

Impacto del consumo de AINE en la población general española. Resultados del estudio EPISER

J. Ballina^a, L. Carmona^b, A. Laffon^c y Grupo de Estudio EPISER*

^aServicio de Reumatología. Hospital Central de Asturias. Oviedo. ^bUnidad de Investigación. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. ^cServicio de Reumatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

Objetivo: Estimar la frecuencia del uso significativo de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) en la población adulta en España, así como de episodios adversos gastrointestinales (GI) y su repercusión sociosanitaria.

Diseño: Encuesta poblacional.

Sujetos: Se seleccionaron 2.988 sujetos mediante muestreo polietápico estratificado, a partir del padrón de 20 municipios.

Intervención: Diversos reumatólogos específicamente entrenados administraron una entrevista estructurada en la que, entre otras preguntas, se interrogaba sobre el consumo de analgésicos y AINE, al menos durante un mes del año precedente (consumo significativo) para el alivio de síntomas musculoesqueléticos. A todos los que habían tomado AINE se les preguntó si habían padecido episodios adversos GI y si su aparición había afectado a su actividad laboral o había obligado al uso de recursos asistenciales.

Resultados: La tasa de captación fue del 73% (205 errores censales confirmados, 390 no localizados y 213 rechazos). La prevalencia acumulada en un año del consumo de AINE, durante al menos un mes, se estima en un 20,6% (IC del 95%, 15,8-25,4). La frecuencia de episodios adversos GI entre los consumidores de AINE se estima en el 23,7% (IC del 95%, 12,0-35,5), siendo causa de consultas médicas en un 72,5% de las veces. En 3 episodios adversos GI fue necesaria la hospitalización y en 10 tuvo lugar una pérdida de días de trabajo.

Conclusión: El consumo significativo de AINE para el alivio de síntomas musculoesqueléticos en la población general española es elevado. Existe una alta frecuencia de efectos adversos GI por AINE que ocasionan importantes consecuencias sanitarias y económicas.

Palabras clave: AINE. Efectos adversos gastrointestinales. Epidemiología.

Effect of non-steroidal antiinflammatory agents in the general population in Spain. Results of the EPISER study

Objective: To estimate the frequency of significant use of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in the Spanish adult population, as well as the frequency of gastrointestinal (GI) adverse events and their social and health impact.

Design: Population survey.

Subjects: A total of 2988 subjects were selected by multistage cluster random sampling from the census of 20 municipalities.

Intervention: Previously trained rheumatologists administered a structured interview inquiring about the use of analgesic drugs and NSAIDs, among other factors, taken for at least one month during the previous year to alleviate musculoskeletal symptoms. All subjects who had consumed NSAIDs were further questioned about the occurrence of GI adverse events and whether these had affected their work or led them to seek health care.

Results: The response rate was 73% (205 census errors were confirmed, 290 subjects were not located and 213 refused to be interviewed). The cumulative prevalence of the use of NSAIDs for a minimum of one month during the previous year was estimated as 20.6% (95% CI: 15.8-25.4). The frequency of GI adverse events among consumers of NSAIDs was estimated as 23.7% (95% CI: 12.0-35.5). These adverse events led patients to consult a physician in 72.5%, provoked three hospital admissions and caused 10 patients to lose days of work.

Conclusion: NSAID consumption for musculoskeletal symptoms is high among the general population in Spain. The frequency of NSAID-induced adverse events is also high, provoking considerable health and economic consequences.

*Los miembros del Grupo de estudio EPISER figuran al final del artículo.

Correspondencia: Dra. L. Carmona.
Sociedad Española de Reumatología.
Recoletos, 9, 1A. 28001 Madrid. España.
Correo electrónico: lcarmona@ser.es

Manuscrito recibido el 11-3-2002 y aceptado el 14-5-2002.

Key words: NSAID. GI adverse events. Epidemiology.

Introducción

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se sitúan entre las medicaciones más frecuentemente utilizadas en los países occidentales. Habitualmente, se emplean para una amplia variedad de síndromes dolorosos, en muchos de los cuales no está clara la necesidad de un efecto antiinflamatorio. Los AINE alivian tan eficazmente el dolor que resultan muy atractivos para los pacientes y médicos y, por tanto, en muchas ocasiones, se prescriben AINE sin tener en cuenta otros analgésicos alternativos, como el paracetamol^{1,2}. En un estudio efectuado en 1988 se estimó que las prescripciones de AINE en EE.UU. superaban los 100 millones anuales³. Si se incluye el ácido acetilsalicílico y los AINE comercializados como especialidades farmacéuticas publicitarias, uno de cada 7 sujetos en los EE.UU. toma un AINE diariamente⁴. En 1999, se vendieron en España más de 31 millones de envases de AINE (excluido el ácido acetilsalicílico). Esta cifra sólo fue superada por las ventas de analgésicos y antitérmicos, con más de 53 millones (datos del Sistema Nacional de Salud)⁵.

La principal limitación para el empleo de AINE es la aparición de efectos adversos gastrointestinales (GI), desde dispepsia a complicaciones ulcerosas, hemorragia GI y perforaciones, que pueden incluso causar la muerte. Las tendencias actuales de utilización demuestran una estabilización⁶ e incluso un descenso del uso de AINE⁷, tras el aumento de su consumo en las décadas de los setenta y ochenta⁸. Dicho descenso podría estar relacionado con un mejor conocimiento de los riesgos GI de los AINE por parte de los clínicos y de la población general. La Sociedad Española de Reumatología realizó una encuesta poblacional durante los años 1998 y 1999 (EPISER) para valorar, entre otros aspectos, el uso no esporádico de fármacos antirreumáticos en la población general, incluidos los AINE como modificadores de síntomas, y la frecuencia de episodios adversos GI relacionados con el consumo de AINE.

Sujetos y métodos

La metodología completa de EPISER ya ha sido descrita con anterioridad⁹. En resumen, se estudió una muestra aleatoria de sujetos de más de 20 años del censo de 20 municipios, seleccionados éstos mediante muestreo polietápico por conglomerados, a los que se les invitó a asistir a una entrevista con un reumatólogo específicamente entrenado para el estudio. En dicha entrevista se registraron, de forma estructurada, las características demográficas, la presencia de enfermedades crónicas, los síntomas reumáticos, las visitas realizadas al médico por problemas musculoesqueléticos y el uso de fármacos.

El cuestionario contenía preguntas dirigidas a valorar el consumo de analgésicos y AINE durante al menos un mes en el último año (ingesta significativa de AINE). A los

que respondieron positivamente a la pregunta sobre los AINE, se les interrogó, además, acerca de si habían sufrido episodios adversos GI: número de ellos, tipo (en pregunta abierta), resultado y utilización de recursos sanitarios como consecuencia de los episodios adversos GI. El uso de recursos sanitarios comprendía las consultas a profesionales sanitarios, tratamientos, hospitalizaciones, endoscopias y otros procedimientos diagnósticos, así como el seguimiento del problema gástrico. Para medir la repercusión social de los efectos adversos GI, se preguntó si se había producido alguna limitación de las actividades principales y si se habían perdido días de trabajo como consecuencia de algún efecto adverso de un AINE.

El principal objetivo del estudio EPISER era estimar la prevalencia de enfermedades musculoesqueléticas específicas, por lo que los intervalos de confianza de las estimaciones sobre el consumo de AINE no son tan precisos como los obtenidos para la prevalencia de enfermedades reumáticas¹⁰. Todas las estimaciones se realizaron tras una corrección de la variancia por el diseño, cuyo efecto varió entre 0,2 y 13, dependiendo de la proporción estimada. Para la extrapolación a la población general se utilizó la población mayor de 20 años censada en el año 2000 en nuestro país (datos del Instituto Nacional de Estadística). Para las comparaciones entre grupos se aplicó la prueba de la χ^2 . El programa informático estadístico escogido (CSample, Epi Info 6.04b, Centers for Disease Control, Atlanta, EE.UU.) ajusta los IC al esquema de muestreo.

Resultados

Se invitó a participar en el estudio a un total de 2.998 sujetos, de una población elegible de 972.000. De ellos, 2.192 completaron la entrevista con el reumatólogo (tasa de captación, 73%). La dificultad para localizar a los sujetos seleccionados que se habían trasladado desde el último censo fue el motivo principal de la falta de respuesta, con 205 (7%) errores censales confirmados y 390 (13%) no localizados⁹. Las ausencias se distribuyeron por igual entre los diferentes estratos de sexo y edad. Sólo 213 (7%) sujetos localizados declinaron la invitación a participar en el estudio. Los datos obtenidos de una breve entrevista con dichos sujetos no demostraron diferencias significativas respecto a la muestra analizada, a excepción de una superior proporción de residentes en el ámbito urbano entre los sujetos que no desearon participar. La comparación de la muestra analizada en el estudio EPISER con los datos de las estadísticas nacionales demostró que la muestra obtenida era representativa de la población adulta española¹⁰.

Un total de 519 sujetos refirió haber tomado AINE durante al menos un mes en total durante el último año. La proporción estimada de adultos españoles es del 20,6% (IC del 95%, 15,8-25,4), lo que significa más de 6 millones de personas en España. Aunque no de forma significativa, una proporción menor de sujetos había tomado por el mismo motivo, y durante al menos un mes, analgésicos distintos de los AINE (18,3%; IC del 95%, 13,3-23,3). De los que habían tomado AINE, 212 (40,8%) manifestaron que habían sido diagnosticados de una enfermedad

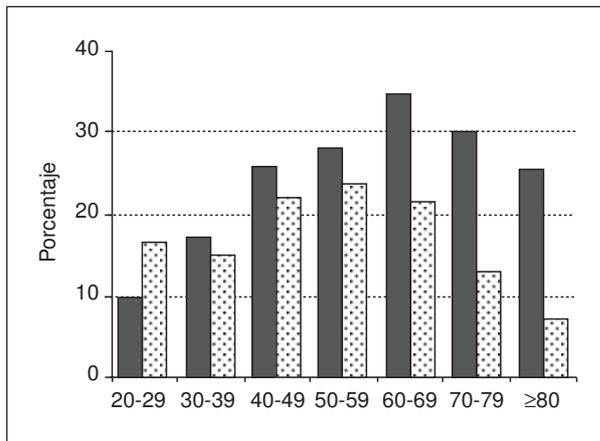


Figura 1. Proporción de sujetos que tomaron AINE durante más de un mes en el último año a causa de síntomas musculoesqueléticos, según edad y sexo. Las barras oscuras representan la muestra de población de mujeres, y las barras con puntos la de varones.

reumática crónica.

En la figura 1 se incluye la proporción de consumo de AINE por edad y sexo. Se observó una tendencia creciente de consumo con la edad hasta el intervalo de 60-69 años, si bien no puede hablarse como tal de un pico de consumo. La media de edad (\pm DE) de los sujetos que tomaron algún AINE fue de $50,2 \pm 17,1$ años, y la de los que refirieron no tomar AINE en el último año fue de $45,6 \pm 17,8$. La *odds ratio* (OR) de tomar AINE si se es mayor de 45 años es de 1,68 (IC del 95%, 1,37-2,05). Las mujeres tomaron AINE con más frecuencia (22,2%) que los varones (19,1%), si bien la diferencia no fue significativa (OR = 1,21; IC del 95%, 0,67-2,19).

Entre los sujetos que habían tomado AINE más de un mes durante el último año, 131 (23,7%; IC del 95%, 12,0-35,5) refirieron algún efecto adverso GI. Las mujeres pre-

sentaron significativamente una mayor proporción de episodios adversos que los varones (29,3 frente al 19,7%; $p = 0,014$). Entre los episodios adversos GI, se registraron 9 úlceras gastroduodenales y 3 casos de hemorragia GI (fig. 2). Los 3 casos de hemorragia GI precisaron hospitalización. La extrapolación a la población adulta española indicó que casi 2 millones de sujetos experimentaron episodios adversos GI como consecuencia de un AINE durante el último año.

De los sujetos que habían consumido AINE, 21 (1,5%; IC del 95%, 0,7-2,3) refirieron que el efecto adverso GI había limitado su actividad principal y 10 (0,9%) manifestaron que les había obligado a perder al menos un día de trabajo. Si la proporción absoluta se extrapolase a la población general adulta de España, más de 100.000 sujetos habrían dejado de trabajar debido a un efecto adverso GI producido por un AINE durante el último año.

Una elevada proporción ($n = 95$; 72,5%) de los que habían sufrido un efecto adverso GI consultó a su médico. En España, esto supondría una estimación de más de millón y medio de consultas en un año. Los especialistas más frecuentemente consultados como consecuencia del efecto adverso fueron, en orden decreciente, médicos generales ($n = 61$), gastroenterólogos ($n = 10$) y médicos de urgencias ($n = 7$). Se realizaron 21 endoscopias y 9 exploraciones radiológicas baritadas. En la figura 3 se detallan las acciones emprendidas por los médicos consultados como consecuencia del efecto adverso GI. La medida más frecuente fue la prescripción de medicaciones gastroprotectoras. El número estimado de sujetos que necesitaron una prescripción de agentes gastroprotectores en España como consecuencia de efectos adversos GI de un AINE fue de 554.011 (IC del 95%, 53.014-7.235.937).

Discusión

Inicialmente, el estudio EPISER fue diseñado por la Socie-

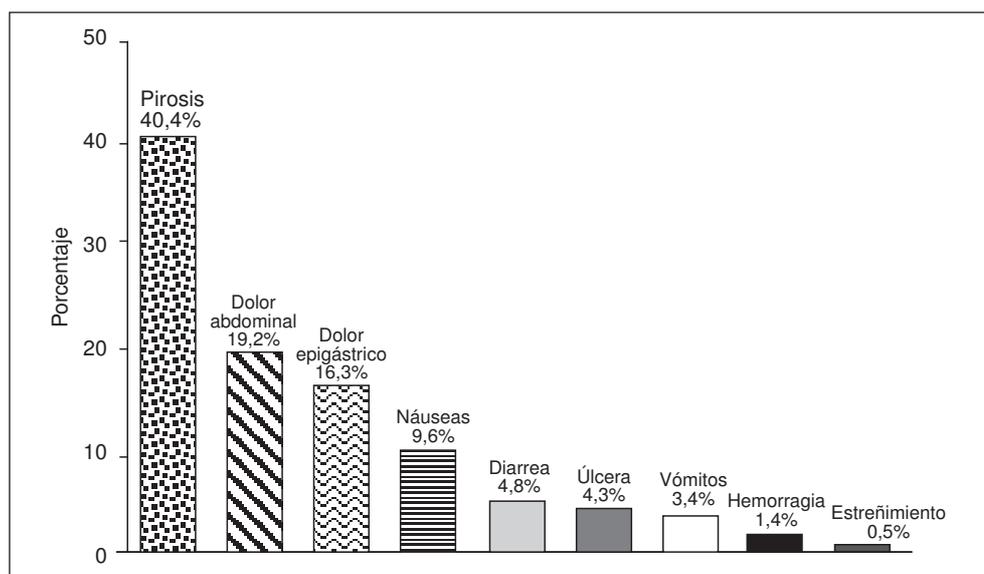


Figura 2. Proporción de efectos adversos gastrointestinales específicos referidos por sujetos que tomaron AINE más de un mes durante el último año.

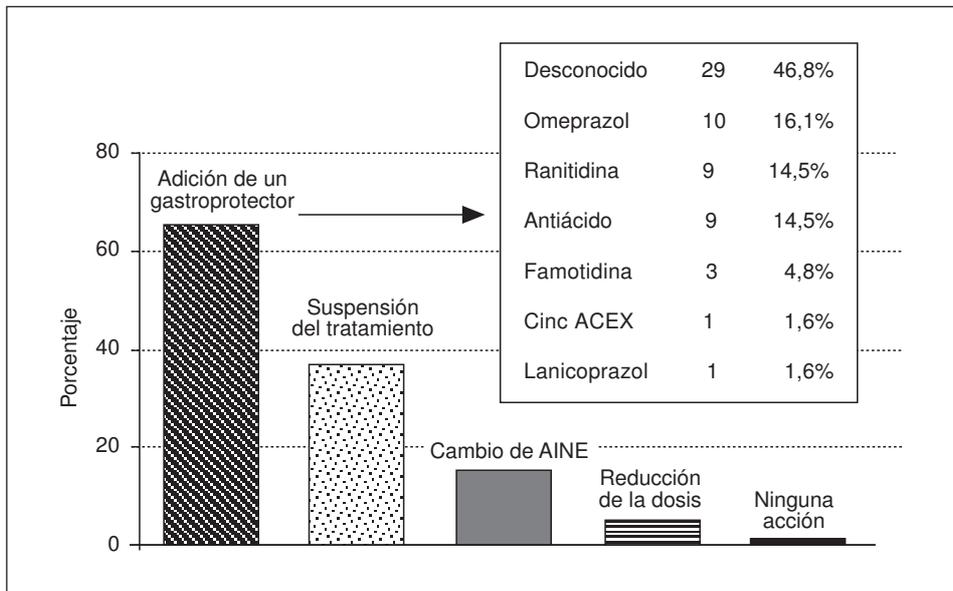


Figura 3. Proporción de acciones específicas emprendidas por los médicos consultados como consecuencia de un episodio adverso gastrointestinal por consumo de AINE.

dad Española de Reumatología para estimar la prevalencia de enfermedades reumáticas en la población general de España. La muestra estudiada es representativa de la población adulta española e incluye sujetos seleccionados de forma aleatoria a partir de los censos de 20 municipios de todas las áreas geográficas del país. En todos los casos se realizó una entrevista, seguida de una exploración física, efectuadas por un reumatólogo específicamente preparado, en una única visita. Además, los reumatólogos que realizaron las entrevistas residían en la provincia en que tuvo lugar la encuesta y eran conocedores de los hábitos y variantes idiomáticas locales, lo que permitió un óptimo abordaje personal y clínico de los sujetos entrevistados.

El número de sujetos que habían tomado AINE durante al menos un mes para aliviar síntomas musculoesqueléticos, por prescripción facultativa o como especialidades farmacéuticas publicitarias, era casi una cuarta parte de la muestra analizada, lo que representa que más de 6 millones de sujetos en nuestro país consumen AINE de forma significativa anualmente. Estas cifras concuerdan con la cantidad de envases de AINE vendidos en España el último año: 31 millones. No obstante, muchos sujetos pueden haber consumido AINE durante menos de un mes, sin haber sido detectados por la encuesta. Así pues, considerando otras formas de consumo, como el esporádico o para tratar otros padecimientos distintos a las molestias musculoesqueléticas, las cifras serían muy superiores.

No se han publicado muchos estudios con los que comparar los resultados de EPISER. Klaukka et al observaron en una muestra de 17.000 finlandeses que el 42% de los sujetos con alguna enfermedad reumática usaba analgésicos o AINE con una frecuencia 9 veces mayor que los sujetos sin enfermedades reumáticas¹¹. En un reciente estudio de la American Gastroenterological Association en 4.799 sujetos, 807 (16,8%) habían tomado AINE al menos 2 veces en el último año durante 5 o más días consecutivos¹². En

el Canadian Health Survey, llevado a cabo en 1979, el 20,9% de la población refería padecer artritis, reumatismo o problemas de espalda, de los cuales, el 16,2% había recibido fármacos antiartríticos 2 días antes de la entrevista (prevalencia puntual)¹³. El consumo de AINE por la población española aumenta con la edad, con una OR de 1,68 para mayores de 45 años. El grupo de edad en el que se registró un mayor consumo fue, precisamente, el comprendido entre 60 y 69 años. Estos resultados coinciden con los de otras poblaciones occidentales, en las que el 90% de las prescripciones de AINE corresponden a sujetos de más de 65 años^{2,12}. También es frecuente observar, dado el predominio de enfermedades reumáticas en las mujeres, un mayor consumo de AINE en mujeres que en varones, aunque la diferencia no es tan grande en EPISER. Muchos estudios han demostrado la asociación entre AINE y episodios adversos GI. Así, puede aparecer dispepsia inespecífica en el 5-50% de los sujetos que toman AINE, dependiendo del fármaco, la población y el diseño del estudio¹⁴⁻¹⁷. Los estudios de prevalencia de las complicaciones GI más relevantes de los AINE (perforaciones, úlceras y hemorragia) demuestran una frecuencia promedio del 1-4% anual en estudios poblacionales¹⁸⁻²⁰. Estos estudios estiman que el riesgo de complicación de una gastropatía aumenta 4 veces con el uso de AINE²¹. En EPISER, casi una cuarta parte de los sujetos que tomaron AINE había presentado un episodio adverso GI. En la mayoría de los casos el efecto adverso fue una dispepsia inespecífica, aunque se detectaron 9 úlceras sintomáticas, así como 3 casos de hemorragia GI. Extrapolando estos datos a la población general, cada año más de 2 millones de personas en España experimentan efectos GI relacionados con el consumo de AINE.

Otra conclusión que puede extraerse de EPISER es el gran impacto social y económico, dados los elevados costes económicos directos e indirectos que pueden atribuirse a los

efectos adversos GI por AINE. Los costes directos dependen principalmente de las consultas médicas, los procedimientos diagnósticos y las estrategias terapéuticas para paliar los efectos secundarios de los AINE. En EPISER, el 72,5% de los que presentaron un efecto adverso GI consultó al médico, principalmente a un médico de atención primaria, lo cual, extrapolado a toda la población española, corresponde a más de medio millón de consultas al año. Se efectuaron endoscopias en 21 sujetos (15%) y estudios GI baritados en 9 (6,8%). Tres sujetos precisaron hospitalización. Cuando se produce un efecto adverso por AINE, la alternativa terapéutica más frecuente es la prescripción de un fármaco gastroprotector, lo que aumenta los costes directos; se prescribe un fármaco gastroprotector por episodios adversos GI inducidos por AINE a más de 2 millones de sujetos al año. En algunos estudios, el tratamiento combinado con fármacos gastroprotectores es también la opción elegida más a menudo²². En otros estudios esta opción se alterna con la suspensión del tratamiento con AINE o el cambio a otro fármaco²³. Los costes directos aumentarían significativamente si tuviéramos en cuenta, además, el uso preventivo, no secundario, de fármacos gastroprotectores, si bien no era éste el objetivo de EPISER. Llama la atención que para tratar síntomas musculoesqueléticos se hayan utilizado en mayor proporción AINE que otros analgésicos con menos efectos secundarios.

Los costes indirectos corresponden principalmente a la reducción de la productividad laboral. En el estudio EPISER, hasta 21 sujetos refirieron una limitación de su actividad principal como consecuencia de un efecto adverso GI y 10 sujetos perdieron, al menos, un día de trabajo. Si se extrapolan estos datos a la población general adulta española, más de 100.000 sujetos pierden al menos un día de trabajo a causa de un efecto adverso GI inducido por un AINE. Obviamente, la cuantificación total de estos gastos representa importantes costes económicos¹⁴. En España, los costes directos derivados de los efectos adversos GI de los AINE se han estimado en más de 54.000 millones de pesetas (321 millones de euros)²⁴. En otros países europeos se han estimado unos costes comparables²⁵. Sin embargo, en estudios efectuados en los EE.UU., las cifras estimadas son de 6 a 11 veces superiores²⁶.

En conclusión, el 20,6% de la población de España (más de 6 millones de personas) consume anualmente AINE durante un período mínimo total de un mes para el alivio de síntomas musculoesqueléticos. La población de edad avanzada es el grupo que consume mayor proporción de AINE. Además, casi una cuarta parte de los consumidores de AINE (2 millones de españoles) experimentan un efecto adverso GI en el transcurso de un año, con graves consecuencias médicas, personales y económicas.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer la colaboración de los ayuntamientos participantes y la labor de Pharma Consult Services como apoyo logístico. EPISER fue financiado con una ayuda del Fondo de Investigaciones de la Seguridad Social (FIS 99/0251) y patrocinado por Merck Sharp and Dohme

España.

*Grupo de estudio EPISER, por orden alfabético:

Aretxabala, Iñigo (Hospital de Cruces, Bilbao); Beltrán, Juan (Hospital General, Castellón); Benito, Pere (Hospital del Mar, Barcelona); Benito, Santiago (Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro, Logroño); Calabozo, Marcelo (Hospital de Cruces, Barakaldo); Cobeta, Juan Carlos (Hospital Obispo Polanco, Teruel); Ciria, Manuel (Hospital del Mar, Barcelona); Fernández-Carballido, Cristina (Hospital Dr. Peset, Valencia); Fernández, José Antonio (Hospital Central de Asturias, Oviedo); Fernández-Sueiro, José Luis (Hospital Juan Canalejo, La Coruña); Gabriel, Rafael (Hospital Universitario La Princesa, Madrid); Garrido, Gregorio (Organización Nacional de Trasplantes, Instituto de Salud Carlos III, Madrid); Grandal, Yolanda (Hospital General, Jerez de la Frontera); Graña, Jenaro (Hospital Juan Canalejo, La Coruña); Hernández, Ángeles (Hospital Juan Canalejo, La Coruña); Hernández, César (Hospital Universitario San Carlos, Madrid); Humbría, Alicia (Hospital de la Princesa, Madrid); Juan Mas, Antonio (Hospital Son Llatzer, Mallorca); Laiz, Ana (Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona); LópezMartínez, Jorge (Departamento de Psicología Social, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid); Martínez, Olga (Hospital de la Santísima Trinidad, Salamanca); Medina, Julio (Hospital General, Soria); Menchón, Manuel (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia); Moreno, Manuel (Hospital Santa María del Rosell, Murcia); Navío, Teresa (Madrid); Navarro, Federico (Hospital Virgen Macarena, Sevilla); Ortiz, Ana María (Hospital de la Princesa, Madrid); Ribas, Bartolomé (Hospital Sant Joan de Déu, Mallorca); Rojas, Pilar (Toledo); Rodríguez-Lozano, Carlos (Hospital Doctor Negrín, Gran Canaria); Romero, Fredeswinda (Medical Assessor in Aventis at present); Romero, Basilio (Teruel); Ruiz, Esther (Hospital de Cruces, Barakaldo); Salazar, Jose María (Hospital Infanta Cristina, Badajoz); Sampetro, Juana (Hospital Virgen de la Salud, Toledo); Trujillo, Elisa (Hospital General Universitario, Tenerife); Del Val, Natividad (Hospital General, Soria); Valdazo, Juan Pablo (Hospital Virgen de la Concha, Zamora); Valverde, Matías (Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Almería, Almería); Vidal, Javier (Hospital General y Universitario, Guadalajara); Villaverde, Virginia (Hospital La Paz, Madrid), Yelin, Edward (Arthritis Research Group, University of California, San Francisco, EE.UU.).

Bibliografía

1. Hawkey CJ, Cullen DJ, Pearson G, Holmes S, Doherty M, Wilson JV, et al. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:177-85.
2. Tenebaum J. The epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Can J Gastroenterol* 1999;13:119-22.
3. Langman MSJ. Ulcer complications and nonsteroidal antinflammatory drugs. *Am J Med* 1988;84(Suppl 2A):15-9.
4. Bjorkman DJ. Current status of nonsteroidal anti-inflammatory

- drug (NSAID) use in the United States: risk factors and frequency of complications. *Am J Med* 1999;107:S3-10.
5. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2000; 24:73-6.
 6. Gabriel SE, Fhering RA. Trends in the utilization of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the United States, 1986-1990. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1041-4.
 7. McManus P, Primrose JG, Henry DA, Birkett DJ, Lindner J, Day RO. Pattern of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Australia 1990-1994. A report from the drug utilization sub-committee for the pharmaceutical benefits advisory committee. *Med J Aust* 1996;164:589-92.
 8. Ahonen R, Enlund H, Klaukka T, Martikainen J. Consumption of analgesics and anti-inflammatory drugs in the Nordic countries between 1978-1988. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41: 37-42.
 9. Carmona L, Gabriel R, Ballina J, A Laffon, y el grupo de estudio EPISER. Proyecto EPISER 2000: prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:18-25.
 10. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, y el EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1040-5.
 11. Klaukka T, Sievers K, Takala J. Epidemiology of rheumatic diseases in Finland in 1964-76. *Scand J Rheumatol* 1982; 47(Suppl):5-15.
 12. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999; 26(Suppl):18-24.
 13. Lee P, Helewa A, Smythe HA, Bombaradier C, Goldsmith CH. Epidemiology of musculoskeletal disorders (complaints) and related disability in Canada. *J Rheumatol* 1985;12:1169-73.
 14. Moore N, Verschuren X, Montout C, Callens J, Kong SX, Begaud B. Excess costs related to non-steroidal anti-inflammatory drug utilization in general practice. *Therapie* 2000;55: 133-6.
 15. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum H, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996; 156:1530-6.
 16. Giercksky KE, Huseby E, Rugstad HE. Epidemiology of NSAID-related gastrointestinal side effects. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(Suppl 163):3-8.
 17. Larkai EN, Smith L, Lidsky MD, Sessoms SL, Graham DY. Dyspepsia in NSAID users: the size of the problem. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:158-62.
 18. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-78.
 19. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;24:2093-9.
 20. Fries JF. NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. *J Rheumatol* 1991;28(Suppl):6-10.
 21. Zeidler H. Epidemiology and economics of NSAID-induced gastropathy. *Scand J Rheumatol* 1992;92:3-8.
 22. LeLorier J, Page V, Castilloux AM, LeLorier Y. Management of new symptoms of dyspepsia in the elderly. *Can J Gastroenterol* 1997;11:669-72.
 23. Spencer-Green G, Spencer-Green E. Nonsteroidal therapy of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: how physicians manage treatment failures. *J Rheumatol* 1998;25:2088-93.
 24. Lanás A. Impacto económico de los efectos gastrointestinales asociados a los antiinflamatorios no esteroideos en el Sistema Nacional de Salud. *Med Clin (Barc)* 2000;114(Supl 3):46-53.
 25. Moore A, Phillips CJ. Cost of NSAID adverse effects to the NHS. *J Med Econ* 1999;2:45-55.
 26. Levine JS. Misoprostol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a tale of effects, outcome and costs. *Ann Intern Med* 1995;123:309-10.