).

En un estudi de connexió d'històries clíniques i altres registres realitzat a l'àrea de Seattle entre 1972 i 1981, i només sobre la base de 7 casos d'agranulocitosi, es va suggerir un risc de la malaltia d'1/292 exposats per a la sulfasalazina; no es va identificar cap altre fàrmac associat amb un risc significatiu de la malaltia, bé que, naturalment, el baix nombre de casos identificats ho impedia (Danielson i col.ls., 1984).

En un seguiment sistemàtic de pacients psiquiàtrics tractats amb fenotiazines, durant el qual es van fer 37.400 recomptes leucocitaris en 6.200 pacients en el període 1960-1968, es van identificar només 5 casos d'agranulocitosi i es va calcular un risc per a les fenotiazines d'1/1.240 pacients (Pisciotta, 1969).

Si el risc d'agranulocitosi associat a l'ús d'un determinat medicament és molt alt, ja es pot identificar i fins i tot quantificar en assaigs clínics controlats. Aquest és el cas amb el levamisol i amb l'aprimidina. En un assaig clínic multicèntric europeu sobre levamisol en el tractament de l'artritis reumatoide, es van identificar 5 casos d'agranulocitosi i 8 de leucopènia en el grup de pacients tractats amb aquest fàrmac, de manera que es van calcular riscos d'agranulocito

si de 2/100 pacients tractats i de leucopènia de 3,2/100 (Multicentre Study Group, 1978). Anàlogament, s'ha calculat un risc d'agranulocitosi induïda per aprindina –entitat ben coneguda a partir d'observacions clíniques aïllades (Bodenheimer i Samarel, 1979)– amb les dades d'incidència enregistrada en assaigs clínics controlats: d'entre 1.150 pacients inclosos a diferents assaigs clínics, es van identificar 7 casos d'agranulocitosi i 33 de leucopènia, que corresponen, respectivament, a riscos de 6,1/1.000 i 29/1.000 pacients tractats (Opie, 1980).

En una petita anàlisi de casos i controls de tots els casos d'agranulocitosi induïda per antitiroïdals a dos hospitals de Boston en el període 1970-1981, es van identificar 14 pacients amb agranulocitosi suposadament induïda per metimazol i es va calcular un increment del risc d'agranulocitosi en 8,6 vegades si es prenen dosis de metimazol de més de 40 mg al dia (Cooper i col.ls., 1983). El disseny d'aquest treball no va permetre calcular un risc d'agranulocitosi en relació a "no ús" de l'antitiroïdal, sinó solament un risc associat a les dosis altes.

En certes situacions es poden estudiar els riscos de certs efectes indesitjables en poblacions tancades i ben controlades. Així per exemple, es va descriure un risc d'agranulocitosi per dapsona d'1/12.500 a 1/6.250 persones exposades entre els soldats nord-americans despla-

çats a Vietnam en el període de gener a octubre de 1969 (Ognibene, 1970). A partir d'una sèrie de 7 casos d'agranulocitosi entre pacients tractats amb dapsona, identificats en hospitals especialitzats i comprovats en col.laboració amb el Comitè Suec de Farmacovigilància, es va establir un risc d'agranulocitosi per dapsona d'1/2.000 persones tractades (Friman i col.ls., 1983).

També és conegut el risc d'agranulocitosi associat a l'ús d'amodiaquina, per a la profilaxi del paludisme. En dos centres d'atenció a viatgers de la ciutat d'Oxford es va calcular un risc d'agranulocitosi d'entre 1/3.000 i 1/100 exposats (Hatton i col.ls., 1986), o fins i tot més alt (Carr, 1986), xifres no allunyades de les calculades pel laboratori fabricant de l'amodiaquina sobre la base de les notificacions rebudes, que eren d'1/2.000 exposats.

Per tal d'excloure un risc inacceptablement elevat d'agranulocitosi associat a l'ús previ de dipirona, es van comparar les dades de consum d'aquest fàrmac amb la incidència d'agranulocitosi detectada en l'Estudi internacional sobre l'Agranulocitosi i l'Anèmia Aplàstica a 4 regions, i es va concloure que, suposant la pitjor de les possibilitats -és a dir, que tots els casos fossin deguts a dipirona-, el risc se situaria entre 3 i 19 casos per 10^6 exposicions (Laporte i Carné, 1987). Amb el mateix mètode, però incloent en l'anàlisi només els casos amb exposició prèvia al fàrmac, s'ha descrit un risc inacceptabl

ment elevat d'agranulocitosi associat a la cinepazida (Laporte i col.ls., 1990).

L'Estudi Internacional sobre l'Agranulocitosi i l'Anèmia Aplàstica (EIAAA) ha estat el més ampli i acuradament realitzat de tots els fets fins ara. Es van aplicar criteris diagnòstics molt estrictes (vegeu l'apartat de Material i Mètodes) i es van organitzar xarxes col·laboratives de tots els Serveis d'Hematologia de les àrees d'estudi per tal d'identificar tots els casos que es diagnosticaven. L'estudi es va realitzar entre juliol de 1980 i desembre de 1986 a 8 regions diferents: Ulm, a la República Federal d'Alemanya (juliol de 1980 a juny de 1984; 5,2 milions d'habitants); Berlí (juliol de 1980 a agost de 1986; 1,8 milions d'habitants); Barcelona (juliol de 1980 a desembre de 1986; 4,1 milions d'habitants); Israel (juliol de 1980 a desembre de 1986; 3,9 milions d'habitants); Budapest (desembre de 1981 a desembre de 1986; 2 milions d'habitants); Estocolm/Uppsala (gener de 1983 a desembre de 1986; 1,8 milions d'habitants, que es van ampliar a 3,4 milions el gener de 1986); Milà (octubre de 1980 a juny de 1984; 2,3 milions d'habitants) i Sofia (agost de 1982 a juny de 1986; 1,1 milions d'habitants). La població total estudiada va ser de 22,2 milions d'habitants, amb un seguiment de 115,9 milions d'anys-persona. S'hi van identificar 537 casos d'agranulocitosi, amb una incidència de 4,7 casos per 10^6 habitants i any. La incidència inferior a la d'altres sèries publicades anteriorment es deu segurament a què s'ex-

cloïen els pacients sotmesos a quimioteràpia antineoplàstica i a radioteràpia, així com els que presentaven altres malalties que poden cursar amb neutropènia. La incidència de la malaltia va resultar ser més alta a mesura que augmentava el grup d'edat considerat ($1,1/10^6$ /any entre els de 2 a 24 anys; $2,7/10^6$ /any entre els de 25 a 59 anys i $9,5/10^6$ /any entre els de ≥ 60 anys). També va ser més alta entre les dones ($4,4/10^6$ /any) que entre els homes ($2,2/10^6$ /any). La incidència de l'agranulocitosi adquirida fora dels hospitals va presentar una certa variabilitat interregional, des d' $1,5/10^6$ habitants i any a Milà fins a $5,5/10^6$ habitants i any a Budapest. La incidència global a Barcelona va ser de $4,7/10^6$ habitants i any, essent-hi la de l'agranulocitosi adquirida a la comunitat de $3,2/10^6$ habitants i any (Kaufman i col.ls., 1991).

L'EIAAA ha identificat un risc d'agranulocitosi associat a diversos fàrmacs: metamizol (dipirona) (OR = 17 [IC95% 9,5-30]), aminopirina (OR = 2,0 [1,1-3,8]), altres pirazolones (3,2 [1,6-6,5]), salicilats (2,6 [1,8-3,6]), paracetamol (1,6 [1,1-2,5]), fenacetina (2,1 [1,2-3,8]), butilpirazolidines (4,4 [1,9-10]) i indometacina (4,6 [2,1-10]). No es va identificar un risc associat a altres AINE, bé que no és descartable que això es degués a manca de poder estadístic (The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, 1986; Kaufman i col.ls., 1991). També es varen identificar i/o quantificar riscos d'agranulocitosi associats a l'ús d'altres fàrmacs: trimeto-

prim-sulfametoxazol (8,0 [4,1-16]), altres sulfamides (6,0 [1,7-21], antibiòtics β -lactàmics (5,4 [3,2-9,2]), tetraciclines (2,8 [1,3-5,7]), macròlids (54 [17-171]), antitiroïdals (50 [28-88]), propranolol (4,3 [2,5-7,5]), nifedipina (2,7 [1,4-5,5]), dinitrat d'isosorbida (3,0 [1,5-5,9]), dipiridamol (2,7 [1,1-6,6]), cinepazida (∞), procainamida (50 [15-165]), aprindina (49 [14-174]), digoxina (1,9 [1,1-3,4]), acetildigoxina (5,3 [2,3-12]), furosemida (2,0 [1,2-3,5]), tenalidina (16 [4,6-54]), corticoides (5,4 [2,8-11]), allopurinol (7,5 [2,8-20]), fenitoïna (5,0 [1,8-14]), carbamazepina (8,8 [2,7-29]) i sulfasalazina (∞) (Kelly i col.ls., 1991; Kaufman i col.ls., 1991).

Cap estudi fins ara ha pogut identificar tants fàrmacs associats a un risc d'agranulocitosi. Alguns dels valors indicats més amunt poden ser el resultat d'algun biaix, factor de confusió o simplement de la casualitat; ara per ara, és difícil imaginar que es pugui reproduir un estudi tan ampli com l'EIAAA, que pugui confirmar o refutar els riscos identificats i el seu valor.

1.4.4. ANÈMIA APLÀSTICA I ÚS PREVI DE MEDICAMENTS

Les comunicacions de casos d'anèmia aplàstica suposadament degudes a l'exposició a medicaments també són molt nombroses. En aquest apartat

només es farà referència als treballs d'avaluació del risc de la malaltia en relació a l'ús previ de medicaments, i no es revisaran altres factors de risc (vegeu Camitta i col.ls., 1982).

Algunes poblacions són especialment idònies per estudiar-hi el risc de determinades malalties en relació amb l'exposició prèvia a medicaments. Durant la Segona Guerra Mundial es van enregistrar 27 morts per anèmia aplàstica en les instal·lacions militars nord-americanes en les quals no s'emprava quinacrina per a la profilaxi del paludisme; aquesta xifra corresponia a una incidència d'1 cas per 500.000 anys-soldat. No obstant, al Pacífic Sud, on la quinacrina es donava a tots els soldats, la incidència va ser d'1 cas per cada 50.000 anys-soldat. A més a més, la incidència entre els soldats no exposats (1 per 500.000) va ser pràcticament idèntica a l'enregistrada en la totalitat de la població civil de Califòrnia, bé que era una mica més elevada que la de la població de Califòrnia del mateix grup d'edat. També es va identificar un risc relatiu d'unes 4 vegades associat a l'ús de cloramfenicol. Així es va quantificar per primera vegada un risc d'anèmia aplàstica associat a l'ús previ d'un medicament (Custer, 1946).

Una anàlisi dels certificats de defunció de Califòrnia durant el període gener de 1963 a juny de 1964 va permetre identificar 60 morts per anèmia aplàstica. L'examen de les històries clíniques en relació

a les xifres de vendes de determinats fàrmacs va permetre calcular un risc de'anèmia aplàstica mortal associada a l'ús de cloramfenicol d'1 per 40.800 a 1/24.500 persones exposades i un risc associat a l'oxifenbutazona d'1/124.000 persones exposades (Wallerstein i col.ls., 1969).

Uns anys més tard, es va publicar una altra estimació del risc de "depressió mortal del moll d'os" al Regne Unit, basada en el sistema de notificació voluntària de reaccions adverses a medicaments, validat amb l'anàlisi dels certificats de defunció en el període octubre de 1974 a setembre de 1975. Es van identificar 88 morts per aquesta causa, gairebé totes atribuïdes a anèmia aplàstica, i es va calcular un risc de discràsia hemàtica mortal de $3,8/10^5$ exposats per a l'oxifenbutazona i de $2,2/10^5$ per a la fenilbutazona (Inman, 1977).

També als anys setanta, es van publicar dades procedents del sistema de notificació espontània de reaccions adverses a Suècia, basades en la notificació d'un total de 51 casos, que suggerien una incidència d'anèmia aplàstica de $0,6-0,7/10^6$ habitants i any, una letalitat del 66% en el període 1966-1970 i del 51% en el període 1966-1975 i una relació dones/homes d'1,3 (Böttiger i Westerholm, 1973; Böttiger i col.ls., 1979). Els fàrmacs implicats amb més freqüència van ser les sulfamides (en 11 casos de 51), oxifenbutazona (10) i cloramfenicol (5) (Böttiger i col.ls., 1979).

Un altre estudi epidemiològic, realitzat a la regió de la ciutat de Seattle en el període 1972-1981, va identificar la reducció de tots els elements cel·lulars sanguinis (en molts casos confirmada per exàmens de moll d'os en els quals es demostrava panhipoplàsia). Només es van identificar 3 casos d'aplàsia medul·lar i la incidència calculada va ser d'1,3 casos/10⁶ habitants i any. Els fàrmacs implicats van ser cloramfenicol en un cas, sulfisoxazol en un altre i triamterè + hidroclorotiazida + clorpropamida + metildopa en l'altre (Danielson i col·ls., 1984).

Actualment es considera que els principals fàrmacs implicats en la producció d'anèmia aplàstica d'origen iatrogènic en el període 1950-1980 han estat el cloramfenicol i la fenilbutazona i oxifenbutazona (Chaplin, 1986; 1986a). No obstant, aquests fàrmacs són actualment d'ús extraordinàriament rar, i per això cal disposar de sistemes específics de vigilància que permetin identificar el risc associat a l'ús d'altres medicaments. D'aquí el valor de l'Estudi Internacional sobre l'Agranulocitosi i l'Anèmia Aplàstica (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, 1983).

A l'EIAAA també es van aplicar criteris diagnòstics molt estrictes per a la inclusió de casos amb anèmia aplàstica. Durant tot el període de seguiment a les àrees d'estudi (vegeu l'apartat 1.4.3) es van identificar 208 casos, validats per un Comitè Hematològic que desco-

neixia les exposicions a medicaments. La incidència global de la malaltia va ser de $2,0/10^6$ habitants i any, amb variabilitat interregional, des de $0,6$ casos/ 10^6 habitants i any a Budapest fins a $3,0/10^6$ habitants i any a Milà. Estranyament, la incidència d'anèmia aplàstica a cadascuna de les regions participants a l'EIAAA va guardar una relació inversa amb la incidència d'agranulocitosi, de manera que aquesta era més freqüent a les àrees amb més baixa incidència d'anèmia aplàstica (Budapest va donar el valor extrem) i viceversa (Milà era a l'altre extrem). Les incidències d'anèmia aplàstica a cadascun dels centres participants es correlacionen negativament amb les incidències d'agranulocitosi ($r = 0,86$; $p < 0,01$). No es van enregistrar diferències d'incidència relacionades amb l'edat: les xifres corresponents als grups de menys de 25 anys, 25-59 anys i ≥ 60 anys van ser, respectivament, d' $1,5$, $1,5$ i $4,5/10^6$ habitants i any. La incidència entre les dones ($2,3/10^6$ i any) va ser més alta que entre els homes ($1,7$) (Kaufman i col.ls., 1991).

L'EIAAA també ha identificat riscos d'anèmia aplàstica associats a diversos fàrmacs: entre els analgèsics i antiinflamatoris cal esmentar només un risc marginal associat a paracetamol (OR = $1,6$ [IC95% $1,1-2,4$]) i riscos més alts associats a butilpirazolidines ($3,7$ [$1,9-7,2$]), indometacina ($7,1$ [$3,4-15$]), diclofenac ($4,6$ [$2,0-11$]) i piroxicam ($9,8$ [$3,3-29$]). Altres riscos d'anèmia aplàstica associada a altres fàrmacs no analgèsics ni antiinflamatoris són: sulfamides ($2,8$

[1,1-7,3], antitiroïdals (16 [4,8-54]), furosemida (3,3 [1,6-7,0]), fenotiazines (3,0 [1,1-8,2]), corticoides (5,0 [2,8-8,9]), allopurinol (7,3 [3,0-17]), sals d'or (29 [9,7-89]) i penicil·lina (∞). No es pot descartar que algun d'aquests fàrmacs hagués estat pres per tractar algun símptoma incipient de l'anèmia aplàstica, ni tampoc algun factor de confusió: el fet que hi hagi tants antiinflamatoris i antireumàtics associats a un risc d'anèmia aplàstica planteja dubtes sobre la possibilitat que l'artritis reumatoide o alguna altra malaltia reumàtica siguin factors de confusió que poguessin explicar aquestes associacions múltiples; cal dir, no obstant, que el model que es va emprar incloïa un terme d'antecedent d'artritis reumatoide.

1.5. NEFROPATIA PER ÚS CONTINUAT D'ANALGÈSICS

Als anys cinquanta dos metges alemanys, Spühler i Zollinger, van observar en estudis autòpsics que molts pacients amb nefritis intersticial crònica presentaven una història de consum de quantitats importants de combinacions d'analgèsics que contenien fenacetina (Spühler i Zollinger, 1953). Arrel d'aquesta observació es va estendre la impressió que la fenacetina és nefrotòxica, sobretot si s'empra de manera crònica. Durant els anys seixanta i setanta, els llibres de farmacologia informaven que "molt rarament" l'ús continuat de fenacetina a

dosis altes podia conduir a un quadre de "nefritis intersticial". L'experiència clínica i epidemiològica, no obstant, va anar proveïnt indicis que els altres analgèsics també presents en les combinacions a dosis fixes –fonamentalment AAS i pirazolones– també podien jugar un paper en la gènesi dels quadres crònics d'afectació intersticial renal (Shelley, 1967; Prescott, 1965; Gilman, 1963; Larsen i Moller, 1959; Sarre i Rogal, 1964).

Alguns dels casos comunicats inicialment presentaven una infecció associada. Això va fer pensar que la lesió era una variant de la pielonefritis. No obstant, la naturalesa estèril de la piúria va fer que alguns autors postulessin que aquell procés era una nova entitat. Actualment s'accepta que la infecció complica sovint la lesió causada pels analgèsics i és freqüent que, en un pacient a punt d'entrar en insuficiència renal terminal, s'hagi de fer un diagnòstic diferencial entre la pielonefritis crònica i la nefritis intersticial (Meadows, 1978; Murray i Goldberg, 1975).

Els primers estudis publicats sobre l'anomenada nefropatia analgèsica consistien en llur majoria en revisions d'històries clíniques, estudis autòpsics retrospectius o prospectius que relacionaven les troballes amb el consum previ d'analgèsics, estudis de malalts amb patologies que porten al consum crònic d'aquests fàrmacs, i finalment l'anàlisi de sèries de malalts en insuficiència renal crònica en els quals

es sospitava un consum de grans quantitats d'analgèsics (Shelley, 1967; Larsen i Moller, 1959; Sarre i Rogal 1964; Abel, 1971). Quan es revisen aquests estudis es troben a faltar dades referents a l'edat dels pacients, el seu diagnòstic, altres tractaments farmacològics previs i sobretot dades comparatives amb un grup adequat de referència. També cal tenir en compte que la fenacetina apareix com a únic o principal analgèsic implicat, sense que de vegades ni s'anomenin o analitzin els altres analgèsics que s'han hagut d'ingerir necessàriament combinats amb ella. A més a més, en la majoria dels estudis no es té en compte que els utilitzadors de grans quantitats d'una determinada marca d'un analgèsic també acostumen a prendre grans quantitats d'altres preparats analgèsics i també altres tipus de fàrmacs.

Malgrat aquestes insuficiències metodològiques, el terme "nefritis per fenacetina" va ser progressivament acceptat. Durant molt de temps aquest terme s'ha emprat per a fer esment d'aquesta nefropatia, però actualment es prefereix el de "nefropatia associada a l'ús d'analgèsics". Com es veurà més endavant, actualment no és adequat parlar de "nefropatia associada a l'ús d'analgèsics", perquè els analgèsics serien un factor de risc per a patir més d'un tipus anatomo-patològic de nefropatia, o si més no per a empitjorar-la i fer-la evolucionar fins a una fase terminal.

L'estudi iniciat l'any 1968 a Suïssa per Dubach i col.laboradors és

el primer i únic estudi longitudinal prospectiu i controlat que ha analitzat l'associació entre el consum d'analgèsics i la lesió renal (Dubach i col.ls, 1971; 1975; 1978; 1980; 1983; 1991; 1991a).

Sis-cents vint-i-una dones d'entre 30 i 49 anys que no consumien analgèsics es van comparar amb 623 dones del mateix grup d'edat considerades consumidores segons que se'ls detectés o no la presència d'un metabòlit de la fenacetina en orina. Al cap de set anys de seguiment els resultats indicaven l'existència d'una associació entre consum important de fenacetina i lesió renal, associació que es va confirmar en anàlisis ulteriors. En el subgrup d'utilitzadores de grans quantitats, hi havia una incidència superior d'afectació renal (augment de la creatinina sèrica, disminució de la densitat de l'orina i bacteriúria) que en el grup de control. Tanmateix, per al conjunt del grup d'utilitzadores ("grans" i "moderades") el risc no era tan alt (Dubach i col.ls., 1975; 1978; 1980; 1983; 1991; 1991a). Aquest estudi ha demostrat la relació entre el consum prolongat de fenacetina i la simptomatologia d'afectació intersticial renal. No obstant, té algunes debilitats:

- 1) No es van examinar inicialment metabòlits d'altres analgèsics (com per exemple l'àcid acetilsalicílic o les pirazolones) i en conseqüència es fa impossible saber el grau en què aquests podien haver contribuït al procés d'afectació renal. Aquesta consideració és especialment rellevant si es té en compte que la fenacetina només es

tava -i està- comercialitzada en forma de combinacions a dosis fixes, gairebé sempre amb altres analgèsics i amb cafeïna.

- 2) La qualificació de les participants com a "usuàries" o "no usuàries", i també la diferenciació entre "grans usuàries" i "usuàries moderades", es basa en el resultat d'una prova d'identificació de la presència de metabòlits en orina. El resultat d'aquesta prova pot dependre més de l'ús de fenacetina en les hores anteriors a la determinació que de l'ús crònic d'aquest fàrmac.
- 3) El fet que l'estudi continuï planteja un problema ètic obvi, tant per als investigadors com per les autoritats sanitàries suïsses, que no retiren del mercat les combinacions que contenen fenacetina.

Els estudis realitzats durant els anys setanta també inclouen grups de control, bé que amb estratègies epidemiològiques diferents. Es pot citar el publicat l'any 1973 a Gal·les, per Waters i col·laboradors (Waters i col·ls., 1973). S'hi va investigar la relació entre el consum d'analgèsics en quantitats importants i l'aparició d'alteracions de la funció renal (elevacions de la urea i de la creatinina, alteració dels mecanismes de concentració, etc.). No s'hi van trobar diferències entre ambdós grups, excepte pel que fa a una freqüència més elevada de símptomes d'infecció urinària en el grup consumidor. En

aquest grup aproximadament un 60% havia pres combinacions que contien fenacetina.

Altres estudis semblants, fets a Austràlia i als Estats Units, tampoc no van poder demostrar diferències (Lawson, 1973; Christie i col.ls., 1976).

L'any 1982 es va publicar el primer estudi, fet a Austràlia, de casos i controls sobre la necrosi papil·lar renal en relació amb el consum previ d'analgèsics. S'hi van incloure 129 casos i 223 controls i es va trobar un risc molt elevat associat al consum previ de fenacetina, però no al d'altres analgèsics, com ara els salicilats (McCredie i col.ls., 1982).

Un segon estudi de casos i controls realitzat a l'estat de Pennsilvania (EEUU) no va poder confirmar les sospites prèvies referents a l'alta incidència de nefropatia analgèsica en aquesta mateixa àrea (Murray i col.ls., 1983). Aquesta conclusió no contradiu la hipòtesi segons la qual el consum regular d'analgèsics pot portar a insuficiència renal terminal i com a conseqüència a diàlisi (Murray i col.ls., 1983). Els resultats són especialment rellevants per a nosaltres, perquè el protocol va ser pràcticament idèntic a l'emprat en la nostra investigació.

Recentment s'han publicat dos nous estudis de casos i controls sobre la nefropatia analgèsica. Un estudi alemany ha descrit riscos associats al consum de fenacetina, paracetamol, àcid acetilsalicílic, dipirona, fenazona i cafeïna (Pommer i col.ls., 1989; Pommer i col.ls., 1989a). Als Estats Units, un altre estudi ha descrit un risc associat al consum prolongat de fenacetina i de paracetamol, però no al d'àcid acetilsalicílic (Sandler i col.ls., 1989).

1.5.1. DEFINICIÓ I EPIDEMIOLOGIA

D'entre les diferents nefropaties induïdes per medicaments, la nefropatia analgèsica és un quadre túbulo-intersticial amb afectació predominantment medul·lar, associada a la ingesta crònica de fàrmacs analgèsics i/o antiinflamatoris no esteroïdals emprats generalment en combinació (Cove-Smith, 1981; Brenner i Thomas, 1983).

Als malalts afectats per aquest tipus de nefropatia se'ls anomenava "abusadors d'analgèsics". Actualment es prefereix el terme nefropatia associada a l'ús i no a l'abús d'analgèsics, atès que aquesta malaltia afecta també a pacients que segueixen una pauta terapèutica normalment recomanada.

La incidència màxima del quadre se situa entre els 40 i els 50 anys. Gairebé en totes les sèries publicades hi predomina el sexe femení (Cove-Smith, 1981; Brenner i Thomas, 1983; Murray i Goldberg, 1978; Schreiner i col.ls., 1981).

La necrosi papil·lar renal és la lesió que es troba a l'autòpsia de manera característica. Alguns estudis han comparat la incidència de necrosi papil·lar renal amb dades de consum d'analgèsics a diferents països, i s'hi ha comprovat que allà on el consum és elevat, la incidència de necrosi papil·lar renal també ho és. Així per exemple, a Austràlia s'ha enregistrat una incidència de necrosi papil·lar renal a l'autòpsia d'un 4 a 9%. A Anglaterra i als Estats Units aquesta incidència oscil·la entre un 0,1 i un 0,6%, segons les regions. Es calcula també que a Austràlia el consum d'analgèsics és 4 vegades superior al dels Estats Units (Kincaid-Smith, 1979; Gault i col.ls., 1968). No obstant, aquests tipus de dades, també anomenades "ecològiques", no permeten establir una relació de causalitat entre l'ús d'analgèsics i la incidència de la necrosi papil·lar.

Una altra prova de l'existència de variacions geogràfiques en la incidència de la malaltia la donen les dades sobre la incidència de la insuficiència renal crònica en fase terminal que condueix a tractament substitutiu. També en aquest aspecte Austràlia és capdavantera, amb una incidència del 30% entre la població dialitzada. No obstant,

tampoc aquest tipus de dades permet establir una relació de causalitat, perquè els criteris diagnòstics i les formes d'ús dels analgèsics poden variar d'un país a l'altre. A més a més, la variabilitat geogràfica pot apreciar-se també dins d'un mateix estat. Així per exemple, a Bèlgica, entre 1973 i 1979 el 44% dels pacients amb insuficiència renal crònica en una àrea presentaven un quadre atribuït a nefropatia analgèsica, mentre que en altres parts del país aquest diagnòstic era d'allò més infreqüent (Lornoy i col.ls., 1979). Més tard, en aquest mateix país, Vanherweghem i col.laboradors proposaren que la variació en la incidència de nefropatia analgèsica podria ser deguda a la presència de fàbriques productores d'analgèsics en la zona, ja que en el seu estudi es van descartar altres causes com ara factors racials, econòmics o locals de qualsevol altra mena (Vanherwerghem i Even-Adin, 1982). No obstant, no és molt convincent l'exclusió de la possibilitat de diferències diagnòstiques d'una regió a l'altra.

En resum, la variabilitat geogràfica de la incidència de la nefropatia per analgèsics pot ser deguda bàsicament a diferències en el consum d'analgèsics o bé a diferències en el reconeixement de l'entitat. En qualsevol pacient amb signes suggerents de la malaltia cal preguntar específicament per la seva ingesta d'analgèsics, la qual no és sempre confirmada, bé perquè el pacient no vol admetre aquest consum, o bé perquè no el considera com a tal, o també perquè el metge no ho

pregunta amb prou habilitat.

A més a més de les diferències en el consum d'analgèsics i de les diferències en el reconeixement de l'entitat, hi ha altres factors locals, com ara els diferents hàbits alimentaris, el diferent patró de consum d'altres fàrmacs i factors genètics i ambientals (per exemple la calor) que podrien ser rellevants per determinar diferències d'incidència de la nefropatia analgèsica segons els països (Prescott, 1976). Es creu que en certes circumstàncies el factor climàtic també pot jugar un paper important (Nanra i col.ls., 1970).

1.5.2. CLÍNICA

La clínica de la nefropatia per analgèsics és relativament inespecífica i es manifesta de diferent manera segons la fase en què es trobi la malaltia i la presència de simptomatologia extra-renal que en alguns casos acompanya el quadre.

La majoria dels pacients presenten poliúria diürna i nictúria en una fase precoç, símptomes que reflexen la disminució del poder de concentració de l'orina com a resultat de la lesió medul·lar (Gault i Wilson, 1978). Un 75% dels pacients presenten símptomes d'insuficièn-

cia renal crònica ja des del primer examen mèdic (Prescott, 1982).

L'hematúria, present en un 30%, pot ser produïda per mecanismes diversos, com ara la mateixa necrosi papil·lar, l'existència de càlculs re-nals causats molt probablement per la calcificació de la papil·la des-presa, una hipertensió malignitzada o un carcinoma de cèl·lules epite-lials que de vegades complica aquesta nefropatia. La proteinúria és freqüent però moderada. Es tracta sobretot d'una dada pronòstica. El seu increment progressiu indica empitjorament de la funció renal i so-vint presenta una relació inversa amb la depuració de la creatinina (Nanra i col·ls., 1978; Lindvall, 1978). La piúria estèril, és a dir leucocitúria sense demostració de microorganismes, està present en les 3/4 parts dels pacients. Es troben signes d'hidronefrosi o pio-nefrosi si hi ha hagut obstrucció de les vies urinàries, ja sigui per la papil·la despresa, ja pels càlculs secundaris a aquesta, o bé per l'obstrucció causada per un carcinoma que pot complicar el quadre.

També es pot constatar hipertensió important en un percentatge que varia des del 15% al 70% dels pacients. En un 25% dels pacients s'ob-serva acidosi metabòlica, indicadora d'alteració de la funció tubular i d'incapacitat per al manteniment de l'equilibri àcido-bàsic (Gault i Wilson, 1978; Nanra i col·ls., 1978).

Les dades radiològiques obtingudes per pielografia intravenosa o per

pielografia retrògrada són diagnòstiques de necrosi papil·lar si permeten veure de manera bilateral les deformacions dels calzes i de les cavitats medul·lars que es formen pel desprendiment total o parcial de la papil·la. Tanmateix, si aquesta està necrosada però no s'ha després ("necrosi in situ"), només es pot sospitar la lesió si aquesta zona presenta calcificacions (Lindvall, 1978; Hartman i col·ls., 1984).

Pel que fa a la mida renal, en fases inicials no s'observen canvis, si bé amb el progrés de la malaltia els ronyons s'atrofien i empetteixen, i el seu aspecte és indistingible del que presenten en altres quadres que han evolucionat fins a una fase terminal.

A més d'afectar el ronyó, l'abús d'analgèsics pot alterar també altres sistemes de l'organisme com ara la sang, l'aparell digestiu i el sistema nerviós central (Brenner i Thomas, 1983; Schreiner i McAnally, 1981; Gault i Wilson, 1978).

Els pacients poden presentar freqüentment anèmia de causes multifactorials, relacionada amb la mateixa insuficiència renal, associada a cert grau d'hemòlisi, a depressió del moll d'os i a pèrdues hemàtiques, molt sovint degudes a les lesions gastro-intestinals i a les microhemorràgies gastro-intestinals produïdes pels salicilats (Linton, 1972; MacGibbon i col·ls., 1960; Beutler, 1969). Els trastorns diges-

tius com l'úlcer a pèptica o l'hemorràgia gastro-intestinal apareixen en la meitat dels pacients, sobretot en els que han pres combinacions amb àcid acetilsalicílic (Linton, 1972; Beutler, 1969; Dawborn i col.ls., 1966; Fellner i Tuttle, 1969; Duggan, 1974; 1980). No és rar identificar antecedents de símptomes de depressió o una història de cefalees cròniques i/o de processos de dolor articular inespecífic (Murray i col.ls., 1971; 1971a).

La principal lesió anatomo-patològica de la nefropatia per analgèsics és la necrosi papil·lar. Tanmateix, aquesta lesió pot tenir altres causes, com ara diabetis mel·litus, anèmia falciforme, uropatia obstructiva, tuberculosi renal, pielonefritis crònica secundària a re-flux vésico-ureteral i lesions renals agudes de causa vascular. Fins i tot ha estat descrita en la gota. La necrosi papil·lar també s'ha descrit en el rebuig del ronyó transplantat (Meadows, 1978).

L'escorça propera a la papil·la no despres a presenta alteracions atrofiques. Els túbuls degeneren i s'observa fibrosi intersticial amb un nombre variat de cèl·lules inflamatòries. Els canvis glomerulars són variables i depenen del grau de gravetat de l'obstrucció i del temps que aquesta ha estat actuant. També poden no afectar-se o presentar un patró semblant al que hi ha en la isquèmia (Meadows, 1978; Gloor, 1978).

En fases prèvies a la necrosi total ja es poden veure signes d'afectació de la papil·la, com ara necrosi de les cèl·lules intersticials, aprimament de la membrana basal dels túbuls, presència de cèl·lules inflamatòries i afectació progressiva de tots els elements cel·lulars de la medul·la renal en direcció a la unió còrtico-medul·lar.

1.5.3. MECANISME ETIOPATOGÈNIC i DADES EXPERIMENTALS

De tots els mecanismes proposats, el que actualment es considera més plausible és el de la hipòxia i vasoconstricció produïdes per la inhibició de les prostaglandines a la medul·la renal. La tensió d'oxigen passa de 100 mm Hg a l'escorça a 20 mm Hg a la papil·la. Així, aquesta seria més sensible a la isquèmia. A més a més, els analgèsics i antiinflamatoris inhibeixen la PGE_2 , que a la medul·la tindria un efecte vasodilatador. Tot plegat contribuiria a desencadenar l'esmentada isquèmia. Aquesta lesionaria els *vasa recta* de manera selectiva, ja que aquests es situen en la zona de màxima concentració dels probables metabòlits nefrotòxics, i això portaria a l'obstrucció dels túbuls col·lectors i a la interrupció de les nanses de Henle, provocant la lesió de la nefrona corresponent situada a l'escorça (Nanra i col·ls., 1973; Molland, 1978; Shelley, 1978; Gloor, 1986).

S'han realitzat nombrosos estudis de toxicitat per fenacetina, aguda i a llarg termini, en algunes espècies d'animals d'experimentació (Molland, 1978; Shelley, 1978; Gloor, 1986). Després de tractar rates amb 137 mg/kg de fenacetina al dia durant 36 a 54 setmanes, es va observar que un 80% dels animals presentaven necrosi papil·lar (Shelley, 1978). Amb soques de rates Gunn, que tenen una capacitat de deficient de glucorono-conjugació determinada genèticament, es va trobar una incidència de necrosi papil·lar del 33% després de l'administració d'una dosi única de 1150 mg/kg (Axelsen, 1976). Anteriorment, dosis que oscil·laven entre 300 i 500 mg/kg en períodes d'entre 6 i 9 mesos no havien produït necrosi papil·lar renal o lesions similars que recordessin les de la nefropatia analgèsica (Brown i Hardy, 1968; Eder, 1964; Schnitzer i Smith, 1965; Saker i Kincaid-Smith, 1969). Fins i tot amb dosis de 300 mg/kg al dia (dosis molt properes a la DL50) durant 4 setmanes, en rates Sprague-Dawley només es va enregistrar necrosi papil·lar en un 8% dels animals (Fordham i col·ls., 1965). Tanmateix, quan la fenacetina es va emprar conjuntament amb àcid acetilsalicílic, la proporció d'animals afectats amb lesions del tipus de la necrosi papil·lar va ser molt superior a les que s'havien descrit amb la fenacetina sola (Abrahams i Levin, 1967; Nanra i Kincaid-Smith, 1970). Totes aquestes dades suggereixen que la fenacetina sola no és l'únic fàrmac que cal tenir en compte en la gènesi de la necrosi papil·lar (Prescott, 1982).

El fet que el paracetamol sigui un metabòlit de la fenacetina ha fet pensar que podria tenir un efecte lesiu, sobre el ronyó, igual o més que el seu precursor. Així, de la mateixa manera que amb la fenacetina sola no s'ha pogut confirmar de manera absoluta l'aparició de la lesió típica de la nefropatia analgèsica, això tampoc ha estat possible amb el paracetamol. Hi ha relativament pocs estudis de toxicitat renal aguda, subcrònica i crònica per paracetamol. S'han observat lesions tubulars amb dosis úniques gairebé letals (2000 a 7000 mg/kg) (Boyd i Bereczky, 1966). En rates de soca Fischer una sola dosi subcutània de 750 mg/kg va produir necrosi tubular proximal (McMurtry i col.ls., 1978), mentre que amb dosis de 300 mg/kg en altres espècies no es varen observar lesions renals (Calder i col.ls., 1971). En estudis de toxicitat crònica, dosis d'entre 50 i 400 mg/kg al dia de paracetamol en períodes que variaven entre 13 i 40 setmanes administrades a diferents espècies animals no van produir afectació renal (Eder, 1964; Schnitzer i Smith, 1965). El paracetamol només s'ha mostrat capaç de produir necrosi papil·lar administrat sol quan s'han utilitzat dosis properes a la DL50 o en rates Gunn (Molland, 1978; Axelsen, 1975).

En tractaments a curt termini els salicilats provoquen en l'animal d'experimentació alteracions renals del tipus de la necrosi tubular proximal aguda o canvis patològics en el sediment urinari (Arnold i col.ls., 1973; 1973a; 1973b). Amb dosis de 250 a 500 mg/kg en perío-

des que oscil·len entre 8 i 66 setmanes, s'ha observat necrosi papil·lar en un 33 a 63% dels animals tractats (Prescott, 1982; Axelsen, 1975). La deshidratació potencia la nefrotoxicitat de l'àcid acetilsalicílic quan aquest és administrat a rates a dosis de 500 mg/kg (Nanra i Kincaid-Smith, 1970).

En els escassos estudis de toxicitat experimental que s'han publicat amb altres analgèsics i AINE, s'ha pogut comprovar que lesionen el ronyó fins i tot a dosis no massa elevades (Aosima, 1940; Arnold i col·ls., 1974). Les lesions varien des d'una proteinúria o hematúria lleugeres fins a quadres de necrosi tubular amb insuficiència renal aguda, i/o quadres de necrosi papil·lar (Brown i Hardy, 1968; Fazekas i col·ls., 1961). L'aminofenazona, la fenazona (Brown i Hardy, 1968), la fenilbutazona, la indometacina (Arnold i col·ls., 1974), l'àcid mefenàmic, l'ibuprofèn, el naproxèn i el fenoprofèn poden produir lesió renal del tipus de la necrosi tubular, insuficiència renal i necrosi papil·lar en animals d'experimentació (Kaump, 1966; Hardy, 1970; Hallesy i col·ls., 1973; Ingram, 1979; Adams i col·ls., 1969; Emmerson i col·ls., 1973).

1.5.4. ESTUDIS DE CASOS I CONTROLS SOBRE LA NEFROPATIA ASSOCIADA AL CONSUM CRÒNIC D'ANALGÈSICS

Fins ara s'han publicat cinc estudis de casos i controls sobre l'ús crònic d'analgèsics i el risc de nefropatia (McCredie i col.ls., 1982; Murray i col.ls., 1983; Pommer i col.ls., 1989; 1989a; Sandler i col.ls., 1989; Morlans i col.ls., 1990), un dels quals és objecte d'aquesta memòria (Morlans i col.ls., 1990). Tots ells difereixen en alguns aspectes metodològics, i sobretot els següents: criteris diagnòstics dels casos, altres criteris per a la selecció dels casos, selecció dels controls, tipus d'entrevista realitzada i analgèsics estudiats. A més a més, es tracta d'estudis fets en períodes diferents, en països que tenen uns patrons de consum d'analgèsics diferents: un d'aquests estudis es va fer a Austràlia, a una regió amb una elevada prevalença de consum d'analgèsics i de diagnòstic de nefropatia analgèsica terminal (McCredie i col.ls., 1982), el segon als Estats Units (Murray i col.ls., 1983), el tercer a Alemanya (Pommer i col.ls., 1989; 1989a), el quart als Estats Units, però uns anys més tard que el primer que s'hi va fer, quan el patró del consum d'analgèsics s'havia modificat i hi havia hagut un consum més elevat de paracetamol (Sandler i col.ls., 1989), i el cinquè a Catalunya, quan el consum de paracetamol encara era ínfim (Morlans i col.ls., 1990). Atès que aquest darrer és l'objecte d'aquesta memòria, no el comentarem en aquest apartat.

1.5.4.1. L'estudi de New South Wales (Austràlia)

Es van entrevistar tots els pacients visitats a dues clíniques ambulatories de dos hospitals, entre abril de 1978 i octubre de 1980 (242 homes i 433 dones). D'aquests 675 pacients, se'n van escollir dos grups segons el diagnòstic. El primer grup (el dels casos), constava de dos subgrups: un de 91 pacients (11 homes i 80 dones) amb un diagnòstic "confirmat" de necrosi papil·lar renal, basat en la presència de papil·les a l'orina o en la demostració radiològica de calcificació o separació papil·lar; el segon subgrup dels casos constava de 38 pacients (5 homes i 33 dones), amb un diagnòstic "probable" de necrosi papil·lar renal, amb una imatge radiogràfica característica de necrosi papil·lar renal, amb irregularitats dels calzes i cicatrius renals, però sense calcificacions visibles ni separació de les papil·les. (D'aquest segon subgrup se'n van excloure els pacients que haguessin tingut un reflux vèsico-ureteral en qualsevol moment, els pacients que havien presentat cicatrius renals abans dels 20 anys i els que presentaven imatges pielogràfiques característiques de nefropatia per reflux). En tots els casos els diagnòstics es van establir sense coneixement de la història de consum previ d'analgèsics. Cap dels pacients del grup de casos havia estat diagnosticat de diabetis.

El segon grup, el dels controls, també estava format per dos subgrups. El primer subgrup era de controls amb alguna altra patologia

renal; s'hi van incloure pacients amb un diagnòstic de glomerulonefritis demostrada per biòpsia renal, necrosi tubular renal ("nefropatia vasomotora"), ronyó poliquístic o quistos renals simples i malalties sistèmiques que poden afectar el ronyó; a fi que aquest grup fos comparable al de casos respecte a l'edat, se'n van excloure els pacients de menys de 30 anys i així el van formar 63 homes i 57 dones (noti's que la distribució de sexes no és la mateixa que la dels grups de casos). Es va seleccionar un segon subgrup de controls, només de dones, de dues fonts: amics o familiars dels pacients (75 persones) i persones que acudien a una clínica general a l'Hospital de Sydney (un dels dos centres participants a l'estudi) l'any 1979 (71 persones). Aquestes dones es van aparellar per edat amb cadascun dels pacients que formaven els dos subgrups de casos (és a dir, el de diagnòstic confirmat i el de diagnòstic probable).

Tots els participants van ser entrevistats durant uns 20 minuts. Els autors expliquen que les preguntes cobrien dades generals, dades socio-econòmiques i el tipus, quantitat i durada i possibles canvis en el temps del consum d'analgèsics i de tabac. No obstant, no especifiquen si es va emprar un qüestionari estructurat ni quines altres mesures es van prendre per tal d'assegurar la simetria en la recollida de la informació donada pels pacients. S'esmenta, no obstant, que tots els casos i els controls de malalties renals es van entrevistar a la clínica renal abans que l'entrevistador pogués conèixer-ne el

diagnòstic (McCredie i col.ls., 1982).

El consum total mínim d'analgèsics recollit com a positiu va ser de 0,1 kg, que equival aproximadament a 3 sobres o comprimits per setmana durant un any. El dia índex per als pacients va ser la data del diagnòstic i per als controls sense nefropatia va ser la data del diagnòstic del cas amb el qual estaven aparellats.

Es va calcular el risc per separat per a (a) tots els analgèsics de manera combinada, (b) preparats que contenien fenacetina, (c) preparats que no contenien fenacetina i (d) fenacetina sola.

Les diferències entre els dos grups de pacients i el grup de controls amb altres malalties renals es van examinar per anàlisi de la variància o per prova de χ^2 en taules de 3×2 . Es van aplicar la prova "t" de Student i la prova de χ^2 en taules de contingència de 2×2 per avaluar les diferències entre els grups amb diagnòstic confirmat o probable de necrosi papil·lar renal i els seus corresponents controls aparellats per edat. Es van calcular raons de risc segons el mètode de Rothman i Boice (Rothman i Boice, 1979). No es va fer cap anàlisi multifactorial de regressió múltiple.

El risc relatiu de necrosi papil·lar renal associat al consum continuat de tots els analgèsics considerats conjuntament va ser de 17,2

(intervalls de confiança al 95%, 8,5-34,7). El risc relatiu associat a l'ús prolongat dels analgèsics que contenen fenacetina va ser molt similar (17,7 [IC 95%, 9,0-35,1]). Quan es corregia el possible efecte de confusió del consum dels analgèsics que no contenen fenacetina, el risc de necrosi papil·lar renal augmentava en 13,2 vegades (IC 95%, 5,9-29,7) si el grup control considerat era el de pacients amb altres nefropaties, i en 18,1 vegades (IC 95%, 8,5-38,4) si el grup de controls considerats era el dels que no patien cap mena de nefropatia.

També es van calcular raons de risc de necrosi papil·lar renal en dones, segons la quantitat de fenacetina consumida. En relació amb la categoria de referència (que incloïa el consum de menys de 0,1 kg), el consum de 0,1-1,9 kg augmentava el risc a 4,3, el de 2,0 a 4,9 kg l'augmentava a 9,0, el de 5,0 a 9,9 kg a 19,4 i el de més de 10 kg l'incrementava fins a 85,4. No obstant, els autors no donen valors d'intervalls de confiança, i alguns d'aquests resultats estan basats en xifres estadísticament inestables (dos o fins i tot un sol control exposat). (Val a dir que la regió de New South Wales és una de les que presenta una prevalença més elevada de consum d'analgèsics al món, i potser per aquest motiu, malgrat el nombre relativament baix de controls inclosos, se'n troba sempre algun que ha pres quantitats importants de fenacetina i que permet calcular xifres de risc). Quatre dones amb diagnòstic confirmat de necrosi papil·lar renal i una

amb diagnòstic probable, així com 5 dones controls amb altres nefropaties i 8 controls sense nefropatia, van donar una història positiva de consum d'analgèsics que no contenen fenacetina i els riscos relatius calculats per a aquest consum no van ser significatius: 1,0 (IC 95%, 0,3-3,1) per a la comparació amb controls nefròpates i 0,7 (IC 95%, 0,1-3,59) per a la comparació amb controls sense nefropatia.

No es van observar diferències en la quantitat total d'analgèsics presos entre els casos que havien estat exposats i els controls exposats. Es va trobar una lleugera diferència entre aquests dos grups –bé que no estadísticament significativa– en la durada de l'ús dels analgèsics, que va ser més llarga entre els casos exposats, comparats amb els controls exposats.

També es va trobar una prevalença d'hàbit de fumar més elevada entre tots els casos en comparació amb tots els controls (OR=2,5 [IC 95%, 1,3-4,9]), diferència que no es reproduïa quan es consideraven només les dones (OR=1,7 [0,7-3,9]) i s'ajustava segons el consum d'analgèsics. Els controls sense nefropatia també presentaven un nivell social diferent del dels casos. A més a més, les dones amb un diagnòstic confirmat de necrosi papil·lar renal eren significativament més joves que les que només en tenien un diagnòstic probable.

1.5.4. 2. L'estudi de Pennsylvania

Aquesta investigació va estudiar la relació entre l'ús previ d'analgèsics i la presència de nefropatia terminal, independentment del diagnòstic anatomo-patològic o etiopatogènic d'aquesta entitat.

Els casos eren pacients amb nefropatia terminal, sotmesos a hemodiàlisi no domiciliària de manteniment en 18 unitats de diàlisi de dues àrees definides de l'estat de Pennsylvania. Van ser seleccionats (a l'atzar, fins a completar un 55% de la població de pacients en hemodiàlisi) i entrevistats entre octubre de 1978 i agost de 1979. Dels 990 pacients censats se'n van entrevistar 533 (54%), i 30 (5,5%) van rebutjar l'entrevista. Quan hi havia algun rebuig o el pacient no era elegible (per desorientació, sordesa, hospitalització o diàlisi en el torn de nit), se'l substituïa per un altre pacient escollit a l'atzar d'entre els restants. Es van obtenir dades rellevants de les històries clíniques dels pacients, per tal de fer-ne la classificació diagnòstica en els següents grups: nefritis intersticial (NI), glomerulonefritis (GN), malaltia poliquística (CKD) o desconegut (UNK). (Els criteris d'aquesta classificació s'expliquen amb detall a l'apartat de Mètodes d'aquesta memòria, ja que s'han aplicat exactament igual que a l'estudi de Pennsylvania).

Per a cada cas, es van seleccionar dos controls hospitalitzats, apa-

rellats per sexe, raça, edat (± 5 anys) i localització de l'hospital (que en l'àrea de l'estudi és un fort indicador de la classe social). Els controls es van escollir a l'atzar, de tots els serveis excepte investigació clínica, obstetrícia, oncologia, psiquiatria i radioteràpia. (Els pacients d'aquests serveis es van excloure perquè es va considerar que tenien una probabilitat molt superior de patir dolor crònic i per tant d'haver estat usuaris crònics d'analgèsics). Anàlogament al que es va fer amb els casos, quan no es podia entrevistar un control o aquest rebutjava l'entrevista, se'l substituïa per un altre control també escollit a l'atzar. Així es van reunir 1047 controls, amb el que van quedar 6 casos completament desaparellats, 7 parells d'un cas amb un control i 520 triplets d'un cas amb dos controls. Per aquest motiu, es van haver d'excloure 6 casos, i en van quedar 527 per a l'anàlisi final. Un 53% eren homes. (Noti's la diferència de distribució de sexes en comparació amb l'estudi anterior, que només incloïa com a casos els diagnòstics de necrosi papil·lar renal; aquesta diferència suggereix que probablement en l'estudi australià hi va haver un biaix de selecció de casos).

La informació sobre l'ús passat d'analgèsics es va obtenir amb un qüestionari estructurat, exactament igual que el que hem emprat per al present treball, que es descriu amb detall a la secció de Mètodes. És important remarcar que les preguntes incloïen una revisió de tota la vida anterior de problemes mèdics i dolors, que les preguntes no

tenien un to de judici i que s'obtenia informació detallada sobre la marca de l'analgèsic eventualment pres, la durada del consum i la dosi que se n'havia pres. Es va considerar que l'ús d'analgèsics era positiu quan la persona entrevistada havia pres com a mínim cada dia o cada dos dies un preparat analgèsic durant un període de 30 dies. Les persones que realitzaven les entrevistes sabien qui era cas i qui era control, però no tenien coneixement del diagnòstic de malaltia renal entre els casos.

El risc relatiu i els intervals de confiança al 95% es van calcular amb el mètode de Miettinen (Miettinen, 1970), amb relacions variables d'aparellament segons el programa de Rothman i Boice (Rothman i Boice, 1979).

L'ús previ d'analgèsics va ser similar entre els casos (prevalença del 12,7%) i els controls (12,0%). El risc relatiu de patir insuficiència renal terminal associat a l'ús previ de qualsevol analgèsic va ser d'1,08 (IC 95%, 0,80-1,52). Quan es va considerar només el consum durant més de 3 anys, tampoc no es va identificar cap risc (OR=1,50 [IC 95%, 0,86-2,64]). Tampoc no es va identificar cap risc entre els que havien consumit un total de més de 3 kg (OR=1,03 [IC 95%, 0,47-2,25]). Tampoc no es va identificar cap increment del risc associat a algun analgèsic o alguna combinació d'analgèsics en particular. Quan es van considerar separatament els 145 casos de nefropa-

tia terminal que tenien un diagnòstic de nefritis intersticial (que constituïen un 27,5% del total), tampoc no es va trobar cap increment del risc associat a l'ús de qualsevol analgèsic, a l'ús de cada analgèsic o tipus de combinació en particular, ni a l'ús de quantitats importants o durant períodes prolongats. Així per exemple, el risc de nefritis intersticial terminal associat a l'ús de combinacions de fenacetina i àcid acetilsalicílic durant més de 3 anys va ser de 3,00 (IC 95%, 0,55-16,46), i l'ús en quantitat superior als 3 kg va ser de 2,00 (IC 95%, 0,13-30,29) (Murray i col.ls., 1983).

1.5.4.3. L'estudi alemany

Es van fer les següents consideracions prèvies: risc mínim a detectar de 2,0; error de tipus I (de dues cues) de 0,05; error de tipus II de 0,95 i prevalença de l'ús continuat previ d'analgèsics entre els controls de 0,15. La mida de la mostra calculada va ser de 341 casos, amb un control per cada cas.

Els casos van ser tots els pacients de més de 20 anys amb nefropatia terminal a Berlí Oest, sotmesos a alguna forma de tractament substitutiu en 8 centres, des de desembre de 1984 fins a octubre de 1986. L'entrevista es realitzava abans o després de la sessió de diàlisi en

un lloc privat. També es van recollir dades (edat, sexe, nacionalitat, causa de la insuficiència renal, temps de tractament substitutiu) referents als pacients que rebutjaven l'entrevista, per tal de comparar-los amb els inclosos a l'estudi. Es van revisar les històries clíniques dels pacients, per tal de fer el diagnòstic de la causa de la insuficiència renal terminal.

Els controls es van seleccionar dels arxius de les clíniques de pacients ambulatoris de la Frei Universität, dels següents departaments: Oftalmologia, Cirurgia, Obstetrícia, Dermatologia, ORL, Medicina Interna, Neurologia, Radioteràpia i Urologia. Cada departament va contribuir a l'estudi amb un nombre de pacients proporcional al nombre total de consultes externes que tenia. No es van excloure els pacients amb un diagnòstic de nefropatia (que no fos insuficiència renal terminal) ni els que tenien algun quadre que se sap que es pot associar amb una probabilitat elevada d'ús d'analgèsics. Els controls es van aparellar amb els casos segons sexe, edat (± 2 anys) i nacionalitat (s'excloïen els casos i controls sense nacionalitat alemanya que tinguessin menys de 10 anys de residència a Alemanya).

L'entrevista era feta per entrevistadors especialment entrenats, amb un qüestionari estructurat. Incloïa detalls sobre la durada, la freqüència, la intensitat i el tipus d'analgèsic emprat, així com ús d'altres fàrmacs. Les preguntes no estaven formulades en to de judi-

ci. Els entrevistadors sabien si entrevistaven un cas o un control.

Es considerava ús crònic d'analgèsics la ingesta com a mínim de 15 dosis d'analgèsic al mes de manera continuada durant un any com a mínim. Una dosi d'analgèsic pot ser un comprimit, un supositori o una alíquota de gotes de qualsevol preparat. De 534 casos entrevistats, 332 no referien un consum crònic d'analgèsics; entre els controls, de 517, 417 no referien l'esmentada forma d'ús.

El dia índex va ser el de l'inici del tractament substitutiu de la nefropatia terminal per als casos, i la mateixa data per a cada control corresponent.

Per a cada usuari es va calcular una exposició total per combinació de les dades de durada, freqüència i quantitat del preparat analgèsic utilitzat. Només es van calcular valors de risc relatiu i intervals de confiança al 95% per als doblats aparellats, amb el mètode de Schlesselman (Schlesselman, 1982).

L'índex de participació va ser d'un 73,9% entre els casos i un 81,9% entre els controls. Els diagnòstics de nefropatia no diferien significativament entre els participants i els que no van participar per alguna de les raons esmentades més amunt.

Un 35,8% dels casos i un 19,3% dels controls van referir un ús continuat de 15 dosis d'analgèsic o més al mes durant un mínim d'un any. Un 73,6% dels pacients amb un diagnòstic de "nefropatia analgèsica", un 38,5% dels diabètics, un 34,9% dels que tenien un altre diagnòstic de nefropatia intersticial, un 25% dels que tenien una glomerulonefritis no demostrada histològicament i un 16,7% dels que la tenien amb demostració histològica, així com un 16,7% dels que tenien una insuficiència renal terminal atribuïda a alguna malaltia vascular sistèmica, van referir l'ús crònic previ d'analgèsics. L'ús mitjà, durant tota la vida, d'analgèsics, va ser de 3,64 kg entre els casos i de 0,76 kg entre els controls (la major part en forma de combinacions). Per a tots els analgèsics, presos sols o en combinació, aquesta xifra diferia de manera significativa entre casos i controls, excepte per al metamizol.

El risc relatiu de patir insuficiència renal terminal associat a l'ús crònic previ d'analgèsics va ser d'1,56 (IC 95%, 0,81-3,01) per als no combinats i de 2,65 (IC 95%, 1,91-3,67) per a les combinacions. Per a totes les combinacions es va trobar un increment del risc (que ja era significatiu amb un consum inferior a 1 kg) proporcional a l'increment de la quantitat consumida. Per a un consum superior a 1 kg, els riscos de cada analgèsic van ser els següents: fenacetina, 4,48 (IC 95%, 2,61-7,68); paracetamol, 4,06 (IC 95%, 1,32-12,43), àcid acetilsalicílic, 2,42 (IC 95%, 1,39-4,23), i fenazones, 3,57

(IC 95%, 2,26-5,64). No es va trobar un increment del risc associat a l'ús crònic de metamizol. Per a la cafeïna, la ingesta de més de 0,125 kg en preparats analgèsics s'associava amb un increment del risc d'insuficiència renal terminal, amb un risc màxim de 52,56 (IC 95%, 6,83-402,78) amb una ingesta total d'1,25 kg. Anàlogament, es va observar que el risc de patir nefropatia terminal també augmentava amb l'increment de la durada de l'ús (Pommer i col.ls., 1989; 1989a).

1.5.4.4. L'estudi de North Carolina

Com a casos es van incloure els pacients de 30 a 79 anys d'edat que havien estat diagnosticats per primera vegada de malaltia renal crònica durant una hospitalització en un dels quatre centres mèdics de North Carolina entre setembre de 1980 i agost de 1982. En aquest aspecte aquest estudi difereix de tots els anteriors, perquè inclou pacients que encara no han arribat a insuficiència renal terminal, amb una varietat de diagnòstics (codis 403, 404, 582, 583, 585-587, 590.0, 590.8 i 593.9 de la Classificació Internacional de les Malalties) i també amb una gran varietat de cursos clínics. Els nivells de creatinina havien de ser repetidament superiors o iguals a 130 $\mu\text{mol/litre}$ (1,5 mg/100 ml).

De 4.268 pacients identificats, 599 no eren elegibles per causa de la seva edat o lloc de residència, 1.467 no eren diagnosticats de nefropatia per primera vegada i 465 no van presentar una creatininèmia elevada de manera repetida. Dos-cents cinquanta dos pacients més van ser exclosos perquè presentaven malalties sistèmiques o síndromes familiars amb manifestacions renals conegudes, com malaltia poliquística (57 pacients), lupus eritematós sistèmic (52), mieloma múltiple (64), amiloidosi (17) o nefritis hereditària (9). Els pacients amb diabetis no van ser exclosos. Tres nefròlegs van revisar totes les altres històries clíniques i van excloure 796 pacients més perquè van considerar que la seva nefropatia es devia a causes extrarenals, com sèpsia, altres quadres aguts, insuficiència cardíaca congestiva, obstrucció de les vies urinàries o estenosi de l'artèria renal. En total, van quedar 709 pacients elegibles.

Els 717 controls es van aparellar en funció de sexe, raça, edat (± 5 anys) i proximitat a l'hospital corresponent al cas. Es van seleccionar a l'atzar pel número de telèfon (360) i a partir de les llistes de Seguretat Social (357).

Les entrevistes es van fer per telèfon (amb una durada mitjana de 55 minuts). L'entrevista recollia dades sobre estil de vida, exposicions laborals i ambientals, història mèdica i exposició a medicaments. Tot i que quan no es trobava el pacient s'entrevistava un familiar (cosa

que va succeir en un 55% dels casos i un 10% dels controls), 102 casos (o els seus familiars) no es van trobar. Dels 607 casos contactats, 49 van rebutjar la seva participació i 4 tenien problemes d'audició o d'expressió, de manera que se'n van entrevistar 554. També va ser impossible contactar 109 controls (o algun familiar), i dels 608 contactats se'n van entrevistar adequadament 516. Els casos entrevistats (554) eren similars als 255 pacients elegibles però no entrevistats, en termes de grau de disfunció renal, diagnòstic clínic, presència de malalties concurrents, edat, sexe i lloc de residència, però no en la raça (els blancs tenien més tendència a participar).

Es va determinar l'ús d'analgèsics abans de 1980, preguntant per la freqüència de situacions o símptomes que duen a l'ús d'algun analgèsic i presentant-los una llista de noms dels preparats d'analgèsics més venuts. Per a cada participant que havia utilitzat analgèsics diàriament (un medicament com a mínim durant 360 dies consecutius), setmanalment (com a mínim un medicament analgèsic un cop per setmana durant un any) o ocasionalment, es va comptar el consum d'àcid acetilsalicílic, de fenacetina, de paracetamol o de combinacions en kilògrams.

El quadre clínic dels casos era molt variable, amb valors de creatinina que anaven des de 130 $\mu\text{mol/litre}$ fins a 1770 $\mu\text{mol/litre}$. Només s'havia fet una biòpsia en un 6% dels casos. Els casos es van clas-

sificar de la manera següent: nefroesclerosi hipertensiva (19%), nefropatia diabètica (20%), glomerulonefritis (14%), nefritis intersticial (19%), insuficiència renal (21%) i insuficiència renal terminal (7%).

Els casos es van comparar amb els controls pel càlcul de l'*odds ratio* i els intervals de confiança al 95% segons el mètode de Schlesselman (Schlesselman, 1982). Es van ajustar els possibles factors de confusió per estratificació i per ajust de Mantel-Haenszel, així com per regressió logística incondicional.

Els utilitzadors diaris d'analgèsics presentaven significativament més malaltia renal que els utilitzadors infreqüents (OR=2,79 [IC 95%, 1,85-4,21]). El risc de malaltia renal era màxim entre els utilitzadors diaris de fenacetina (OR=5,11 [IC 95%, 1,76-14,9] després d'ajustar per l'efecte d'altres analgèsics). El risc de malaltia renal també estava augmentat entre els utilitzadors diaris de paracetamol; després d'ajustar per l'ús de fenacetina i d'àcid acetilsalicílic, el valor de l'OR era de 3,21 (IC 95%, 1,05-9,80). No es va trobar un increment del risc entre els utilitzadors diaris d'àcid acetilsalicílic (OR ajustada=1,32 [IC 95%, 0,69-2,51]). Els riscos associats a l'ús diari de fenacetina o de paracetamol es modificaven poc després d'ajustar per la història de diabetis, hipertensió i indicació per a l'ús de l'analgèsic (Sandler i col.ls., 1989).

Aquest estudi té alguns problemes metodològics que cal remarcar.

En primer lloc, els casos de malaltia renal crònica no es poden definir solament sobre la base d'un increment lleuger de les xifres de creatinina en plasma. S'ha suggerit que, per tal de confirmar el diagnòstic, cal comprovar la persistència d'aquest increment al cap de 6 mesos (Coe, 1986) o bé demostrar una reducció bilateral de la mida dels ronyons per qualsevol tècnica diagnòstica d'imatge.

En segon lloc, per tal d'evitar el biaix de selecció, cal incloure tots els pacients amb insuficiència renal crònica, sense excloure els que tenen quadres qualificats de sistèmics o hereditaris. En particular, els autors de l'estudi diuen que estudien el risc d'insuficiència renal crònica i no el risc d'algun tipus particular d'insuficiència renal crònica. Per tant, és difícil d'entendre perquè inclouen pacients amb diabetis (per posar un exemple) i exclouen els que tenen lupus o els que tenen malaltia poliquística. En realitat, es poden escollir dos criteris mútuament excloents per classificar els casos d'insuficiència renal crònica: o bé el grau de severitat, o bé el tipus de lesió patològica. El que no es pot fer és barrejar ambdós criteris, i posar en la mateixa classificació entitats nosològiques com per exemple la glomerulonefritis i síndromes clíniques.

En tercer lloc, els autors no descriuen els criteris per al diagnòs-

tic diferencial entre la nefroesclerosi hipertensiva i la nefritis intersticial, dues entitats que són difícils de distingir, fins i tot si es realitzen exàmens histològics (Freedman, 1979).

En quart lloc, en la publicació corresponent no es fa esment de si es va determinar un dia índex en el qual es considera que va començar la malaltia. Si aquesta informació no es té en compte, hi ha la possibilitat que els analgèsics es prenguin com a conseqüència de la malaltia renal, i no abans que aquesta s'instauri. Això pot donar lloc a una sobreestimació del valor de l'*odds ratio*.

2. OBJECTIUS

L'any 1980, quan es van iniciar les activitats que havien de permetre la realització d'aquest treball, es coneixien els principals efectes indesitjables dels analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), en termes de gravetat i de freqüència, però no es disposava d'estudis que haguessin avaluat el risc d'aquests efectes. Ja se sabia que l'àcid acetilsalicílic (AAS) i els altres AINE poden produir toxicitat digestiva, en forma d'úlceres, hemorràgia gastro-intestinal i fins i tot perforació, però hi havia molt poques dades sobre la incidència de la malaltia i sobre la magnitud del risc associat a aquests fàrmacs, així com la impressió que es tractava d'un efecte poc freqüent. Se sabia que les pirazolones poden produir agranulocitosi, però el volum de les publicacions sobre aquesta qüestió donava la impressió que aquest problema fos molt més important que el de l'hemorràgia digestiva, i els riscos publicats (0,8% després d'exposició a pirazolones) eren impossibles, atesa la baixa incidència d'aquesta discràsia hemàtica. Se sabia que alguns AINE (fenilbutazona i oxifenbutazona) s'associaven a un risc d'anèmia aplàstica, però es coneixia molt poc la magnitud d'aquest risc i no se sabia si n'hi havia d'altres que també poguessin produir aquesta greu malaltia. Se sabia que la fenacetina, utilitzada de manera continuada, podia produir un quadre de necrosi papil·lar renal i nefritis intersticial que podia conduir a insuficiència renal terminal, però el quadre es considerava raríssim i a més a més tot just hi començava a haver dubtes que altres analgèsics (per exemple l'AAS) també poguessin induir

aquest tipus de toxicitat.

El coneixement sobre la incidència i el risc dels principals efectes indesitjables associats a l'ús de cadascun dels analgèsics i AINE més consumits al nostre medi era per tant molt limitat. La Unitat de Farmacologia Clínica de la Universitat Autònoma de Barcelona a l'Hospital Vall d'Hebron va iniciar un conjunt d'activitats que permetessin conèixer l'epidemiologia de l'agranulocitosi i l'anèmia aplàstica, la insuficiència renal terminal i l'hemorràgia digestiva per úlcera o altres lesions de la mucosa gàstrica i duodenal.

Atesa la baixa incidència de les malalties d'interès, es va considerar que l'estratègia epidemiològica idònia per a l'estudi causal d'aquestes malalties seria la de casos i controls. Durant el període d'estudi s'han identificat centenars de pacients amb hemorràgia gastro-intestinal, agranulocitosi, anèmia aplàstica, insuficiència renal terminal i els seus respectius controls, de manera que s'han recollit dades de més de 6.000 pacients.

L'objectiu d'aquesta memòria és realitzar una avaluació comparativa dels riscos dels principals efectes indesitjables associats a l'exposició als analgèsics i AINE d'ús més freqüent al nostre medi. Amb aquesta finalitat, es pretén presentar:

- 1) Un resum dels càlculs de riscos relatius (*odds ratios*) de cadascuna de les malalties d'interès (hemorràgia digestiva alta, agranulocitosi, anèmia aplàstica i insuficiència renal terminal) associats a l'ús dels diferents analgèsics i AINE amb nivells significatius de consum al nostre medi.
- 2) Una avaluació dels riscos atribuïbles, és a dir de la proporció dels casos de cadascuna de les malalties d'interès que són deguts als fàrmacs estudiats.
- 3) Una comparació dels riscos globals d'efectes indesitjables associats a cada fàrmac –basada en les dades d'incidència de les malalties d'interès, dades generals de consum dels fàrmacs d'interès i les dades sobre riscos atribuïbles– per tal d'adquirir una idea dels riscos associats a l'ús de cadascun d'ells.

Els estudis de casos i controls sobre l'hemorràgia gastro-intestinal i sobre la insuficiència renal terminal ja estan finalitzats; el sistema de vigilància de casos i controls de l'agranulocitosi i l'anèmia aplàstica s'ha convertit en un dispositiu de vigilància continuada, que a partir de 1993 s'estendrà als altres països de la Comunitat Europea.

És evident que hi ha altres possibles efectes indesitjables dels analgèsics i AINE que no s'inclouen en aquesta memòria. L'any 1992 s'ha iniciat un estudi pilot de casos i controls sobre l'anafilàxia associada a l'ús de medicaments; l'any 1993 se'n començarà un altre sobre hepatotoxicitat. Els resultats d'aquesta memòria no podran per tant abastar *tots* els efectes indesitjables dels analgèsics i AINE, però constitueixen una base a la qual caldrà anar afegint noves dades procedents de nous estudis.

3. MATERIAL I MÈTODES

3.1. HEMORRÀGIA GASTRO-INTESTINAL I ÚS PREVI D'ANALGÈSICS I ANTI-INFLAMATORIS

3.1.1. SELECCIÓ DELS CASOS

Es van considerar per incloure a l'estudi tots els pacients que es van presentar a algun dels tres hospitals participants (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; Hospital de Sant Pau, Barcelona; Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca) entre l'1 de febrer de 1987 i el 31 de desembre de 1988 amb hematemesi o melena i un diagnòstic primari d'hemorràgia aguda gastro-intestinal alta. Durant aquest període es va mantenir contacte diari amb els endoscopistes. Exceptuant tres malalts que es van diagnosticar a la intervenció quirúrgica, a tots ells se'ls va practicar endoscòpia. Només es van seleccionar els pacients que presentessin com a mínim un diagnòstic d'úlceres gàstrica benigna, úlceres duodenals, lesions agudes de la mucosa gàstrica o duodenitis erosiva. Es van excloure els malalts amb altres diagnòstics endoscòpics (varices esofàgiques, úlceres anastomòtiques, carcinoma gàstric, síndrome de Mallory-Weiss), amb una història de cirrosi hepàtica o coagulopatia, estrangers de vacances, i aquells amb facultats psíquiques disminuïdes o que no podien ser entrevistats amb fiabilitat. Dels 938 casos elegibles, 38 no van ser entrevistats perquè van morir (1,1%), no se'ls va localitzar en un període de 14 dies

(1,8%), tenien dificultats psicològiques (1,0%), o ho van rebutjar (0,3%). A la taula 1 s'hi indiquen els centres participants i el nombre de pacients inclosos a l'estudi de cadascun d'ells.

3.1.2. SELECCIÓ DELS CONTROLS

Els controls es van escollir de manera aleatòria d'entre els malalts ingressats amb patologies agudes que no tinguessin relació amb el consum d'analgèsics o AINE. Els diagnòstics d'ingrés eren: traumatisme no relacionat amb la ingesta d'alcohol (1673), apendicitis aguda (382), altres urgències abdominals (115) i cirurgia electiva de malalties no doloroses, principalment hèrnies inguinals (539). Es van aplicar els mateixos criteris d'exclusió que per als casos. Es van aparellar fins a 4 controls per cas segons hospital, data d'ingrés (± 2 mesos), edat (± 5 anys) i sexe. Dels 2719 controls elegibles, 10 (0,4%) van refusar ser entrevistats.

3.1.3. RECOLLIDA I ELABORACIÓ DE LA INFORMACIÓ

Dues infermeres i dos metges especialment entrenats van entrevistar

Taula 1.- Distribució dels casos d'hemorràgia digestiva segons l'hospital de procedència.

centre	nombre de casos
Ciutat Sanitària de la Vall d'Hebron	415
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	245
Hospital de Son Dureta	240
Total	900

cada cas i control potencial tan aviat com fos possible després de l'ingrés i sempre dins dels següents 14 dies, un cop informat el malalt dels objectius de l'estudi i obtingut el seu consentiment. El qüestionari estructurat recollia informació demogràfica general; el curs clínic que havia portat a l'actual ingrés; la història prèvia, fent ènfasi en els trastorns gastro-intestinals (història d'úlceres, dispèpsia o hemorràgia gastro-intestinal), reumàtics i associats al dolor; consum d'alcohol, tabac i cafè; i una anamnesi farmacològica sobre el consum diari en els 28 dies previs a la data d'ingrés incloent informació sobre la dosi consumida. Per tal d'assegurar la millor informació possible sobre l'ús de fàrmacs, després d'una pregunta oberta es preguntava al malalt sobre una sèrie de símptomes que porten amb freqüència al consum d'analgèsics i AINE, així com si havia consumit algun medicament d'una llista de noms comercials dels analgèsics, AINE i fàrmacs més coneguts utilitzats per al tractament de la dispèpsia i l'úlceres; aquesta llista es basava en dades comercials i els noms que incloïa sumaven més del 90% de les vendes. En totes les entrevistes es va permetre la presència dels acompanyants del malalt però només es va enregistrar la informació confirmada pel pacient (vegeu les pàgines 182 a 190).

3.1.4. IDENTIFICACIÓ DE L'EXPOSICIÓ

Dos investigadors van definir el "dia índex" a partir de la història clínica, sense coneixement de l'ús previ de fàrmacs. Per als casos el "dia índex" era el dia en què apareixia hematemesi, vòmits en pòsit de cafè, melena o femta amb sang. Entre els controls era el dia del traumatisme, o bé el dia en què es detectaven els símptomes o el dia d'ingrés en els controls de cirurgia electiva. A partir d'aquesta data es va definir l'exposició com a l'ús d'algun analgèsic o AINE en els 7 dies previs. Per valorar l'associació amb la dosi, es va determinar la dosi mitjana diària en els 14 dies anteriors al "dia índex" i així es va estimar el risc associat a les diferents categories de dosi per a cada analgèsic i AINE. De la mateixa manera, la informació sobre la freqüència d'ús va permetre definir categories segons la durada d'ús en aquest període de 14 dies. Finalment, es van associar les categories de dosi i durada per fer estimacions de les diferents combinacions.

3.1.5. FACTORS DE CONFUSIÓ

El principal factor que cal controlar per tal d'obtenir estimacions és, sense dubte, el que es refereix als antecedents relacionats amb

la malaltia. Aquesta informació es recull en 4 categories: absència d'antecedents, dispèpsia, úlcera diagnosticada i hemorràgia prèvia. Per tal de poder valorar l'efecte dels factors de confusió i el paper de la interacció amb les exposicions d'interès, s'ha reduït a un terme dicotòmic que agrupa els antecedents "tous" (sense antecedents, dispèpsia no investigada ni diagnosticada d'úlcera per un metge) i els antecedents "durs" (presència d'antecedents d'úlcera i/o d'hemorràgia). Això va permetre valorar l'efecte dels antecedents de manera aïllada i en combinació amb l'exposició a analgèsics i AINE. Altres termes que es van valorar eren l'exposició a fàrmacs durant la setmana prèvia al "dia índex", l'ús d'antiàcids i altres antiulcerosos i el consum de tabac, alcohol i cafeïna.

3.1.6. ANÀLISI ESTADÍSTICA

Les estimacions dels valors d'*odds ratio* i els seus límits de confiança al 95% es van calcular mitjançant models de regressió logística condicional, atès el disseny aparellat de l'estudi.

Com a variables d'exposició principal, es van incloure termes indicadors d'exposició a àcid acetilsalicílic, paracetamol, propifenazona, metamizol (dipirona), diclofenac, indometacina, naproxèn, piroxicam i

altres AINE. L'elevada prevalença de l'exposició conjunta a àcid acetilsalicílic i paracetamol va permetre la inclusió d'un terme indicador per a aquesta combinació. Per tal de controlar l'efecte de la dosi i la durada quan es valorava un analgèsic o AINE determinat, es van utilitzar termes per a les diferents categories de dosi i de durada, sempre que el nombre d'exposicions permetés fer una estimació fiable. Així mateix, es van introduir termes independents de la interacció de l'exposició amb els antecedents gastro-intestinals que estimessin l'efecte de l'exposició conjunta, utilitzant la parametrització descrita per Rothman (1986). Els altres factors que es van considerar, sols o en combinació, no modificaven significativament l'estimació dels coeficients d'interès, a excepció de l'exposició a altres fàrmacs durant la setmana prèvia, per la qual cosa aquest va ser l'únic terme que es va mantenir en els models.

Per a valorar les diferències segons les variables d'aparellament i la localització de la lesió, es van fer anàlisis independents per sexe, grups d'edat i origen gàstric o duodenal de l'hemorràgia.

Els càlculs relacionats amb el risc atribuïble són comuns als tres estudis a què fa referència aquest treball i s'expliquen a la secció 3.4.

Per tal de conèixer la incidència de la malaltia es va contactar amb

totes les unitats d'endoscòpia de l'illa de Mallorca des de l'1 de novembre fins el 31 de desembre de 1988. La població de l'illa era de 543.841 habitants.

en el darrer mes ha tingut?

. febre 1. No 2. Sí 9. Desconegut

dia d'inici

--	--	--	--	--	--	--	--

 final

--	--	--	--	--	--	--	--

especificar.....

--	--	--	--	--	--	--	--

. mal als ossos/reuma 1. No 2. Sí 9. Desconegut

dia d'inici

--	--	--	--	--	--	--	--

 final

--	--	--	--	--	--	--	--

especificar.....

--	--	--	--	--	--	--	--

. traumatisme/dolor traumàtic 1. No 2. Sí 9. Desconegut

dia d'inici

--	--	--	--	--	--	--	--

 final

--	--	--	--	--	--	--	--

especificar.....

--	--	--	--	--	--	--	--

. dolor 1. No 2. Sí 9. Desconegut

dia d'inici

--	--	--	--	--	--	--	--

 final

--	--	--	--	--	--	--	--

especificar.....

--	--	--	--	--	--	--	--

. dolor 1. No 2. Sí 9. Desconegut

dia d'inici

--	--	--	--	--	--	--	--

 final

--	--	--	--	--	--	--	--

especificar.....

--	--	--	--	--	--	--	--

. altre simptomatologia 1. No 2. Sí 9. Desconegut

dia d'inici

--	--	--	--	--	--	--	--

 final

--	--	--	--	--	--	--	--

especificar.....

--	--	--	--	--	--	--	--

. altre simptomatologia 1. No 2. Sí 9. Desconegut

dia d'inici

--	--	--	--	--	--	--	--

 final

--	--	--	--	--	--	--	--

especificar.....

--	--	--	--	--	--	--	--

cafè/coles

1. cafè tasses/dia 3. té tasses/dia
2. descafeinat tasses/dia 4. coles tasses/dia

tabac

1. no ha fumat mai
2. exfumador; quants anys fa que no fuma?
3. fuma
 • cigarretes: 1. negre 2. ros n.º cigarretes/dia
 • cigars: 1. petit 2. mitjà 3. gran n.º cigars/dia
 • pipa: paquets/mes

alcohol: consum habitual

. entre setmana

1. cervesa unitats/dia 3. liquors unitats/dia
2. vi unitats/dia

. cap de setmana

1. cervesa unitats/dia 3. liquors unitats/dia
2. vi unitats/dia

observacions: consum esporàdic

.....
.....
.....
.....

3.2. AGRANULOCITOSI I ANÈMIA APLÀSTICA EN RELACIÓ AMB L'ÚS PREVI D'ANALGÈSICS I ANTIINFLAMATORIS

3.2.1. CONTEXT DE L'ESTUDI

L'any 1979 es va iniciar l'Estudi Internacional sobre l'Agranulocitosi i l'Anèmia Aplàstica (EIAAA), coordinat per la *Drug Epidemiology Unit* de la Universitat de Boston, amb l'objectiu d'estudiar el risc d'agranulocitosi i anèmia aplàstica en relació amb l'ús de fàrmacs i particularment el paper del metamizol i altres derivats de les pirazolones. Com a objectiu secundari, es pretenia estimar la incidència d'aquestes discràsies amb fiabilitat. Per això, calia una definició precisa d'ambdues malalties, així com definir una població de referència; aquesta població havia de ser molt àmplia, atès el baix nombre de casos esperables. La relació de l'agranulocitosi amb l'ús previ de fàrmacs s'estudiava a dues poblacions, una d'ambulatòria (malalts que acudien a l'hospital per causa de la malaltia) i una altra d'intrahospitalària (casos que apareixien durant l'estada hospitalària). L'anèmia aplàstica només s'estudiava en l'entorn extrahospitalari, ja que el seu període de latència és tan llarg, que no es pot relacionar amb períodes relativament curts, com els que corresponen a una estada hospitalària habitual. La població ambulatòria inicial consistia en tota la població de les següents àrees:

- Israel (3,7 milions);
- Berlin Occidental (1,9 milions);
- Ulm (República Federal d'Alemanya) (5,2 milions);
- Milan (2,5 milions), i
- Barcelona (4,05 milions).

Tres regions es van afegir posteriorment a l'estudi:

- Budapest (2,0 milions) el desembre de 1981;
- Sofia (1,1 milions) l'agost de 1982, i
- Estocolm/Uppsala (1,8 milions) el gener de 1983.

La població total participant va ser de 22,2 milions d'habitants, amb un seguiment global de 115,9 anys-persona; es van identificar 537 casos d'agranulocitosi —dels quals 380 van ser comunitaris— i 208 d'anèmia aplàstica, amb incidències globals d'ambdues malalties de $4,7/10^6$ habitants i any per a l'agranulocitosi i $2,0/10^6$ habitants i any per a l'anèmia aplàstica.

Els resultats considerats en aquest treball es basen en els casos i els controls identificats a l'àrea de Barcelona entre el gener de 1980 i l'abril de 1992. La població base de l'estudi que s'utilitza per al càlcul de les dades d'incidència és de 4.050.000 habitants, determinada per les següents comarques catalanes: Baix Llobregat

(463.965 habitants), Barcelonès (2.479.483 habitants), Maresme (231.112 habitants), Vallès Occidental (553.766 habitants), Vallès Oriental (184.387 habitants), Garraf (64.425 habitants) i part de l'Anoia (72.862 habitants).

3.2.2. DEFINICIONS

3.2.2.1. Agranulocitosi

Un cas d'agranulocitosi es defineix com el que presenta una neutropènia selectiva, amb una xifra de granulòcits $\leq 0,5 \times 10^9/l$ amb valors normals d'hematies i plaquetes, com a mínim en dos recomptes consecutius.

Idealment caldria un aspirat del moll d'os o una biòpsia per confirmar el diagnòstic, però aquestes proves no són obligatòries si es compleixen tots els criteris diagnòstics i si la xifra de granulòcits es normalitza dins dels 30 dies des del diagnòstic.

S'exclouen no obstant tots els casos amb neutropènia associada a quimioteràpia antineoplàstica, radioteràpia, tractaments immunosupres-

sors, malaltia sistèmica (per exemple, lupus eritematós sistèmic, leucèmia, limfoma maligne) o a una altra patologia de base que pugui explicar una neutropènia. També s'exclouen els casos d'edat inferior a 2 anys perquè en aquesta població la neutropènia transitòria s'associa amb freqüència a les infeccions virals.

3.2.2.2. Anèmia aplàstica

Un cas d'anèmia aplàstica es defineix com el que presenta dues de les següents condicions:

- leucòcits $\leq 3,5 \times 10^9/l$,
- plaquetes $\leq 50 \times 10^9/l$, i
- hemoglobina ≤ 100 g/l amb reticulòcits $\leq 30 \times 10^9/l$.

La biòpsia de moll d'os ha de ser compatible amb el diagnòstic. En absència de biòpsia, el diagnòstic s'accepta si hi ha com a mínim dos aspirats de moll d'os característics del quadre i si la presentació i progressió de la malaltia són típics del diagnòstic.

S'exclouen els pacients amb malalties neoplàstiques o granulomatoses que afectin el moll de l'os, lupus eritematós sistèmic, hiperesple-

nisme i altres patologies que provoquin una analítica compatible amb la de l'anèmia aplàstica.

3.2.3. SELECCIÓ DELS CASOS

Per determinar la incidència d'agranulocitosi i anèmia aplàstica, cal identificar tots els casos que es produeixin en la població de l'estudi. Amb aquest fi es manté una relació continuada amb tots els hospitals participants. Els monitors de l'estudi es posen en contacte amb una persona de cada institució (normalment un hematòleg) com a mínim un cop cada dues setmanes, per tal d'identificar tots els nous casos potencials d'agranulocitosi i d'anèmia aplàstica.

Un cas potencial d'agranulocitosi es defineix per una xifra de granulòcits $\leq 0,5 \times 10^9/l$, o, si no es disposa d'un recompte específic de granulòcits, per una xifra total de leucòcits $\leq 3 \times 10^9/l$.

Un cas potencial d'anèmia aplàstica es defineix com el que presenta com a mínim dues de les tres següents condicions:

- leucòcits $\leq 3,5 \times 10^9/l$,
- plaquetes $\leq 50 \times 10^9/l$, i

- hemoglobina \leq 100 g/l amb reticulòcits \leq $30 \times 10^9/l$.

Es recullen totes les mostres (frotis de sang, aspirats de moll d'os i biòpsies) i s'enregistren totes les dades hematològiques abans, durant i després de la malaltia, juntament amb altra informació clínica i de laboratori rellevant. Les dades són revisades en primer lloc pels investigadors locals. Posteriorment, un Comitè Hematològic Internacional, sense coneixement de la història d'ús de medicaments de cada cas potencial, revisa totes les dades clíniques i de laboratori i examina les mostres de sang perifèrica, aspirats de moll d'os i biòpsies, per tal de confirmar o descartar els casos segons criteris estrictament definits.

Dels 242 casos d'agranulocitosi presentats al Comitè Hematològic, se'n van admetre 222 (160 ambulatoris i 62 intrahospitalaris). Dels 136 casos d'anèmia aplàstica se'n van acceptar 124. L'anàlisi d'aquest treball s'ha fet exclouent els casos intrahospitalaris. A la taula 2 es detalla el nombre de casos d'agranulocitosi i d'anèmia aplàstica aportats per cadascun dels centres participants.

Taula 2.- Distribució dels casos d'agranulocitosi i anèmia aplàstica segons el centre de procedència.

centre	agranulocitosi (n)	anèmia aplàstica (n)
Hospital Clínic i Provincial (Barcelona)	22	35
Ciutat Sanitària de la Vall d'Hebron (Barcelona)	49	29
Hospital de Bellvitge "Prínceps d'Espanya"	26	26
Hospital de Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat)	8	2
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)	16	8
Hospital del Sagrat Cor (Barcelona)	1	-
Quinta de Salut L'Aliança (Barcelona)	3	2
Hospital de la Creu Roja (Barcelona)	1	1
Hospital Nostra Senyora del Mar (Barcelona)	2	1
Hospital Mútua de Terrassa (Terrassa)	6	5

(cont.)

Taula 2.- (Continuació)

centre	agranulocitosi (n)	anèmia aplàstica (n)
Hospital de Sant Llàtzer (Terrassa)	2	-
Hospital de Sant Jaume i Santa Magdalena (Mataró)	4	1
Consorci Hospitalari del Parc Taulí (Sabadell)	1	2
Hospital Residència Sant Camil (Sant Pere de Ribes)	-	-
Clínica Infantil Nen Jesús (Sabadell)	-	-
Clínica Quiron (Barcelona)	-	-
Hospital General Mare de Déu de l'Esperança (Barcelona)	1	1
Hospital de Badalona "Germans Trias i Pujol" (Badalona)	17	7
Clínica Sagrada Família (Barcelona)	1	-
Hospital General de Catalunya (Sant Cugat del Vallès)	-	2
total	160	124

3.2.4. SELECCIÓ DELS CONTROLS

Els controls dels casos ambulatoris es seleccionen entre pacients hospitalitzats per motius que no tinguin relació amb l'ús de fàrmacs. Els malalts han de presentar quadres aguts (traumatisme, apendicitis) o crònics no relacionats amb el consum de fàrmacs. Cada cas s'aparella amb 4 controls, segons hospital, data (abans de 3 mesos), (± 5 anys) i sexe. Originalment es va intentar identificar un grup de control addicional extrahospitalari. Es demanava a cada cas que identificés 3 amics o coneguts del mateix sexe i aproximadament la mateixa edat. Uns dies abans de la data de l'entrevista programada, els monitors es posaven en contacte amb aquestes persones, per demanar-les que intentessin recordar tots el fàrmacs consumits durant el mes anterior. A la pràctica, va ser impossible trobar aquests controls per a una gran proporció dels casos i es va haver d'abandonar aquest mètode.

Durant el període d'estudi s'ha entrevistat un total de 898 controls.

3.2.5. RECOLLIDA DE LA INFORMACIÓ

Tota la informació és recollida per metges o infermers especialment

entrenats, que apliquen un qüestionari estructurat. Per tal d'obtenir la màxima informació possible a l'anamnesi farmacològica, a més de la pregunta oberta sobre el consum de fàrmacs, s'interroga el malalt segons una llista d'indicacions susceptibles d'induir el consum de fàrmacs. Finalment es llegeix una llista de noms de medicaments que, segons dades comercials, inclou més del 90% del consum total dels fàrmacs sospitosos d'estar relacionats amb les malalties en estudi, així com d'altres fàrmacs utilitzats per a les mateixes indicacions que els fàrmacs sota sospita. Per tal de minimitzar la pèrdua de memòria, els pacients no s'entrevisten si han estat hospitalitzats durant més de 28 dies. La recollida de dades sobre potencials factors de confusió inclou, a més de l'anamnesi farmacològica, informació demogràfica com edat i anys d'estudi, informació mèdica sobre malalties importants i antecedents d'al·lèrgia, i informació sobre exposició a radiacions, productes petroquímics i de laboratori, insecticides i benzè.

Totes les entrevistes són sotmeses a control de qualitat (verificació de la seva consistència, verificació que s'han contestat totes les preguntes), codificades i introduïdes en una base de dades.

3.2.6. DEFINICIÓ DE L'EXPOSICIÓ

Una de les condicions necessàries per assegurar la validesa de l'estudi consisteix en eliminar un possible biaix de classificació de l'exposició, assegurant que la informació sobre l'ús de fàrmacs es limiti al període previ a l'inici de la malaltia. Aquest principi, obvi en qualsevol estudi d'associació causa-efecte, és particularment important en el cas de les discràsies hemàtiques. Així per exemple, en cas d'agranulocitosi els principals símptomes de la malaltia (mal de coll, febre, cefalea i esgarrifances) poden motivar l'ús de fàrmacs sota estudi, com antibiòtics, analgèsics i antipirètics. Per tant, és fonamental determinar acuradament els moments de l'inici de la malaltia i de la ingesta del fàrmac. Per aquesta raó s'enregistren amb detall els esdeveniments que configuren el curs clínic de la malaltia i el Comitè Hematològic determina el "dia índex" d'inici de la malaltia sense tenir cap informació sobre els fàrmacs presos pel pacient.

En el cas de l'anèmia aplàstica els símptomes de presentació són massa difusos per permetre la determinació d'una "data índex", i es considera com a finestra etiològica rellevant el període de 30 a 180 dies abans de l'ingrés del cas a l'hospital.

Per als controls es defineix el "dia índex" segons l'origen: per als pacients amb traumatisme és la data de l'accident; per als que pre-

senten quadres aguts (com infeccions) és el dia d'inici dels símptomes; i per als ingressats amb quadres crònics és el dia d'ingrés. A les pàgines 203 a 213 es reproduïx el full de recollida de dades de l'entrevista i de la història clínica.

Es recull informació detallada dia per dia sobre el consum de fàrmacs en la setmana anterior a l'ingrés i setmana per setmana en la resta del mes anterior a l'ingrés. També s'obté informació sobre l'ús en els 6 mesos anteriors a l'ingrés i sobre el consum més recent anterior a aquest període de 6 mesos.

3.2.7. ANÀLISI ESTADÍSTICA

L'estimació dels valors d'*odds ratio* de les exposicions principals es realitza amb la construcció de models logístics condicionals. Les variables incloses són l'entrevistador i les exposicions a àcid acetilsalicílic, metamizol, propifenazona, paracetamol, "butazones", indometacina, altres AINE i un terme que agrupa altres fàrmacs sospitosos amb xifres d'exposició molt baixes (cotrimoxazol, aprindina, antitiroïdals, ticlopidina, allopurinol).

Els mètodes d'estimació del risc atribuïble són comuns als tres estudis que formen aquest treball i s'exposen a l'apartat 3.4.

--	--	--	--	--	--

PAGE 1
CASES AND CONTROLS

Study =

--	--

 1. Case 2. Control Hospital _____

--	--	--	--	--	--

Patient Name

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 first Last Initial

--

Patient =

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 Date of Notification

--	--	--	--	--	--

 day month year Monitor =

--	--

Date of Admission

--	--	--	--	--	--

 day month year Date of Interview

--	--	--	--	--	--

 day month year 1. Hospital 2. Home

Was patient transferred from one or more hospitals to current hospital? 1. No 2. Yes * 9. Unknown

* First Hospital _____

--	--	--	--	--	--

 date of admission

--	--	--	--	--	--

 day month year

* Second Hospital _____

--	--	--	--	--	--

 date of admission

--	--	--	--	--	--

 day month year

Birthplace _____ country

--	--	--	--

 Birthdate

--	--	--	--	--	--

 day month year Age

--	--

Race/Ethnic Group _____ specify

--	--

 Sex: 1. Male 2. Female

Patient's current residence: 1. Permanent 2. Temporary _____ usual residence - country

--	--

 9. Unknown

Patient Education

--	--

 Yrs. Parent Education (for pts. < 25 yrs.)

--	--

 Yrs.

Patient's Height (cm)

--	--	--	--

 Patient's Weight (kg)

--	--	--	--

Total number of visits to a doctor or outpatient clinics during the past year.

--	--

Total number of previous hospitalizations ever.

--	--

ADMISSION DIAGNOSES:

1. _____

--	--	--	--	--	--

2. _____

--	--	--	--	--	--

INFORMATION TO BE OBTAINED AT END OF INTERVIEW

1. Source of interview: 1. Patient 2. Parent 3. Other _____ specify 9. Unknown

2. Reliability: 1. Reliable 2. Unreliable 9. Unknown

PRIOR TO ADMISSION/RECEIPT OF TELEGRAM DID YOU HAVE:

A. FEVER

1. Within the four days?

1. No 2. Yes 9. Unknown

Day started (number of days prior to admission)

Highest temperature . When (# of days prior to adm.)

2. At any other time during the month?

1. No 2. Yes 9. Unknown

Day started (number of days prior to admission)

Highest temperature . When (# of days prior to adm.)

When did temp. return to normal (# of days prior to adm.)

B. RIGORS/CHILLS

1. Within the four days?

1. No 2. Yes 9. Unknown

Day started (number of days prior to admission)

2. At any other time during the month?

1. No 2. Yes 9. Unknown

Day started (number of days prior to admission)

C. SORE THROAT

1. Within the four days?

1. No 2. Yes 9. Unknown

Day started (number of days prior to admission)

2. At any other time during the month?

1. No 2. Yes 9. Unknown

Day started (number of days prior to admission)

D. SEVERE HEADACHES

1. Within the four days?

1. No 2. Yes 9. Unknown

Day started (number of days prior to admission)

2. At any other time during the month?

1. No 2. Yes 9. Unknown

Day started (number of days prior to admission)

PRIOR TO ADMISSION / RECEIPT OF TELEGRAM DID YOU HAVE:

IN THE MONTH PRIOR TO ADMISSION
ANY EPISODES OF INFECTION—E.G. INFLUENZA, COMMON COLD,
PNEUMONIA, BRONCHITIS, URINARY TRACT INFECTION,
MIDDLE EAR INFECTION, HERPES ZOSTER, MUMPS, ETC.

1. No 2. Yes 9. Unknown

Specify _____

--	--	--	--	--	--

date of onset

day	month	year		

Specify _____

--	--	--	--	--	--

date of onset

day	month	year		

--	--	--	--	--	--

WITHIN THE 4 WEEKS PRIOR TO ADMISSION DID YOU HAVE:

A. SYMPTOMS OF ANEMIA?

1. Pallor 1. No 2. Yes 9. Unknown

date of onset

--	--	--	--	--

day month year

2. Fatigue 1. No 2. Yes 9. Unknown

date of onset

--	--	--	--	--

day month year

3. Dyspnea 1. No 2. Yes 9. Unknown

date of onset

--	--	--	--	--

day month year

4. Tachycardia 1. No 2. Yes 9. Unknown

date of onset

--	--	--	--	--

day month year

B. BLEEDING TENDENCIES?

1. Easy bruising 1. No 2. Yes 9. Unknown

date of onset

--	--	--	--	--

day month year

2. Bleeding from gums 1. No 2. Yes 9. Unknown

date of onset

--	--	--	--	--

day month year

3. Petechiae 1. No 2. Yes 9. Unknown

date of onset

--	--	--	--	--

day month year

C. EPISODES OF FEVER?

1. No 2. Yes 9. Unknown

date of onset

--	--	--	--	--

day month year

D. EPISODES OF INFECTION?

1. No 2. Yes 9. Unknown

1. Specify _____

--	--	--	--	--

date of onset

--	--	--	--	--

day month year

2. Specify _____

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

day month year

--	--	--	--	--

OCCUPATIONAL HISTORY

Were you working immediately before coming to the hospital?

1. No 1. Unemployed 2. Retired 3. Disability 9. Unknown
2. Yes
9. Unknown

What is your current or most recent occupation?

Society

Industry

--	--	--	--	--

Occupation

How long have/had you worked at this occupation?

1. Weeks 2. Months 3. Years 9. Unknown

OCCUPATIONAL EXPOSURE

1. Have you ever worked in a job that exposed you to radiation?

1. No 2. Yes 9. Unknown

SPECIFY JOB
INDUSTRY CODE ... OCC CODE
MOST RECENT EXPOSURE (NN DWMY) ...
FREQUENCY
TOTAL NUMBER OF YEARS IN JOB ..

2. Have you ever worked in the petrochemical industry?

1. No 2. Yes 9. Unknown

SPECIFY JOB
INDUSTRY CODE ... OCC CODE
MOST RECENT EXPOSURE (NN DWMY) ...
FREQUENCY
TOTAL NUMBER OF YEARS IN JOB ..

3. Have you ever worked in a chemical laboratory?

1. No 2. Yes 9. Unknown

SPECIFY JOB
INDUSTRY CODE
OCCUPATION CODE
MOST RECENT EXPOSURE (NN DWMY) ...
FREQUENCY
TOTAL NUMBER OF YEARS IN JOB ..

4. Have you ever worked with benzene as a solvent?

1. No 2. Yes 9. Unknown

SPECIFY JOB
INDUSTRY CODE
OCCUPATION CODE
MOST RECENT EXPOSURE (NN DWMY) ...
FREQUENCY
TOTAL NUMBER OF YEARS IN JOB ..

5. Have you ever worked with insecticides?

1. No 2. Yes 9. Unknown

SPECIFY JOB
IND CODE
OCC CODE

INSECTICIDE 1
INSECTICIDE 1 CODE
RECENT EXPOSURE (NN DWMY) ...
FREQUENCY
TOTAL NUMBER OF YEARS ..

INSECTICIDE 2
INSECTICIDE 2 CODE
RECENT EXPOSURE (NN DWMY) ...
FREQUENCY
TOTAL NUMBER OF YEARS ..



OCCUPATIONAL EXPOSURE

6. Have you ever worked with any other solvents?

1. No 2. Yes 9. Unknown

SPECIFY JOB
INDUSTRY CODE
OCCUPATION CODE

SOLVENT 1
SOLVENT 1 CODE
RECENT EXPOSURE (NN D-W-M-Y)
FREQUENCY
TOTAL NUMBER OF YEARS

SOLVENT 2
SOLVENT 2 CODE
RECENT EXPOSURE (NN D-W-M-Y)
FREQUENCY
TOTAL NUMBER OF YEARS

ALCOHOL HISTORY AND CAFFEINE HISTORY

HOW OFTEN DO YOU DRINK:

	FREQUENCY	NUMBER PER DAY
BEER	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
WINE	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
LIQUOR	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
COFFEE	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
TEA	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
SOFT DRINKS	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

ALCOHOL FREQUENCY CODES

1. Daily
2. 4-6 days per week
3. 1-3 days per week
4. 1 or more days per month
5. Less than once a month
6. Ex-drinker for over 1 year
7. Never
8. Changed habits during past year
9. Unknown

WHEN DID YOU LAST DRINK ALCOHOL OF ANY TYPE?

1. Days 2. Weeks 3. Months 4. Years 9. Unknown



Adverse Reactions

Have you ever experienced an ill effect or adverse reaction to a drug that required hospitalization? _

if yes,

Drug Code	Drug Name	AR Code	Type of Reaction	Year
.....
.....
.....
.....

Comments
.....

MEDICATION HISTORY

INDIC #	Reference Date		TIME LAST USED	WEEK 1 FREQ #	WEEK 2 FREQ #	WEEK 3 FREQ #	WEEK 4 FREQ #	MONTHS 2-6 (DAYS 28-180)			PRIOR USE			Seq #
	NAME OF DRUG DRUG NUMBER	DRUG FORM						D	W	M	Y	TIME LAST USED	FREQ #	
			D W	N Y U	N Y U	N Y U	N Y U	D W M						01
			D W	N Y U	N Y U	N Y U	N Y U	D W M						02
			D W	N Y U	N Y U	N Y U	N Y U	D W M						03
			D W	N Y U	N Y U	N Y U	N Y U	D W M						04
			D W	N Y U	N Y U	N Y U	N Y U	D W M						05
			D W	N Y U	N Y U	N Y U	N Y U	D W M						06
			D W	N Y U	N Y U	N Y U	N Y U	D W M						07
			D W	N Y U	N Y U	N Y U	N Y U	D W M						08
			D W	N Y U	N Y U	N Y U	N Y U	D W M						09
			D W	N Y U	N Y U	N Y U	N Y U	D W M						10
			D W	N Y U	N Y U	N Y U	N Y U	D W M						11
			D W	N Y U	N Y U	N Y U	N Y U	D W M						12

3.3. INSUFICIÈNCIA RENAL TERMINAL I ÚS CONTINUAT D'ANALGÈSICS

3.3.1. SELECCIÓ DELS CASOS

Els casos eren malalts amb nefropatia terminal que requerien hemodiàlisi periòdica a les unitats de diàlisi de l'Àrea Metropolitana de Barcelona durant el segon semestre de l'any 1980. Aquesta definició de malaltia permet descartar la possibilitat de biaix diagnòstic, així com facilitar la localització de tots els casos d'una àrea concreta. Es va seleccionar a l'atzar com a mínim el 50% dels malalts de cadascun dels centres; quan es va iniciar l'estudi hi havia 632 malalts que rebien diàlisi en 10 unitats. A la taula 3 s'hi indiquen els centres participants i el nombre de pacients inclosos a l'estudi de cadascun d'ells. Quan el malalt rebutjava l'entrevista (70), o era exclòs per circumstàncies que impedièren una bona anamnesi o estava ingressat a un hospital (8), s'incloïa a l'estudi el següent en l'arxiu de pacients dialitzats al centre. Es van entrevistar 352 casos entre setembre de 1980 i març de 1983.

Taula 3.- Casos d'insuficiència renal terminal segons la Unitat de Diàlisi.

centres de diàlisi	n
Ciutat Sanitària de la Vall d'Hebron	25
Hospital de Bellvitge "Prínceps d'Espanya"	9
Hospital Clínic i Provincial	16
Centre de Diàlisi "Verge de Montserrat"	41
Centre de Diàlisi "Fundació Puigvert"	17
Centre de Diàlisi "Nephros I"	12
Centre de Diàlisi "Nephros II"	25
Clínica Renal "Dr Rotellar"	147
Centre de Diàlisi "Institut Dexeus"	26
Centre de Diàlisi "Cetirsa"	34
total	352

3.3.2. SELECCIÓ DELS CONTROLS

Els controls es van escollir de manera aleatòria d'entre les llistes d'admissió de la CS Vall d'Hebron, amb exclusió dels serveis d'Obstetrícia, Oncologia, Psiquiatria i Radioteràpia. Es van excloure els malalts atesos en aquests serveis per causa del possible biaix en el seu ús d'analgèsics respecte a la població general.

Els malalts que no es podien entrevistar per qualsevol motiu eren substituïts per altres. No es va fer cap referència a l'ús d'analgèsics quan es demanava permís als controls potencials per a entrevistar-los, per tal de minimitzar el possible biaix que es derivaria del rebuig dels utilitzadors importants d'analgèsics. Els controls eren inclosos fins i tot si tenien un diagnòstic de malaltia renal (exclosa la insuficiència renal terminal) o un diagnòstic associat amb una alta probabilitat d'ús d'analgèsics (per exemple, artritis o úlcera pèptica).

Es van incloure dos controls per cada cas, aparellats segons sexe i edat (± 5 anys). Es van entrevistar 673 controls. Dotze casos no tenien cap control i 7 un únic control, i així van quedar finalment 340 casos i 673 controls per a l'anàlisi.

3.3.3. RECOLLIDA I ELABORACIÓ DE LA INFORMACIÓ

Les fonts de dades utilitzades van ser l'entrevista als pacients i la història clínica.

El qüestionari de l'entrevista es va dissenyar conjuntament amb el Departament d'Investigació Mèdica de la Facultat de Medicina de la Universitat de Pennsylvania (Prof Paul D Stolley) (vegeu les pàgines 230 a 264). Amb una estructura estandaritzada, incloïa una revisió de símptomes i motius que haguessin portat al consum d'analgèsics en algun moment de la vida de l'entrevistat (per exemple, cefalea), així com una llista de noms comercials i mostres d'envasos basada en dades de mercat. Si d'aquestes dades se'n desprenia que el cas o el control havia consumit un analgèsic diàriament o cada dos dies durant 30 dies o més, se'l classificava com a "utilitzador". Per a cada medicament que complís aquests criteris, s'obria un full estructurat en el qual es recollien el(s) principi(s) actiu(s), la data d'inici del consum, la durada total de l'ús, la dosi diària mitjana i la dosi total consumida (vegeu la pàg. 265). Es va intentar evitar diferències en el reforçament de les preguntes d'un dels grups, així com respostes implícites formulant les preguntes sense cap tipus de judici. Es va adoptar aquesta definició d'"utilitzador" per tal d'augmentar la validesa de la determinació de l'ús; el consum de quantitats més petites és més difícil de recordar correctament i a més a més poden ser menys

lesives per al ronyó.

Només es va considerar l'ús d'analgèsics previ a la data d'inici de la malaltia renal. Aquesta "data índex" va ser determinada pel nefròleg, sobre la base de les respostes a determinades preguntes (per exemple, Ha presentat hematúria? Quan?; Ha presentat albuminúria? Quan?, etc.). Aquesta "data índex" de cada cas es va aplicar als seus controls aparellats. Les entrevistes van ser efectuades per una infermera entrenada especialment (Carme Bono), al centre de diàlisi (casos) i a les sales d'ingrés (controls).

La informació clínica i anatomo-patològica dels casos es va obtenir a partir de la història clínica a l'hospital on va ser diagnosticat o, en el seu defecte, a la Unitat de Diàlisi.

3.3.4. IDENTIFICACIÓ I CARACTERITZACIÓ DE LA MALALTIA RENAL

Diversos processos patològics poden conduir a una situació d'insuficiència renal terminal. La seva classificació planteja com a mínim dos problemes:

a) Per una banda, cal fer una classificació de tipus anatomo-patolò-

gic i evitar la barreja de categories clíniques o anatomo-patològiques amb categories etiològiques o etiopatogèniques.

- b) Per altra banda, quan un malalt evoluciona clínicament de tal manera que se li diagnostica una insuficiència renal terminal, sovint les lesions anatomo-patològiques renals són tan avançades, que ja no es pot distingir quina ha estat l'alteració —glomerular, intersticial, etc.— que ha conduït a la situació terminal.

En aquest estudi s'ha optat per una classificació anatomo-patològica que eviti les referències etiopatogèniques i s'ha fet un esforç, que es descriu a continuació, per definir clarament el procés de cada pacient.

En funció de les dades recollides a la història clínica, es van aplicar uns criteris diagnòstics aplicats en un estudi anterior (Murray i Goldberg, 1975), per tal de classificar la malaltia primària en els grups següents:

- nefritis intersticial;
- glomerulonefritis;
- poliquistosi;
- indeterminada, i
- desconeguda.

Les dues primeres es van subdividir en tres grups ("definitiva", "probable" o "possible"), segons el pes de les dades anatomo-patològiques, clíniques i de laboratori disponibles sobre cada malalt.

L'assignació final a algun d'aquests grups es fa per la valoració conjunta de la informació anatomo-patològica, clínica i etiològica (vegeu la figura 1).

3.3.4.1. Nefritis intersticial

Pel que fa a l'*anatomia patològica*, s'examinava si hi havia una biòpsia amb resultat de nefritis intersticial definitiva o probable. Les *dades clíniques* conduïen a tres possibles definicions del quadre: nefritis intersticial "definida", "probable" o "possible".

1. Els criteris de nefritis intersticial "definida" van ser els següents:

- Pielografia intravenosa i/o arteriografia amb signes de nefropatia intersticial i distorsions cal·licials, cicatrius renals, ronyons asimètrics i/o necrosi papil·lar.

anatomopatol clínica	GN def		GN prob		NI def		NI prob		GN + NI def		GN + NI prob		G poliquíst.		I indetermin.		J desconocido	
	A	B	D	E	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
A GN def	A	A	I	I	B	C	G	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
B GN prob	A	B	I	I	C	I	G	B	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
C GN pos	B	B	E	F	I	I	G	C	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
D NI def	I	E	D	D	E	F	G	D	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
E NI prob	I	I	D	E	F	I	G	E	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
F NI pos	B	B	E	E	I	I	G	F	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
I GN + NI def	I	I	I	I	I	I	G	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
I GN + NI prob	B	I	E	F	I	I	G	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
I GN + NI pos	A	B	D	E	I	I	G	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
I GN def + NI prob o pos	A	B	I	I	B	B	G	I	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
I NI def + GN prob o pos	I	I	D	E	E	E	G	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
G poliquístico	I	I	I	I	I	I	G	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
I indeterminado	A	B	C	D	I	I	G	D	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
J desconocido	A	B	C	D	I	I	G	D	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
J Cr demasiado † en primer análisis	A	B	C	D	I	I	G	D	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I

Figura 1.- Classificació de la malaltia renal segons la informació clínica i anatomo-patològica

- Creatinina inferior a 6 mg/100 ml ($Cr < 6$) i potassi superior a 5,5 mEq/l ($K^+ > 5,5$).

- ($K^+ > 5,5 + Cr = 6-7,9$) o bé ($K^+ = 5-5,5 + Cr < 6$) i alguna de les següents condicions:

cilindres leucocitaris en orina (A),

leucòcits ≥ 20 + hematies ≤ 20 en orina (B),

$CO_2 \leq 22 + anion\ gap < 15$ (C),

progressió > 10 anys (D),

mida renal < 8 cm + $Cr < 6$ (E),

- (A o B) + C + (D o E).

2. Els criteris de nefritis intersticial "probable" van ser:

- D + E.

- (A o E) + C.

- A + B + E.

- (A o B) + progressió de 6 a 10 anys + C.

- (A o C) + D.

3. Els criteris de nefritis intersticial "possible" van ser:

- Presència d'alguna malaltia relacionada amb nefritis intersticial (hipertensió essencial, anèmia de cèl.lules falciformes, gota, uropatia obstructiva o anormalitats anatòmiques, hipertròfia prostàtica, càlculs renals, tuberculosi o bé toxicitat per plom) i alguna de les següents condicions:

(A o B) + (C o D o E),

C + (D o E),

D, i

progressió de 6 a 10 anys + C.

3.3.4.2. Glomerulonefritis

El criteri *anatomo-patològic* bàsic va ser una biòpsia amb resultat de glomerulonefritis definitiva o probable.

Els criteris *clínic*s també podien conduir a la definició de tres subgrups: glomerulonefritis "definida", "probable" o "possible".

1. Els criteris de glomerulonefritis "definida" van ser els següents:

- Cilindres hemàtics.
- Proteinúria de 24 h igual o superior a 4 g ($P \geq 20$).
- Proteinúria = 3-3,9 g + *Dipstick* ≥ 3 + hematúria ≥ 20 + Cr ≥ 6 .
- Proteinúria ≥ 3 g + *Dipstick* ≥ 3 + progressió de menys d'1 any.

2. Els criteris de glomerulonefritis "probable" van ser:

- *Dipstick* ≥ 3 + hematúria ≥ 20 + progressió de menys d'1 any.
- Proteinúria ≥ 4 g + (*Dipstick* ≤ 2 o no disponible) + hematúria ≥ 20 .
- Proteinúria = 3-3,9 g + (*Dipstick* ≥ 3 o hematúria ≥ 20).
- Proteinúria = 2-2,9 g + Cr < 6 + (*Dipstick* ≥ 3 o hematúria ≥ 20).
- Proteinúria ≥ 4 g i alguna malaltia relacionada amb glomerulonefritis (diabetis, malalties del teixit connectiu, glomerulone-

fritis aguda, amiloidosi, hipertensió severa o història d'ús de drogues per via intravenosa).

3. Els criteris de glomerulonefritis "possible" van ser:

- (Proteinúria > 3 g o bé dada no disponible) + *Dipstick* \geq 3 + progressió de menys d'1 any.
- (Proteinúria < 3 g o bé dada no disponible) + hematúria \geq 10 + progressió inferior a 1 any.
- Presència d'alguna malaltia relacionada amb glomerulonefritis i alguna de les següents condicions:

Dipstick \geq 3 + hematúria \geq 20.

Progressió de menys d'1 any.

3.3.4.3. Poliquistosi

En qualsevol cas la poliquistosi havia de ser diagnosticada per pielografia intravenosa.

3.3.4.4. Procés de naturalesa indeterminada

En molts casos no es pot afirmar si la malaltia renal és fonamentalment glomerular o bé fonamentalment túbulo-intersticial. Són els que compleixen alguna de les següents condicions:

- (Proteinúria inferior a 3 g o bé dada no disponible) + *Dipstick* \geq 3
hematúria \geq 10.

- Presència d'alguna malaltia relacionada amb glomerulonefritis (vegeu l'apartat 3.3.4.2) i alguna de les següents condicions:

proteinúria = 3-3,9 g.

proteinúria = 2-2,9 g + Cr \geq 6.

hematúria \geq 20.

Dipstick \geq 3.

3.3.4.5. Procés de naturalesa desconeguda

En aquesta categoria es classifiquen els malalts amb una afectació renal tan avançada en el moment del diagnòstic, que no permet esbrinar-ne la causa. El criteri clínic ha estat un valor de la primera

creatinina enregistrada superior a 8 mg/100 ml.

3.3.5. IDENTIFICACIÓ DE L'EXPOSICIÓ

Les dades sobre ingesta prèvia d'analgèsics es van obtenir per l'entrevista del malalt. A partir d'una llista d'entitats patològiques es revisaven els antecedents del pacient; quan la resposta era positiva, es llegien possibles remeis i, si l'entrevistat reconeixia un consum de medicaments, se li llegia una altra llista amb el nom comercial dels analgèsics més venuts. S'enregistraven el nom, la indicació per la qual s'havia ingerit, la dosi, l'any d'inici del consum i la durada del tractament.

El criteri d'assignació d'exposició positiva o negativa va ser l'ús d'algun analgèsic diàriament o cada dos dies durant 30 dies o més. Òbviament, aquest consum s'havia de produir abans de la data, determinada sense coneixement de la malaltia ni de l'exposició, del primer símptoma de malaltia renal. Aquest "dia índex" del cas es va aplicar també als controls aparellats, per determinar la seva exposició als analgèsics objecte d'estudi.

3.3.6. ALTRA INFORMACIÓ RELLEVANT

De l'entrevista i la història clínica se'n van obtenir altres dades d'interès per tal d'evitar possibles factors de confusió al moment de l'anàlisi. Així, es va recollir informació demogràfica, d'antecedents patològics, familiars i personals i aspectes detallats d'episodis de cefalees com a causa important de l'exposició a analgèsics.

3.3.7. ANÀLISI ESTADÍSTICA

Els valors d'*odds ratio* i els seus límits de confiança al 95% es van calcular mitjançant models de regressió logística condicional, atès que els controls s'aparellaven amb cadascun dels casos.

Com a variables d'exposició principal, es van incloure termes indicadors de quatre categories d'analgèsics: àcid acetilsalicílic (AAS), pirazolones (PIR), AAS + PIR i fenacetina + AAS + PIR. Com a factors de confusió que calia controlar, es van introduir indicadors d'antecedents de cefalea, artritis, hipertensió, diabetis, càlculs renals i gota. Per avaluar l'associació del consum d'analgèsics amb les malalties renals primàries, es va resumir l'exposició a analgèsics a un terme únic; l'efecte de la durada i la dosi total consumida es va

determinar amb termes indicadors independents per a cada categoria.

Els càlculs relacionats amb el risc atribuïble són comuns als tres estudis a què fa referència aquest treball i s'expliquen a l'apartat 3.4.

Les dades d'incidència de malaltia renal terminal a Catalunya s'han obtingut del Departament de Sanitat i Seguretat Social (Registre de Malalts Renals de Catalunya, 1992).



Divisió de Farmacologia Clínica
Unitat Docent de la Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
Ciutat Sanitària de la Seguretat Social

P. Vall d'Hebron, s.n.
Barcelona - 32

247 14 00
Telèfon (93) 229 57 00 (ext.)
229 54 00

ESTUDI SOBRE MALALTIES RENALS
=====

CODI COLUMNES
FITXA
FITXA O.

INTRODUCCION

Hola, me llamo _____ y estoy trabajando en colaboración con los doctores del departamento de Farmacología de la Universidad Autònoma. Estamos estudiando posibles causas de las enfermedades renales. Para ayudarnos a saber qué factores están relacionados con la aparición de la enfermedad renal es necesario entrevistar a enfermos renales y a otros pacientes sin problemas renales. Los participantes en este estudio son todos los pacientes tratados con hemodiálisis y otros pacientes hospitalizados y gente que vive en Barcelona escogidos al azar. Al contestar preguntas sobre Vd. sobre sus enfermedades pasadas y sobre los medicamentos que ha tomado, nos ayudará a conocer mejor algunas de las causas de las enfermedades renales. Esperamos que aproveche esta oportunidad para contribuir a la salud de otros ciudadanos.

¿Está conforme con que empiece la entrevista?. Si en algún momento se siente cansado, me lo dice y haremos una pausa.

NUMERO DEL ESTUDIO 242-1

2	4	2	1
---	---	---	---

SE TRATA DE: 1 CASO

2 PRIMER CONTROL HOSPITALARIO

3 SEGUNDO CONTROL HOSPITALARIO

FECHA DE LA ENTREVISTA

03 / 2 / 81
MES DIA AÑO

03	5-6
----	-----

02	7-8
----	-----

81	9-10
----	------

NOMBRE DEL ENTREVISTADOR/A _____

1	11
---	----

HORA DEL COMIENZO ENTREVISTA 8

B. HISTORIA CLINICA

1. ¿Cuántos años tiene?

AÑOS 26 99 NO SABE

26 12

2. ¿Cual fue la fecha de su nacimiento?

MES 01 99 NO SABE

01 14

DIA 04 99 NO SABE

04 16

AÑO 55 99 NO SABE

55 18

Ahora voy a hacerle unas cuantas preguntas sobre su salud. Tengo una lista con diferentes clases de enfermedades. Mientras yo se las leo, me gustaría que Vd. me dijera si alguna vez ha tenido o un médico alguna vez le ha dicho que padecía cualquiera de estos problemas. Si Vd. no conoce algún nombre técnico de los que yo le lea, por favor pregúntemelo tranquilamente. Bueno, vamos a empezar.

Ha tenido alguna vez o algún médico le ha dicho que sufría de:
REPETIR LA FRASE CUANDO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA POSITIVA:
¿Cuántos años tenía cuando lo notó por primera vez?

3. ¿Presión arterial alta que requirió tratamiento con medicación?

1 NO 2 SI 9 NO SABE

2 20

EDAD EN QUE LO NOTO POR VEZ PRIMERA 14

00 N.P. 99 NO SABE

14 21-

4. ¿Diabetes o azúcar en sangre que requirió tratamiento con dieta o medicación?

1 NO 2 SI 9 NO SABE

1 23

EDAD EN QUE LO NOTO POR VEZ PRIMERA 00

00 N.P. 99 NO SABE

00 24-2

Ha tenido alguna vez o algún médico le ha dicho que sufría de: REPETIR LA FRASE CUANDO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA POSITIVA: ¿Cuántos años tenía cuando lo notó por primera vez?

5. ¿Un ataque cardíaco?

1 NO 2 SI 9 NO SABE

EDAD EN QUE LO NOTO POR VEZ PRIMERA

00 N.P. 99 NO SABE

1

00

6. ¿Una enfermedad renal?

1 NO 2 SI 9 NO SABE

EDAD EN QUE LO NOTO POR VEZ PRIMERA

00 N.P. 99 NO SABE

2

10

SI AFIRM.: ¿como llamó el médico al problema?

ANOTAR RESPUESTA

00 N.P. 99 NO SABE

01

7. ¿Piedras en el riñón?

1 NO 2 SI 9 NO SABE

EDAD EN QUE LO NOTO POR VEZ PRIMERA

00 N.P. 99 NO SABE

1

00

SI AFIRM.: ¿Requirió tratamiento quirúrgico para extraerlas?

1 NO 2 SI 0 N.P. 9 NO SABE

EDAD EN QUE LO REALIZARON

00 N.P. 99 NO SABE

0

00

8. ¿Una biopsia renal?

1 NO 2 SI 9 NO SABE

EDAD EN QUE SE LA REALIZARON

00 N.P. 99 NO SABE

2

14

Ha tenido alguna vez
o algún médico le ha
dicho que sufría de:
REPETIR LA FRASE CUAN-
DO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA
POSITIVA:
¿Cuántos años tenía
cuando lo notó por
primera vez?

9. ¿Una extirpación quirúrgica de riñón?

1 NO 2 SI 9 NO SABE

1 43

EDAD EN QUE
SE PRACTICO
ESTA OPERACION

— — 00 N.P. 99 NO SABE

00 44

10. ¿Algún familiar suyo ha tenido alguna vez una
enfermedad renal?

MOSTRAR LA CARTA A AL ENTREVISTADO Y LEER

0 NADIE 8 Hijo 999 NO SABE
 1 Madre 16 Tía
 2 Padre 32 Tío
 4 Hermano/a 64 Primo

000 46

11. ¿Sangre en la orina?

1 NO 2 SI 9 NO SABE

2 49

EDAD EN QUE LO NOTO
POR VEZ PRIMERA

— 10 00 N.P. 99 NO SABE

10 50

SI AFIRM.: ¿Cuál pensó el doctor que podía ser la causa?

ANOTAR RESPUESTA

Nefritis
 00 N.P. 99 NO SABE

01 52

12. ¿Alguno de los siguientes parientes o familia-
res suyos ha tenido alguna vez sangre en la
orina?

0 NADIE 8 Hijo
 1 Madre 16 Tía
 2 Padre 32 Tío 999 NO SABE
 4 Hermano/a 64 Primo

000 54

Ha tenido alguna vez
o algún médico le ha
dicho que sufría de:
REPETIR LA FRASE CUAN-
DO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA
POSITIVA:
¿Cuántos años tenía
cuando lo notó por
primera vez?

13. ¿Ha tenido alguna vez albúmina en la orina?

1 NO 2 SI 9 NO SABE

2 5-

EDAD EN QUE LO
NOTO POR VEZ
PRIMERA - 10

00 N. P. 99 NO SABE

10 58-

SI AFIRM.: ¿Cuál pensó el doctor que podía ser la causa?
ANOTAR RESPUESTA N.L.H.S

00 N. P. 99 NO SABE

01 60-

14 ¿Pus en la orina?

1 NO 2 SI 9 NO SABE

1 62-

EDAD EN QUE LO
NOTO POR VEZ
PRIMERA - -

00 N. P. 99 NO SABE

00 63-

SI AFIRM.: ¿Cuál pensó el doctor que podía ser la causa?
ANOTAR RESPUESTA _____

00 N. P. 99 NO SABE

00 65-

15. ¿ Una infección en las vías urinarias?

1 NO 2 SI 9 NO SABE

1 67-

EDAD EN QUE LO
NOTO POR VEZ
PRIMERA - -

00 N. P. 99 NO SABE

00 68-

SI AFIRM.: ¿ En total cuántas infecciones de las vías
urinarias ha tenido Vd?

N°DE INFECCIONES - - 00 N. P. 99 NO SABE

00 70-

¿ Sabe Vd. si fue uretritis, o una infección de la vejiga
de la orina (cistitis), o una infección de los riñones
(pielonefritis)?

ANOTAR RESPUESTA _____

00 N. P. 99 NO SABE

00 72-

ESTUDIO N° 242-1

CODI COLUMN
FITXZ

FITXA 01

Ha tenido alguna vez o algún médico le ha dicho que sufría de:
REPETIR LA FRASE CUANDO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA POSITIVA:
¿Cuántos años tenía cuando lo notó por primera vez?

16. ¿Alguno de los siguientes parientes o familiares suyos han tenido alguna vez una infección urinaria?

- 0 NADIE
- 1 Madre
- 2 Padre
- 4 Hermano/a
- 8 Hijo
- 16 Tía
- 32 Tío
- 64 Primo
- 999 NO SABE

74

78

FITXA 02

NUMERO DEL ESTUDIO

+ 17. ¿Ha tenido Vd. alguna vez lo que los médicos llaman una enfermedad del tejido conectivo como : esclerodermia, vasculitis, o lupus?

- 1 NO
- 2 SI
- 9 NO SABE

EDAD EN QUE LO NOTO POR VEZ PRIMERA

- 00 N.P.
- 99 NO SABE

SI AFIRM.: ¿qué tipo de enfermedad del tejido conectivo fue?

ANOTAR RESPUESTA

- 00 N.P.
- 99 NO SABE

18. ¿Ha tenido tuberculosis?

- 1 NO
- 2 SI
- 9 NO SABE

EDAD EN QUE LO NOTO POR VEZ PRIMERA

- 00 N.P.
- 99 NO SABE

Ha tenido alguna vez
o algún médico le ha
dicho que sufría de:
REPETIR LA FRASE CUAN-
DO SEA NECESARIO

POR CADA RES-
PUESTA POSI-
TIVA: ¿Cuántos
años tenía
cuando lo notó
por primera vez?

FITXA 0

19. ¿Leucemia, linfoma o mieloma?

- 0 NINGUNA 1 LEUCEMIA 9 NO SABE
 2 LINFOMA
 4 MIELOMA
 EDAD EN QUE LO NOTO POR VEZ PRIMERA _____
 00 N.P. 99 NO SABE

0 1
 0 0 14

20. ¿Algún tumor maligno o cancer?

- 1 NO 2 SI 9 NO SABE
 EDAD EN QUE LO NOTO POR PRIMERA VEZ _____
 00 N.P. 99 NO SABE

1 16
 0 0 17

SI AFIRM.: ¿Cuál fue el tipo y la localización?

ANOTAR RESPUESTA _____

- 00 N.P. 99 NO SABE

0 0 19-

21. ¿Erupciones cutáneas repetidamente causadas por el sol?

- 1 NO 2 SI 9 NO SABE
 EDAD EN QUE LO NOTO POR VEZ PRIMERA _____
 00 N.P. 99 NO SABE

1 21
 0 0 22-

22. ¿Artritis que tuvo que ser tratada con medicamentos?

- 1 NO 2 SI 9 NO SABE
 EDAD EN QUE LO NOTO POR VEZ PRIMERA _____
 00 N.P. 99 NO SABE

1 24
 0 0 25-2

Ha tenido alguna vez
o algún médico le ha
dicho que sufría de:
REPETIR LA FRASE
CUANDO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA
POSITIVA: ¿Cuántos
años tenía cuando
lo notó por prime-
ra vez?

** SOLO MUJERES: ¿Ha estado alguna vez embarazada?

1 NO 2 SI 9 NO SA-
BE

23. SOLO MUJERES : ¿Hipertensión durante el embarazo?

1 NO 2 SI 0 N.P. (VARON
O NUNCA EM) 9 NO
SABE

27

EDAD PRIMERA VEZ --

00 N.P. 99 NO
SABE

00 28-29

24. SOLO MUJERES: ¿ Convulsiones o coma durante el em-
barazo?

1 NO 2 SI 0 N.P. (VARON
O NUNCA EM) 9 NO
SABE

30

EDAD PRIMERA VEZ --

00 N.P. 99 NO
SABE

00 31-32

25. SOLO MUJERES: ¿Grandes cantidades de albúmina en la
orina durante el embarazo?

1 NO 2 SI 0 N.P. (VARON
O NUNCA EM) 9 NO
SABE

33

EDAD PRIMERA VEZ --

00 N.P. 99 NO
SABE

00 34-35

26. SOLO HOMBRES: ¿Próstata aumentada, lo que los
doctores llaman prostatismo?

1 NO 2 SI 0 N.P.
(HEMBRA) 9 NO
SABE

36

EDAD PRIMERA VEZ --

00 N.P. 99 NO
SABE

00 37-38

SI AFIRM. ¿Fue tratada quirúrgicamente?

1 NO 2 SI 0 N.P. 9 NO
SABE

39

EDAD EN LA OPERACION --

00 N.P. 99 NO
SABE

00 40-41

27. ¿Gota?

1 NO 2 SI 9 NO
SABE

42

EDAD PRIMERA VEZ --

00 N.P. 99 NO
SABE

00 43-44

Ha tenido alguna vez
ó algún médico le ha
dicho que sufría de
REPETIR LA FRASE
CUANDO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA
POSITIVA: ¿Cuántos
años tenía cuando
lo notó por primera
vez?

30. ¿Anemia?	<input type="checkbox"/> 1 NO	<input type="checkbox"/> 2 SI	<input checked="" type="checkbox"/> 9 NO SABE	<input type="checkbox"/> 99 NO SABE	<input type="checkbox"/> 9	52
EDAD PRIMERA VEZ --	<input type="checkbox"/> OO N. P.		<input checked="" type="checkbox"/> 99 NO SABE		<input type="checkbox"/> 99	53-5
+ 31. ¿Intoxicación por plomo?	<input checked="" type="checkbox"/> 1 NO	<input type="checkbox"/> 2 SI	<input type="checkbox"/> 9 NO SABE	<input type="checkbox"/> 99 NO SABE	<input type="checkbox"/> 1	55
EDAD PRIMERA VEZ --	<input checked="" type="checkbox"/> OO N.P..		<input type="checkbox"/> 99 NO SABE		<input type="checkbox"/> 00	55-5
32. ¿Dolores de cabeza frecuentes?	<input checked="" type="checkbox"/> 1 NO	<input type="checkbox"/> 2 SI	<input type="checkbox"/> 9 NO SABE	<input type="checkbox"/> 99 NO SABE	<input type="checkbox"/> 1	58
EDAD PRIMERA VEZ --	<input checked="" type="checkbox"/> OO N. P.		<input type="checkbox"/> 99 NO SABE		<input type="checkbox"/> 00	59-60
33. ¿Dolores de cabeza muy fuertes?	<input checked="" type="checkbox"/> 1 NO	<input type="checkbox"/> 2 SI	<input type="checkbox"/> 9 NO SABE	<input type="checkbox"/> 99 NO SABE	<input type="checkbox"/> 1	61
EDAD PRIMERA VEZ --	<input checked="" type="checkbox"/> OO N. P..		<input type="checkbox"/> 99 NO SABE		<input type="checkbox"/> 00	62-63
34. ¿Durante el mes pasado, ha tenido Vd. dolores de cabeza una vez a la semana o más frecuentemente?	<input checked="" type="checkbox"/> 1 NO	<input type="checkbox"/> 2 SI	<input type="checkbox"/> 9 NO SABE		<input type="checkbox"/> 1	64

SI AFIRM.: PREGUNTE POR LAS SERIES DE CEFALEAS. SI NO PASE A LA PAGINA 9.

+ MIRAR HISTORIA

SERIE DE CEFALEAS

CODI COLUMN
FITXA FITXA O

1. Recientemente, ¿aproximadamente cuántos días a la semana ha tenido Vd. dolor de cabeza?
 DIAS/SEMANA _____ 9 NO SABE
2. ¿Durante cuántos años ha tenido Vd. dolores de cabeza por lo menos con esta frecuencia?
 N° AÑOS _____ 99 NO SABE
3. Normalmente, ¿cuántas horas le dura el dolor de cabeza?
 N° HORAS _____ 99 NO SABE
4. ¿Cuándo le suelen empezar los dolores de cabeza?
 ¿Por la mañana, por la tarde, por la noche o mientras duerme?
 1 MAÑANA 4 CUANDO DUERME
 2 TARDE 5 VARIABLE
 3 NOCHE 9 NO SABE
5. ¿En qué parte de la cabeza le vienen generalmente los dolores? ¿En la parte posterior, en la frente o a los lados?
 1 POSTERIOR 4 GENERALIZADO
 2 ANTERIOR 5 OTROS _____
 3 LADOS 9 NO SABE
6. ¿Nota Vd. los dolores de cabeza más en un lado que en el otro?
 1 PREDOMINA UN LADO (UNILATERAL)
 2 LOS DOS LADOS IGUAL (BILATERAL)
 9 NO SABE

65

66-6

68-6

70

71

72

ESTUDIO N° 242-1

CODI COLUMNES
FITXA

FITXA 02

7. ¿Describiría Vd. el dolor de cabeza como pulsante, punzante o constante?

- 1 PULSANTE O PUNZANTE
- 2 CONSTANTE
- 9 NO SABE

0 73

8. ¿ Cuando Vd. tiene dolor de cabeza ¿qué efecto ejerce éste en lo que Vd. está haciendo en aquellos momentos? ¿Tiene poco o ningún efecto en sus actividades, interfiere notablemente, o le obliga a parar lo que está realizando?

- 1 POCO O NINGUN EFECTO
- 2 INTERFIERE NOTABLEMENTE
- 3 LE FUERZA A PARAR SU ACTIVIDAD
- 9 NO SABE

0 74

0 2 78-79

FITXA 03

NUMERO ESTUDIO

2 4 2 1 1-

9. ¿Le ha dicho el doctor cuál es la causa de sus dolores de cabeza?

ANOTAR RESPUESTA _____ 99 NO SABE

0 5-6

10. ¿Cuál piensa Vd. es la causa de los dolores de cabeza?

ANOTAR RESPUESTA _____ 99 NO SABE

0 0 7-8

11. ¿Qué hace Vd. generalmente para aliviar un dolor de cabeza? ¿ Se acuesta, toma una aspirina u otra medicación, o hace alguna otra cosa?

- 1 GENERALMENTE NADA
- 2 SE ACUESTA
- 4 ASPIRINA O MEDICINA
- 5 OTRA COSA ESPECIFIQUE _____
- 99 NO SABE

0 9-10

SI ESPECIFICA MEDICACION CONTINUE SI NO PASE A LA PREGUNTA 14.

12. ¿Cuál es el nombre de la medicación que Vd. toma generalmente para el dolor de cabeza?

ANOTAR RESPUESTA _____ 99 NO SABE

11-1

13. Cuando tiene dolor de cabeza: ¿Vd. toma medicación siempre, la mayoría de las veces, la mitad de las veces o menos?

1 SIEMPRE

2 MUCHAS VECES

3 LA MITAD O MENOS

9 NO SABE

13

14. ¿Toma Vd. medicinas alguna vez, para prevenir los dolores de cabeza?

1 NO

2 SI

9 NO SABE

14

SI AFIRMATIVO: ¿Cual es el nombre del medicamento?

ANOTAR RESPUESTA: _____ 99 NO SABE

15-16

¿Qué pasa si Vd. no toma la medicina?

ANOTAR RESPUESTA _____ 99 NO SABE

17-18

Ha tenido alguna vez
ó algún médico le ha
dicho que sufría de:
REPETIR LA FRASE
CUANDO SEA NECESARIO

POR CADA RESPUESTA
POSITIVA: ¿Cuántos
años tenía Vd.
cuando lo notó por
primera vez?

35. ¿Una úlcera de estómago o de duodeno?

1 NO 2 SI 9 NO SABE
EDAD PRIMERA VEZ _ _ 00 N.P. 99 NO SABE

19
 00 20-2

36. ¿Indigestiones y otros problemas intestinales o de estómago?

1 NO 2 SI 9 NO SABE
EDAD PRIMERA VEZ _ _ 00 N.P. 99 NO SABE

22
 00 23-2.

SI AFIRM.: ¿Cómo llamó el médico al problema?

ANOTAR RESPUESTA _____
 00 N.P. 99 NO SABE

00 25-26

37. ¿ Otras enfermedades graves ó alguna enfermedad que haya durado un mes o más?

SI AFIRMATIVO, ANOTAR LOS NOMBRES:

(a) ENFERMEDAD _____ 00 N.P.
EDAD PRIMERA VEZ _ _ 00 N.P. 99 NO SABE

00 27-28
 00 29-30

(b) ENFERMEDAD _____ 00 N.P.
EDAD PRIMERA VEZ _ _ 00 N.P. 99 NO SABE

00 31-32
 00 33-34

(c) ENFERMEDAD _____ 00 N.P.
EDAD PRIMERA VEZ _ _ 00 N.P. 99 NO SABE

00 35-36
 00 37-38

PAGINA 11

ESTUDIO N° 242-1

CODI COLUMNES
FITXA
FITXA 03

38. Todo el mundo tiene días en los que las cosas no van bien. En días así, cuando las cosas son difíciles ¿qué es lo que Vd. encuentra más útil para soportar la tensión?

ANOTAR RESPUESTA

(c.)

10

39-40

SI EL ENTREVISTADO ES UN CONTROL, EMPIECE CON LA HISTORIA DE EXPOSICION.

CASOS SOLAMENTE: HISTORIA DEL TRATAMIENTO POR DIALISIS

39a Ahora necesito anotar todos los lugares donde Vd. ha sido dializado. Sin contar este centro ¿en cuántos lugares ha recibido Vd. tratamiento con diálisis?

SEÑALE EL NUMERO CON UN CIRCULO EN ESTA MISMA PAGINA Y ANOTE LOS NOMBRES DE LAS UNIDADES, PREGUNTANDO 39c y 39d EN CADA UNA.

39b. Vamos a hacer una lista de los nombres de todos los lugares donde Vd. ha hecho diálisis ¿Cuál es el nombre de la primera unidad donde Vd. se trató? (Y después de esta, ¿donde recibió Vd. tratamiento?)

39c. ¿Cuál es la dirección?

39d. ¿Durante qué años estuvo Vd. dializándose en este centro?

(0) SI NO HAY OTRAS UNIDADES, EMPIECE A ANOTAR LA LISTA DE HOSPITALIZACIONES

- (1) NOMBRE DE LA UNIDAD _____ AÑOS 19__ al 19__
DIRECCION _____
- (2) NOMBRE DE LA UNIDAD _____ AÑOS 19__ al 19__
DIRECCION _____
- (3) NOMBRE DE LA UNIDAD _____ AÑOS 19__ al 19__
DIRECCION _____
- (4) NOMBRE DE LA UNIDAD _____ AÑOS 19__ al 19__
DIRECCION _____

SOLO CASOS: REGISTRO DE HOSPITALIZACIONES

EN EL ORDEN INDICADO A CONTINUACION REGISTRAR LAS HOSPITALIZACIONES RELEVANTES PARA EL DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD RENAL. HACER LAS PREGUNTAS 40a - 40e PARA CADA HOSPITALIZACION.

	<u>HOSPITALIZACIONES</u>		
	REGISTRADO	N. P.	N. S.
(1). Enfermedad renal, descubierta por primera vez, se realizaron las pruebas para diagnosticar la enfermedad	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(2). Se realizó biopsia renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(3). Se realizaron pielografías IV u otras pruebas de diagnóstico renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(4). Se realizó nefrectomía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(5). Ingresos por enfermedad renal previos al comienzo de la diálisis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(6). Ingresos en los hospitales de Barcelona por enfermedad renal (si no están ya incluidos)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40a. ¿En qué hospital estuvo ingresado/a por <u>(RAZON DE HOSPITALIZACION)?</u>			
40b. ¿En qué ciudad y provincia está este hospital?			
40c. ¿En qué mes y año se produjo esta hospitalización?			
40d. Y en aquel momento ¿quién era el o la médico encargado de Vd. en el hospital?			
40e. ¿Era él o ella su propio médico, o uno del hospital?			

HOSPITALIZACIONES

1. RAZON DE LA HOSPITALIZACION (1) - (2) MES/AÑO 1968
NOMBRE DEL HOSPITAL _____ CIUDAD/PROVINCIA Turkey
MEDICO Dr. ... PRIV. S.H. NO SABE

2. RAZON DE LA HOSPITALIZACION (2) (3) MES/AÑO 1969
NOMBRE DEL HOSPITAL _____ CIUDAD/PROVINCIA ...
MEDICO Dr. ... PRIV. S.H. NO SABE

3. RAZON DE LA HOSPITALIZACION 3 MES/AÑO 1974
NOMBRE DEL HOSPITAL _____ CIUDAD/PROVINCIA ...
MEDICO Dr. ... PRIV. S.H. NO SABE

4. RAZON DE LA HOSPITALIZACION _____ MES/AÑO _____
NOMBRE DEL HOSPITAL _____ CIUDAD/PROVINCIA _____
MEDICO _____ PRIV. S.H. NO SABE

5. RAZON DE LA HOSPITALIZACION _____ MES/AÑO _____
NOMBRE DEL HOSPITAL _____ CIUDAD/PROVINCIA _____
MEDICO _____ PRIV. S.H. NO SABE

6. RAZON DE LA HOSPITALIZACION _____ MES/AÑO _____
NOMBRE DEL HOSPITAL _____ CIUDAD/PROVINCIA _____
MEDICO _____ PRIV. S.H. NO SABE

7. RAZON DE LA HOSPITALIZACION _____ MES/AÑO _____
NOMBRE DEL HOSPITAL _____ CIUDAD/PROVINCIA _____
MEDICO _____ PRIV. S.H. NO SABE

8. RAZON DE LA HOSPITALIZACION _____ MES/AÑO _____
NOMBRE DEL HOSPITAL _____ CIUDAD/PROVINCIA _____
MEDICO _____ PRIV. S.H. NO SABE

HOSPITALIZACIONES

9. RAZON DE LA HOSPITALIZACION _____ MES/AÑO _____
NOMBRE DEL HOSPITAL _____ CIUDAD/PROVINCIA _____
MEDICO _____ PRIV. S.H. NO SABE
10. RAZON DE LA HOSPITALIZACION _____ MES/AÑO _____
NOMBRE DEL HOSPITAL _____ CIUDAD/PROVINCIA _____
MEDICO _____ PRIV. S.H. NO SABE
11. RAZON DE LA HOSPITALIZACION _____ MES/AÑO _____
NOMBRE DEL HOSPITAL _____ CIUDAD/PROVINCIA _____
MEDICO _____ PRIV. S.H. NO SABE
12. RAZON DE LA HOSPITALIZACION _____ MES/AÑO _____
NOMBRE DEL HOSPITAL _____ CIUDAD/PROVINCIA _____
MEDICO _____ PRIV. S.H. NO SABE

C- HISTORIA DE EXPOSICION

1. Aquí tengo una lista de problemas que pueden ser mayores o menores para cada uno. Casi todo el mundo padece alguna de estas molestias en algún momento de su vida, pero a veces es fácil olvidarlo. Es muy importante para nuestro estudio poder disponer de un buen registro de estos problemas, y por esta razón me gustaría que pensara detenidamente sobre su pasado, y tratara de recordar si durante un período de un mes o más tiempo ha padecido alguna de estas molestias.

En algún momento de su vida ha padecido durante un período de un mes o más?

SI AFIRM. ¿Qué edad tenía cuando padeció por primera vez

<u>PROBLEMAS COMUNES</u>	<u>NO</u>	<u>SI</u>	<u>NO SABE</u>	<u>EDAD PRIM. VEZ</u>	<u>NOTAS</u>
1. Dolores de cabeza.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
2. Dolores de espalda.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
3. Lumbago o ciática.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
4. Artritis, Bursitis, Reumatismos u otros dolores articulares.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
5. Dolor por traumatismo, accidente, operación o pequeña intervención.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
6. Dolor debido a cualquier otro problema médico.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
7. Dolor de muelas, dolor por extracciones dentarias o por otras intervenciones dentales.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
8. Neuritis o neuralgias.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
9. Tos, resfriados, gripes o virus.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
10. Alergias.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
11. Dolor de oído.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---

En algún momento de su vida ¿ ha padecido Vd. _____
durante un período de un mes o más ?

SI AFIRMATIVO: ¿ Qué edad tenía cuando padeció por primera vez _____

<u>PROBLEMAS COMUNES</u>	<u>NO</u>	<u>SI</u>	<u>NO SABE</u>	<u>EDAD PRIM.VEZ</u>	<u>NOTAS</u>
12. Amigdalitis (Anginas).....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
13. Sensaciones de preocupación, depresión o nerviosismo.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
14. Indigestiones, acidez, dolor de estómago.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
15. Infecciones urinarias.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
16. Dificultad para dormir (insomnio).....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30	n. 1
17. Estreñimiento.....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18	1
18. No encontrarse bien en general.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
19. ¿En algún momento de su vida ha tenido algunas veces sensación de "resaca"?.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---

SOLO MUJERES:

20. ¿Ha tenido alguna vez dolores menstruales o dolor en el vientre que aparecía cada mes durante un período de varios meses?.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---
--	-------------------------------------	--------------------------	--------------------------	-----	-----

2. Ahora me gustaría obtener algunos detalles sobre cómo trata o trataba cada problema. Aquí tengo anotadas algunas maneras cómo con frecuencia nos tratamos problemas de este tipo.

PARA CADA PROBLEMA "POSITIVO", DETERMINAR EL MODO DE TRATAMIENTO, Y SEÑALAR CON UN CIRCULO EL NUMERO CORRESPONDIENTE.

REMEDIOS COMUNES

- (1) Beber zumos de frutas.
 - (2) Tomar un baño caliente.
 - (3) Hacer masaje sobre la zona afectada.
 - * (4) Tomar una medicina que se puede comprar sin receta. (COMO ASPIRINA, UN LAXANTE, VITAMINAS)
 - (5) Ir al médico.
 - * (6) Tomar una medicina recetada por el médico.
 - (7) Seguir una dieta especial.
 - (8) Algún otro remedio.
- * USANDO LAS FORMAS CODIFICADAS, PROCEDASE A OBTENER UNA HISTORIA COMPLETA DE EXPOSICION A MEDICACIONES USADAS CADA DIA O DIA SI DIA NO DURANTE 30 DIAS O MAS.

3. Ahora necesito leerle una lista de nombres de medicamentos. Por favor interrúmpame cuando mencione alguno que Vd. haya tomado aunque sólo sea una vez.

POR CADA RESPUESTA POSITIVA DETERMINAR SI EL MEDICAMENTO FUE TOMADO DURANTE LOS PASADOS 20 AÑOS O ANTES DE LOS ULTIMOS 20 AÑOS.

<u>NOMBRE DEL MEDICAMENTO</u>	<u>NUNCA</u>	<u>DURANTE LOS ULTIMOS 20 AÑOS</u>	<u>ANTES DE LOS ULTIMOS 20 AÑOS</u>
Dolmen.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solusprin.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cibalgina.....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cibalgina Compositum.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cratodin normal oral.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<u>NOMBRE DEL MEDICAMENTO</u>	<u>NUNCA</u>	<u>DURANTE LOS ULTIMOS 20 AÑOS</u>	<u>ANTES DE LOS ULTIMOS 20 AÑOS</u>
Dolviran.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fiorinal.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspro.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nolotil.....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adiro.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sedalmerck.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rinomicine.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rinomicine Activada.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gelocatil.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Okal.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acido acetilsalicílico..	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acido acetilsalicílico con cafeína.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ortopirona.....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hubergrip.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alka-Seltzer.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veganín oral.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veganín rectal.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	NUNCA	DURANTE LOS ULTIMOS 20 AÑOS	ANTES DE LOS ULTIMOS 20 AÑOS
Cafiaspirina.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Melabón grageas.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Melabón rectal.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Optalidón.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspirina oral.....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Propyre granulado.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Propyre comprimidos.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rhonal.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cerebrino Mandri.....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Piramidón.....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Propalgina.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saridon.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AAS.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(. . .)

FITXA 03

4. A menudo tomamos medicinas como estas para prevenir o evitar problemas como resfriados, dolores de cabeza, nerviosismo etc. ¿Puede Vd. acordarse de haber tomado alguna vez alguna medicación por un período superior a 30 días o más para prevenir un problema?

1 NO 2 SI

MEDIANTE EL EMPLEO DE LOS CUESTIONARIOS DE EXPOSICION, PROCEDASE AL REGISTRO COMPLETO DE EMPLEO PREVENTIVO DE MEDICACION.

5. Le ha dicho alguna vez el médico que tiene que dejar de tomar algún medicamento para el dolor como aspirina, Optalidón, Frenadol etc. etc?

1 NO 2 SI 9 NO SABE

41

SI AFIRM. ¿Que medicina le dijo que no tomara?

ANOTAR RESPUESTA _____

00 N.P. 99 NO SABE

42-43

¿En qué año le dijeron por primera vez que no tomara esta medicina?

AÑO _____ 00 N.P. 99 NO SABE

44-45

¿Por qué le dijeron que no tomara la medicina?

ANOTAR RESPUESTA _____

00 N.P. 99 NO SABE

46-47

6. Número total de exposiciones a analgesicos registradas _____

48-49

D - HABITO TABAQUICO

Ahora tengo algunas preguntas sobre el hábito de fumar.

1. ¿Fuma cigarrillos ahora?

- 1 NO (SI NO PASAR A PREGUNTA 9)
- 2 SI, FRECUENTEMENTE
- 3 OCASIONALMENTE (EN GENERAL MENOS DE UN CIGARRILLO AL DIA)
- 9 NO SABE

1 50

2. ¿Se traga el humo?

- 1 NO
- 2 SI
- 9 NO SABE

2 51

3. ¿Qué tipo de cigarrillos fuma Vd. habitualmente?
¿Con filtro, sin filtro o liados a mano?

- 1 CON FILTRO
- 2 SIN FILTRO
- 3 LIADOS A MANO
- 9 NO SABE

3 52

4. ¿Cuántos cigarrillos suele Vd. fumar por día?

NUM. POR DIA 00 N.P. 99 NO SABE

00 99 53-54

5. ¿Cuántos gramos de tabaco usa Vd. por semana para liar sus propios cigarrillos?

GRAMOS 00 N.P. 99 NO SABE

00 99 55-56

6. ¿Que número máximo de cigarrillos ha fumado al día durante un año, por lo menos?

NUMERO MAXIMO 99 NO SABE

99 57-58

7. ¿Cuántos cigarrillos fumaba al día hace un año?

NUMERO HACE UN AÑO 99 NO SABE

99 59-60

8. ¿Cuántos años tenía cuando empezó a fumar?

AÑOS _ _

99 NO SABE

61-6

(DESPUES DE ESTA PREGUNTA, COMENZAR CON LA PAGINA 23 A)

9. ¿ Ha fumado alguna vez cigarrillos?

1 NO, NUNCA (EMPEZAR CON LA PAGINA 23 A).

2 SI, REGULARMENTE

3 OCASIONALMENTE (GENERALMENTE MENOS DE UN CIGARRILLO AL DIA)

9 NO SABE

1 63

10. ¿Qué número máximo de cigarrillos fumaba al día por lo menos durante un año?

NUM.MAX. _ _

99 NO SABE

64-65

11. ¿Se tragaba el humo?

1 NO

2 SI

3 NO SABE

0 66

12. ¿Qué edad tenía cuando empezó fumar cigarrillos?

AÑOS _ _

99 NO SABE

67-68

13. ¿Qué edad tenía cuando paró de fumar cigarrillos?

AÑOS _ _

99 NO SABE

69-70

14. ¿ Por qué paró ?

ANOTAR RESPUESTA _____

71-72

0 3 78-79

En esta sección tengo algunas preguntas sobre las actitudes que Vd. cree que tenía su familia sobre su salud y la de ellos cuando Vd. era niño. Para contestar a estas preguntas trate de pensar en aquellos años.

FITXA D	
0. Inaplicable	5. Una vez por semana
1. Nunca empleadas	6. Una vez al día
2. Una vez al año	7. Más de una vez/día
3. De vez en cuando (1-2 meses)	9. No sabe
4. Una vez por mes	

NUMERO ESTUDIO

2421 1

1. Cuando era niño ¿cuántas veces diría Vd. que su madre usaba medicación?

RELLENAR CODIGO 3

3 5

2. Durante el mismo período ¿cuántas veces diría Vd. que su padre usaba medicación?

RELLENAR CODIGO 1

1 6

3. Cuando era pequeño, ¿cuántas veces diría que le dieron alguna de las siguientes medicinas?

Aspirina	1	1	7
Vitaminas/Tónicos	3	3	8
Sedantes/Tranquilizantes	1	1	9
Medicinas para la tos/Medicinas para el resfriado	1	1	10
Analgésicos	1	1	11
Laxantes	1	1	12

4. ¿Hay alguien de su familia que haya tomado alguna vez medicinas de manera regular como tratamiento?

1 NO 2 SI 9 NO SABE

2 13

SI AFIRMATIVO : ¿Qué medicina era? 1

14-15

7. Por ejemplo ¿ha tomado alguna vez bebidas con cola?

1 NO 2 SI 9 NO SABE

2 24

SI AFIRMATIVO: Pensando en el tiempo en que Vd. bebía más refrescos con cola, ¿cuántos vasos bebía Vd. al día?

02

número por día

0 2 25-26

00 N.P. 99 NO SABE

8. ¿Bebe Vd. ó ha bebido vino o cerveza?

1 NO 2 SI 9 NO SABE

2 27

SI AFIRMATIVO: Cuando Vd. bebía más cerveza o vino ¿cuántos vasos bebía al día como máximo?

02

número por día

0 2 28-29

00 N.P. 99 NO SABE

0 5 78-79

E-DATOS DEMOGRAFICOS GENERALES

Para acabar: Tengo unas cuantas preguntas de información general.

NUMERO ESTUDIO

1

1. ¿En qué ciudad y provincia nació Vd?

CIUDAD (PUEBLO) Hortaleza

5

PROVINCIA (PAIS EXTRANJERO) Ba. ...

2. ¿Está Vd. casado, separado, divorciado, viudo o no se ha casado nunca?

- | | |
|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> 1 CASADO | <input type="checkbox"/> 4 VIUDO |
| <input type="checkbox"/> 2 SEPARADO | <input checked="" type="checkbox"/> 5 SOLTERO |
| <input type="checkbox"/> 3 DIVORCIADO | <input type="checkbox"/> 9 NO SABE |

7

3. ¿Cuáles son los estudios más altos que Vd. ha completado?

- | | |
|---|--|
| <p>RELLENAR EL N° GRADO 1-11</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 12. ESCUELA PRIMARIA</p> <p><input type="checkbox"/> 13. BACHILLERATO ELEMENTAL</p> <p><input type="checkbox"/> 14. BACHILLERATO SUPERIOR</p> | <p><input type="checkbox"/> 15. CARRERA UNIV. NO TERMINADA</p> <p><input type="checkbox"/> 16. TIT. GRADO MEDIO</p> <p><input type="checkbox"/> 17. TIT. UNIV.</p> <p><input type="checkbox"/> 88. NO ESCOL.</p> <p><input type="checkbox"/> 99. NO SABE</p> |
|---|--|

8-9

4. SI ESTA CASADO: ¿Cuáles son los estudios más altos que su pareja ha completado?

- | | |
|--|--|
| <p>RELLENAR EL N° GRADO 1-11</p> <p><input type="checkbox"/> 12. ESCUELA PRIMARIA</p> <p><input type="checkbox"/> 13. BACH. ELEM.</p> <p><input type="checkbox"/> 14. BACH. SUP.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 15. BACH. SUP.</p> | <p><input type="checkbox"/> 15. CARRERA UNIV. NO TERMINADA</p> <p><input type="checkbox"/> 16. TIT. GRAD. MEDIO</p> <p><input type="checkbox"/> 17. TIT. UNIV.</p> <p><input type="checkbox"/> 88. NO ESCOL.</p> <p><input type="checkbox"/> 99. NO SABE</p> |
|--|--|

10-11

5a. Ahora quisiera tomar nota de todos los trabajos en los que Vd. ha trabajado durante 1 año por lo menos Empezando con su trabajo actual o con su último trabajo, vamos a hacer una lista de todas sus profesiones.

APUNTAR PROFESIONES CRONOLOGICAMENTE EN ORDEN INVERSO Y PREGUNTAR LOS PUNTOS 5b, 5c, Y 5d POR CADA UNA.

5b. ¿Qué obligaciones tenía cuando Vd. trabajaba de _____?

5c. ¿Durante qué años trabajó Vd. en este empleo?

5d. ¿En qué clase de compañía o industria fue este trabajo?

TRABAJO ACTUAL O
ULTIMO

TITULO Refe

11

12-13

OBLIGACIONES _____

73

14-15

EMPRESA _____

AÑOS: 1912 AL 1913

81

16-17

TRABAJO
ANTERIOR

TITULO Administrador

02

18-19

OBLIGACIONES _____

72

20-21

EMPRESA _____

AÑOS: 1972 AL 1973

73

22-23

TRABAJO
ANTERIOR

TITULO Donde lea

02

24-25

OBLIGACIONES _____

71

26-27

EMPRESA _____

AÑOS: 1971 AL 1972

72

28-29

TRABAJO
ANTERIOR

TITULO _____

00

30-31

OBLIGACIONES _____

00

32-33

EMPRESA _____

AÑOS: 19__ AL 19__

00

34-35

PAGINA 26

ESTUDIO N° 242-1

CODI COLUMNE
FITXA

FITXA 04

TRABAJO
ANTERIOR

TITULO _____

0	0
---	---

36-3

OBLIGACIONES _____

0	0
---	---

38-3

EMPRESA _____

0	0
---	---

40-4

AÑOS: 19__ AL 19__

ESTUDIO N° 242-1

CODI COLUMB
FITY

FITXA 04

6. Teniendo en cuenta todos los ingresos ¿cuáles fueron los ingresos totales del año pasado para Vd. y los miembros de su familia que viven con Vd.?

ENSEÑE LA FICHA C AL ENTREVISTADO

1 A

5 E

9 NO SABE

42

2 B

6 F

3 C

7 G

4 D

8 H

7. Cuando Vd. nació ¿su familia era católica practicante?

1 NO

3 2 SI

9 NO SABE

43

Con esto se completa la entrevista. Le doy las gracias por haber dedicado parte de su tiempo para ayudarnos en este estudio.

8. HORA EN QUE TERMINA LA ENTREVISTA 9

F - PARA COMPLETAR DESPUES DE LA ENTREVISTA

1. SEXO DEL ENTREVISTADO:

1 MASCULINO

2 FEMENINO

2 45

2. DURACION DE LA ENTREVISTA EN MINUTOS 60

0 6 0 46

3. ESTADO DE LA ENTREVISTA:

1 COMPLETA

2 INCOMPLETA

1 49

4. CALIDAD DE LA ENTREVISTA:

1 ALTA

2 ACEPTABLE

3 BAJA*

9 NO SABE*

1 50

* POR QUE? _____

5. COMENTARIOS ADICIONALES

Como tambien
inteligente tiene interes en
conocer la historia de su

242-1

7. COMPLETE LA INFORMACION DE IDENTIFICACION COMO SIGUE:

CASO EN UNIDAD DE DIALISIS

NOMBRE DE LA UNIDAD _____

05

51-52

NUMERO DE HIST.CLINICA 102517

CONTROL HOSPITALARIO

NOMBRE DEL HOSPITAL _____

53-54

NUMERO DE HIST.CLINICA _____

SERVICIO _____

55-56

FECHA DE _____ NO SABE

MES DIA AÑO

DIAGNOSTICO DE INGRESO:

57-58

59-60

CODIGO DE RESIDENCIA

07

61-62

04

78-79

NUMERO DEL ESTUDIO 2421

NOMBRE Ponce Vincent Manuel
PRIMER APELL. SEGUNDO APELL. NOMBRE

DOMICILIO Paseo 60
CALLE NUMERO PISO

Torres Rio
CIUDAD PROVINCIA D.P.

TELEFONO _____

ESTUDI SOBRE MALALTIES RENALS

Fitxa d'exposició: 6, 7, 8, 9 o 10

Nº de l'estudi

1	2	3	4

Dosi veritable

FEN

9	10	11

Dosi mín.

FEN

21	22	23

Dosi max.

FEN

33	34	35

Forma far-
maceutica

45

Any en que
comença

46	47

Dies/
setman.

48

Unitats/dia

49	50

Durada total
(en setman.)

51	52	53

Ús simultani de
medicaments #1

54	55

Ús simultani de
medicaments #2

56	57

Número de fitxa

78	79

Codi d'ac-
tuació

80

CODIFICADOR

DATA

3.4. Càlcul del risc atribuïble

3.4.1. DEFINICIONS

El risc relatiu (RR) i la seva aproximació a partir de l'*odds ratio* (OR) són les mesures més àmpliament utilitzades per caracteritzar l'efecte d'un factor per modificar el risc de patir la malaltia; expressa la raó entre risc dels individus exposats i el risc dels no exposats. Encara que el RR i l'OR tenen un paper fonamental en la investigació etiològica, cap d'ells té en compte el nombre real de casos que es poden relacionar amb una exposició, és a dir, l'efecte del factor en la població. Per aquesta raó, quan s'examinen malalties amb diversos factors de risc que varien tant en els riscos relatius com en la prevalença, sembla inadequat comparar la importància epidemiològica d'aquests factors només amb mesures de riscos individuals (Walter, 1976). Els epidemiòlegs i els especialistes en salut pública han suggerit algunes mesures que intenten superar aquestes limitacions del RR:

- Diferència de taxes (DT) (Berkson, 1958):

$$DT = I_e - I_{ne}$$

on I_e és la incidència entre els exposats i I_{ne} és la incidència entre els no exposats.

- Diferència relativa de taxes (DT) (Sheps, 1959):

$$DT' = (I_e - I_{ne}) / (1 - I_{ne})$$

Quan la incidència de la malaltia és baixa, $DT' \approx DT$.

Dos paràmetres més fan referència a la proporció, percentatge o nombre de casos que es poden atribuir al factor de risc, o risc atribuïble:

- *risc atribuïble entre els exposats* (RA_e): és la proporció de casos entre els exposats atribuïble al factor (MacMahon i Pugh, 1970):

$$RA_e = (I_e - I_{ne}) / I_e = (RR - 1) / RR$$

- *risc atribuïble* (RA): és la proporció de tots els casos atribuïble al factor (Levin, 1953):

$$RA = (I - I_{ne}) / I = P_e(RR - 1) / [P_e(RR - 1) + 1]$$

on P_e és la proporció de la població que està o ha estat exposada,

terme que pren valors entre 0 i 1.

El RA es considera en general la més útil d'aquestes mesures, perquè és l'única que reflecteix canvis tant en la magnitud de l'efecte del factor de risc (mitjançant RR) com en la seva prevalença (mitjançant P_e).

La "fracció previnguda" és una mesura equivalent definida per a factors protectors; és la proporció de casos potencials previnguts per l'exposició al factor (Miettinen, 1974).

S'han aplicat molts termes al concepte de risc atribuïble. Alguns dels noms utilitzats han estat *risc atribuïble poblacional* (MacMahon i Pugh, 1970); *risc atribuïble poblacional percentual* (Cole i MacMahon, 1971); *fracció etiològica* (Miettinen, 1974); *fracció atribuïble* (Ouellet i col.ls, 1979) i *proporció atribuïble* (Rothman, 1986). Per augmentar la confusió, alguns autors utilitzen el nom associat a altres mesures; per exemple, Schlesselman (1982) anomena risc atribuïble a la diferència de taxes i Cole i MacMahon (1971) al risc atribuïble entre els exposats.

La definició clàssica de *risc atribuïble* es basa en l'estimació de la prevalença de l'exposició a tota la població. Aquesta característica posa en dubte l'aproximació a partir de dades d'estudis de casos i

controls, per causa del possible biaix de representativitat de la prevalença entre els controls, i particularment quan el disseny és aparellat. Miettinen (1974), però, va demostrar la relació

$$RA = (P_e I_e / I) RA_e$$

on $P_e I_e / I$ es pot calcular a partir de la proporció de casos exposats i , utilitzant l'OR com a estimador del RR:

$$RA \approx P_{ce} [(OR - 1) / OR]$$

on P_{ce} és la proporció de controls exposats.

Si els casos són una mostra representativa de tots els casos de la població i l'OR és un estimador no biaixat del RR, aquesta fórmula permet estimar el risc atribuïble directament a partir d'estudis de casos i controls, fins i tot si són aparellats. A més a més, es pot demostrar que quan s'utilitzen estimacions ajustades de l'OR, la formulació de Miettinen es pot aplicar a cada situació particular que és motiu d'ajust del model simplement substituïnt l'OR cru pel seu valor ajustat a cadascuna d'aquestes situacions. No obstant, l'expressió tradicional pot portar a estimacions biaixades del RA (Greenland, 1984; Bruzzi i col.ls., 1985; Kuritz i Landis, 1987).

La substitució de la prevalença a tota la població per la prevalença només entre els casos pot no ser òbvia. El raonament és el següent: si entre els exposats de la població una fracció RA_e dels casos és atribuïble a l'exposició, aleshores aquesta fracció RA_e de casos amb el factor són atribuïbles al factor, mentre que cap dels casos sense el factor ho és (Miettinen, 1974).

La discussió conceptual sobre el risc atribuïble té relació amb les diferents definicions que se n'han donat, amb els resultats dels programes d'intervenció i fins i tot amb les implicacions legals associades a determinades exposicions. El nucli del debat fa referència al significat de l'expressió "atribuïble a l'exposició" (Greenland i Robins, 1988). Cal distingir tres tipus de casos:

- Tipus 0: casos en els quals l'exposició al factor no té relació amb el desenvolupament de la malaltia.
- Tipus 1: casos en els quals l'exposició al factor hi juga un paper (per exemple, escurçant el temps que triga en aparèixer la malaltia), però que també haguessin patit la malaltia sense exposició.
- Tipus 2: casos que no ho serien mai sense l'exposició al factor.

Algunes definicions de RA es poden interpretar fent referència només

als casos de tipus 2: "la proporció de malaltia a la població que no es produiria si el factor estés absent" (Schlesselman, 1982); "la proporció de malaltia que potencialment s'eliminaria si s'evités l'exposició al factor" (Kelsey i col.ls., 1986). Altres definicions fan referència als tipus 1 i 2: "proporció de nous casos en un període determinat que són atribuïbles al factor d'interès" (Kleinbaum i col.ls., 1982). En general, si l'expressió "atribuïble a" o "degut a" s'interpreta com a "causat per", s'haurien d'incloure també els casos de tipus 1. Una altra definició, de considerable interès legal, la donen Kleinbaum i col.ls. (1982): "probabilitat que un cas escollit a l'atzar de la població hagi desenvolupat la malaltia com a resultat de l'exposició"; aquesta "probabilitat de causalitat" inclouria els casos de tipus 1 i 2.

La importància de distingir els dos tipus de casos relacionats amb l'exposició es deu en part a la necessitat que hi pot haver d'avaluar en quina mesura l'exposició al factor de risc accelera l'aparició de nous casos. Si l'interès està en l'estat de malaltia en un instant t i no en el moment en què s'ha produït, aleshores l'estimació a partir dels casos de tipus 2 serà la mesura rellevant. En altres situacions, pot interessar sobretot el moment en què apareix la malaltia i per tant cal considerar el paper causal global de l'exposició.

El pes dels casos de tipus 1 sembla proporcional a la probabilitat

que el cas exposat desenvolupi la malaltia més tard (dins de la finestra etiològica), independentment de l'exposició; això seria rellevant per a períodes d'inducció llargs i necessita un coneixement profund de l'etiopatogènia de la malaltia. A més a més, el càlcul del RA mitjançant el RR o l'OR és una aproximació algebraica al concepte de causa necessària (casos de tipus 2) més que al de causa contributiva (casos de tipus 1 i 2). Per tant, el concepte de RA que s'utilitza amb dades de casos i controls correspon a la definició clàssica de proporció o percentatge de casos que no es produirien si l'exposició no s'hagués produït, que alguns autors denominen "fracció d'excés" en contraposició a la "fracció etiològica" (Greenland i Robins, 1988; Robins i Greenland, 1989).

Des de la perspectiva de salut pública, el risc atribuïble s'inclou dins del marc de les mesures d'impacte potencial, definides com a les que reflecteixen l'efecte esperable del canvi de la distribució d'un o més factors de risc en una població determinada (Kleinbaum i col.ls., 1982). El risc atribuïble es pot interpretar en aquest context com a la reducció proporcional esperada en la incidència de la malaltia com a resultat del canvi òptim de la distribució: tots els individus exposats es traslladen a la categoria de risc de referència. Aquest abordatge de canvi de distribució és més general; per exemple, pot considerar situacions en les quals només una proporció de la població exposada deixa de ser-ho, o en les quals el canvi en

l'exposició passa a ser un nivell intermedi entre l'actual i el de referència.

3.4.2. EFICIÈNCIA I PODER

Walter (1976) compara l'eficiència de l'estimador del risc atribuïble que s'obté a partir d'estudis de casos i controls, de cohorts i transversals. Les conclusions més rellevants són les següents:

- Les raons de les variacions només són funció de la prevalença de l'exposició (P_e) i de la incidència de la malaltia (I).
- Els dissenys de casos i controls i de cohorts són sempre com a mínim tan eficients com el transversal. Només quan $I = 0,5$, l'estudi transversal és tan eficient com el de casos i controls; anàlogament, es demostra que quan $P_e = 0,5$, l'estudi transversal és tan eficient com el de cohorts. Quan $I = P_e = 0,5$, tots tres dissenys són igualment eficients.
- Per comparar l'eficiència dels estudis de casos i controls, la clau és quin dels dos paràmetres (P_e i I) és menys dicotomitzable, és a dir, està més allunyat del 50%. Atès que en investigació epidemio-

lògica normalment la malaltia és l'atribut menys dicotomitizat, conclou que els estudis retrospectius són preferibles als prospectius des del punt de vista de l'eficiència.

Browner i Newman (1989) estudien la mida de la mostra i el poder per detectar un risc atribuïble determinat. El mètode que apliquen consisteix en substituir el RR i l'OR de les fórmules que s'utilitzen per calcular la mida de la mostra en els estudis de cohorts i de casos i controls per l'expressió en funció del risc atribuïble. La relació entre poder, RR i RA pot semblar paradoxal. Mentre que el poder per detectar un RR (o un OR) augmenta quan la prevalença del factor de risc és més alta, fins al voltant del 50%, el poder per detectar un risc atribuïble determinat disminueix. La raó és que el risc atribuïble depèn de la prevalença de l'exposició i del RR (o l'OR). Per a un risc atribuïble determinat, un augment en la prevalença de l'exposició s'acompanya d'un descens compensatori del RR. Aquesta disminució en el RR té un efecte reductor del poder superior a l'efecte incrementador que hi pot tenir una augment de la prevalença. El resultat net és una reducció en el poder per detectar el risc atribuïble de factors amb una prevalença elevada d'exposició entre la població (Whittemore, 1983). En contrast, estudis petits tenen poder per detectar valors baixos associats a exposicions rares.

3.4.3. EXPOSICIÓ A MÚLTIPLES FACTORS

En les situacions amb exposició simultània a més d'un factor de risc pot ser important estimar el risc atribuïble a cada factor aïllat i el risc atribuïble a la interacció de diferents factors.

Hi ha una diferència rellevant en la definició d'interacció segons que es consideri la mesura de risc individual (RR o OR) o bé les mesures de risc poblacional (RA). En l'estimació i ajust dels riscos individuals s'assumeix típicament un model de relació multiplicativa entre els diferents factors considerats. Això és així tant en cadascun dels diferents estrats en cas que es faci una anàlisi estratificada, com en els models de regressió logística en cas que es faci una anàlisi multivariada. Això implica que quan el risc de l'exposició conjunta es pot estimar pel producte dels riscos individuals, no hi ha interacció des del punt de vista multiplicatiu. Des del punt de vista de la salut pública, no obstant, la rellevància es troba en la presència o absència d'interacció en una escala aditiva; el que importa és si el nombre de casos esperables produïts per l'exposició conjunta a més d'un factor és superior a la suma dels casos esperables per l'acció de cada factor per separat. Aquesta diferència fa fonamental una estimació acurada de les possibles interaccions aditives entre els factors, encara que el model utilitzat per calcular els RR o OR es basi en assumpcions multiplicatives, i ha potenciat l'estudi de

models aditius (Coughlin i col.ls., 1991) i variants (Checkoway i Hickey, 1988).

El pes de les interaccions depèn de les distribucions dels factors; una sinèrgia important de dos factors que rarament es presentessin en els mateixos individus no tindria gaire importància pràctica (Walter, 1976).

Walker (1981) ha desenvolupat fórmules per calcular el risc atribuïble específic de la interacció de dos factors i la proporció de tots els casos atribuïbles a dos factors que es deuen a la interacció. Hosmer i Lemeshow (1992) proposen un altre mètode per calcular els límits de confiança a partir de dades de regressió logística.

3.4.4. BIAIXOS

El biaix més investigat en l'estimació del risc atribuïble és l'efecte de l'error de classificació de l'exposició no diferencial (Walter, 1983; Hsieh i Walter, 1988). El biaix dona lloc a una infravaloració del valor real de risc atribuïble, anàlogament al que succeeix quan es calculen el RR o OR. Hi ha, però, dues característiques del RA importants.

Quan la sensibilitat del mètode per determinar l'exposició tendeix a 1 (tots els subjectes exposats estan correctament classificats), per a mostres grans desapareix el biaix del risc atribuïble. Això ha portat a recomanar que s'agrupin els "possibles exposats" amb els exposats per tal d'evitar el biaix, tenint en compte, però, que augmentarà la variança.

El risc atribuïble té una propietat "neutralitzadora" sobre l'efecte de la definició d'exposició (Walter, 1978). Si el criteri és molt estricte, el risc relatiu serà alt amb una prevalença baixa, mentre que si es relaxa augmentarà la prevalença i disminuirà el risc relatiu.

3.4.5. ESTIMACIÓ PUNTUAL DEL RISC ATRIBUÏBLE

3.4.5.1. Estimació crua i ajustada

3.4.5.1.1. Necessitat de l'ajust

Alguns autors (Miettinen, 1974; Walter, 1980) prefereixen parlar del

risc atribuïble com a la proporció o el percentatge "associat" o "relacionat" amb l'exposició; en aquest context, el terme "atribuïble" implica que tots els factors de confusió estan controlats potencials; si no és així, el risc atribuïble, si més no en part, és degut a altres factors associats al d'interès. Simplement per analogia, si cal ajustar per altres factors de risc i de confusió per tal de calcular el RR o l'OR sense biaix, també cal fer-ho per a calcular el risc atribuïble; en general, a no ser que tots els factors de risc significatius siguin identificats i els seus efectes mesurats conjuntament, les estimacions dels efectes dels factors aïllats poder resultar molt biaixades (Miettinen, 1974; Walter, 1976, 1980, 1983; Whittemore, 1982, 1983). Walter (1980) ha demostrat que, donats dos factors, l'estimació crua del risc atribuïble d'un d'ells ignorant l'altre no està biaixada si –i només si– es compleix com a mínim una de les següents condicions:

- 1) Els factors es distribueixen de manera independent en la població.
- 2) L'exposició a l'altre factor no augmenta el risc de la malaltia.

Això implica que si hi ha veritables factors de confusió, l'estimació crua del RA estaria biaixada, com ho estaria la de l'OR. Es pot determinar el sentit del biaix segons el signe de la correlació entre els factors.

Whittemore (1982) observa que les estimacions no ajustades del RA amb dades de casos i controls aparellats ignorant els factors d'aparellament estan biaixades cap al valor nul; en aquest aspecte el risc atribuïble es comporta igual que l'OR.

S'han desenvolupat i s'estan investigant diferents mètodes d'estimació ajustada del risc atribuïble a partir d'estudis de casos i controls (Bénichou, 1991).

3.4.5.1.2. Mètodes d'ajust

a) Mètodes d'ajust basats en l'estratificació

Walter (1976) va ser el primer en proposar un ajust en el càlcul del risc atribuïble descomposant-lo en l'efecte de l'exposició i l'efecte de la confusió. Hi ha, però, dos mètodes més generals basats en l'estratificació.

El primer és el mètode de Mantel-Haenszel, investigat per Kuritz i Landis (1988, 1988a) i per Greenland (1987). Es basa en l'ús de l'OR de Mantel-Haenszel a la fórmula desenvolupada per Miettinen (1974):

$$RA = P_{ce}[(OR_{MH} - 1)/OR_{MH}]$$

on P_{ce} és la prevalença entre els casos exposats i OR_{MH} és el valor d'OR.

S'ha proposat incloure en aquesta fórmula altres estimadors de l'OR, com per exemple estimadors estandaritzats internament (Miettinen, 1972) o estimadors ajustats amb models de regressió logística (Greenland, 1987). L'assumpció crítica en aquest model és l'homogeneïtat de l'OR en els diferents estrats dels factors d'ajust. Quan s'utilitza aquesta aproximació, s'ha de comprovar l'absència d'interacció entre el factor d'exposició i els d'ajust, encara que les proves estadístiques d'interacció, tenen molt poc poder. Si hi ha interacció, Greenland (1987) proposa un estimador modificat basat en un OR híbrid; aquest estimador, però, és en part dependent de les dades i en conseqüència està subjecte a biaix.

El segon mètode basat en l'estratificació és el de la suma ponderada, suggerit per Walter (1976) i desenvolupat per Whittemore (1982, 1983). S'han proposat dos mètodes de ponderació:

1) Ponderació per la "càrrega de casos".- Es calcula un valor de risc atribuïble separatament per a cada estrat i l'estimació ajustada és la suma ponderada per la proporció de casos que hi ha a cada

estrat. No es parteix de cap assumpció d'un OR comú, que pot variar lliurement a través dels estrats. Aquest mètode, doncs, permet controlar no sols els factors de confusió, sinó també les interaccions i els modificadors de l'efecte. La limitació fonamental del mètode és el biaix negatiu que apareix quan s'utilitza un nombre elevat d'estrats amb freqüències baixes; aquesta característica el fa inadequat per ajustar dades amb controls aparellats individualment, on cada estrat té un cas i els seus controls corresponents.

2) Ponderació "basada en la precisió".- Proposat per Ejigou (1979), utilitza com a pes la inversa de la variança del risc atribuïble de cada estrat. Es pot demostrar que aquest mètode és inconsistent.

b) *Mètodes d'ajust basats en els models de regressió*

Ateses les limitacions del mètodes anteriors, s'han desenvolupat estratègies per calcular el risc atribuïble a partir de models de regressió. De fet, els mateixos avantatges que té l'aplicació de models de regressió per al càlcul del RR o de l'OR es podrien aplicar potencialment al càlcul del risc atribuïble (Bénichou, 1991; Coughlin i col.ls., 1991):

- els OR derivats de la regressió són estimacions sempre que la malaltia sigui rara;
- poden tenir en compte més factors de confusió i modificadors de l'efecte;
- permeten acomodar les interaccions i les variables contínues fàcilment;
- si el disseny de l'estudi és aparellat, les estimacions del model condicional són vàlides;
- l'estimació de paràmetres i la comprovació d'hipòtesis són flexibles i es fan de manera unificada; els estimadors dels models tenen propietats asimptòtiques favorables; en particular, permeten avaluar la importància dels termes d'interacció abans d'escollir el model final.

Bruzzi i col.ls. (1985) han desenvolupat el mètode que aprofita la generabilitat i flexibilitat de la regressió. El principi no és modelar el risc atribuïble directament, sinó incorporar al càlcul del risc atribuïble estimacions ajustades del RR basades en models de regressió. Si hi ha aparellament individual o les dades són disperses, s'haurien d'utilitzar models condicionals.

3.4.6. VARIANÇA I LÍMITS DE CONFIANÇA DEL RISC ATRIBUÏBLE

3.4.6.1. Estimació de la varianza del risc atribuïble

Walter (1975) va derivar les estimacions de la varianza del risc atribuïble en estudis de casos i controls amb exposició dicotòmica i controls seleccionats per mostreig a l'atzar. Denman i Schlesselman (1982) van estendre el treball a un factor d'exposició amb múltiples categories. Whittemore (1982) va examinar el paper dels factors de confusió i va desenvolupar estimacions ajustades per ponderació del risc atribuïble i de la seva varianza; aquest mètode, però, no és aplicable a estudis amb dissenys aparellats. Greenland (1987) i Kuritz i Landis (1987, 1988, 1988a) han derivat estimacions del risc atribuïble ajustades mitjançant l'ús d'un estimador de l'OR de Mantel-Haenszel, juntament amb la varianza; aquest estimador de la varianza és vàlid per als quatre dissenys d'inclusió de controls en què ha estat avaluat (mostreig aleatori simple, mostreig aleatori estratificat, aparellament per freqüència i aparellament individual) i és consistent fins i tot per a mostres petites. Bénichou i Gail (1990) i Drescher i Schill (1991) han desenvolupat mètodes d'estimació de la varianza basats en models de regressió logística.

Kooperberg i Petitti (1991) han aplicat els mètodes de *bootstrap* per calcular els errors estàndar del risc atribuïble.

El mètode de Bénichou i Gail implica càlculs complexos que poden ser difícils de realitzar quan les freqüències dels estrats són petites; els mètodes de Drescher i Schill i de Kooperberg i Petitti no són aplicables en aquestes situacions, però la variança es pot estimar amb l'estimador descrit per Greenland (1987), utilitzant un OR comú per a tots els estrats, calculat amb tècniques de Mantel-Haenszel o condicionals (Greenland, 1992).

3.4.6.2. Estimació dels límits de confiança del risc atribuïble

S'han proposat quatre mètodes per centrar els límits de confiança (LC) del risc atribuïble a partir de l'estimació de la seva variança:

- LC basats en l'estimació de màxima verosimilitud del RA (LC MV).
- LC basats en $\log(RA)$: LC LOG(RA).
- LC basats en $\log(1 - RA)$: LC LOG(1 - RA).
- LC basats en $\log[RA/(1 - RA)]$: LC LOGIT(RA).

Whittemore (1982) i Leung i Kupper (1981) han demostrat per simulació

que la cobertura del límits basats en el RA (LC MV) és millor quan $RA < 0,21$ o $RA > 0,79$, mentre que els LC LOGIT(RA) són millors quan $0,21 < RA < 0,79$. Encara que les diferències no són molt grans, els LC LOG(1 - RA) són sempre més grans que els LC MV; utilitzant un argument paral·lel, es pot demostrar que els LC LOG(RA) són més amplis que els LC MV.

3.4.7. CONDICIONS

Per tal que el risc atribuïble calculat d'un factor correspongui al concepte de càrrega de casos que no apareixeria en absència d'aquest factor, es consideren necessàries dues condicions:

- El factor té una relació causal amb la malaltia, i
- El seu efecte s'ha calculat controlant el dels altres factors causals.

Si aquestes condicions no es compleixen, la fiabilitat del valor de risc atribuïble depèn del grau de confusió entre factors causals i no causals; de fet, l'efecte de modificar un agent no causal fortament associat a un agent causal es pot estimar amb el risc atribuïble apa-

rent del factor no causal, i fins i tot pot ser superior, fet que refuta la idea de la impossibilitat de demostrar causalitat amb dades epidemiològiques observacionals (Walter, 1978).

D'altra banda, en circumstàncies en les quals interessa sobretot conèixer el pes relatiu de cada factor, es podrien acceptar errors d'estimació; amb freqüència aquestes conclusions expressades en ordres relatius de magnitud són suficients per al disseny d'estratègies de prevenció (Walter, 1980).

3.4.8. LIMITACIONS

El risc atribuïble és un concepte teòric que difícilment es tradueix amb exactitud quan s'aplica a programes d'intervenció sobre el factor d'interès.

Les limitacions directament associades al risc atribuïble són conseqüència de les assumpcions del mateix concepte de risc atribuïble. Aquestes assumpcions, que recordem tot seguit, es poden qualificar com a mínim d'optimistes:

- El càlcul del risc atribuïble assumeix la desaparició de l'exposi-

ció a tota la població exposada en el moment en què s'estima.

- El càlcul del risc atribuïble assumeix que el risc de la població que deixa d'estar exposada és el mateix que el de la població no exposada.
- El càlcul del risc atribuïble assumeix que s'han controlat tots els factors de confusió i interaccions rellevants.

Altres limitacions es relacionen més amb els problemes i conseqüències de les intervencions basades en el valor de risc atribuïble per modificar la prevalença de l'exposició a la població (Walter, 1976):

- Sovint és difícil alterar l'exposició a un factor independentment d'altres factors de risc (per exemple, l'efecte de l'exercici no es dona només sobre la malaltia cardíaca; deixar de fumar s'associa amb un augment de pes).
- La mateixa malaltia pot canviar per l'acció de modificacions del seu entorn (per exemple, mutacions víriques després de programes d'immunització).
- Iatrogènesi: l'administració de factors protectors o terapèutics pot induir reaccions adverses o altres malalties.

És evident que cal considerar l'espectre global de beneficis i riscos associats al factor estudiat i avaluar l'impacte global de la seva alteració. Aquesta no serà necessàriament sempre beneficiosa, particularment quan la malaltia és rara i el factor pot tenir alguns efectes positius. Per això, es important disposar d'alguna estimació de l'efecte del factor de risc sobre una mesura de salut general com la mortalitat per totes les causes (Deubner i col.ls., 1980), o altres indicadors més específics.

3.5. ESTIMACIÓ DEL CONSUM DE MEDICAMENTS

Una vegada es coneixen els valors de risc atribuïble a cada fàrmac eventualment productor d'una determinada malaltia, es pot fer una estimació del risc absolut de producció d'aquesta malaltia pel fàrmac en qüestió.

Per als analgèsics i AINE que s'han associat de manera significativa amb alguna de les malalties estudiades, s'han obtingut dades de consum general a Espanya, en pes (en tonelades o en kg). Aquestes dades han estat extrapolades a la regió de l'estudi.

Dels tres estudis inclosos en aquest treball, el que es refereix a

L'hemorràgia gastro-intestinal és el que ha recollit informació més detallada sobre la dosi presa de cada fàrmac en el període anterior a l'hospitalització dels pacients. A partir de la informació obtinguda dels controls exposats en aquest estudi, s'han pogut estimar les dosis mitjanes de cada fàrmac d'interès preses pels controls. S'ha considerat que aquesta dosi és la dosi mitjana consumida pels usuaris de cadascun dels fàrmacs d'interès, de manera que s'ha pogut establir una *dosi diària consumida (DDC)* de cada fàrmac. Així, coneixent el consum global (en unitats de pes) i la dosi mitjana presa diàriament per cada persona exposada, es pot tenir una estimació de la fracció de població (general) exposada a cada fàrmac d'interès, mitjançant la fórmula següent:

$$\frac{\text{n}^{\circ} \text{ de grams consumits} \times 1.000 \text{ hab}}{\text{DDC (en g)} \times 365 \text{ dies} \times 40.000.000 \text{ hab}} = \text{n}^{\circ} \text{ de DDC/1.000 hab/dia}$$

Així, es pot conèixer el nombre diari mitjà de persones exposades a un fàrmac en el període d'interès, de manera que, atès que també es coneixen la incidència de cadascuna de les malalties d'interès i el risc de cadascuna d'elles atribuïble a cada fàrmac, es pot estimar el nombre d'episodis adversos produïts per milió de dies de tractament.

4. RESULTATS

4.1. HEMORRÀGIA GASTRO-INTESTINAL

Durant el període d'estudi es van identificar 938 casos que complien els criteris d'inclusió a l'estudi. A l'apartat de Material i Mètodes s'han referit les raons per les quals es van excloure 38 d'aquests casos. Dels 900 casos restants, 648 eren homes i 252 dones. En total, es van identificar 493 casos (398 homes i 95 dones) que sagnaven d'una úlcera duodenal, 313 (192 homes i 121 dones) que sagnaven d'una úlcera gàstrica, 69 (39 homes i 30 dones) amb lesions agudes de la mucosa gàstrica i 25 (19 homes i 6 dones) amb lesions mixtes gàstriques i duodenals. Entre els pacients amb sagnat d'origen duodenal, hi va haver un predomini masculí en tots els estrats d'edat, mentre que entre els pacients amb sagnat gàstric es va enregistrar un predomini masculí en tots els estrats d'edat excepte entre els més grans de 70 anys (vegeu la taula 4).

Vint-i-cinc casos van ser exclosos de l'anàlisi perquè les seves respostes a l'entrevistador no es van considerar fiables, de manera que els càlculs referits a cadascun dels factors estudiats es basen en 875 casos. D'aquests, 480 no tenien antecedent de malaltia ulcerosa diagnosticada ni d'hemorràgia gastro-intestinal. Es van revisar els informes endoscòpics dels pacients amb lesions mixtes gàstriques i duodenals, de manera que aquests es van redistribuir al grup de sagnats gàstrics o bé al de duodenals. Dels 382 casos amb sagnat d'úl-

Taula 4.- Distribució del nombre de pacients per edat i sexe segons la categoria diagnòstica.

edat (anys)	duodenal (n=493)		gàstrica (n=313)		LAMG ^a (n=69)		mixta (n=25)	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
≤ 20	4	0	0	0	1	0	0	0
21 - 30	45	0	5	0	3	1	0	0
31 - 40	43	13	16	2	2	0	0	0
41 - 50	72	9	41	5	6	4	4	0
51 - 60	88	22	44	15	9	5	8	1
61 - 70	61	20	48	30	9	4	3	2
> 70	85	31	38	69	9	16	4	3
total	398	95	192	121	39	30	19	6

^a LAMG = lesions agudes de la mucosa gàstrica.

cera gàstrica o de lesions agudes de la mucosa gàstrica, se'n van excloure 9 perquè no s'havien considerat fiables, però se n'hi van sumar 18 dels 25 amb un patró mixt, de manera que en van quedar finalment 391 per a l'anàlisi.

Dels 493 pacients que sagnaven d'una úlcera duodenal, se'n van excloure 13 per no fiables, però se n'hi van sumar 4 més que presentaven inicialment una lesió mixta, de manera que en van quedar 484 per a l'anàlisi.

Al mateix temps, es van identificar 2.719 controls, dels quals se'n van entrevistar inicialment 2.709, perquè 10 havien rebutjat l'entrevista. No obstant, el nombre final de controls inclosos a l'anàlisi va ser de 2.626, perquè només s'hi van incloure els que estaven aparellats amb els seus casos corresponents.

4.1.1. TERMES INCLOSOS AL MODEL DE REGRESSIÓ MÚLTIPLE

A la taula 5 es presenten els termes inclosos al model emprat per estudiar el risc associat a l'ús previ d'àcid acetilsalicílic (AAS) i el risc associat a cadascun dels termes. Aquest és el model bàsic, que s'ha hagut de modificar en certes anàlisis, segons el nombre de

Taula 5.- Model de regressió bàsic utilitzat per als càlculs dels valors d'odds ratio (OR) i del risc atribuïble d'hemorràgia gastro-intestinal.

terme	casos (n = 875)	controls (n = 2626)	OR	(LC 95%)
nombre de fàrmacs presos en la setmana anterior	626	1395	1,68	(1,35 - 2,09)
antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia gastro-intestinal (ULC)	256	293	7,94	(6,15 - 10,25)
Àcid acetilsalicílic (AAS) ^a	175	190	7,07	(5,30 - 9,43)
AINE ^a	94	68	9,26	(6,17 - 13,88)
metamizol ^a	25	40	1,49	(0,76 - 2,89)
paracetamol (PAR) ^a	11	66	1,06	(0,49 - 2,27)
propifenazona ^a	9	28	0,97	(0,36 - 2,64)
AAS + PAR ^b	28	14	12,01	(5,68 - 25,38)
AAS + ULC ^c	73	20	29,67	(16,27 - 54,13)
PAR + ULC ^c	31	20	10,11	(5,13 - 19,92)
AINE + ULC ^c	30	6	28,48	(10,72 - 75,71)
AAS + PAR + ULC ^c	16	4	49,40	(15,68 - 155,66)

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

^b Ús simultani d'aquests dos fàrmacs en la setmana anterior al dia índex.

^c Ús d'aquest(s) fàrmac(s) en la setmana anterior al dia índex per pacients amb antecedents de malaltia ulcerosa o d'hemorràgia gastro-intestinal.