

*La UK General Practice Research Database*  
(Base de Datos para la Investigación en Medicina General del Reino Unido)

Luis A. García Rodríguez, MD, MSc<sup>1</sup>

Susanne Pérez-Gutthann, MD, MPH<sup>2</sup>

Susan Jick, DSc<sup>3</sup>

1 Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE), Madrid, España.

2 Novartis Pharmaceuticals, Global Epidemiology, Barcelona, España.

3 Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University School of Medicine, Lexington, Massachusetts, EEUU.

**Traducido del capítulo 23 del libro:**

**Strom BL (editor). Pharmacoepidemiology, 3rd Ed. Chichester : John Wiley&Sons,Ltd., 2000. p:375–385.**

## Introducción

Antes de la creación de las bases automatizadas de datos, la identificación y el seguimiento apropiado de grandes cohortes de usuarios, incluso de un único medicamento, eran extremadamente costosos y la recolección completa y fiable de la información de seguimiento exigía un importante esfuerzo administrativo. La explotación de datos informatizados se inició a finales de los años 70 y permitió realizar investigaciones nuevas y muy eficientes. Sin embargo, las características de los recursos disponibles limitaban la cantidad y los tipos de estudios que podían realizarse.<sup>1</sup> Al considerar cómo podía generarse una fuente más extensa y eficiente de información médica directamente accesible, se hizo evidente que el *UK National Health System* (Sistema Nacional de Salud del RU) proporcionaba un contexto médico único para crear una fuente óptima de datos médicos estandarizados. En el RU, el médico general (MG) controla el acceso a los servicios del *National Health Service* (Servicio Nacional de Salud). Esta función de control permite mantener un registro detallado de los acontecimientos clínicos de cada paciente. Los MG archivan en sus consultas las historias clínicas de sus pacientes, con un registro detallado de las prescripciones, los diagnósticos ambulatorios y los informes hospitalarios. De hecho, ya se habían realizado algunos estudios farmacológicos basados principalmente en el análisis y extracción de información obtenida directamente de las historias clínicas originales en papel de los MG.<sup>2</sup> Dichos estudios eran extremadamente costosos y la calidad y cantidad de los datos que podían derivarse de la búsqueda y revisión de las historias clínicas eran limitadas. No obstante, permitieron demostrar que los registros de los MG contenían la información médica detallada necesaria para los estudios farmacoepidemiológicos.

A finales de los años 80, la empresa comercial VAMP Health diseñó y comercializó un sistema informático para MG que permitía un registro exhaustivo de la información médica de cada paciente en los ordenadores de las consultas. El sistema se basaba en un programa diseñado a principios de los años 80 por el Dr. Alan Dean, un médico general residente en Inglaterra, y permitía informatizar las características demográficas de los pacientes, todas las prescripciones y todos los diagnósticos clínicos, además de información adicional considerable sobre la asistencia médica de los pacientes. Desde el principio, los directivos de VAMP, entre los que se encontraba el Dr. Alan Dean, se dieron cuenta de que los datos informatizados de las consultas de los MG podían constituir un recurso muy valioso para los estudios clínicos en general y para las investigaciones farmacoepidemiológicas en particular.

Se adoptaron dos medidas para la generación de una base automatizada de datos para investigaciones clínicas. En primer lugar, VAMP firmó un acuerdo aproximadamente con 1.000 consultas de medicina general que representaban a unos 3.000 MG, según el cual, los MG: 1) consentían en recibir formación para aprender a introducir datos críticos en el ordenador mediante un proceso estandarizado; 2) proporcionarían una copia de los datos al VAMP, eliminando la identificación de los pacientes; y 3) proporcionarían fotocopias de los informes clínicos necesarias para realizar los estudios. A cambio, los MG recibirían una retribución por su colaboración.

En segundo lugar, los directivos de VAMP firmaron un acuerdo de colaboración con el BCDSP, un centro de investigación con muchos años de experiencia en el uso de datos informatizados para farmacoepidemiología,<sup>1,3,4</sup>

según el cual, el BCDSF recibiría los datos anónimos brutos facilitados por los MG para evaluar su posible uso en investigaciones farmacoepidemiológicas y para realizar ese tipo de investigaciones, si la calidad y exhaustividad de los datos eran satisfactorias.

El cometido inicial consistió en la fusión de la información procedente de los centenares de médicos generales participantes en un único archivo. Para esta primera etapa crucial, era preciso que los MG participantes introdujeran los datos requeridos de manera estandarizada. En principio, unas 600 consultas de medicina general que atendían a cuatro millones de pacientes cumplían ese requisito; se creó un único archivo que englobaba a todas esas consultas. El siguiente paso consistió en reorganizar los archivos de forma eficiente y diseñada para los estudios farmacoepidemiológicos. El acceso eficiente a los datos exigía también que los códigos utilizados por VAMP para identificar los medicamentos y diagnósticos, cuyo número ascendía a decenas de millares, pudieran integrarse en un sistema de codificación más eficiente. Así, por ejemplo, en el BSDSP el diccionario original de medicamentos se basó en un sistema único de codificación de medicamentos creado por este centro y el diccionario de diagnósticos se basó en el sistema de codificación de la *International Classification of Diseases* (ICD) (Clasificación Internacional de Enfermedades). Los sistemas de codificación originales pueden utilizarse para obtener datos específicos sobre un producto en particular, empleando códigos farmacológicos como dosis y vía de administración, o para obtener diagnósticos más específicos.

El paso siguiente y crítico consistió en evaluar la calidad y exhaustividad de los datos registrados. Para determinar la calidad de la información sobre los

diagnósticos, el BCDSP realizó extensos estudios en miles de pacientes en los que se comparaba el diagnóstico consignado en las fotocopias de los informes hospitalarios con los diagnósticos registrados en el ordenador (véase más adelante).<sup>5,6</sup>

Desde 1994, esta base de datos se conoce como la *General Practice Research Database* (GPRD) (Base de Datos para Investigación en Medicina General), pertenece al *UK Department of Health* (Departamento de Salud del RU) y es mantenida por la *Office of National Statistics* (ONS) (Oficina Nacional de Estadística).<sup>7</sup> La GPRD contiene datos informatizados introducidos por los MG después de un período de prueba de entrada de datos y formación en materia de calidad. Algunas consultas disponen de datos prospectivos desde 1987. A partir de 1991, la mayoría de las consultas participantes en la GPRD han generado datos con la calidad y exhaustividad necesarias para los proyectos de investigación farmacoepidemiológicos. En la actualidad, unos 1.500 médicos generales que atienden a una población de más de 3 millones de pacientes facilitan sistemáticamente datos médicos informatizados de forma anónima a la ONS. Después de recibir los datos de los MG, el personal de la ONS organiza esa información y realiza una serie de controles de calidad. El acceso a esos datos se ha ampliado a otros centros, no sólo al BCDSP. Puede accederse a los datos necesarios para realizar proyectos de investigación a través de la ONS después de que los protocolos de investigación han sido analizados por un *Scientific and Ethical Advisory Board* (SEAG) (Comité Consultivo Científico y Ético). La principal tarea del SEAG es asegurar el cumplimiento de las normas científicas y éticas, entre ellas, la relativa al anonimato. Toda la información se mantiene bajo un estricto anonimato, de manera que los datos enviados a los investigadores carecen de cualquier identificador de los pacientes, los médicos

generales o las consultas. Los costes asociados a la recogida de los datos y el sistema actual de financiación de la GPRD han sido objeto de otros artículos.<sup>8</sup>

## Descripción

Los datos de la GPRD se registran utilizando cuatro pantallas o archivos de datos: el archivo de registro, el archivo de medicación, el archivo de acontecimientos (diagnósticos, procedimientos) y el archivo de “resultados”.

### Archivo de registro

Este archivo contiene información relativa a la situación de registro de todas las personas que aparecen en la GPRD. Al igual que otros archivos de esta base de datos, contiene un número único para la identificación de cada paciente que permite vincular la información de todos los archivos. Existe también un número que identifica la consulta (aunque la identidad de la consulta es confidencial, conocida únicamente por los profesionales responsables de la recuperación de historias clínicas en la *Alan Dean's EPIC Research Unit* [Unidad de Investigación EPIC de Alan Dean]). Finalmente, existe un número de identificación de familias que permite vincular a los miembros de la misma familia (por ejemplo, madres y recién nacidos). Otros datos son el año de nacimiento (y mes para niños menores de 5 años), sexo, fecha de alta en la actual consulta de medicina general, situación de registro más reciente (permanente, transferido a otra consulta, fallecido), y la fecha de muerte o de baja en la consulta (si procede). Cuando los datos se transmiten a los investigadores se procesan para asegurar la confidencialidad y el anonimato de los MG y los pacientes.

## Archivo de medicación

Este archivo contiene información detallada de todos los medicamentos prescritos por el MG. Los medicamentos se codifican utilizando el sistema de codificación *Prescription Pricing Authority* (PPA) (Autoridades Reguladoras de Precios de Medicamentos), con un código específico para cada preparado comercial. Los datos consisten en la fecha de prescripción de cada medicamento, la formulación y la dosis exacta del medicamento, la cantidad de medicamento prescrito y las instrucciones posológicas. Además, debe especificarse la indicación terapéutica para todos los nuevos ciclos de tratamiento. Para ello, se establecen referencias cruzadas entre prescripciones y acontecimientos médicos con la misma fecha. Los MG que participan en el sistema de datos de la GPRD deben registrar todas las vacunas administradas, así como los anticonceptivos prescritos. En algunos casos, son los médicos especialistas quienes inician un ciclo de tratamiento; por consiguiente, la primera prescripción no se registra en la base de datos, aunque si queda registrada la renovación de las prescripciones ulteriores por parte de los MG. Cabe señalar que, cuando los pacientes son vistos por especialistas o en hospitales, el MG controla el posterior tratamiento farmacológico que, por tanto, se registra en la base de datos.

## Archivo de acontecimientos

Este archivo contiene todos los diagnósticos clínicamente relevantes de los pacientes, tanto hospitalarios como ambulatorios, junto con los datos sobre el acontecimiento. Además de la atención habitual prestada en las consultas, los MG deben introducir la indicación de cualquier nuevo tratamiento farmacológico,

como se ha mencionado antes, así como los diagnósticos resultantes de hospitalizaciones, consultas a especialistas o atención médica urgente. Existe también un campo que indica, para cada código diagnóstico, dónde se prestó la asistencia (consulta del MG, hospital, consulta externa de un hospital, servicio de urgencias, etc.). Los diagnósticos o acontecimientos se codifican mediante el sistema OXMIS (*Oxford Medical Indexing System* (Sistema de Indexación Médica de Oxford)).<sup>9</sup> Este diccionario fue creado originalmente en los años 60 para atender específicamente las necesidades de codificación de los médicos en el contexto de la medicina general. El sistema de codificación está basado en la ICD, pero tiene 7 dígitos e incluye caracteres alfanuméricos para ampliar los detalles consignados en la codificación. Este archivo de datos contiene también un campo de comentarios que permite al MG introducir hasta 19 caracteres de texto libre para cada entrada diagnóstica. Dichos comentarios frecuentemente facilitan detalles adicionales útiles sobre el diagnóstico codificado.

Puesto que el MG es el principal prestador de asistencia sanitaria a todos los pacientes del *National Health Service* (Servicio Nacional de Salud), todos los especialistas deben enviar un informe al MG siempre que un paciente es atendido en un hospital o en una consulta externa, describiendo los acontecimientos médicos relevantes y los diagnósticos finales. El contenido de dichos informes es introducido en el archivo informático por el MG. Los detalles de la historia clínica hospitalaria o del especialista no se registran en el ordenador, aunque se registran los diagnósticos finales.

## Archivo de resultados

Este archivo contiene información sobre el paciente en aspectos como presión arterial, estatura, peso, tabaquismo y consumo alcohol, uso de anticonceptivos, citologías cervicales, vacunaciones, procedimientos médicos, pruebas de laboratorio, resultados y factores sociales. Aunque no se exige a los MG que actualicen estos campos de datos, la información sobre características como estatura, peso y tabaquismo se ha utilizado en repetidas ocasiones y abarca a más del 70% de la población.

## Historias clínicas

Aunque la mayor parte de la información está disponible en las historias clínicas informatizadas, es fundamental tener acceso a las historias clínicas originales para validar los diagnósticos registrados y obtener información detallada adicional sobre los acontecimientos médicos consignados durante hospitalizaciones y consultas a especialistas. En la mayoría de los estudios es fundamental saber si un diagnóstico se trata de un primer diagnóstico (incidente) y la fecha exacta de inicio del problema, con independencia del registro de ciertos criterios de exclusión en la base de datos y de que el diagnóstico se confirme mediante algunas pruebas o procedimientos. Esos detalles no siempre pueden averiguarse con total seguridad a partir de los registros informáticos. Como se ha mencionado antes, el acceso a las historias clínicas de especialistas es un servicio prestado por la *Alan Dean's EPIC Research Unit* (Unidad de Investigación del EPIC de Alan Dean).

## Ventajas

### Datos de base poblacional

Puesto que la cobertura prestada por el *UK National Health System* (Sistema Nacional de Salud del RU) es universal, ningún segmento de la población está excluido de la GPRD. La naturaleza de los datos permite vincular la información de madres e hijos para estudiar la epidemiología de la reproducción y, en particular, la teratogenicidad de los medicamentos utilizados durante el embarazo.<sup>10</sup> La distribución geográfica de las consultas que participan en la GPRD es representativa de la población del RU, sin contar pequeñas variaciones entre regiones. Comparaciones recientes de distribuciones por edades y sexos de la GPRD con el *National Population Census* (Censo Nacional de la Población) han demostrado que son muy similares.<sup>11</sup>

## Tamaño poblacional suficiente para el estudio de enfermedades poco frecuentes

La GPRD abarca a más de 3 millones de personas en cualquier momento dado. En la mayoría de las consultas, los datos se han introducido prospectivamente en el ordenador durante un período superior a los 7 años. Además, muchos MG han introducido por iniciativa propia datos médicos históricos anteriores al registro de datos prospectivos. Los datos recogidos hasta la fecha representan a más de 25 millones de personas – años de información, lo que ha permitido a los investigadores estudiar enfermedades poco frecuentes, con una incidencia inferior a 1 por 10.000 personas al año, así como trastornos crónicos y enfermedades con períodos de incubación de corta o media duración.

## Calidad de la información sobre diagnósticos

Uno de los principales objetivos del registro de datos de los MG es la atención médica habitual de sus pacientes; no hay otro tipo de historia clínica en atención primaria. Como tal, siempre que la asistencia sea prestada por el MG, debería registrarse con gran exactitud. La única excepción podría residir en los informes médicos de especialistas y hospitales que se envían a los MG y que deben ser introducidos a mano en el ordenador por ellos. No obstante, tres estudios de validación de la GPRD han demostrado que la informatización de estos datos en las consultas de los médicos generales es prácticamente completa.<sup>5,6,12</sup> En estos tres estudios independientes, los investigadores analizaron la información contenida en fotocopias de informes de especialistas conservada en las consultas de los MG y la compararon con los diagnósticos registrados en los archivos informatizados. La concordancia entre los informes de los especialistas y los registros informatizados de los MG fue superior al 87% (1038/1191) en uno de los estudios realizado en 1991, superior al 90% (121/126) en otro estudio realizado en 1992, y superior al 95% (539 de 553) en el estudio realizado en 1994.<sup>5,6,12</sup> Además, en numerosos trabajos publicados en los que se precisaba la validación de los resultados diagnósticos codificados, se ha demostrado una buena concordancia entre los diagnósticos informatizados y los diagnósticos consignados en las historias clínicas en papel (véase el apéndice).

Respecto a la información sobre la medicación ambulatoria, las recetas se extienden informáticamente a los pacientes, lo que asegura que prácticamente todas las recetas ambulatorias son registradas en la base de datos y que la información sobre prescripción es exacta. Por lo tanto, la GPRD incluye también las instrucciones posológicas escritas por los MG. La concordancia entre las

prescripciones informatizadas y las registradas por la *UK Prescription Pricing Authority* (PPA) (Autoridades Reguladoras de Precios de Medicamentos del RU) fue superior al 90%.<sup>13,14</sup>

## Acceso a las historias clínicas originales

Una de las condiciones *sine qua non* para realizar investigaciones válidas utilizando bases de datos automatizadas es la posibilidad de obtener copias de las historias clínicas originales y los certificados de defunción. El acceso a las historias clínicas originales es necesario para confirmar el diagnóstico identificado inicialmente a través de una búsqueda informatizada, así como para obtener información adicional sobre los antecedentes del paciente y los resultados de las pruebas de laboratorio. Hasta la fecha, los estudios realizados con la GPRD en los que se requerían las historias clínicas han obtenido unos índices de respuesta muy superiores al 80% y, en muchos casos, iguales o superiores al 90%. Gracias a la excelente colaboración de los MG participantes, aproximadamente el 80% de las historias clínicas se reciben en un plazo de 3 meses desde la fecha inicial de solicitud. Otra característica única de la GPRD es la posibilidad de enviar cuestionarios específicos de un proyecto a los MG solicitando información que normalmente no se registra en los archivos informáticos. Excepcionalmente, se han enviado también cuestionarios a los pacientes a través de sus MG, una vez obtenido el consentimiento de los MG y de los propios pacientes. Como se ha mencionado antes, todos los datos informatizados y los datos en papel se hacen anónimos antes de su envío a los investigadores.

## Desventajas

## Exhaustividad de los datos

Como se ha mencionado antes, el archivo de la GPRD constituye la historia clínica principal del MG y, como tal, es probable que los datos registrados por el MG sean muy completos. No puede decirse lo mismo de los diagnósticos establecidos por especialistas y de la asistencia prestada en hospitales. Uno de los requisitos para participar en la GPRD es el compromiso para el registro de todas las consultas a especialistas, así como la información resultante de dichas visitas. Como ya se comentó en el apartado Calidad de la Información sobre Diagnóstico, tres estudios de validación han analizado la exhaustividad de dicha información,<sup>5,6,12</sup> demostrando que la concordancia entre la información contenida en fotocopias de informes de especialistas conservada en las consultas de los MG, y la información registrada en los archivos informatizados oscilaba entre el 90% y el 95%. Aunque esa cifra es claramente tranquilizadora, el 5 – 10% de los datos omitidos podría tener una importancia crítica al estudiar acontecimientos poco frecuentes. Además, dichos estudios no evalúan la exhaustividad de los acontecimientos hospitalarios ni cuantifican el grado de omisión de las consultas a especialistas en los archivos de los MG, referentes a la atención prestada a sus pacientes.

## Datos informatizados adicionales

Al menos en el campo de la farmacoepidemiología, los datos esenciales para los estudios son la información demográfica, las prescripciones ambulatorias y los diagnósticos hospitalarios. No obstante, en ésta y otras áreas de investigación, es conveniente conocer otras variables, como tabaquismo,

peso, estatura, estilo de vida (dieta, ejercicio), situación socioeconómica y estado civil. Algunas de ellas ya se registran en la GPRD, pero todavía no de forma sistemática. En la actualidad, se dispone de datos sobre tabaquismo, peso, estatura y dieta de más del 70% de la población, lo que significa la ausencia de datos para el 30%. La información sobre la situación socioeconómica no se registra para todos los pacientes, aunque en las consultas se dispone de dicha información, que podría utilizarse en su lugar. Una limitación para los estudios de epidemiología de la reproducción es el registro relativamente poco frecuente de la fecha del último período menstrual en la mujer embarazada, así como el peso y la talla de los recién nacidos. Asimismo, ciertas áreas específicas de investigación se ven afectadas por los bajos niveles de registro de datos como la fecha de la menarquia y de la menopausia, antecedentes médicos familiares e información histórica sobre intervenciones quirúrgicas y enfermedades crónicas. Otra información útil consistiría en el uso de especialidades farmacéuticas para las que no se necesita prescripción (interrogando al paciente sobre dicho uso en cada visita), el uso de medicamentos durante los ingresos hospitalarios y otros tratamientos médicos prestados fuera del ámbito de la MG (por ejemplo, quimioterapia, PUVA). Por último, la GPRD tampoco contiene información económica directa sobre la utilización de recursos sanitarios.

## Vinculación a otras bases de datos sanitarios

Sería conveniente una vinculación a otras bases de datos automatizadas para facilitar los procesos de seguimiento y validación diagnóstica. Una de las más necesarias sería la vinculación a bases de datos hospitalarias que contienen información sobre diagnósticos de alta y procedimientos realizados. Otras

vinculaciones útiles serían las establecidas con los registros de cáncer, los sistemas de notificación de malformaciones congénitas y las bases de datos de resultados de pruebas de laboratorio. En principio, todas estas conexiones serían factibles.

## Otras unidades de investigación

La complejidad de los datos basados en la observación y, en particular, de los datos de la GPRD, requiere un prolongado período de aprendizaje antes de emprender estudios en los que se utilice la GPRD como principal fuente de información. La experiencia con la GPRD sigue siendo limitada y restringida a un escaso número de unidades de investigación en todo el mundo. Por otra parte, la experiencia de estos investigadores podría contribuir a la mejora de algunos aspectos en la futura recogida de datos.

## Aplicaciones específicas

En el Apéndice se presenta una relación de 80 artículos publicados hasta la fecha en los que se ha utilizado la GPRD. La mayoría de ellos son estudios farmacoepidemiológicos, que abarcan áreas terapéuticas como antiinflamatorios no esteroideos, tratamientos hormonales sustitutivos, agentes antiinfecciosos, anticonceptivos orales, fármacos antihipertensivos, fármacos supresores de la secreción ácida gástrica, antidepresivos, antiepilépticos y medicamentos para el tratamiento del asma y la diabetes. Los resultados clínicos considerados en dichos estudios son trastornos hepáticos, hemorragia y perforación del tracto gastrointestinal superior, trastornos metabólicos y endocrinos, convulsiones, suicidios, discrasias sanguíneas, reacciones cutáneas graves, trastornos

oculares, infarto de miocardio, neoplasias, muerte súbita inexplicable, malformaciones congénitas, tromboembolismo venoso, enfermedades renales e infecciones bacterianas. La base de datos se ha utilizado con menos frecuencia para realizar estudios sobre uso de fármacos, historia natural de las enfermedades, farmacoeconomía y utilización de servicios sanitarios.<sup>15</sup> Sin embargo, se dispone de algunos estudios referentes a dichas áreas: recursos utilizados por pacientes esquizofrénicos, evaluación de estrategias preventivas en el ámbito de la medicina general, recursos necesarios para la atención de pacientes con trastornos alimentarios, utilización de vacunas antigripales e historia curso natural y uso de fármacos en el asma y la diabetes mellitus. Como ejemplos, se revisarán brevemente tres estudios farmacoepidemiológicos realizados con la GPRD: un estudio en el que se estimó el riesgo de lesión hepática aguda en pacientes tratados con la combinación amoxicilina y ácido clavulánico; otro en el que se comparó el riesgo de cáncer en usuarios de diferentes agentes antihipertensivos y, por último, un estudio en el que evaluó el riesgo de valvulopatías cardíacas en usuarios de anorexígenos.

## Lesión hepática y antibióticos

La GPRD se ha utilizado para realizar varios estudios sobre la epidemiología de lesiones hepáticas inducidas por fármacos.<sup>16,17</sup> Entre los antibióticos posiblemente inductores de hepatotoxicidad, el uso de la combinación amoxicilina y ácido clavulánico ha sido objeto de numerosas descripciones clínicas desde finales de los años 80. La GPRD permitió identificar una extensa cohorte de más de 90.000 usuarios de la combinación amoxicilina y ácido clavulánico y 360.000 usuarios de amoxicilina exclusivamente, que fueron seguidos durante un período de 2 años.<sup>16</sup> El objetivo del estudio era

cuantificar y comparar el riesgo de lesión hepática aguda en los usuarios de los dos antibióticos. Después de revisar las historias clínicas originales, 35 casos cumplían todos los criterios de definición de caso. El riesgo absoluto de lesión hepática aguda asociada a la combinación amoxicilina y ácido clavulánico y a amoxicilina exclusivamente fue de 1,7 y 0,3 por cada 10.000 prescripciones, respectivamente. Los datos permitieron también caracterizar a los grupos de mayor riesgo, principalmente, pacientes de edad avanzada que habían recibido más de un ciclo de tratamiento combinado amoxicilina y ácido clavulánico, cuyo riesgo de lesión hepática aguda era superior a 10 por 10.000. La información obtenida de las historias clínicas permitió evaluar con detalle las características clínicas de las lesiones hepáticas. Así, se demostró que la lesión hepática era predominantemente por colestasis y que ocasionalmente aparecía después de terminar el tratamiento combinado, confirmando los casos publicados previamente. Los datos de este estudio formaron parte de las evidencias presentadas para la revisión de las condiciones de uso de la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico en el RU y en otros países.<sup>18</sup>

## Calcioantagonistas y cáncer

Recientemente se describió una relación entre el uso de calcioantagonistas y un mayor riesgo de cáncer. Utilizando la GPRD, se realizó un estudio para evaluar si el cáncer se asociaba al uso de calcioantagonistas.<sup>19</sup> La cohorte original se limitó a pacientes hipertensos tratados exclusivamente con  $\beta$ -bloqueantes, exclusivamente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o exclusivamente con calcioantagonistas. También se realizó un análisis de casos y controles anidados en esta cohorte. Se analizó un total de 446 casos de cáncer y 1750 controles. Ajustando por tabaquismo, índice de

masa corporal, cambios de medicación antihipertensiva, duración de la hipertensión y uso de diuréticos, la estimación de la *odds ratio* para todos los cánceres combinados fue de 1,3 (IC del 95%, 1,0 – 1,6) para los calcioantagonistas y de 0,8 (IC del 95%, 0,6 – 1,2) para los inhibidores de la ECA, respecto a los  $\beta$  – bloqueantes. La *odds ratio* correspondiente en pacientes mayores de 70 años fue de 1,2. No se observó ningún efecto de la duración del tratamiento en los usuarios de calcioantagonistas, pero sí un ligero efecto de la dosis. Los análisis por subgrupos de cánceres específicos no indicaron un mayor riesgo de cáncer para ninguna localización específica asociado al uso de calcioantagonistas. Los autores concluyeron que no existían evidencias de un aumento material del riesgo de cáncer en general ni de algún tipo de cáncer en particular asociado al uso de calcioantagonistas, comparado con el uso de  $\beta$ -bloqueantes. En otros dos estudios posteriores tampoco se demostró un mayor riesgo entre los usuarios de calcioantagonistas.<sup>20,21</sup> No obstante, para resolver la controversia es preciso realizar más investigaciones en el futuro.

## Anorexígenos y valvulopatías cardíacas

Los casos publicados hasta la fecha indican que la combinación de los anorexígenos fenfluramina y fentermina se asocia a un mayor riesgo de valvulopatía regurgitativa. También se han publicado casos de valvulopatías en personas que tomaban fenfluramina o dexfenfluramina exclusivamente. Utilizando la GPRD, se realizaron un estudio poblacional de seguimiento y un análisis de casos y controles anidados en una cohorte de 6532 pacientes que habían recibido dexfenfluramina, 2371 que habían recibido fenfluramina y 862 que habían recibido fentermina para evaluar el riesgo de un diagnóstico clínico posterior de valvulopatía de origen desconocido.<sup>22</sup> Para la comparación, se

identificó un grupo de 9.281 sujetos obesos que no habían tomado anorexígenos, equiparables a los sujetos tratados en edad, sexo y peso. Ninguno de los participantes tenía un diagnóstico de enfermedad cardiovascular al iniciarse el período de seguimiento. La duración media del seguimiento para todos los sujetos fue de unos 4 años.

Se observaron 11 casos de valvulopatías idiopáticas de nuevo diagnóstico, cinco después de la administración de dexfenfluramina y seis después de la administración de fenfluramina. Se registraron seis casos de regurgitación aórtica, dos casos de regurgitación mitral y tres casos de regurgitación mitral y aórtica combinada. No se registró ningún caso de valvulopatía cardíaca idiopática entre los sujetos que no habían tomado anorexígenos ni entre los que sólo habían tomado fentermina. La incidencia acumulada a 5 años de valvulopatías cardíacas idiopáticas fue de 0 por 10.000 sujetos (IC del 95%, 0 - 15,4) entre los que no habían recibido anorexígenos; 0 por 10.000 sujetos (IC del 95%, 0 - 76,6) entre los que sólo habían tomado fentermina; 7,1 por 10.000 sujetos (IC del 95, 3,6 - 17,8) entre los que habían tomado fenfluramina o dexfenfluramina durante menos de 4 meses ( $p=0,02$  frente a los que no habían tomado anorexígenos) y 35,0 por 10.000 sujetos (IC del 95%, 16,4 - 76,2) entre los que habían tomado alguno de esos dos medicamentos durante 4 meses o más ( $p<0,001$  frente a los que no habían tomado anorexígenos). Los autores concluyeron que el uso de fenfluramina o dexfenfluramina, especialmente, durante 4 meses o más, se asociaba a un mayor riesgo de valvulopatía cardíaca de nuevo diagnóstico, especialmente, de regurgitación aórtica.

## El futuro

En la historia reciente de las investigaciones farmacoepidemiológicas en Europa, la *UK General Practice Research Database* es la fuente más extensa de estudios publicados. Los datos de la GPRD han sido ampliamente utilizados en el campo de la farmacoepidemiología, contribuyendo en varias ocasiones al proceso de toma de decisiones de las autoridades sanitarias y de la industria. No obstante, existen aún algunas áreas en las que esta base de datos está infrutilizada tales como el uso de fármacos, la historia natural de las enfermedades, la farmacoeconomía y los estudios de utilización de servicios sanitarios.

Numerosos estudios han demostrado la exhaustividad y la elevada calidad de la información registrada en la GPRD, así como el excelente acceso a las historias clínicas originales y la colaboración de los médicos generales. Algunas mejoras necesarias consistirían en el registro de información adicional sobre los hábitos del estilo de vida y la vinculación a otras bases de datos médicos.

La *General Practice Research Database* ha demostrado que pueden recogerse datos valiosos en el ámbito de la medicina general. El potencial que ofrece todavía no se ha explotado al máximo. Cabe esperar que los próximos años sean testigos de nuevos proyectos y nuevas aplicaciones de esta base de datos. La experiencia con la GPRD debería servir también como estímulo para la generación de datos de base poblacional similares en otros países.

## Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento al Dr. Hershel Jick por sus valiosos comentarios sobre el manuscrito.

## Apéndice: Publicaciones basadas en la GPRD hasta 1999 (no está completa)

1. Jick H, Hall GC, Dean AD, Jick SS, Derby LE. A comparison of the risk of hypoglycemia between users of human and animal insulins. 1. Experience in the United Kingdom. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 395–397.
2. Teeling – Smith G. Low – level prescribing not necessarily good prescribing. *Prescriber* July 1990; 37–42.
3. Lawrence M, Coulter A, Jones L. A total audit of preventive procedures in 45 practices caring for 430,000 patients. *BMJ* 1990; 300: 1501–1503.
4. Jick H, Jick SS, Derby LE. Validation of information recorded on general practitioner based computerised data resource in the United Kingdom. *BMJ* 1991; 302: 766–768.
5. Tallis R, Hall G, Craig I, Dean A. How common are epileptic seizures in old age? *Age Ageing* 1991; 20: 442–448.
6. Jick SS, Jick H, Knauss TA, Dean AD. Antidepressants and convulsions. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 241–245.
7. Derby LE, Jick H, Dean AD. Antidepressant drugs and fatal suicide. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 235–240.
8. Jick H, Derby LE, García Rodríguez LA, Jick SS, Dean AD. Liver disease associated with diclofenac, naproxen and piroxicam. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 207–212.
9. Orlander JD, Jick SS, Dean AD, Jick H. Urinary tract infections and estrogen use in older women. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 817–820.
10. Jick H, Ulcickas M, Dean A. Comparison of frequencies of suicidal tendencies among patients receiving fluoxetine, lofepramine, mianserin or trazodone. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 451–454.

11. Mannino S, García Rodríguez LA, Jick SS. NSAIDs, quinolones and convulsions: an epidemiologic approach. *Post Marketing Surveillance* 1992; 6: 119–128.
12. Jick H, Terris BZ, Derby LE, Jick SS. Further validation of information recorded on a general practitioner based computerized data resource in the United Kingdom. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1992; 1: 347–349.
13. Wild RN. Micturin and torsades de pointe – experience of a post – marketing alert. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1992; 1: 147–150.
14. Derby LE, Jick H, Henry DA, Dean AD. Cholestatic hepatitis associated with flucloxacillin. *Med J Aust* 1993; 158: 596–600.
15. Derby LE, Jick H, Henry DA, Dean AD. Erythromycin – associated cholestatic hepatitis. *Med J Aust* 1993; 158: 600–602.
16. Jick H, Derby LE, García Rodríguez LA, Jick SS, Dean AD. Nonsteroidal anti – Inflammatory drugs and certain rare serious adverse effects. A cohort study. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 212–217.
17. Derby LE, Pérez Gutthann S, Jick H, Dean AD. Liver disorders in patients receiving chlorpromazine or isoniazid. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 353–358.
18. Jick SS, Jick H, Dean AD. A follow – up safety study of ciprofloxacin users. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 461–464.
19. Sleator DJD. Towards accurate prescribing analysis in general practice: accounting for the effects of practice demography. *Br J Gen Prac* 1993; 43: 102–106.
20. Nazareth I, King M, Haines A, See Tai S, Hall G. Care of schizophrenia in general practice. *BMJ* 1993; 307: 910.
21. Nazareth I, King M, Haines A, Rangel L, Myers S. Accuracy of diagnosis on general practice computer system. *BMJ* 1993; 307: 32–34.

22. Lis Y, Spitzer WO, Mann RD, Cockburn I, Chukwujindu J, Thorogood M, Evans S, Suissa S, Leloir J. A concurrent cohort study of oral contraceptive users from the VAMP research bank. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1993; 2: 51–53.
23. García Rodríguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H. Acute liver injury associated with non – steroidal anti – inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994; 154: 311–316.
24. García Rodríguez LA, Jick H. Comparison of the risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole and other antiulcer medications. *BMJ* 1994; 308: 503–506.
25. García Rodríguez LA, Jick H. The risk of upper gastrointestinal bleeding and/or perforation associated with individual nonsteroidal anti – inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769–772.
26. Jick H, Derby LE, Dean AD, Henry DA. Flucloxacillin and cholestatic hepatitis (letter). *Med J Aust* 1994; 160: 525.
27. Mann RD. The VAMP system and the detection of risk. Some Examples. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1994; 3: 313–319.
28. Mann RD, Lis Y, Chukwujindu J, Chanter DO. A study of the association between hormone replacement therapy, smoking and the occurrence of myocardial infarction in women (see comments). *J Clin Epidemiol* 1994; 47 (3): 307–312.
29. Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. *BMJ* 1995; 310: 215–218.
30. Jick H, Withers JM, Dean AD. Haemophilus influenza vaccine (letter). *Br J Gen Pract* 1995; 45 (391): 107.
31. Jick H, Myers MW, Dean AD. Sulfasalazine and mesalazine associated blood disorders. *Pharmacotherapy* 1995; 15 (2): 176–181.

32. Jick H, Derby, LE. Is co-trimoxazole safe? (letter). *Lancet* 1995; 345: 1118–1119.
33. Jick H, Derby, LE. A large population-based follow-up study of trimethoprim/sulfamethoxazole, trimethoprim, and cephalexin users for certain uncommon serious drug toxicity. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 428–432.
34. Jick H. A major resource for drug safety studies. The General Practice Research Database (formerly VAMP Research). Carshalton: Centre for Medicines Research, 1995.
35. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptive with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589–1593.
36. García Rodríguez LA, Mannino S, Wallander MA. Ocular safety of antiulcer drugs (letter). *Lancet* 1995; 345: 1059–1060.
37. Lancaster T, Surman G, Lawrence M, Mant D, Vessey M, Thorogood M, Yudkin P, Daly E. Hormone replacement therapy: characteristics of users and non-users in a British general practice cohort identified through computerised prescribing records. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49 (4): 389–394.
38. Lloyd DCEF, Harris CM, Roberts DJ. Specific therapeutic group age-sex related prescribing units (STAR-PU): weightings for analysing general practices' prescribing in England. *BMJ* 1995; 311 (7011): 991–994.
39. Jick H, Jick SS, Myers MW, Vasilakis C. Risk of acute myocardial infarction and low-dose combined oral contraceptives (letter). *Lancet* 1996; 347: 627–628.

40. Derby LE, Tennis P, Jick H. Sudden unexplained death among subjects with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37 (10): 931–935.
41. Jick H, Derby LE, Gurewich V, Vasilakis C. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug treatment in persons with uncomplicated essential hypertension. *Pharmacotherapy* 1996; 16 (3): 321–326.
42. García Rodríguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1327–1332.
43. Turnbull SJ, Ward A, Treasure JL, Jick H, Derby LE. The demand for eating disorder care. An epidemiological study using the General Practice Research Database. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 705–712.
44. García Rodríguez LA, Mannino S, Wallander MA, Lindblom B. A cohort study on the ocular safety of anti – ulcer drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 213–216.
45. Henry D, Lim L, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, Savage R, Logan R, Moride Y, Hawkey C, Hill S, Fries JT. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non – steroidal anti – inflammatory drugs: results of collaborative meta – analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563–1566.
46. Donovan S. The use of the General Practice Research Database (GPRD) to examine potential links between antidepressant medication and the incidence of suicide. *Drug Inf J* 1996; 30 (3): 785–792.
47. García Rodríguez LA, Wallander MA, Stricker BH. The risk of acute liver injury associated with cimetidine and other acid – suppressing anti – ulcer drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 183–188.

48. Jick S. Ciprofloxacin safety in a pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 130–134.
49. Jick SS, Terris BZ. Anticonvulsants and congenital malformations. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 561–564.
50. Jick H, Vasilakis C, Derby LE. Antihypertensive drugs and fatal myocardial infarction in persons with uncomplicated hypertension. *Epidemiology* 1997; 8 (4): 446–448.
51. Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case – control study. *BMJ* 1997; 314: 796–800.
52. Jick H, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Myers MW, Meier CR. Calcium channel blockers and risk of cancer. *Lancet* 1997; 349: 525–528.
53. Meier CR, Jick H. Drug use and pulmonary death rates in increasingly symptomatic asthmatics in the U.K. *Thorax* 1997; 52: 612–617.
54. García Rodríguez LA, Ruigómez A. Gastric acid, acid – suppressing drugs and bacterial gastroenteritis: how much of a risk? *Epidemiology* 1997; 8: 571–574.
55. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Jick H. A review of epidemiologic research on drug – induced acute liver injury using the General Practice Research Database in the U.K. *Pharmacotherapy* 1997; 17 (4): 721–728.
56. García Rodríguez LA, Wallander MA, Johansson S, Björk S. Renal disease and acid – suppressing drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; 6: 247–251.
57. Jick H. A database worth saving (commentary). *Lancet* 1997; 350: 1045–1046.
58. Meier CR, Jick H. Omeprazole, H<sub>2</sub> – blockers and polyarthralgia. *BMJ* 1997; 315: 1283.

59. Meier CR, Jick H. Omeprazole, other antiulcer drugs and newly diagnosed gout. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 175–178.
60. Walker AM, Szneke P, Bianchi LA, Field LG, Sutherland LR, Dreyer NA. 5 – aminosalicylates, sulfasalazine, steroid use and complications in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 816–820.
61. Lancaster T, Jick H, Swart AM. Risk of serious haematological toxicity associated with the use of chloramphenicol eye drops. *BMJ* 1998; 316: 667.
62. Derby LE, Jick H. Prior appendectomy protects against ulcerative colitis. *Epidemiology* 1998; 9: 205–207.
63. Meier CR, Sturkenboom MCJM, Cohen AS, Jick H. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus or discoid lupus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1515–1519.
64. Jick SS, Vasilakis C, Martinez C, Jick H. A study of the relation of exposure to quinolones and suicidal behavior. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 77–81.
65. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Hasselgren G, Wallander MA, Johansson S. Comparison of mortality from peptic ulcer bleed between patients with or without peptic ulcer antecedents. *Epidemiology* 1998; 9: 452–456.
66. Meier CR, Jick H. Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 608–612.
67. Jick SS, Vasilakis C, Jick H. Changes in subsequent usage, pregnancies, and pregnancy terminations among oral contraceptive users following the October 1995 CSM warning on oral contraceptives containing third generation progestagens. *Lancet* 1998; 351: 1404–1405.
68. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory tract infections and risk of first – time acute myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 1467–1471.

69. Myers MW, Jick H. Terfenadine and risk of acute liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 251–253.
70. Jick H, Derby LE, Vasilakis C, Fife D. The risk of seizures associated with tramadol. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 607–611.
71. Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, Meier CR, Jick SS, Derby LE. A population – based study of users of dexfenfluramine, fenfluramine and phentermine to estimate the risk of clinically diagnosed idiopathic valvular heart disorders. *N Engl J Med* 1998; 339: 719–724.
72. Sturkenboom MCJM, Meier CR, Jick H, Stricker BHCh. Minocycline and lupus – like syndrome in acne patients. *Arch Int Med* 1999;159:493–497.
73. Ruigómez A, García Rodríguez LA. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 439–445.
74. Blackburn SC, Duque Oliart A, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S. Anticonvulsants and blood dyscrasia: a cohort study. *Pharmacotherapy*. 1998;18:1277–1283.
75. Meier CR, Derby LE, Jick SS, Vasilakis C, Jick H. Tetracyclines, other antibiotics and acute myocardial infarction. *JAMA* 1999; 281: 427–431.
76. Jick SS. Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacotherapy* 1999;19(2):221–222.
77. Derby LE, Myers MW, Jick H. Use of dexfenfluramine, fenfluramine and phentermine and risk of stroke. *Brit J Clin Pharmacol* 1999;47:565–569.
78. García Rodríguez LA, Ruigómez A. Increased risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis. *British Medical Journal*. 1999;318:565–566.
79. García Rodríguez LA, Ruigómez A. Secondary prevention of upper gastrointestinal bleeding associated with maintenance acid – suppressing

treatment in patients with peptic ulcer bleed. *Epidemiology*. 1999;10:228–232.

80. De Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of ventricular arrhythmia associated with nonsedating antihistaminic drugs. *British Medical Journal*. 1999;319:1106–1109.

## Bibliografía

1. Jick H. *A major resource for drug safety studies. The General Practice Research Database (formerly VAMP Research)*. Carshalton: Centre for Medicines Research, 1995.
2. Colin – Jones DG, Langman MJS, Lawson DH, Vessey MP. Postmarketing surveillance of the safety of cimetidine; mortality during second, third and fourth years of follow – up. *BMJ* 1985; **291**: 1084–1088.
3. Cohen MR, Weaver J. A compilation of abstracts and an index of articles published by the Boston Collaborative Drug Surveillance Program 1966 – 1991. *Hosp Pharm* 1992; **27**: S3–S55.
4. Jick H, Vessey M. Case – control studies in the evaluation of drug – induced illness. *Am J Epidemiol* 1978; **107**: 1–7.
5. Jick H, Jick SS, Derby LE. Validation of information recorded on general practitioner based computerised data resource in the United Kingdom. *BMJ* 1991; **302**: 766–768.
6. Jick H, Terris BZ, Derby LE, Jick SS. Further validation of information recorded on a general practitioner based computerized data resource in the United Kingdom. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1992; **1**: 347–349.
7. Hollowell J. *The General Practice Research Database: quality of morbidity data*. Population Trends 1997; 36–40.
8. Walley T, Mantgani A. The UK General Practice Research Database. *Lancet* 1997; **350**: 1097–1099.
9. Perry J (ed). *Oxmis problem codes for primary medical care*. Oxford, Headington 1978.
10. Jick SS, Terris BZ. Anticonvulsants and congenital malformations. *Pharmacotherapy* 1997; **17**: 561–564.

11. Key Health Statistics from General Practice. *Studies on Medical and Population Subjects*. No. 60. 1996; The Stationery Office, London.
12. Van Staa TP, Abenhaim L. The quality of information recorded on a UK database of primary care records: a study of hospitalizations due to hypoglycemia and other conditions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1994; **3**: 15–21.
13. Hollowell J. *GPRD – Scope and Quality of Data*. OPCS, November 1994.
14. Nazareth I, King M, Haines A, Rangel L, Myers S. Accuracy of diagnosis on general practice computer system. *BMJ* 1993; **307**: 32–34.
15. García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998; **45**: 419–425.
16. García Rodríguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med* 1996; **156**: 1327–1332.
17. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Jick H. A review of epidemiologic research on drug – induced acute liver injury using the General Practice Research Database in the U.K. *Pharmacotherapy* 1997; **17** (4): 721–728.
18. MCA/CSM. *Revised indications for co – amoxiclav (Augmentin)*. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1997; 24: 4.
19. Jick H, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Myers MW, Meier CR. Calcium channel blockers and risk of cancer. *Lancet* 1997; **349**: 525–528.
20. Olsen JH, Sorensen HT, Frits S, McLaughlin JK, Stefensen FH, Nielsen GL, Andersen M, Fraumeni JF, Olsen JJ. Cancer risk in users of calcium channel blockers. *Hypertension* 1997; **29**: 1091–1094.

21. Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR, Strom BL, Stolley PD, Zauber AG, Warshauer E and Shapiro S. Calcium channel blockers and the risk of cancer. *JAMA* 1998; **279** (13): 1000–1004.
22. Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, Meier CR, Jick SS, Derby LE. A population – based study of users of dexfenfluramine, fenfluramine and phentermine to estimate the risk of clinically diagnosed idiopathic valvular heart disorders. *N Engl J Med* 1998; **339**: 719–724.