

## Desgaste profesional en los médicos de familia españoles

**Objetivo.** El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia del síndrome de *burnout* entre los médicos de atención primaria españoles e identificar los factores que se relacionan con el desgaste profesional.

**Diseño.** Descriptivo transversal. Forma parte de un estudio europeo multicéntrico sobre prevalencia de *burnout* en médicos de familia.

**Emplazamiento.** Médicos de familia españoles.

**Participantes.** Fueron invitados a participar en el estudio 285 médicos de familia miembros de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). La muestra se obtuvo a partir de un muestreo aleatorio sistemático del registro de socios de la semFYC proporcional al número de asociados por cada comunidad autónoma.

**Mediciones principales.** Se elaboró un cuestionario anónimo que fue enviado por correo a cada médico seleccionado junto con una carta de presentación del estudio y un sobre franqueado. Las mediciones fueron:

– Variables demográficas del médico (edad, sexo, estado civil, número de hijos) y características relacionadas con el trabajo (ubicación del centro, años desde la licenciatura, años trabajados en atención primaria, pacientes por semana, satisfacción con el trabajo, consideración de dejar el trabajo, días de incapacidad temporal, guardias nocturnas y de fin de semana). Consumo de medicamentos psicoactivos.

– El síndrome de *burnout* se estudió mediante el Maslach Burnout Inventory (MBI). Una vez obtenido el permiso para utilizar la escala, 2 personas bilingües realizaron una traducción/retrotraducción. El MBI mide 3 dimensiones del síndrome de desgaste profesional: cansancio emocional (CE), despersonalización (DP) y realización personal (RP). Los niveles altos de *burnout* son indicados por puntuaciones altas en las subescalas de CE y DP y por puntuaciones bajas en la subescala de RP.

**Palabras clave:** *Burnout*. Atención primaria. Satisfacción en el trabajo.

La puntuación de cada subescala se categoriza como baja, media o alta.

Se estudiaron las diferencias en la distribución de las variables respecto a los resultados de la escala de *burnout* mediante la prueba de la  $\chi^2$  en el caso de variables cualitativas y el test de la U de Mann-Whitney para las cuantitativas.

**Resultados.** Respondieron al cuestionario 86 médicos (30,17%). De ellos, el 70,9% (n = 61) era mujer; la edad media  $\pm$  desviación estándar de los profesionales fue de  $35,39 \pm 7,47$  años. El 57% (n = 49) estaba casado y un 46,5% tenía hijos, 18 de ellos < 5 años. En cuanto a las variables de trabajo, un 98,8% trabajaba en el sector público y, de ellos, un 28,2% era residente; la mayoría (89,5%) trabajaba en equipos y en zonas urbanas (72,1%). La mediana de años trabajados en atención primaria fue de 3 y la mediana de años desde que se licenciaron, de 8. Los médicos declaraban atender una media de 193,59 pacientes semanales y una mediana de 200; trabajaban una media de  $42,86 \pm 10,60$  h semanales. La mitad hacía guardias nocturnas (55,8%) y el 76,7% declaraba hacer guardias de fin de semana; la mediana de fines de semana trabajados al año era de 12. Los profesionales manifestaban ganar una media de 1.895,8 € (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.744-2.046) y una mediana de 1.900, con un máximo de 4.000 € y un mínimo de 1.100. El 25,6% de los profesionales estaba considerando cambiar de trabajo. La satisfacción con el trabajo (entre 0 y 6) presentaba una media de 3,88 (IC del 95%, 3,63-4,13). Un 24,4% puntuaban entre 5 y 6 en satisfacción. El 24,4% de los entrevistados tomaba medicamentos psicoactivos. Respecto al síndrome de *burnout*, los porcentajes de ca-

da dimensión y la mediana y media se encuentran resumidos en la tabla 1. Los médicos que presentaban cansancio emocional de alto eran en mayor porcentaje posgraduados (p = 0,03), con una edad media superior (p = 0,008), hacía más tiempo que habían acabado la licenciatura (p = 0,003), tenían más fines de semana de guardia (p = 0,04), manifestaban baja satisfacción en el trabajo (p < 0,0001) y habían pensado cambiar de trabajo (p = 0,006). La despersonalización alta se asociaba con realizar guardias de noche (p = 0,01). La realización personal baja se asociaba con una peor puntuación de la satisfacción (p = 0,01) y con el deseo de cambiar de trabajo (p = 0,07).

**Discusión.** En este estudio, la tasa de respuesta es muy baja y, en consecuencia, las características de los que contestaron difieren de las que cabía esperar. El gran número de residentes participantes proporciona una muestra de profesionales jóvenes, con un porcentaje bajo de casados y un número importante de profesionales que hacen guardias nocturnas y de fin de semana. En otros estudios realizados en nuestro país en los que se excluía a los residentes, la media de edad estaba en 40-43 años, un 83% estaba casado y llevaban trabajando una media de 14 años<sup>1-4</sup>. Por ello, no se puede considerar los resultados como generalizables.

Sin embargo, vale la pena resaltar algunos de los resultados obtenidos. A pesar de que se trata de una muestra de médicos jóvenes, que lleva pocos años trabajando en atención primaria, un tercio de los médicos presenta puntuaciones altas de cansancio emocional. Si tenemos en cuenta que éste es uno de los factores clave en el desgaste profesional, los resultados de nuestro estudio indican prevalencias algo más bajas que las publicadas en otros estudios españoles<sup>1-4</sup>,

**TABLA 1** Prevalencia estimada de *burnout*

<i>Burnout</i>	N (%)	N (%)	N (%)	Mediana (rango intercuartil)	Media $\pm$ DE
Cansancio emocional	Bajo ( $\leq 18$ )	Medio (19-26)	Alto ( $\geq 27$ )		
	32 (37,2)	28 (32,6)	26 (30,2)	21 (16,75-29,5)	27,4 $\pm$ 11,8
Despersonalización	Bajo ( $\leq 5$ )	Medio (6-9)	Alto ( $\geq 10$ )		
	31 (36,0)	25 (29,1)	30 (34,9)	21 (3-12)	10,07 $\pm$ 6,4
Realización personal	Bajo ( $\leq 33$ )	Medio (34-39)	Alto ( $\geq 40$ )		
	22 (25,6)	27 (31,4)	37 (43,0)	39 (33-39)	35,9 $\pm$ 7,06

DE: desviación estándar.

que se sitúan entre un 53,3 y un 38,9%. Se observa despersonalización en un tercio de los médicos, también algo menor que en los estudios mencionados (47-33%), y un cuarto de los profesionales manifiesta una realización personal baja, más próxima a la encontrada en estudios nacionales (28-38%).

En los trabajos de *burnout* no hay una consistencia clara en la relación entre las variables demográficas y la estructura del trabajo con el desgaste profesional, con resultados dispares en los estudios mencionados con anterioridad. En este trabajo parece que el hacer guardias y los años en la profesión se asocian con el cansancio emocional y la despersonalización, relación ya descrita por otros autores<sup>5</sup>.

Los resultados de este estudio muestran una relación entre la satisfacción en el trabajo con el desgaste profesional. Esta relación también ha sido descrita en algunos trabajos realizados en España<sup>2,4</sup>, en los que se ha observado que una mayor satisfacción se relaciona con menores niveles de *burnout*. Incluso algún estudio ha descrito la satisfacción como un elemento protector ante el estrés laboral. En el trabajo de Ramírez et al<sup>6</sup> se observaba que, en cada punto de la escala de estrés, los profesionales con baja satisfacción tenían una mayor probabilidad de presentar cansancio emocional o despersonalización. Deben estudiarse medidas que puedan mejorar la satisfacción laboral ante un desgaste profesional que hace ya mella en nuestros médicos más jóvenes.

M. Esteva<sup>a</sup>, C. Larraz<sup>b</sup>, J.K. Soler<sup>c</sup>  
y H. Yaman<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Medicina Preventiva y Salud Pública. Gabinete Técnico. Gerencia de Atención Primaria de Mallorca. Ibsalut (Servei de Salut de les Illes Balears). Palma de Mallorca. Baleares. España. <sup>b</sup>Medicina de Familia. Centro de Salud Escuela Graduada. Gerencia Atención Primaria de Mallorca. Ibsalut (Servei de Salut de les Illes Balears). Palma de Mallorca. Baleares. España.

<sup>c</sup>Medicina de Familia. Josephine St. Catherine Street. Attard. Malta. <sup>d</sup>Associate professor of Family Medicine. University of Akdeniz Medical Faculty. Department of Family Medicine. Antalya. Turquía.

Proyecto Multicéntrico de la EGPRN (European General Practice Research Network). Financiación de la Wonca Europe Special Project Fund.

1. Olivar Castrillón C, González Moran S, Martínez Suárez MM. Factores relacionados con la satisfacción laboral y el desgaste profesional en los médicos de Atención Primaria de Asturias. *Aten Primaria*. 1999;24:352-9.
2. Sobrequés J, Cebrià J, Segura J, Rodríguez C, García M, Juncosa S. La satisfacción laboral y el desgaste profesional de los médicos de atención primaria. *Aten Primaria*. 2002;31:227-33.
3. Molina Sigüero A, García Perez MA, Alonso González M, Cermeño C. Prevalencia de desgaste profesional y psicomorbilidad en médicos de atención primaria de un área sanitaria de Madrid. *Aten Primaria*. 2003;31:564-74.
4. Esteva M, Larraz C, Jiménez F. La salud mental en los médicos de familia: efectos de la satisfacción y estrés en el trabajo. *Rev Clin Esp*. En prensa.
5. Prieto Albino L, Robles Agüero E, Salazar Martínez LM, Daniel Vega E. *Burnout* en médicos de atención primaria de la provincia de Cáceres. *Aten Primaria*. 2002;29:294-302.
6. Ramírez AJ, Graham J, Richards MA, Cull A, Gregory WM. Mental health of hospital consultants: the effects of stress and satisfaction at work. *Lancet*. 1996; 347:724-8.

## Adenoma hepático en relación con la toma de anticonceptivos orales

**Introducción.** Los anticonceptivos orales son muy demandados por nuestra población (sobre todo joven) en la actualidad. Sin embargo, estos fármacos no están exentos de efectos adversos, que deben ser detectados y documentados precozmente. Éste es el caso de la incidencia de adenomas hepáticos, cuya correlación se observa claramente por su rápida desaparición tras la suspensión de los anticonceptivos en algunos casos.

**Caso clínico.** Mujer de 30 años con el único antecedente personal de una meningitis linfocitaria en la infancia sin secuelas. No seguía ningún tratamiento habitual en la actualidad. Se inició tratamiento con anticonceptivos orales a petición de la paciente



Figura 1. Adenoma hepático en relación con la toma de anticonceptivos orales.

a la edad de 21 años. Acudió 2 años después a urgencias del hospital por dolor tipificado como cólico biliar. En el estudio ambulatorio de dicho cuadro se realizó una ecografía abdominal, en la que se observó una lesión nodular en segmento 5 del lóbulo hepático derecho. La resonancia magnética (RM) hepática reveló una lesión sugestiva de adenoma hepático en el segmento 5 de unos 24 mm de tamaño (fig. 1). El estudio fue completado con una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión, cuyas extensiones citológicas resultaron negativas para malignidad. Se suspendieron los anticonceptivos orales después de 3 años de su inicio. Posteriormente, en consultas sucesivas, la lesión hepática había desaparecido en las pruebas de imagen. En la actualidad la paciente se encuentra asintomática y no toma anticonceptivos orales.

**Discusión y conclusiones.** Los adenomas hepáticos aparecen predominantemente en personas jóvenes y se localizan sobre todo en el lóbulo hepático derecho<sup>1-3</sup>. Suelen ser solitarios en un 70-80% de los casos, aunque en ocasiones son múltiples, en relación con los anticonceptivos orales, las enfermedades de depósito de glucógeno y en la adenomatosis hepática<sup>2</sup>. Respecto a la toma de anticonceptivos orales, se establece una relación que depende de la dosis y el tiempo de tratamiento. El riesgo suele ser mayor en pacientes > 30 años, en tratamiento durante más de 25 meses y con altas dosis de componente estrogénico<sup>1,2</sup>. Estos fármacos también alteran la historia natural de los adenomas hepáticos, que son más numerosos y de mayor tamaño. El mecanismo de producción es desconocido; una hipótesis sugiere la transformación

**Palabras clave:** Adenoma. Anticonceptivos orales. Efectos adversos.

de los receptores esteroideos de los hepatocitos por los anticonceptivos<sup>2</sup>.

Suelen causar síntomas, como dolor abdominal en el epigastrio y el hipocondrio derechos y, a veces, como masa palpable o muerte súbita con cuadro de shock por rotura peritoneal; en menor proporción son asintomáticos<sup>4</sup>. Los hallazgos analíticos son poco frecuentes; puede observarse una elevación de la fosfatasa alcalina y la GGT. Su malignización precoz puede descartarse mediante estudios de imagen y la determinación de incrementos séricos de alfafetoproteína<sup>2</sup>.

El diagnóstico debe realizarse con los hallazgos clínicos, las pruebas de imagen (ecografía, tomografía computarizada y RM abdominal) y/o resección quirúrgica<sup>1-3</sup>.

El mayor problema radica en la diferenciación del adenoma hepático de la hiperplasia nodular focal<sup>5</sup> y para el diagnóstico definitivo se requiere en ocasiones la resección quirúrgica.

El manejo de estas pacientes es variable y depende de los síntomas, las características de la enferma y el tamaño y número de los adenomas hepáticos. Se suele recomendar la resección de los que causan síntomas, aunque su tamaño (aproximadamente > 5 cm) es controvertido<sup>1,2</sup>. En pacientes embarazadas, el comportamiento de estas lesiones es impredecible y en ocasiones requieren cirugía, como en el resto de pacientes.

Se puede concluir que las pacientes jóvenes consumidoras de anticonceptivos orales deberían ser revisadas periódicamente, ante la sospecha de reacción adversa hepática, bajo control ecográfico, al principio cada 2-5 meses<sup>1</sup>, y considerar la biopsia hepática (PAAF) o la cirugía en algunos casos. La suspensión de estos fármacos es primordial, ya que en algunos casos cabe esperar una resolución espontánea, como ocurrió con nuestra paciente; sin embargo, en la mayoría de las pacientes los adenomas no varían o disminuyen ligeramente el tamaño.

**D. Ruiz López<sup>a</sup>, J. Sánchez Salvador<sup>a</sup>, C. Fernández Martín<sup>a</sup> y E. Antón Díaz<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Equipo de Atención Primaria Pedroches. Centro de Salud M. Ángeles López Gómez. Área 9. Leganés (Madrid). España.

<sup>b</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

1. Aseni P, Sansalone CV, Saunmartino C, Benedetto FD, Carrafello G, et al. Rapid disappearance of hepatic adenoma after contraceptive withdrawal. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33:234-6.
2. Curry MP, Afdhal NH. Hepatic adenoma. En: UpToDate, Rose, BD, editores UpToDate, Welsley, MA. 2003.
3. Naduka CC. Hepatic adenoma following short period of oral contraceptive use. *J Am Board Fam Pract*. 1999;12:337-9.
4. Zimmerman H. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and chemicals on the liver. 2nd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
5. Nakamuta M, Ohashi M, Fukutomi T, Tanabe Y, Hiroshige K, et al. Oral contraceptive-dependent growth of focal nodular hyperplasia. *J Gastroenterol Hepatol*. 1994;9:521-3.

## Toxicidad gastrointestinal del rofecoxib

**Introducción.** Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden causar hemorragias subepiteliales, erosiones y úlcera péptica gastroduodenales debido a una disminución de la síntesis de las prostaglandinas en la mucosa al inhibir la ciclooxigenasa y, en menor medida, a una acción tóxica lesiva<sup>1</sup>. Los coxib, rofecoxib y celecoxib, son inhibidores altamente selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) que se asocian a una menor toxicidad gastrointestinal<sup>2</sup>. No obstante, es posible que se produzcan complicaciones gastrointestinales asociadas al consumo de coxibs. Presentamos 2 casos de hemorragia digestiva alta secundaria a duodenitis erosiva y úlcera péptica duodenal, asociados al tratamiento con rofecoxib.

**Casos clínicos.** *Caso 1.* Mujer de 71 años con gonartrosis bilateral en tratamiento con rofecoxib (25 mg/día) desde 7 meses antes, sin otros antecedentes de interés. Consultó por un cuadro de 48 h de evolución de deposiciones negras malolientes. La exploración física reveló una presión arterial de 115/70 mmHg, una frecuencia cardíaca de 95 lat/min, una discreta palidez

cutaneomucosa y melenas en el tacto rectal. Los datos analíticos más relevantes fueron: hemoglobina 10,5 mg/dl, hematocrito 31%, creatinina 0,9 mg/dl, urea 61 mg/dl, plaquetas 211.000/μl y actividad de protrombina 100%. Una endoscopia digestiva alta reveló una duodenitis erosiva sin signos de sangrado activo. El test de ureasa fue negativo. La paciente tuvo una evolución sin eventos destacables.

*Caso 2.* Varón de 62 años con espondiloartritis en tratamiento con rofecoxib (25 mg/día) desde 2 meses antes e hipertensión arterial en tratamiento con enalapril (10 mg/día), sin otros antecedentes de interés. Consultó por un cuadro de 24 h de evolución de vómitos en «posos de café». La exploración física reveló una presión arterial de 125/80 mmHg, una frecuencia cardíaca de 90 lat/min y una discreta palidez cutaneomucosa. Los datos analíticos más relevantes fueron: hemoglobina 10,1 mg/dl, hematocrito 30%, creatinina 1,1 mg/dl, urea 72 mg/dl, plaquetas 298.000/μl y actividad de protrombina 100%. La endoscopia digestiva alta reveló una úlcera duodenal de unos 8 mm en grado IIB de Forrest (con coágulo adherido). El test de ureasa fue negativo. El paciente no presentó complicaciones posteriores.

**Discusión.** Presentamos 2 casos de hemorragia digestiva alta asociados al consumo de rofecoxib. Ambos pacientes presentaron lesiones duodenales típicas relacionadas con el consumo de AINE, en 1 caso una duodenitis erosiva y en otro caso una úlcera péptica duodenal; en ambos se descartó la infección por *Helicobacter pylori* por la negatividad del test de la ureasa. Razonablemente, estas complicaciones se pueden atribuir al tratamiento con rofecoxib.

Los coxibs son inhibidores altamente selectivos de la COX-2 que se asocian con una menor incidencia de complicaciones gastrointestinales que los AINE clásicos<sup>2</sup>. Tanto la COX-1 como la COX-2 están presentes en el epitelio gastrointestinal, aunque la COX-1 parece tener el efecto protector más importante por su implicación en la síntesis de las prostaglandinas<sup>2</sup>. No obstante, se ha descrito en modelos animales una expresión aumentada de la COX-2 en la fase aguda en las úlceras gástricas y su posible implicación en el proceso de curación<sup>3</sup>. Quedan por conocer todavía

**Palabras clave:** Rofecoxib. Toxicidad gastrointestinal. Úlcera péptica. Hemorragia digestiva.

con detalle las funciones de ambas ciclooxigenasas en la mucosa gastrointestinal<sup>2</sup>.

En el estudio Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) se comparó rofecoxib (50 mg/día) con naproxeno (500 mg/12 h) en 8.076 pacientes con artritis reumatoide durante una media de 9 meses. Ambos fármacos presentaron una eficacia similar, pero la incidencia de eventos gastrointestinales (perforación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica sintomática) fue el doble en el grupo tratado con naproxeno (4,5 por 100 pacientes y año)<sup>4</sup>. Igualmente, en otro estudio se comprobó una menor frecuencia de úlceras gastroduodenales tras 24 semanas de tratamiento con rofecoxib que con ibuprofeno<sup>5</sup>. Un estudio en pacientes con artritis reumatoide reveló el desarrollo de úlceras gastroduodenales en el 6,8% a las 12 semanas de tratamiento con rofecoxib (50 mg/día) en comparación con el 25,5% a las 12 semanas de tratamiento con naproxeno (500 mg/12 h)<sup>6</sup>. En un estudio realizado en España acerca del tratamiento de la artrosis se observó una eficacia superior del rofecoxib que de los AINE tradicionales, con una reducción del 60% de los eventos adversos gastrointestinales<sup>7</sup>. En el ámbito de la atención primaria en Inglaterra se ha descrito una incidencia de eventos gastrointestinales sintomáticos del 7,4% y de complicaciones gastrointestinales (hemorragia o perforación) del 0,4% tras 9 meses de tratamiento con rofecoxib<sup>8</sup>.

Un análisis de 8 ensayos en pacientes con artrosis demostró una incidencia significativamente menor de hemorragia digestiva alta en los tratados con rofecoxib que en los tratados con AINE clásicos (el 1,3 frente al 1,8%)<sup>9</sup>. En los > 65 años también se ha demostrado una reducción del riesgo de he-

morragia gastrointestinal asociado al rofecoxib en comparación con los AINE clásicos<sup>10</sup>. Además, el consumo de coxibs parece que se asocia con un menor riesgo de úlceras gastrointestinales que el consumo concomitante de un AINE clásico y un inhibidor de la bomba de protones<sup>11</sup>.

Por último, señalaremos que hay datos contradictorios sobre si la infección por *Helicobacter pylori* altera el riesgo de úlcera péptica en pacientes en tratamiento con coxibs<sup>12</sup>.

### E.M. Lima Rodríguez<sup>a</sup> y J.M. Calvo Romero<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Perpetuo Socorro. Badajoz. España.

<sup>b</sup>Medicina Interna. Hospital de Zafra. Zafra. Badajoz. España.

1. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1999;340:1888-99.
2. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med.* 2001;345:433-42.
3. Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K, Wada K, Uchida T, Noguchi H, et al. Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology.* 1997;112:387-97.
4. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1520-8.
5. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. Gastroenterology.* 1999;117:776-83.
6. Hawkey CJ, Laine L, Simon T, Quan H, Shingo S, Evans J. Rofecoxib Rheumatoid Arthritis Endoscopy Study Group. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study. *Gut.* 2003;52:820-6.
7. Arboleya LR, De la Figuera E, Soledad García M, Aragon B. VICOXX Study Group. Experience of rofecoxib in patients with osteoarthritis previously treated with traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs in Spain: results of phase 2 of the VICOXX study. *Curr Med Res Opin.* 2003;19:288-97.
8. Layton D, Heeley E, Hughes K, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring data. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:622-31.
9. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA.* 1999;282:1929-33.
10. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2002;21;325:624.
11. Wolfe F, Anderson J, Burke TA, Arguilles LM, Pettitt D. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX-2 therapy. *J Rheumatol.* 2002;29:467-73.
12. Chan FK. COX-2 inhibition, *H. pylori* infection and the risk of gastrointestinal complications. *Curr Pharm Des.* 2003; 9:2213-9.