

Prescripción de antiinflamatorios no esteroideos y protectores gástricos en urgencias

R. de Dios del Valle^a, A. Hernández Sánchez^b, A. Franco Vidal^c, Y. González Rubio^b e I. Romera Fernández^b

Objetivos. Conocer la proporción de pacientes atendidos en urgencias en los que se hace profilaxis de gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) de forma adecuada a la guía farmacoterapéutica del área sanitaria.

Diseño. Estudio descriptivo de la calidad científico-técnica.

Emplazamiento. El Servicio de Urgencias del hospital Ramón y Cajal.

Participantes. Muestra aleatoria de 400 urgencias atendidas en enero de 1999 y de 2000 en la que no se incluyen a los pacientes en edades pediátricas, en tratamiento previo con gastroprotectores, ingresados y fallecidos.

Mediciones principales. A partir de la hoja de urgencias se determinaron la adecuación de la indicación y los criterios utilizados, el tipo de inadecuación, la adecuación de la selección del principio, la edad y el sexo del paciente, los antecedentes de enfermedades digestivas, el área y el año de atención.

Resultados. Se prescribió AINE a un 37,9% de los casos (33,27-42,79%), fue inadecuada la prescripción de gastroprotección en un 21,19% (15,2-28,3%): inadecuación por defecto del 15% (9,5-22%) e inadecuación por exceso del 54,2% (35,1-72,1%). El porcentaje de inadecuación fue mayor entre las mujeres, si había antecedentes de enfermedades digestivas y entre las personas más mayores, no encontrándose diferencias en relación con el área o el año de atención. En ningún caso la selección del fármaco gastroprotector fue adecuada.

Conclusiones. Dada la importancia en atención primaria de la prescripción inducida desde las urgencias hospitalarias y su influencia en la formación de residentes de medicina de familia, es necesario implantar estrategias coordinadas entre niveles asistenciales de mejora de la prescripción de gastroprotección para la profilaxis de gastropatía por AINE, siendo imprescindible la evaluación de la efectividad de dichas estrategias.

Palabras clave: Agentes antiinflamatorios no esteroideos. Agentes gastrointestinales. Calidad asistencial.

PRESCRIPTION OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORIES AND GASTRIC PROTECTORS IN CASUALTY

Objectives. To find the number of patients seen in casualty who received gastropathy prophylaxis with NSAIDs that complied with the pharmaco-therapeutic guidelines of the health district.

Design. Descriptive study of technical-scientific quality.

Setting. The Casualty Department of the Ramón y Cajal hospital.

Participants. Randomised sample of 400 emergencies attended in January 1999 and 2000, excluding paediatric cases, people previously treated with gastro-protectors, patients admitted and the deceased.

Main measurements. On the basis of casualty records: suitability of indication and criteria used; if unsuitable, how; adequacy of selection of the principle, patient's age and sex, digestive pathology history, area and year of care.

Results. NSAIDs were prescribed in 37.9% of cases (33.27-42.79), with prescription unsuitable in 21.19% (15.2-28.3). 15% (9.5-22) were unsuitable by default; and 54.2% (35.1-72.1), by excess. Unsuitability was greater among women, if there was history of digestive pathology, and among older people, with no differences found for area or year of care. The choice of gastric protector was not suitable in any case.

Conclusions. Given the amount of primary care prescription originating in hospital casualty departments, and its effect on the training of family medicine interns, strategies coordinated between health care levels must be introduced in order to improve gastric protection prescription in NSAID gastropathy prophylaxis. The effectiveness of these strategies must be evaluated.

Key-words: Non-steroidal anti-inflammatory agents. Gastro-intestinal agents. Quality of care.

^aMédico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Técnico de Salud. Área Sanitaria I. Asturias. España.

^bMédicos Especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria. Área Sanitaria IV. Madrid. España.

^cMédico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Técnica de Salud. Área Sanitaria VIII. Asturias. España.

Correspondencia:
Ricardo de Dios del Valle.
Avda. Torrelavega, 62, 3º J.
33010 Oviedo. España.
Correo electrónico:
rdios@hotmail.com

Este trabajo ha sido presentado como comunicación oral en el XXI Congreso de la semFYC en Donostia (noviembre 2001).

Manuscrito recibido el 4 de abril de 2002.
Manuscrito aceptado para su publicación el 20 de enero de 2003.

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos terapéuticos más ampliamente utilizados. En nuestro país, un 20% de los pacientes mayores de 65 años toman AINE de manera habitual¹. Entre los 10 fármacos más prescritos durante el año 2000 encontramos tres AINE (ácido acetilsalicílico, diclofenaco e ibuprofeno)¹. Las reacciones adversas graves más frecuentes son las complicaciones gastrointestinales (perforación o úlcus sangrante). Éstas se presentan con una frecuencia inferior al 1%, pero el riesgo relativo es de 2-4 veces superior en consumidores de AINE². Con objeto de disminuir la incidencia de hemorragia digestiva alta secundaria se recomienda realizar protección gastrointestinal en pacientes de alto riesgo tratados con AINE, ya que no existe relación entre la clínica y la aparición de las lesiones³. Dada la importancia para atención primaria de la prescripción inducida desde atención especializada y las urgencias hospitalarias, y de su importante papel en la formación de médicos de familia, el Área 4 de Madrid editó en 1999 una guía farmacoterapéutica conjunta⁴ con la idea de establecer criterios comunes y mejorar la coordinación entre niveles. Los criterios de gastroprotección y los fármacos recomendados se exponen en las tablas 1 y 2⁴.

Este estudio ha sido diseñado con objeto de conocer la proporción de pacientes que acuden a urgencias y en los que se hace una profilaxis de la gastropatía por AINE de forma adecuada, según los criterios de la guía farmacoterapéutica, así como para evaluar el impacto que dicha guía ha tenido en la adecuación de la prescripción.

Material y métodos

Diseño

Estudio descriptivo de evaluación de la calidad científico-técnica que evalúa la adecuación de la prescripción de protectores gástricos en pacientes que están recibiendo tratamiento con AINE según los criterios de la Guía del Área 4 de Madrid.

Ámbito

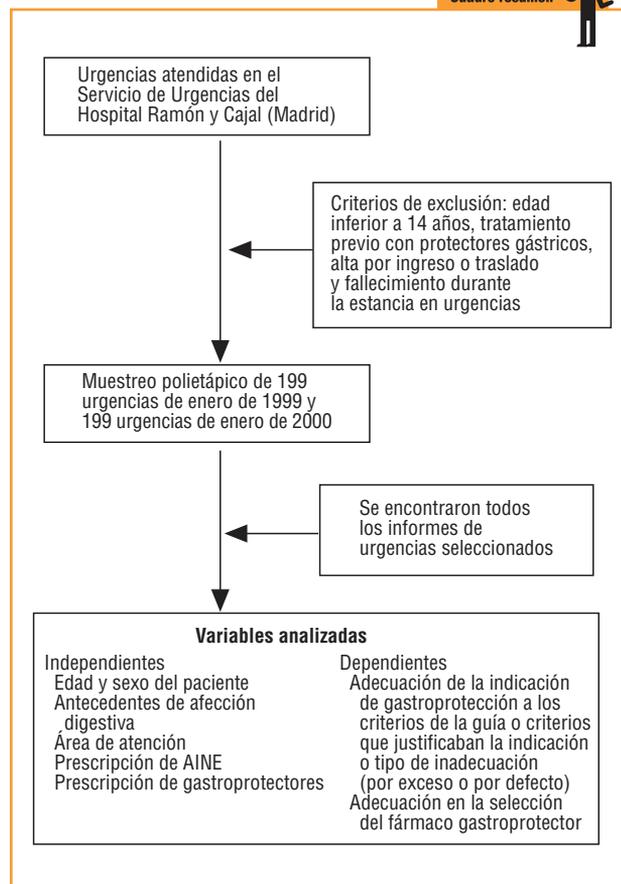
Servicio de Urgencias del Hospital Ramón y Cajal.

Población de estudio

Urgencias atendidas en dicho servicio por cualquier motivo. Entre los criterios de exclusión se encontraban la edad inferior a 14 años, el tratamiento previo con protectores gástricos, el alta por ingreso o traslado y el fallecimiento durante la estancia en urgencias. Se realizaron dos cortes en el tiempo (enero de 1999 y enero de 2000) para poder medir el impacto que la guía, distribuida en febrero de 1999, había tenido en el grado de adecuación de la prescripción.

Material y métodos

Cuadro resumen



Esquema general del estudio

Estudio descriptivo transversal para conocer el grado de adecuación de la profilaxis de gastropatía por AINE.

Muestra

El tamaño muestral se calculó para la situación más desfavorable ($p = 0,5$), con una precisión del 7% y una seguridad del 95% en función del número de urgencias atendidas en cada mes (aproximadamente 12.000), obteniéndose un tamaño muestral de 193 pacientes cada mes. El muestreo fue polietápico: en una primera etapa se seleccionaron aleatoriamente 10 días del mes y en una segunda etapa se seleccionaron de manera aleatoria las urgencias a estudiar. Para ello se utilizaron listas de número aleatorios generados con el paquete Epi/Info 6.04.

Variables estudiadas

Las variables dependientes analizadas fueron la adecuación de la indicación de gastroprotección a los criterios de la guía, los criterios que justificaban dicha indicación, el tipo de inadecuación (por exceso [se pauta gastroprotección sin cumplir criterios], por defecto [no se pauta gastroprotección aunque se cumplan criterios]) y la adecuación en la selección del fármaco gastroprotector. Entre las variables independientes se determinaron la edad y el

sexo del paciente, los antecedentes de enfermedad digestiva (gastropatía por AINE, hernia de hiato, úlcera gastroduodenal, hemorragia digestiva, cáncer gástrico, etc.), el área de atención (traumatología, especialidades quirúrgicas, especialidades médicas), la prescripción de AINE y la prescripción de gastroprotectores. La información se recogió a partir de los informes de atención realizados en el servicio de urgencias.

Análisis estadístico

Se describió la muestra utilizando, para variables cuantitativas, la media y la desviación estándar, y para variables cualitativas la distribución porcentual de frecuencias. Se llevó a cabo un análisis bivalente buscando la influencia de las variables independientes con la prueba de la χ^2 para las variables cualitativas y el test de la t de Student, ANOVA u otras pruebas no paramétricas para variables cuantitativas. Se realizó un análisis multivariante (regresión logística método ENTER) con aquellas variables que en el análisis univariante alcanzaron significación estadística con un valor de $p < 0,2$. En todo caso se definió un nivel de significación estadística del 5%. Se exponen los intervalos de confianza (IC) del 95% de los resultados más relevantes. Todos estos análisis se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSS versión 10.0 para Windows.

Resultados

Descripción de la muestra

Se analizaron 398 pacientes (199 de cada mes), siendo el 54,1% mujeres (IC del 95%, 41,1-50,9%). La edad media y desviación estándar fue $44,7 \pm 20,59$ años (IC del 95%, 42-46%). Un 8,5% (IC del 95%, 6,1-11,6%) tenía antecedentes de enfermedad digestiva. El área de atención más frecuente fue especialidades médicas (37,7%; IC del 95%, 33-42,5%), seguida de traumatología (33,7%; IC del 95%, 29,2-38,4%) y especialidades quirúrgicas (28,6% IC del 95%, 24,4-33,2%).

Prescripción de fármacos

Se prescribió AINE a un 37,9% de los pacientes estudiados (IC del 95%, 33,27-42,79%). Se utilizaron fármacos genéricos en un 4% de los casos (6 de 151). De las 398 urgencias estudiadas, se prescribieron gastroprotectores en un 9% de los casos (IC del 95%, 6,51-12,17%), y en un

TABLA 1 Indicaciones de gastroprotección según la Guía Farmacoterapéutica del Área sanitaria IV de Madrid

Indicaciones de gastroprotección
Utilización de AINE a dosis elevadas
Historia previa de úlcera
Edad mayor de 60 años
Utilización concomitante de anticoagulantes y/o corticoides
Paciente de alto riesgo quirúrgico

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

TABLA 2 Fármacos recomendados por la guía farmacoterapéutica para realizar profilaxis de gastropatía por AINE

Principio activo	Dosis y pauta	Observaciones
Misoprostol	400 μ g/12 h o 200 μ g/6 h o 800 μ g/24 h	Contraindicado en embarazo y pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal Gran cantidad de efectos secundarios Diarreas frecuentes. Se pueden prevenir si se administra con comida
Acexamato de cinc	300 mg/24 h después de cenar	De segunda elección Puede utilizarse en embarazo Mínima incidencia de diarrea Puede disminuir la cupremia
Omeprazol*	20 mg/24 h	

*El omeprazol es un fármaco que se introdujo en la segunda edición de la guía en 2001.
AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

TABLA 3 AINE y gastroprotectores pautados en el estudio

Fármacos	Número de casos	Porcentaje	IC del 95%
AINE	151	37,9%	33,3-42,8%
Ibuprofeno	99	65,6%	57,7-72,8%
Diclofenaco	13	8,6%	4,9-13,9%
Piroxicam	9	6%	3-10,7%
Otros	30	19,9%	14,1-26,8%
Gastroprotectores	36	9%	6,51-12,17%
Ranitidina	19	47,5%*	32,5-62,9%
Almagato	16	40%*	25,8-55,6%
Inhibidores de la bomba de protones	5	12,5%*	4,7-25,6%

*Cuatro pacientes recibieron dos fármacos simultáneamente, por lo que el porcentaje se ha calculado sobre 40 casos.
AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%

11,1% de los casos (4 casos de 36) se prescribieron fármacos genéricos. La distribución de AINE y gastroprotectores prescritos se recoge en la tabla 3.

Adecuación de la indicación de gastroprotección

El porcentaje total de inadecuación fue de 21,19% (IC del 95%, 15,2-28,3%). De los 151 casos a los que se prescribió AINE no se pautó gastroprotección en 127, siendo necesaria en 19 casos (15%; IC del 95%, 9,5-22%), lo que se corresponde con la inadecuación por defecto. De los 24 casos a los que se pautaron AINE y gastroprotección, en 13 casos no hubieran sido necesarios (54,2%; IC del 95%, 35,1-72,1%), lo que corres-

TABLA 4 Modelo de regresión logística. Variable dependiente: gastroprotección inadecuada. Variables independientes: edad, sexo y existencia de antecedentes de enfermedad digestiva

	p	Expβ	IC del 95%	
Constante	< 0,0001	0,037		
Sexo	0,656	1,231	0,493	3,074
Edad	< 0,0001	1,046	1,021	1,071
Enfermedad digestiva	0,204	2,474	0,612	9,997

R² = 0,14. Bondad del ajuste del 78%. Significación del modelo p < 0,0001. IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

ponde a la inadecuación por exceso. Estos resultados se exponen en la figura 1. El criterio que más frecuentemente justificaba la prescripción de gastroprotección en los casos adecuados fue la edad (81,2%). El principal factor que justificaba la profilaxis de gastropatía entre aquellos casos inadecuados por defecto también fue la edad (73,68%), seguido del uso de anticoagulantes (31,6%).

En relación con la influencia de otras variables sobre el porcentaje de inadecuación, éste era mayor entre las mujeres (27,3 frente a 14,9%; p = 0,047) y entre aquellos que tenían antecedentes de enfermedad digestiva (45,5 frente a 19,3%; p = 0,056). La edad media en los pacientes con profilaxis inadecuada era mayor (51 frente a 34,4 años; p < 0,0001). No hay evidencia muestral suficiente para encontrar diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de inadecuación en función del año o el área de atención.

Para intentar diferenciar el efecto no confundido de cada variable sobre el porcentaje de inadecuación se realizó un modelo de regresión logística que clasificaba bien al 78% de los pacientes y cuyos parámetros se exponen en la tabla 4. De esta tabla se desprende la influencia de la edad (a más edad, mayor porcentaje de inadecuación). Si no se incluyera la variable sexo, la existencia de antecedentes de enfermedad digestiva se relacionaría de forma independiente con el porcentaje de inadecuación (exp β = 2,54; IC del 95%, 0,63-10,21%; p = 0,18).

Adecuación por selección del fármaco gastroprotector

Teniendo en cuenta las recomendaciones de la guía en relación con la selección del gastroprotector, ninguno de los fármacos prescritos estaba seleccionado en función de estos criterios (100% de inadecuación). Dado que en el momento en el que se recogieron los datos ya se disponía de estudios que señalaban la efectividad del omeprazol en la prevención de gastropatía por AINE⁵⁻⁸, y puesto que la guía editada en el 2001 así lo recoge, si se considera adecuada la prescripción de este principio (cinco de 40 casos), el porcentaje de inadecuación por selección se sitúa en el 87,5% (74,5-95,3%).

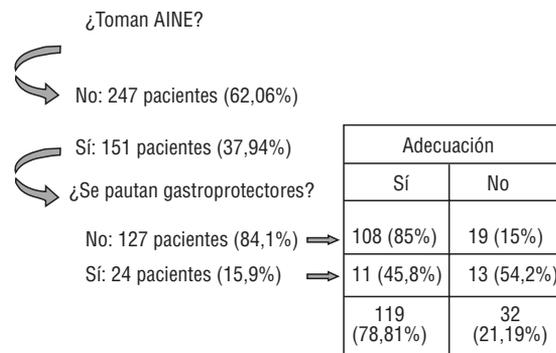


FIGURA 1

Discusión

En relación con los resultados hay que destacar el alto porcentaje de pacientes que reciben tratamiento con AINE en las urgencias del hospital (37,9%). Si hacemos una estimación en función de los pacientes que acuden a urgencias y consideramos que el riesgo de presentar complicaciones graves (hemorragia digestiva alta, perforación o muerte) es de una por cada 5.000 prescripciones⁹ nos encontramos que, en un año, 11 pacientes atendidos ambulatoriamente en urgencias podrían presentar una complicación grave secundaria a la prescripción de AINE. Deberíamos plantearnos la necesidad de acotar mejor las indicaciones de la prescripción de estos fármacos, ya que la mejor gastroprotección que podemos ofrecer sería disminuir el consumo de los mismos, si bien la adecuación de su indicación no ha sido el objeto de este estudio. En relación con los principios prescritos, predominan el ibuprofeno y el diclofenaco. Seguramente este hecho esté en relación con que, si bien dentro de los AINE clásicos no podemos encontrar ninguno que sea absolutamente seguro, dado que todos producen lesiones gastrointestinales, los que menor riesgo de gastropatía presentan son el ibuprofeno y el diclofenaco, frente a otros como el piroxicam o el ketoprofeno, que son los más lesivos^{2,10-12}. Se observa un porcentaje alto de inadecuación en la prescripción de gastroprotección (21,19%). Otros estudios sólo analizan la inadecuación por exceso, indicación de gastroprotección a pacientes que no la necesitan, situándola entre el 40¹³ y el 82%¹⁴; en nuestro estudio dicha inadecuación alcanza el 54,2%, dato concordante con dichos estudios. Aunque el porcentaje de pacientes a los que no se les pautó protección a pesar de que la necesitaban no es tan elevado (15%), hay que tener en cuenta su alto riesgo de presentar complicaciones graves. El dato más alarmante es el tipo de fármaco que se utilizó para realizar la gastroprotección, ya que en ningún caso fue alguno de los recomendados por la guía farmacoterapéuti-

Discusión

Cuadro resumen



Lo conocido sobre el tema

- Los AINE y los gastroprotectores son grupos terapéuticos ampliamente utilizados, tanto en urgencias como en atención primaria.
- Los AINE constituyen el grupo farmacológico que más reacciones adversas produce.

Qué aporta este estudio

- La inadecuación de la indicación y prescripción de profilaxis de gastropatía por AINE en urgencias es alta.
- La mera edición de material impreso no supone cambios en la prescripción.

ca y ninguno de ellos tiene la indicación de profilaxis de gastropatía por AINE, es decir, todos los pacientes que necesitaban gastroprotección (19,86%) fueron dados de alta sin una profilaxis adecuada, incrementando de dos a cuatro veces el riesgo de sufrir una complicación grave¹⁵. Este dato encaja con otros estudios, en los que el gastroprotector más usado es la ranitidina¹⁶ ya que, si bien se ha observado que este principio es eficaz en la profilaxis de la úlcera duodenal provocada por AINE, no lo es en la prevención de la úlcera gástrica, a pesar de aliviar sus síntomas^{11,17-19}. Éste es un importante factor a tener en cuenta, dado que en las urgencias hospitalarias no se extienden recetas y se induce la inadecuación a la atención primaria, si bien este dato no ha sido evaluado. Creemos que ésta es una interesante oportunidad de mejora donde incidir a corto plazo mediante una estrategia que lleve a una mejora de la calidad científico-técnica en la profilaxis de gastropatía por AINE, haciendo hincapié no sólo en la adecuada indicación, sino también en la adecuación de la selección, especialmente si tenemos en cuenta el destacado papel de las urgencias en la formación de médicos de familia. También hay que destacar la escasa influencia que ha presentado la edición de la guía farmacoterapéutica en la prescripción de los profesionales del hospital, no observándose ninguna diferencia en función del año. Esto nos debería hacer reflexionar sobre las medidas que tomamos con objeto de mejorar la calidad científico-técnica de la asistencia, considerando que la edición de material no es una medida suficiente y debería acompañarse de otras actividades de formación continua, puesto que hay estudios que han demostrado que intervenciones educativas individuales o en grupo pueden tener influencia en la mejora de la prescripción médica²⁰.

La principal limitación del estudio se debe al diseño del mismo, que se basa en la información recogida en las hojas de atención de urgencias, no pudiendo garantizar, dadas las características de la asistencia en los servicios de urgencias, que recojan toda la información necesaria. Por otro lado, hay que tener en cuenta que el tamaño muestral ha sido calculado para conocer el porcentaje de adecuación en la pauta de gastroprotección en pacientes que han recibido AINE (151 pacientes), por lo que es posible que se carezca de la potencia necesaria para detectar cambios en el porcentaje de adecuación en función de algunas variables. Sin embargo, creemos que esta limitación no invalida los resultados globales del estudio, si bien puede infraestimar la existencia de diferencias en la variable resultado en función, por ejemplo, del área de atención.

Como líneas de investigación futuras creemos necesario evaluar la efectividad de estrategias de implantación de medidas que mejoren la calidad de la prescripción, así como estudios enfocados a evaluar el efecto de la inadecuación en la prescripción de gastroprotección de gastropatía por AINE respecto a la aparición de ésta.

Por último, podemos concluir que es necesario establecer estrategias coordinadas entre atención primaria y especializada de mejora en la prescripción de gastroprotección, y que éstas no pueden limitarse a la mera edición de material, si de verdad deseamos ser efectivos y no hacer cosas para parecer que hacemos algo, siendo necesario evaluar la situación de partida y los logros obtenidos una vez implantadas dichas estrategias.

Agradecimiento

A la Unidad Docente y de Investigación del Área 4 de Madrid, y en especial al Dr. Juan Carlos Abánades, sin cuya ayuda y apoyo en todo momento no hubiese sido posible la realización de este estudio.

Bibliografía

1. Baos Vicente V. Los efectos adversos más frecuentes de los 20 principios activos más consumidos en el SNS durante 2000. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2001;25:161-8.
2. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-96.
3. Bjorkman DJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury. *Am J Med* 1996;101(Supl 1A):25-32.
4. Beltrán Gutiérrez J, Calvo Alcántara MJ, Herrero Mediavilla R, Manget Velasco CS, Rodríguez García A, Suarez Mochales MJ, et al. Medicamentos recomendados como antiinflamatorios no esteroideos y protectores gástricos. En: Área 4 de Insalud de Madrid. Guía farmacoterapéutica de Atención Primaria y Atención Especializada. INSALUD. Madrid: Gerencia de Atención Primaria Área 4 de Madrid, 1998.
5. Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving

- continuous nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:753-8.
6. Cullen D, Bardhan Kd, Eisner M. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for NSAID users. *Gastroenterology* 1996;110:A86.
 7. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
 8. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
 9. Mc Carthy DM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. The clinical dilemmas. *Scand J Gastroenterol* 1992;27(Suppl 192):9-16.
 10. Bateman DN. NSAIDs: time to re-evaluate gut toxicity. *Lancet* 1994;343:11051-2.
 11. Wollheim FA. Current pharmacological treatment of osteoarthritis. *Drugs* 1996;56:27-38.
 12. Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993;10:1078-88.
 13. Erviti J. Estudio multicéntrico prescripción-indicación de antiácidos y antiulcerosos en atención primaria. *Aten Primaria* 1999;24:134-9.
 14. Burrull M, Madridejos R, Gregori A, Busquets E. Antiinflamatorios no esteroideos y protección gastrointestinal: ¿prescripción adecuada en atención primaria? *Aten Primaria* 1996;18:507-10.
 15. Madridejos Mora R. Omeprazol y gastroprotección. *Aten Primaria* 1999;23:441-4.
 16. Sánchez Casado JL, Larrabe Medina J, Óscar Dosantos J, Ojer Tsakiridu D, Ruíz Tamayo R, Bilbao Izaguirre J, et al. Prescripción de antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotectores. Adecuación a criterios de calidad en atención primaria. *Aten Primaria* 1997;20:127-32.
 17. Langman MJS, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins J, Logan RFA. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-8.
 18. Robinson MG, Griffin JW, Bowers J, Kogan FJ, Kogut DG, Lanza FL, et al. Effect of ranitidine gastroduodenal mucosa damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci* 1989;34:424-8.
 19. Ehsanullah RSB, Page MG, Tidesly G, Wood JR. Prevention of gastroduodenal duodenal induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1988;297:1017-21.
 20. Figueras A, Sastre I, Tato F, Rodríguez C, Lado E, Caamaño F, et al. One-to-one versus group sessions to improve prescription in primary care: a pragmatic randomized controlled trial. *Med Care* 2001;39:158-67.