

# INFORMES AQUAS

Gener 2016

## Actualitzacions en terapèutica farmacològica: avenços 2015

## Novetats que canvien la pràctica clínica



Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**



Agència de Qualitat  
i Avaluació Sanitàries de Catalunya

**25**  
ANYS  
LOSC

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent:

Catalán A, de Andrés A, Diego L, Morros R, Pellicer À, Madrideojos R, Troncoso A, Vedia C, Monroy M, Amado E, Robert L, Millaret M, Pons JMV. Actualitzacions en terapèutica farmacològica: avenços 2014. Novetats que canvien la pràctica clínica [document en fase d'edició]. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona

Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | [comunicacio.aquas@gencat.cat](mailto:comunicacio.aquas@gencat.cat) | <http://aquas.gencat.cat>

© 2016 Actualitzacions en terapèutica farmacològica: avenços 2014. Novetats que canvien la pràctica clínica, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Primera edició: Barcelona, gener de 2016

Correcció: Àtona

Disseny: Isabel Parada (AQuAS)



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

## Actualitzacions en terapèutica farmacològica: avenços 2014. Novetats que canvien la pràctica clínica

Arantxa Catalán<sup>1</sup>, Ana de Andrés<sup>1</sup>, Laura Diego<sup>2</sup>, Rosa Morros<sup>3</sup>, Àngels Pellicer<sup>4</sup>, Rosa Madrdejós<sup>5</sup>, Amelia Troncoso<sup>6</sup>, Cristina Vedia<sup>7</sup>, Marta Monroy<sup>1</sup>, Ester Amado<sup>8</sup>, Laia Robert<sup>2</sup>, Marta Millaret<sup>1</sup>, Joan MV Pons<sup>1</sup>

- 1 Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)
- 2 Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (CEDIMCAT). CatSalut
- 3 IDIAP Jordi Gol. Institut Català de la Salut. Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia. Universitat Autònoma de Barcelona
- 4 Unitat de Farmàcia. Direcció d'Atenció Primària Girona. Institut Català de la Salut
- 5 Unitat de Farmàcia d'Atenció Primària. Mútua de Terrassa
- 6 Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament. Institut Català de la Salut
- 7 Unitat de Farmàcia. Servei d'Atenció Primària Barcelonès Nord i Maresme. Institut Català de la Salut. Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia. Universitat Autònoma de Barcelona
- 8 Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut

### *Correspondència:*

Arantxa Catalán  
Cap de l'Àmbit d'Avaluació de Farmàcia  
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries (AQuAS)  
Roc Boronat, 81-95, segona planta  
Barcelona 08005  
Tel. +34-935513949  
Fax +34-935517510  
Email: acatalanra@gencat.cat

# ÍNDIX

Introducció .....	6
Metodologia .....	8
Avançant el diagnòstic .....	9
Diagnòstic precoç del càncer de pròstata .....	9
Noves tècniques no invasives: el diagnòstic precoç del càncer còlon .....	10
Detecció precoç de l'Hepatitis C.....	11
Novetats en terapèutica antimicrobiana .....	12
Resistència antimicrobiana.....	12
Diarrea associada a infecció per <i>Clostridium difficile</i> .....	13
Novetats en l'aparell respiratori.....	16
Umeclidini .....	16
Fluticasona/vilanterol.....	16
Indacaterol/glicopirroni .....	17
Cigarretes electròniques .....	17
Novetats en Diabetis <i>mellitus</i> tipus 2 .....	19
Novetats en el tractament farmacològic.....	19
Antidiabètics i seguretat cardiovascular.....	20
Altres novetats en seguretat.....	21
Properes actualitzacions de guies de referència en el maneig de la DM2 .....	22
Diabètics d'edat avançada: quan l'objectiu del tractament va massa lluny .....	23
Novetats en el sistema cardiovascular .....	25
Anticoagulants.....	25
Antiagregants plaquetaris.....	25
Hipertensió arterial .....	27
Dislipèmies.....	28
Novetats en salut mental .....	30
Trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat .....	30
Depressió i seguretat de l'agomelatina.....	31
Altres novetats rellevants.....	32

Nalmefè.....	32
Mirabegró.....	33
Linaclotida.....	34
Aspectes rellevants en seguretat.....	36
Referències .....	42

---

## INTRODUCCIÓ

### *“Too much Medicine”*

Sota aquest atractiu títol el *British Medical Journal* ha recollit al llarg de 2014 al voltant d'una dotzena d'articles adreçats a cridar l'atenció sobre pràctiques clíniques relacionades amb la sobreutilització de proves diagnòstiques, d'estratègies de cribatge de patologies i factors de risc i de tractaments farmacològics. La manca de tolerància a la incertesa i a l'error mèdic han estat apuntades com les causes principals d'aquest tipus de comportament<sup>1</sup> que, independentment del motiu, té com a principal conseqüència la sobremedicalització de la societat. Atesa la no innocuïtat dels medicaments, aquestes pràctiques més intervencionistes que nos pas conservadores, inclinen la balança cap als riscos relacionats amb els tractaments farmacològics, en comptes dels seus desitjables beneficis.

Davant d'aquests fets destaquen iniciatives liderades per revistes científiques -com ara el *Journal of American Medical Association* sota el títol *“Less is more”*-, per moviments de clínics i pacients -com la campanya iniciada a Itàlia *“Doing more does not mean doing better”*<sup>2</sup>- o per societat científiques i institucions sanitàries. A Catalunya destaca en aquesta línia el Projecte Essencial de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya adreçat a identificar i evitar pràctiques que no aporten valor (<http://essencialsalut.gencat.cat>).

Totes aquestes iniciatives comparteixen la preocupació per la creixent sobreutilització de medicaments i la polifarmàcia especialment en la gent gran i aposten per la revisió i la desprescripció. Aquest terme fa referència a un procés complex que, realitzat amb una rigorosa metodologia, té el potencial de millorar els resultats en salut mitjançant la reducció de dosi i/o la retirada de medicaments inapropiats per las característiques dels malalts.<sup>3,4</sup>

Un clar exemple d'aquesta inquietud ha estat l'actualització al 2014 dels criteris STOPP/START<sup>5</sup>, publicats per primera vegada el 2008, i que s'ha consolidat com a eina de treball per a la revisió de les prescripcions farmacològiques de malalties freqüents en gent gran. La segona versió ha estat fruit de la revisió exhaustiva de l'evidència per part d'una Comissió Europea d'experts, i ha estat validada amb metodologia Delphi.

En aquesta nova versió s'ha passat dels 22 indicadors *Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment* (START) a 34, i dels 65 *Screening Tool of Older Person's Prescription* (STOPP) a una llista de 80. S'han creat noves categories STOPP pels fàrmacs anticoagulants/antiagregants, pels fàrmacs que afecten o són afectats per la funció renal, i pels medicaments que augmenten la càrrega anticolinèrgica; també s'han introduït noves categories START per fàrmacs del sistema urogenital, analgèsics i vacunes.

En definitiva, aquest article identifica les qüestions relacionades amb la terapèutica farmacològica considerades més rellevants per a la pràctica clínica, considerant aspectes ben diversos com ara les noves estratègies terapèutiques, pràctiques relacionades amb la sobreutilització de medicaments, qüestions sobre la continuïtat, l'avançament i la suspensió dels tractaments, els nous medicaments, i els pros i contres d'alternatives terapèutiques que s'han anat plantejant específicament al llarg de l'any 2014.

## METODOLOGIA

Per a l'elaboració d'aquest document d'actualització s'ha dissenyat una cerca bibliogràfica *ad hoc* amb l'objectiu d'identificar les novetats més rellevants sobre terapèutica farmacològica que han implicat, de manera efectiva, canvis en la pràctica clínica.

Amb aquest objectiu, s'ha constituït un grup d'experts en els diversos àmbits temàtics més representatius de la pràctica clínica i s'han discutit els temes i les publicacions de referència de l'any 2014. El grup d'experts ha analitzat aquests continguts heterogenis que han inclòs articles originals, editorials, assajos clínics, documents de síntesi, informes d'avaluació, reculls anuals de revistes i institucions de prestigi, fàrmacs nous aprovats, alertes de seguretat, així com les publicacions en blogs que més impacte han tingut a la xarxa.

Un cop identificats els temes més rellevants, s'ha realitzat una cerca bibliogràfica exhaustiva entre els editorials i els assajos publicats en les revistes amb més factor d'impacte de les disciplines on s'ha identificat més qüestions problemàtiques i, per tant, les qüestions de més interès. Amb tot, s'han identificat 547 articles i 240 posts publicats en blogs. S'han incorporat també estudis identificats a partir de les bibliografies dels documents considerats rellevants.

Pel que fa a la priorització de temes, s'ha tractat de posar èmfasi en les qüestions més controvertides i que poden suposar en la pràctica clínica. Finalment s'han identificat noves tendències i evidències científiques que, segurament, seran clau per entendre el present i les principals línies de futur en farmacoteràpia.



## AVANÇANT EL DIAGNÒSTIC

**DIAGNÒSTIC PRECOÇ DEL CÀNCER DE PRÒSTATA**

El cribratge del càncer de pròstata a partir de la determinació en sang del PSA (*prostate specific antigen* o antigen específic de la pròstata) ha tingut controvèrsia des dels seus inicis i ha sigut discutit en diverses estudis que han avaluat la seva efectivitat en la reducció de la mortalitat per càncer de pròstata o per qualsevol causa. El PSA és un marcador específic del càncer de pròstata, però els seus nivells també es troben elevats en la hipertròfia benigna i en la prostatitis.

Els resultats de diferents revisions sistemàtiques<sup>6</sup> mostren que el cribratge mitjançant aquesta prova detecta més càncers de pròstata i en estadis més precoços, encara que no ha demostrat tenir impacte sobre la mortalitat. D'altra banda, les complicacions i l'impacte negatiu sobre la qualitat de vida dels pacients, en relació amb els beneficis que aquesta prova pot ocasionar, ha fet que la majoria de les societats científiques i professionals no reforcin la seva utilització a nivell poblacional. Només es podria plantejar en persones que presentin un risc més elevat (antecedents familiars, pacients amb símptomes o signes o com a seguiment de pacients que ja hagin patit aquest tumor). Cal recordar que el càncer de pròstata és heterogeni i molts tumors diagnosticats a través del *screening* creixen lentament i moltes vegades no amenacen la vida. El PSA no distingeix els càncers agressius d'aquells més indolents.

A finals de 2014, un panell d'experts del *Canadian Task Force on Preventive Health Care* va emetre unes noves recomanacions sobre l'ús de la prova del PSA per al diagnòstic precoç del càncer de pròstata<sup>7</sup>. En elles s'estableix que l'evidència actual disponible no és concloent respecte a que el cribratge a través del PSA redueix la mortalitat i sí que determina l'existència d'un alt risc de dany. El

l'*United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) americana es posiciona en la mateixa.<sup>8</sup>

## NOVES TÈCNIQUES NO INVASIVES: EL DIAGNÒSTIC PRECOÇ DEL CÀNCER CÒLON

Des de fa diverses dècades s'han implementat els mètodes d'*screening* o detecció precoç del càncer colorectal, l'objectiu del qual és identificar lesions premalignes (pòlips). Un ampli nombre d'estudis han confirmat el valor i cost-efectivitat d'aquestes proves. Es disposa de diferents estratègies que han demostrat la seva eficàcia i eficiència sent la més habitual la detecció de sang oculta en femta als països en els quals hi ha programes de cribatge poblacionals ben establerts.

En els últims anys han aparegut noves modalitats d'*screening* que podrien suposar alternatives factibles en un futur pròxim. Atès que moltes lesions canceroses i precanceroses poden detectar-se a través de la femta, una gran part de la investigació en aquest camp s'ha centrat en si la detecció de canvis genètics en mostres fecals podrien ser vàlids per dur a terme el cribatge del càncer colorectal. L'any 2014, els resultats d'un estudi amb gairebé 10.000 pacients publicats a la revista *New England Journal of Medicine*<sup>9</sup> van mostrar que un test de DNA fecal que avalua diferents modificacions genètiques lligades amb el càncer colorectal va ser més sensible que el test de sang oculta en femta.

El nou test genètic va detectar el 92% dels casos de càncer de còlon i el 42% de pòlips avançats, mentre que el test de sang oculta en femta va detectar el 74% dels casos de càncer de còlon i el 24% dels pòlips avançats. D'altra banda, i com a inconvenient el nou test és menys efectiu en detectar els casos negatius: en aquelles persones que no tenen càncer ni pòlip avançat, únicament va identificar al 87% dels casos negatius, en comparació amb el test de sang oculta en femta, que va detectar al 95%.

Malgrat els resultats observats, les recomanacions sobre el diagnòstic precoç de càncer colorectal continuen sent les mateixes encara que amb l'aparició d'aquesta nova prova podria sorgir alguna modificació en aquest sentit. El passat agost de 2014 la *Food And Drug Administration* (FDA) va aprovar aquest test (Cologuard®) als Estats Units.

## DETECCIÓ PRECOÇ DE L'HEPATITIS C

En els últims anys han sorgit nous avenços en el camp de l'abordatge terapèutic de l'Hepatitis C, fet que ha portat a l'*US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) a recomanar el cribatge de la malaltia en persones nascudes entre 1945 i 1965<sup>10</sup>. S'estima que tres quartes parts dels pacients infectats pel Virus de l'Hepatitis C (VHC) es troben en aquest grup d'edat. Anteriorment, aquesta mateixa organització havia recomanat l'*screening* per a totes aquelles persones considerades d'alt risc (usuaris de drogues per via parenteral, pacients que havien rebut una transfusió sanguínia abans de l'any 1992 o pacients que es trobaven en hemodiàlisi).

L'abril de 2014 l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va recolzar les recomanacions del CDC sobre la generalització o extensió del cribatge de l'Hepatitis C. Tanmateix, des de l'article publicat en el *Bristish Medical Journal*<sup>11</sup> en el qual es qüestiona l'extensió/generalització d'aquest tipus de cribatge, s'exposa que aquesta estratègia podria suposar més riscos que beneficis, ja que conduiria al tractament innecessari de moltes persones infectades pel VHC que és possible que no arribin a desenvolupar la malaltia ja que aquesta avança lentament.

---

## NOVETATS EN TERAPÈUTICA ANTIMICROBIANA

### RESISTÈNCIA ANTIMICROBIANA

El desenvolupament de resistències a antimicrobians és un greu problema de salut pública a nivell mundial i l'ús inadequat i/o el sobreutilització dels antimicrobians un dels principals factors que contribueixen a aquest problema.

Segons un estudi de l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)<sup>12</sup>, s'estima que en un dia qualsevol, el 46% dels pacients ingressats als hospitals espanyols reben almenys un agent antimicrobià. No obstant això, el 80-90% de les prescripcions d'antibiòtics es fan a nivell de l'atenció primària i molts d'aquests antibiòtics són prescrits per al tractament d'infeccions del tracte respiratori.

Les infeccions per bacteris resistents a antibiòtics poden tenir greus conseqüències com l'increment de la mortalitat i l'increment del risc de complicacions i ingressos hospitalaris<sup>13</sup>. Segons estimacions de l'ECDC, les infeccions causades per bacteries resistents a antibiòtics són les causants de 25.000 morts a l'any a Europa, el que es tradueix en un augment dels costos sanitaris i una pèrdua de productivitat d'almenys 1.500 milions de euros<sup>14</sup>.

Les resistències causades per bacteries gram positives com l'*Staphylococcus aureus* resistent a meticil·lina (SARM), a nivell hospitalari, i l'*Streptococcus pneumoniae* resistent a penicil·lines i macròlids, a nivell comunitari, segueixen sent un problema al nostre país, amb prevalences al voltant del 25 -30%. Altres bacteries gram positives com *Enterococcus spp* resistent a glucopèptids comencen a cobrar rellevància en l'última dècada. No obstant això, la major amenaça a la qual ens enfrontem actualment és el creixent aïllament de bacteries

gram negatives capaces d'acumular resistències a tots o gairebé tots els antibiòtics disponibles, especialment les enterobactèries productores de carbapenemases, les *Pseudomonas aeruginosa* resistents a almenys tres famílies d'antibiòtics i l'*Acinetobacter baumannii* resistent a carbapenemases<sup>14,15</sup>.

Això ha provocat que diverses institucions sanitàries, societats i agències del medicament nacionals i internacionals hagin elaborat estratègies o programes per posar fre a aquest problema. Recentment, l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris ha publicat un "*Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos*"<sup>15</sup>. Aquest document, estructurat en sis línies estratègiques, planteja vint i quatre mesures i vuitanta-quatre accions d'aplicació en la salut humana i/o en la salut animal.

Una de les estratègies de la indústria farmacèutica contra la lluita d'aquestes resistències és el desenvolupament de noves molècules. Durant el 2015 s'espera la comercialització de tres nous antibiòtics actius enfront bacteries gram positives, dirigits principalment al tractament antibiòtic a nivell hospitalari: dos glicopèptids, la oritavancina i la dalbavancina, i un tercer del grup oxazolidinona, el fosfat de tedizolida, actiu front soques d'*S. aureus* resistents a la meticil·lina (incloent soques resistents a linezolid).

## **DIARREA ASSOCIADA A INFECCIÓ PER *CLOSTRIDIUM DIFFICILE***

Una reacció adversa ben coneguda relacionada amb l'ús d'antimicrobians és la diarrea associada a infecció per *Clostridium difficile*, la incidència i gravetat de la qual ha augmentat en aquests darrers anys. A Catalunya, la taxa mitjana d'infecció aguda per *C. difficile* el 2013 va ser de 2,54 per 10.000 estades hospitalàries<sup>16</sup>.

Durant molts anys, l'administració per via oral de metronidazol o vancomicina van constituir les alternatives farmacològiques que disposàvem per al tractament de la

infecció per *C. difficile*; l'any 2012 es va autoritzar a Espanya fidaxomicina com una alternativa més.

Malgrat aquests esforços, en els últims anys hi ha hagut un augment dels fracassos al tractament antibiòtic i de les recaigudes després de la suspensió del mateix.

Una teràpia que tot i no ser nova, si que ha cobrat més força en aquests dos últims anys és el trasplantament de la microbiota fecal (TMF) l'objectiu de la qual és restaurar la flora bacteriana intestinal a partir de mostres de femta de donants sans<sup>17</sup>. Al 2013 es va publicar al *N Engl J Med* un petit estudi<sup>18</sup> aleatoritzat i obert on es va analitzar l'eficàcia del TMF comparat amb vancomicina en 43 pacients que havien patit almenys una recaiguda. Els pacients que havien rebut TMF van aconseguir taxes de curació sense recurrència després de les 10 setmanes d'haver iniciat el tractament del 81% comparat amb aquells pacients que havien rebut vancomicina sola, el 31%, i vancomicina seguit de rentat intestinal 23% ( $p < 0,01$ ).

En un altre estudi<sup>19</sup> més recent, amb 20 pacients es va trobar dades similars. En aquest cas es va administrar l'inòcul congelat per al TMF en forma de càpsules per via oral, en un intent de disminuir les barreres pràctiques que suposa el maneig de mostres fresques i el mode d'administració.

Al 2013 una metanàlisi i revisió sistemàtica<sup>20</sup> de 11 estudis que incloïa un total de 273 pacients tractats amb TMF van trobar taxes de resolució del 89% (IC95% 84% a 93%). En l'anàlisi per subgrups es va trobar millors resultats amb el trasplantament realitzat en el tracte gastrointestinal inferior en comparació amb el tracte gastrointestinal superior (91,2% i 80,6%, respectivament), tot i que les diferències no van arribar a ser estadísticament significatives (IC95%: -0,6% a 22%).

Aquests resultats en les taxes de resolució i les diferències en funció del lloc d'infusió també es van reproduir en una altre revisió sistemàtica<sup>21</sup> amb 536 pacients (87% de resolució de la diarrea). En aquestes revisions no s'han identificat reaccions adverses greus associades a la realització del TMF.

Encara que són necessaris assaigs clínics aleatoritzats i doble cecs que acabin de demostrar aquesta eficàcia i seguretat i ens mostri la seva eficàcia comparada amb tractament antibiòtic, diferents associacions com *l'American College of Gastroenterology*<sup>22</sup>, el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>23</sup> o *l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*<sup>24</sup> ja recomanen l'ús de TMF en aquells pacients amb infecció per *C. difficile* recurrent que hagin fracassat amb altres antibiòtics.

---

## NOVETATS EN L'APARELL RESPIRATORI

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya ha elaborat les "Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en l'atenció primària i comunitària", document de suport a les rutes assistencials treballades en el marc del Programa de Prevenció i Atenció a la Cronicitat. Aquest document recull els punts claus del maneig de l'MPOC i inclou una interessant revisió i actualització dels dispositius inhalats disponibles al mercat Espanyol.

S'han autoritzat nous medicaments com l'umeclidini, l'associació de furoat de fluticasona+vilanterol (un nou LABA) o l'indacaterol+glicopirroni, malgrat que cap d'ells aporten avantatges sobre els tractaments ja disponibles. En general, es mostren igual d'eficaços pel que fa a la funció pulmonar que els tractaments amb els que s'han comparat, però tenen incerteses pel que fa a la seguretat. En cap cas milloren el pronòstic de la malaltia.

### UMECLIDINI

És un nou anticolinèrgic de llarga durada que s'administra un cop al dia per al tractament de la MPOC. Les poques dades d'evidència que es disposen apunten que té una eficàcia similar al tiotropi. La seguretat a llarg termini no està establerta. En els assaigs clínics s'ha detectat un augment de la incidència de fibril·lació auricular. L'Agència Europea del Medicament (EMA) té un programa de farmacovigilància postcomercialització per tal de fer un seguiment de les reaccions adverses a nivell cardiovascular.

### FLUTICASONA/VILANTEROL



Es tracta d'una associació a dosis fixes d'un corticoide inhalat i un LABA, d'administració un cop al dia per al tractament de l'asma i de l'MPOC. No sembla que aportï benefici quant a eficàcia i seguretat respecte a altres combinacions autoritzades. S'ha de tenir en compte que els fàrmacs no estan autoritzats com a monocomponents, la qual cosa pot dificultar el tractament escalonat de l'asma i l'MPOC. La sal de fluticasona d'aquesta especialitat (furoat) es 5 vegades més potent que la comercialitzada com a monoteràpia (propionat) la qual cosa dificulta el càlcul de l'equivalència entre corticoides i a més a més obliga a canviar de dispositiu. Finalment, cal tenir en compte que la dosi alta comercialitzada no està indicada en cas de MPOC per l'increment observat de risc de pneumònies mortals.

### **INDACATEROL / GLICOPIRRONI**

Es tracta d'una combinació a dosis fixes de dos broncodilatadors, un LABA i un LAMA d'administració diària. Els assaigs clínics disponibles no mostren diferències clínicament significatives quan la combinació es compara amb un LAMA o LABA de llarga durada (glicopirroni, indacaterol o tiotropi) o un LABA+corticoide (salmeterol+fluticasona).

### **CIGARRETES ELECTRÒNIQUES**

El principal objectiu en el maneig de l'MPOC és aconseguir deixar de fumar. Durant els últims anys hi ha hagut força debat sobre si les cigarretes electròniques són una eina útil per deixar de fumar o per reduir els danys associats al tabaquisme.<sup>25,26</sup>

Les dades que es disposen sobre l'eficàcia de les cigarretes electròniques com a estratègia per a deixar de fumar són poques i no concloents. A més es

desconeixen els efectes que pot tenir el seu ús a llarg termini. Els vapors que s'inhalen contenen substàncies tòxiques com el formaldehid, que està considerat com un agent cancerigen<sup>23</sup>. D'acord amb [les recomanacions](#) de l'Agència de Salut Pública de Catalunya, CatSalut va publicar al 2014 una instrucció on prohibeix l'ús, promoció i venda de cigarretes electròniques als centres de la xarxa sanitària pública de Catalunya.

## NOVETATS EN DIABETIS MELLITUS 2

### NOVETATS EN EL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC

Durant 2014, les principals novetats en el camp del tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2 (DM2) s'han concentrat sobretot en l'increment dels tractaments disponibles. Ha destacat especialment l'ampliació i consolidació de la família dels inhibidors del co-transportador sodi-glucosa tipus 2 (SGLT2). Als principis actius dapagliflozina i canagliflozina s'uneix un nou membre, l'empagliflozina.

Empagliflozina, com els altres inhibidors del SGLT2, actua reduint la reabsorció de glucosa a nivell renal, incrementant la seva eliminació en orina i, consegüentment, reduint la glucèmia. Això implica que la seva eficàcia està condicionada a la conservació d'una bona funció renal. L'evidència que avala el benefici d'empagliflozina davant altres tractaments ben establerts per a la DM2 és limitada. Fins al moment s'ha estudiat tant en monoteràpia com en combinació amb metformina ± sulfonilurees o pioglitazona (en doble i triple teràpia) i en combinació amb insulina. Tots els estudis han utilitzat l'hemoglobina glicosilada (HbA1c) com a variable subrogada i es desconeix el benefici en termes de morbimortalitat i a llarg termini. La reducció d'HbA1c obtinguda va variar en funció de l'esglaió de tractament considerat, però en tots els casos va ser força limitada, situant-se entre el -0,5 i -0,7. Les dades comparades amb altres tractaments d'elecció es limiten a un únic estudi en teràpia doble amb metformina, en el que va demostrar ser similar a glimepirida, tot i que en ambdós casos les reduccions obtingudes en l'HbA1c van ser inferiors a un punt.

Els inhibidors del SGLT2 volen fer-se un lloc a la terapèutica de la DM2 proclamant un millor perfil de seguretat, atès que no produeixen hipoglucèmies ni augment de pes, i en base a "beneficis col·laterals" força qüestionables com la

reducció de la tensió arterial. En canvi, el seu perfil de seguretat a llarg termini encara és desconegut, manquen dades sobre el seu benefici sobre complicacions macro i microvasculars. El que es coneix sobre el seu perfil de seguretat apunta cap a una major incidència d'infeccions genitourinàries, poliúria, hipotensió i mareigs, increment del colesterol LDL i la creatinina i possible risc de neoplàsia, entre d'altres. Tots aquests factors conviden a la reflexió sobre el seu paper en el tractament d'aquesta patologia.

Pel que fa a la resta de famílies, únicament destacar l'autorització d'albiglutida i dulaglutida, dos nous anàlegs del GLP-1 que van ser aprovats per l'EMA durant el 2014 i que encara no han estat comercialitzats.

## **ANTIDIABÈTICS I SEGURETAT CARDIOVASCULAR. LA CONTROVÈRSIA CONTINUA**

L'objectiu final del tractament de la DM2, molt més enllà de disminuir els valors d'HbA1c, és aconseguir una reducció en la morbiditat cardiovascular (CV) associada a aquesta patologia.

Per això, no deixa de ser sorprenent l'enorme controvèrsia associada a la seguretat CV dels propis fàrmacs antidiabètics, especialment d'ençà de la retirada de rosiglitazona. En els darrers anys han proliferat tot un seguit de metanàlisis que qüestionen la seguretat CV de les sulfonilurees, considerades un dels pilars farmacològics del tractament de la diabetis<sup>27,28</sup>. Recentment, s'ha publicat un treball que va un pas més enllà<sup>29</sup>. Es tracta d'una metanàlisi adreçada a avaluar si el major risc CV atribuït a les sulfonilurees és el mateix per a tots els principis actius del grup. La resposta és no. Un cop més, en aquest cas no seria correcte parlar d'efecte de grup, atès que els diferents principis actius presenten característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques que poden marcar la diferència. Així, s'ha trobat que gliclazida i glimepirida s'associen a un menor risc

de mort per qualsevol causa i de mort CV en comparació amb glibenclàmida. De fet, glibenclàmida és la única sulfonilurea expressament desaconsellada degut a la seva llarga semivida i el seu risc d'hipoglicèmia<sup>30,31</sup>.

D'altra banda, cal recordar que l'evidència científica disponible sobre la seguretat CV amb la resta d'antidiabètics comercialitzats es gairebé inexistente. Actualment estan en curs els següents estudis per avaluar variables CV: TECOS (sitagliptina), CAROLINA i CARMELINA (linagliptina), CANVAS (canagliflozina), EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina) i REWIND (dulaglutida). Només dos d'ells han finalitzat, EXAMINE per alogliptina (encara no comercialitzada a Espanya) i SAVOR-TIMI de saxagliptina. En aquest darrer estudi, tot i no trobar-se diferències en mortalitat CV, sí que es va observar una major incidència d'hospitalitzacions degudes a insuficiència cardíaca en els pacients que van rebre saxagliptina<sup>32</sup>. Per la seva banda, vildagliptina no té actualment cap estudi CV en curs i dapagliflozina i albiglutida disposen de metanàlisis realitzats sobre els assaigs inclosos als seus desenvolupaments clínics.

## ALTRES NOVETATS EN SEGURETAT

La prudència a l'hora d'incorporar les novetats terapèutiques a la pràctica clínica habitual no és banal. Un bon exemple és el cas de les teràpies basades en el GLP-1 sobre les que, després de la seva comercialització, han sorgit diferents alertes.

El cas més conegut ha estat l'associació dels tractaments basats en el GLP-1 a un increment en el risc de pancreatitis, identificada a partir d'estudis observacionals i notificacions de casos. Tanmateix, l'EMA va concloure en la seva revisió que encara no es disposa de suficient evidència per recolzar de manera ferma aquesta associació<sup>33</sup>. Una metanàlisi d'assaigs clínics i estudis observacionals publicada per Li et al. suggereix, en la mateixa línia que l'EMA, que la incidència de

pancreatitis amb aquests fàrmacs és baixa i que no sembla existir un increment del risc. Tot i això, els autors insisteixen en que l'evidència al respecte encara es feble i caldria realitzar estudis específicament dissenyats amb aquesta finalitat<sup>34</sup>.

D'altra banda, a mitjans del 2014, el Comité de Farmacovigilància de l'EMA (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) va alertar de dues possibles noves reaccions adverses associades a l'ús de vildagliptina: malaltia pulmonar intersticial i rabdomiòlisi<sup>35</sup>.

En el primer cas, la sospita venia donada per alguns casos detectats durant el període de comercialització, i la possible associació amb el fàrmac es va considerar, al menys, plausible. En conseqüència es va recomanar modificar la fitxa tècnica de les especialitats que contenen vildagliptina per tal de recollir aquesta nova informació.

Quant a l'afectació a nivell muscular, s'havien detectat 8 casos de rabdomiòlisi i 12 casos de miàlgia notificats a través de la xarxa d'EudraVigilance, que s'afegien a algunes evidències ja disponibles procedents dels estudis fase I i d'alguns assaigs pre-clínic amb animals. El PRAC finalment va concloure que no es disposa de moment de suficient informació respecte a un increment del risc de rabdomiòlisi associat a l'ús de vildagliptina<sup>36</sup>. No obstant això, es modificarà la fitxa tècnica per a incloure la miàlgia com a esdeveniment advers i ambdues condicions (miàlgia i rabdomiòlisi) hauran de ser acuradament analitzades en el proper informe de seguretat i també s'inclouran al pla de riscos com a risc potencial important.

## **PROPERES ACTUALITZACIONS DE GUIES DE REFERÈNCIA EN EL MANEIG DE LA DIABETIS MELLITUS**

L'inici de 2015 porta com a novetat la publicació de les darreres actualitzacions de dues de les guies de referència a nivell internacional en el maneig de la DM2: el

posicionament conjunt de l'*American Diabetes Association* i l'*European Association Study Diabetes* (ADA/EASD) sobre el maneig de la hiperglucèmia en la DM2<sup>37</sup> i l'esborrany de la nova guia del NICE que veurà la llum en versió definitiva cap al darrer quadrimestre de 2015<sup>38</sup>. Ambdues guies tornen a remarcar la importància de la individualització dels objectius terapèutics a les característiques de cada pacient, essent conservadors en el nivell d'HbA1c a assolir en aquells pacients més fràgils. Tot i això, presenten marcades diferències quan a l'aproximació farmacològica, especialment en referència al segon esglauó o "intensificació" del tractament hipoglucemiant. De nou, el consens ADA/EASD proposa una elecció oberta entre tots els grups farmacològics disponibles i l'única modificació és la inclusió del nou grup d'inhibidors de l'SGLT-2. En canvi, l'esborrany de la guia NICE proposa un esquema de canvi de tractament molt estructurat on repaglinida seria l'alternativa a metformina en cas de contraindicació (seguida de pioglitazona com a segona opció) i pioglitazona apareix com a principi actiu d'elecció per tal d'iniciar la doble teràpia juntament amb metformina i desplaçant a les sulfonilurees. Caldrà seguir de prop quines són finalment les recomanacions al respecte quan es publiqui la versió definitiva.

## DIABÈTICS D'EDAT AVANÇADA: QUAN L'OBJECTIU DEL TRACTAMENT VA MASSA LLUNY

Al gener de 2015 s'ha publicat al JAMA un estudi dins de la sèrie "*Less is more*" que fa referència al sobretractament de la diabetis en els ancians motivat per la cerca d'un control estricte de la glicèmia (HbA1c<7%).<sup>39</sup> Es tracta d'un estudi transversal de les dades de 1288 pacients diabètics majors de 65 anys, realitzat del 2001 al 2010 pel *National Health and Nutrition Examination Survey*. En ell es conclou que, la majoria dels pacients de moderada a alta complexitat tenien un control estricte de la glicèmia i estaven tractats amb insulina o sulfonilurees, fet que podria comportar hipoglucèmies severes.

Tal com apuntava un document de consens americà, l'objectiu d'HbA1c en diabètics amb més de 10 anys d'evolució així com en els que requereixen insulina, hauria de ser inferior al 8%, independentment de l'edat. En canvi recomana un objectiu entre 8% i 9% pels pacients diabètics amb complicacions microvasculars greus, important comorbiditat, o amb expectativa de vida inferior als 5 anys<sup>40</sup>.



---

## NOVETATS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

### ANTICOAGULANTS

No hi han grans novetats en aquest grup farmacològic i encara està pendent la comercialització de l'edoxaban. Com que encara no es disposa d'estudis comparatius entre els nous anticoagulants orals, no es pot seleccionar quin es considera el tractament d'elecció atenent a criteris d'eficàcia i seguretat.

Recentment s'ha publicat un estudi de cohorts retrospectives en pacients amb fibril·lació auricular tractats amb dabigatran que va mostrar resultats similars als prèviament observats a l'assaig clínic pivot quant a la incidència de sagnats. Així, dabigatran va presentar una major incidència de sagnats gastrointestinals que warfarina i menys hemorràgies intracranials.<sup>41</sup>

### ANTIAGREGANTS PLAQUETARIS

Les principals novetats en aquest apartat es centren en dos assaigs clínics que analitzen l'efecte de la doble antiagregació mes enllà de l'any de tractament.

En l'assaig clínic ARCTIC-Interruption els malalts tractats amb doble antiagregació a l'any de la implantació d'un *stent*, s'aleatoritzen a continuar només amb AAS en monoteràpia o a continuar amb la doble antiagregació fins a 6-18 mesos més. Els resultats mostren que la continuació de la doble teràpia no va aportar cap benefici clínic en termes d'eficàcia i per contra es van registrar més hemorràgies greus en els pacients que van continuar la doble teràpia.<sup>39</sup>

Un segon estudi (DAPT study) aleatoritza els pacients amb un *stent* farmacològic que ja havien rebut 12 mesos de doble antiagregació a continuar el tractament doble durant 18 mesos més, o bé continuar només amb AAS. Es van registrar esdeveniments cardiovasculars fins als 30 mesos de tractament i es van trobar lleugeres reduccions en la incidència de trombosis de l'*stent* i en la incidència d'infarts a expenses d'una major taxa de sagnats rellevants.<sup>42,43</sup>

També s'ha publicat un nou assaig clínic amb AAS a dosi de 100 mg en prevenció primària que s'ha dut a terme en població japonesa de 60 a 85 anys i altres factors de risc aterotrombòtic com hipertensió arterial, diabetis *mellitus* o dislipèmia, sense que es trobés cap diferència en la taxa d'esdeveniments cardiovasculars respecte al grup no tractat. Tampoc no va permetre identificar cap subgrup de major risc.<sup>44</sup>

Durant aquest any s'ha autoritzat vorapaxar, el primer representant d'una nova família farmacològica d'antiagregants, els antagonistes dels receptors PAR-1, receptor activat per proteasa tipus 1. Vorapaxar s'ha estudiat en combinació amb AAS i/o clopidogrel en dos indicacions diferents.<sup>45,46</sup>

L'assaig clínic en la síndrome coronària aguda es va aturar prematurament pel comitè de seguretat pel major risc de sagnats, incloent la hemorràgia intracranial. Per tant el seu ús en aquest context no està autoritzat.<sup>42</sup>

L'altre assaig va estudiar la prevenció secundària d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients amb antecedents no aguts d'infart de miocardi (IM), d'accident cerebrovascular o d'arteriopatia perifèrica. Es va detectar el mateix problema d'increment d'hemorràgies intracranials que en l'estudi anterior; com a conseqüència aquest fet va ocasionar la retirada de l'estudi dels pacients amb antecedent d'accident cerebrovascular. Es va observar un benefici en la variable combinada mort CV+ictus+IM, benefici arrossegat principalment per la reducció dels IM sense observar repercussió en la mortalitat. Si s'afegeix el número de

sagnats rellevants que presenten els malalts tractats amb vorapaxar, es fa qüestionable la relació benefici /risc d'aquest fàrmac.

Finalment, vorapaxar només s'ha autoritzat en els pacients amb antecedent de IM sense antecedents d'ictus i accident isquèmic transitori.<sup>43</sup>

## HIPERTENSIÓ ARTERIAL

Tot i que la hipertensió arterial (HTA) és una condició altament prevalent i amb un llarg recorregut d'investigació, encara existeix gran controvèrsia al seu voltant, especialment quant al llindar a partir del que es pot determinar el seu diagnòstic. El *Joint National Committee* (JNC) americà a les seves darreres recomanacions va instaurar el terme "hipertensió lleu" per a aquells pacients amb xifres de tensió arterial (TA) entre 140-159/90-99mmHg, a la vegada que introduïa la nova categoria de "pre-hipertensió" per a TA 120/80-138/89mmHg. Aquest canvi es volia justificar sota l'argument que fins i tot els pacients amb HTA lleu poden presentar un increment del risc CV.

Atès que s'estima que al voltant del 22% de la població podria ajustar-se al criteri de HTA lleu, es preveu un increment de diagnòstics i, conseqüentment, de tractaments. Molts d'aquests fàrmacs seran innecessaris degut a que el risc CV no ha de venir determinat únicament per uns valors de TA sinó que cal tenir en compte altres característiques individuals de cada pacient. Així mateix, cal recordar que aquesta aproximació no ha demostrat reduir el risc de mortalitat o morbiditat. En canvi, avançar l'inici de tractament exposa als pacients a un major risc de patir un efecte advers a l'hora que els hi treu l'oportunitat d'aconseguir un millor control de la seva TA mitjançant estratègies basades en canvis a l'estil de vida.<sup>47</sup>

## DISLIPÈMIES

Durant 2014 no hi ha hagut noves evidències ni noves recomanacions destacables; continua la polèmica sobre les diferents guies i recomanacions tant en prevenció primària com en prevenció secundària.

Les guies americanes recomanen abandonar les xifres objectiu d'LDL, classifiquen les estatines segons potència (atorvastatina 80mg i rosuvastatina 20mg com tractaments d'alta intensitat) i amplien els pacients candidats a tractament en prevenció primària ( LDL<190 i RCV>7,5% a 10 anys, calculat amb taula pròpia).

La guia NICE ha estat polèmica per afavorir atorvastatina per davant de la resta d'estatines i augmentar també els pacients candidats de tractament (a partir del 10% de RCV calculat per QRISK2).

Les guies europees no s'han actualitzat i continuen recomanant els objectius terapèutics d'LDL i les recomanacions de tractament en prevenció primària segon les taules SCORE.

Relacionat amb aquest tema, cal destacar un nou estudi publicat a principis de 2015 on es demostra que la majoria de taules de risc utilitzades per calcular el RCV sobreestimen el risc d'events.<sup>48,49</sup>

Tanmateix, en el camp del tractament hipolipemiant les línies de futur es situen actualment en els nous tractaments que arribaran en breu: lomitapida, anticossos monoclonals i mipomerse.

### Lomitapida

És un inhibidor de la "proteïna microsomal de transferència de triglicèrids". La inhibició d'aquesta proteïna disminueix la producció d'VLDLc que és la precursora de l'LDLc. S'ha aprovat per l'EMA per al tractament de la hipercolesterolèmia familiar homocigòtica malgrat que encara no està comercialitzat. S'administra via oral un cop al dia.

En els estudis en fase III, lomitapida associada a estatines ha reduït l'LDLc en un 40-50%. Els efectes adversos reportats han estat diarrea, nàusees i dolor abdominal. S'han descrit també efectes adversos hepatotòxics.

### Anticossos inhibidors de la PCSK9

Els nous anticossos monoclonals humans inhibeixen la proproteïna convertasa subtilisina/kexin tipus 9 (PCSK9), una proteïna que redueix la capacitat hepàtica per eliminar l'LDL de la sang.

Aquesta nova via d'abordatge de la hiperlipidèmia es basa en què la presència d'una mutació genètica que inhabilita aquesta proteïna redueix l'LDL d'aquests individus i el seu risc cardiovascular.

Els estudis en fase II i fase III han demostrat grans reduccions de LDL plasmàtic tant en monoteràpia com associat a estatines (que indirectament augmenten les concentracions de PCSK9). S'ha mostrat efectiu en pacients que no toleren estatines.

S'estan fent estudis amb tres anticossos: alirocumab (Sanofi /Regeneron Paris, France, and Tarrytown, NY, USA; NCT01663402), bococizumab (Pfizer New York, NY, USA; NCT01975376), i evolocumab (Amgen Thousand Oaks, CA, USA; NCT01764633).

Els efectes adversos semblen lleus. Malgrat tot, hi ha preocupació sobre l'efecte que pot tenir una concentració tant baixa de LDL colesterol (per exemple, en la funció cognitiva).

### Mipomersen

És el primer representant de l'anomenada tecnologia de l'ARN-anti-sentit (antisense) que actuen destruint l'ARN missatger que porta la codificació als gens. Mipomersen és un oligonucleòtid que s'uneix a l'ARN missatger i inhibeix l'acció del gen que codifica la síntesi de l'apolipoproteïna-B

Mipomersen ha estat aprovat per la FDA per al tractament de la hipercolesterolèmia homocigòtica. S'administra via subcutània un cop a la setmana. Als estudis en fase III ha mostrat unes reduccions del 25-35% de l'LDLc, així com de triglicèrids i de l'apolipoproteïna B. Els efectes adversos més freqüents han estat els símptomes gripals i les reaccions al lloc de la injecció. S'han descrit casos d'efectes adversos hepàtics que cal acabar d'avaluar.

---

## NOVETATS EN SALUT MENTAL

### TRASTORN PER DÈFICIT D'ATENCIÓ AMB HIPERACTIVITAT

Al 2014 s'ha comercialitzat un nou medicament per al tractament del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH), la lisdexamfetamina. Es tracta d'un profàrmac inactiu de la dexamfetamina (amfetamina comercialitzada en altres països com el Regne Unit) que s'administra en una única dosi diària. El seu ús està indicat com a part d'un programa de tractament integral del TDAH en nens majors de 6 anys, quan la resposta a metilfenidat clínicament no és adequada.

Lisdexamfetamina ha mostrat millores clíniques significatives quan s'ha comparat amb placebo<sup>50</sup>. Només es disposa d'un únic estudi comparatiu, front a atomoxetina en nens i adolescents (n=267) amb resposta prèvia inadequada al metilfenidat. El temps mitjà fins a la primera resposta clínica va ser significativament més curt per lisdexamfetamina (12 dies IC95% 8-16) que en el grup atomoxetina (21 dies IC95%:15-23; p=0,001).<sup>51</sup>

El perfil de seguretat de lisdexamfetamina és similar al d'altres agents estimulants, com ara disminució de la gana, insomni o sequedat de boca, entre d'altres. De la mateixa manera que amb altres estimulants, és recomanable fer un control estricte del pes i l'alçada, mínimament cada 6 mesos. La lisdexamfetamina està contraindicada en hiperexcitabilitat o estats d'agitació, hipertiroïdisme, malalties cardiovasculars simptomàtiques i en casos d'anormalitats estructurals greus del cor.<sup>52</sup>

## DEPRESSIÓ I SEGURETAT DE L'AGOMELATINA

Durant el 2014, s'ha revisat la seguretat de l'agomelatina, antidepressiu comercialitzat l'any 2009. Si bé ja es coneixia que l'agomelatina provocava toxicitat hepàtica, i així està recollit a la fitxa tècnica. L'AEMPS ha emès una nota informativa aquest any on aconsella no iniciar tractaments amb agomelatina en pacients majors de 75 anys, atès que l'eficàcia en aquest grup d'edat no ha estat demostrada i les alteracions hepàtiques poden ser greus; també recomana fer un seguiment estricte de la funció hepàtica a l'iniciar qualsevol tractament amb agomelatina.<sup>53</sup>

## ALTRES NOVETATS RELLEVANTS

### NALMEFÈ

Dins de l'àmbit de la psiquiatria, l'alcoholisme és un dels temes que més novetats ha tingut durant 2014. Per una banda, la Organització Mundial de la Salut ha fet un informe sobre el consum d'alcohol en 194 països i les seves repercussions sobre la salut.<sup>54</sup> Per altra banda, s'ha comercialitzat un nou medicament (el nalmefè) pel tractament de la dependència alcohòlica.

Respecte a l'informe de l'OMS, destacar que el consum promig d'alcohol en majors de 15 anys a Espanya durant el període 2008-2010 va ser de 11,2 litres d'alcohol pur/any, sent superior en homes (15,9L) que en dones (6,7L). La mitjana europea és també alta, de 10,9L per càpita i a nivell mundial, el consum promig es més baix, de 6,2 litres. La prevalença de persones que tenen dependència o consum nociu a Espanya és un 1,3% inferior a la mitjana europea (7,5%). El percentatge de cirrosi atribuïda a l'alcohol a Espanya és del 65,9% en homes i el 63,9% en dones i els accidents de tràfic deguts a l'alcohol són del 17% en homes i el 6,7% en dones.

El nalmefè és un derivat opiàci relacionat estructuralment amb la naltrexona i la naloxona, que es comporta com un modulador dels receptors opiàcis, amb activitat antagonista de receptors mu i delta i agonista parcial de receptors kappa

Ha estat aprovat per a la indicació següent: reducció del consum d'alcohol en pacients adults amb dependència de l'alcohol que presenten un nivell de consum d'alcohol d'alt risc sense símptomes d'abstinència físics i que no requereixin una desintoxicació immediata. Només s'ha de prescriure conjuntament amb suport psicossocial mantingut dirigit a incrementar l'adherència al tractament i a reduir el consum d'alcohol.



Tot i que l'abstinència continua essent l'objectiu de la deshabituació alcohòlica, el nalmefè és el primer medicament indicat en la reducció del consum d'alcohol i es presenta com una nova estratègia per reduir el dany derivat d'un consum excessiu. Aquesta estratègia, però, no està exempta d'incerteses<sup>55</sup>. Els estudis, amb alguns problemes metodològics, van mostrar una eficàcia modesta de nalmefè respecte a placebo. Tenint en compte que entre 18-33% del pacients van reduir considerablement el consum d'alcohol durant les dos primeres setmanes (en teràpia psicosocial però sense haver iniciat el tractament) i l'elevada taxa d'abandonaments (50%-30%), de moment és difícil conèixer amb exactitud la magnitud del benefici d'aquest medicament i el seu paper en la terapèutica.

## MIRABEGRÓ

Mirabegró és el primer d'una nova classe de fàrmacs, agonista dels receptors beta 3 adrenèrgics, autoritzat per al tractament simptomàtic de la urgència, l'increment de la freqüència de micció i/o la incontinència d'urgència en pacients amb síndrome de bufeta hiperactiva.

No s'han realitzat comparacions directes de mirabegró davant la resta de tractaments farmacològics considerats de primera línia per al tractament de la síndrome de bufeta hiperactiva (fàrmacs anticolinèrgics). No es disposa de dades d'eficàcia de mirabegró a llarg termini, ja que els 3 estudis principals van tenir una durada de 12 setmanes.

La millora observada amb mirabegró respecte al placebo, mesurada com el nombre d'episodis d'incontinència al dia o en el nombre mig de miccions en 24 hores, és d'escassa rellevància clínica.

Mirabegró no ha estat estudiat en pacients amb hipertensió greu ni en pacients amb antecedents de prolongació de l'interval QT o en tractament amb fàrmacs que

puguin alterar el QT. No es coneix la seva seguretat a llarg termini i el pla de riscos de l'Agència Europea del Medicament assenyala com riscos importants identificats l'increment de la freqüència cardíaca i les reaccions d'hipersensibilitat.

En determinades situacions (pacients amb insuficiència renal o hepàtica greus i/o en tractament concomitant amb inhibidors del CYP3A) és necessari reduir la dosi habitual de mirabegró a 25 mg al dia, però els únics comprimits actualment disponibles són de 50 mg i no es poden partir de manera que no és possible realitzar l'ajust posològic necessari en aquests casos.

## LINACLOTIDA

Linaclotida ha estat el primer fàrmac autoritzat per al tractament simptomàtic de la síndrome de l'intestí irritable amb restrenyiment (SII-R) entre moderat i greu en adults. Actua a nivell de l'epiteli intestinal, activant la guanilat-ciclasa i reduint el dolor visceral i accelerant el trànsit gastrointestinal.

No s'ha comparat davant del tractament habitual del SII-R, que al nostre àmbit es realitza habitualment amb laxants i/o antiespasmòdics. Encara que ha demostrat certa eficàcia en el control del dolor i la simptomatologia associada a la SII-R (davant placebo) també s'ha trobat que en un elevat percentatge de pacients tractats amb linaclotida no es va observar cap resposta.

L'ús de linaclotida s'ha associat amb elevada freqüència a l'aparició de diarrea (gairebé en un 20% dels pacients), dolor abdominal i flatulència com a efectes adversos. En la meitat dels pacients, la diarrea es va prolongar durant més de 28 dies i el 5% van abandonar el tractament per aquest efecte advers.

A més, només s'ha estudiat en estudis de 26 setmanes de durada com a màxim pel que no es disposa encara de dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini i, tot i

que es suggereix que la seva administració es podria fer de manera intermitent en funció de la simptomatologia, el cert es que no es disposa d'evidència sobre aquesta estratègia d'administració.

## ASPECTES RELLEVANTS EN SEGURETAT

Com és conegut, els assaigs clínics tan sols són capaços de trobar les reaccions adverses més freqüents. Tanmateix, alguns efectes adversos només es mostren quan els medicaments es fan servir en un major nombre de persones (efectes adversos rars), durant períodes prolongats de temps (atès la instauració tardana d'alguns efectes), en persones amb comorbiditat, o quan el medicament es fa servir a dosis més altes de les que havien estat estudiades, el que anirà configurant el seu veritable perfil de seguretat.

Un estudi recent mostra que més d'un terç dels medicaments aprovats als Estats Units per la FDA (1996-2012) porten una *Black Box Warning*, l'alerta de seguretat més important ja que recull aquelles reaccions adverses potencialment greus o que amenacen la vida.<sup>56</sup>

A nivell europeu l'EMA realitza una avaluació contínua del balanç risc benefici de tots els medicaments comercialitzats. Així, el cas dels anticonceptius hormonals i la testosterona han estat algunes de les revisions de seguretat realitzades per l'EMA enguany, les quals no han portat canvis en les condicions d'ús.<sup>57</sup>

Pel que fa als anticonceptius, es confirma que el risc de tromboembolisme venós (TEV) amb dosis baixes d'etinilestradiol (<50mcg) continua essent baix i que el productes amb un menor risc de TEV són els que contenen levonorgestrel, noretisterona o norgestimat com progestragsens. Tot i això, avaluar el risc individual i continuar re-avaluant-los al llarg del temps i informar a les dones de quins són aquest risc així com els signes i símptomes de TEV.

En relació amb la testosterona la revisió conclou que no hi ha evidència consistent que la teràpia substitutiva amb testosterona per al tractament de l'hipogonadisme s'associï amb un increment de risc CV. No obstant això, van recomanar recordar a

la fitxa tècnica de medicaments que contenen testosterona el tipus de pacients en els que està incrementat el risc CV i deixar clar que, tot i que les concentracions de testosterona disminueixen amb l'edat, la teràpia substitutiva amb testosterona només s'hauria de prescriure en els pacients amb hipogonadisme clínic confirmat.<sup>58</sup>

No obstant això, altres revisions iniciades amb alguns altres medicaments han modificat les condicions d'autorització, han restringit les condicions d'utilització o inclouen noves recomanacions d'ús que són les que es presenten a la taula 1.

No hem d'oblidar que els problemes de seguretat de medicaments no només es deriven de reaccions adverses sinó que també poden ser causades per errors de medicació. En aquest sentit, una revisió sistemàtica ha identificat els medicaments que més freqüentment causen errors de medicació greus.<sup>59</sup> Els 73% dels errors de medicació identificats van ser causats per 10 medicaments. S'estima que concentrar l'atenció en les estratègies de reducció dels errors de medicació en un grup reduït de medicaments d'alt risc podria, potencialment, reduir en quasi un 50% les hospitalitzacions, la discapacitat i esdeveniments amb risc per a la vida. Aquests medicaments són: metotrexat, warfarina, digoxina, opiacis, AINE i AAS.

**Taula 1.** Notes de seguretat publicades per l'AEMPS durant l'any 2014-2015.

Medicament	Ús	Risc identificat	Situació	Recomanació
<b>Hidoxizina</b> (Atarax®)	Antihistamínic	Risc de prolongació de l'interval QT de l'ECG i de <i>torsade de pointes</i>	Noves restriccions d'ús	L'ús d'hidoxizina està contraindicat en pacients amb prolongació de l'interval QT congènit o adquirit o amb factors de risc predisposant. No es recomana el seu ús en gent gran. S'ha d'administrar la menor dosi eficaç d'hidoxizina i durant el menor temps possible. Les dosis màximes diàries no hauran de superar 100 mg/dia en adults i 2 mg/kg/dia en nens de fins a 40 kg de pes.
<b>Micofenolat mofetil i Micofenolat sòdic</b> (Cellcept®, Myfenax®)	Immunosupressor	hipogammaglobulinèmia i bronquièctasis quan s'administra amb altres immunosupressors	Noves recomanacions d'ús	Realitzar determinacions d'inmunoglobulines sèriques als pacients que desenvolupen infeccions recurrents.
<b>Leuprorelina</b> (Eligard®)	Supressor de l'esteroïdogènesis testicular i ovàrica. Es pot fer servir com antineoplàstic	Manca d'eficàcia clínica per errors de reconstitució i administració	Noves recomanacions d'administració	Només es pot garantir l'eficàcia clínica si s'assegura un procés adequat de reconstitució. Si no és possible, es recomana fer servir una alternativa terapèutica.
<b>Ivabradina</b> (Corlentor®, Procoralan®)	Insuficiència cardíaca	Risc cardiovascular i fibril·lació auricular	<b>NOVES RESTRICCIONS D'ÚS EN PACIENT AMB ANGINA DE PIT CRÒNICA ESTABLE</b>	Iniciar el tractament només si FC en repòs >70bpm. Respectar les dosis d'inici manteniment (no superior a 7,5mg/12h). Suspendre si els símptomes d'angina no milloren als 3 mesos i si es presenta FA. Monitoritzar la FC abans de l'inici i després d'un canvi de dosi. Mai administrar ivabradina en combinació amb diltiazem o verapamil.
<b>Àcid valproic</b> (Depakine / àcid valproic G.E.S., Depamide®)	Anticonvulsivament	Risc d'alteracions desenvolupament físic o en el neurodesenvolupament dels nens amb exposició intrauterina	Noves recomanacions d'ús en nenes i dones en edat fèrtil	No administrar àcid valproic a nenes, dones en edat fèrtil o embarassades. Només en cas d'intolerància o manca d'eficàcia amb altres tractaments per l'epilèpsia o els episodis maníacs del trastorn bipolar. Les dones amb capacitat de gestació i tractament amb àcid valproic han de fer servir un mètode anticonceptiu eficaç. Si una dona es queda embarassada, s'ha de realitzar una valoració minuciosa del benefici risc i valorar altres tractaments. S'ha d'informar al pediatra de l'exposició prenatal per establir les mesures necessàries.

Medicament	Ús	Risc identificat	Situació	Recomanació
<b>Aceclofenac</b> (Airtal®, Aclocen®, Aracena®, Falcol®, Gerbin®, Aceclofenaco EFG)	Processos inflamatoris, dolorosos i patologia reumàtica	Risc cardiovascular	Noves restriccions d'ús	Es contraindica en pacients amb: cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca congestiva (classificació II-IV NYHA), malaltia arterial perifèrica i malaltia cerebrovascular. Avaluar el risc CV abans d'administrar en pacients amb factors de risc CV, antecedent de sagnat cerebrovascular i insuficiència cardíaca congestiva (classificació I NYHA). S'ha de fer servir la menor dosi eficaç i durant el menor temps possible, revisant periòdicament la necessitat del medicament i els beneficis d'aquest.
<b>Denosumab</b> (Prolia®, Xgeva®)	Osteoporosi Metàstasi òssies	Osteonecrosi mandibular i hipocalcèmia	Noves recomanacions d'ús	Osteonecrosi mandibular: revisió i manteniment de l'higiène bucal a l'inici i durant el tractament, evitar procediments dentals invasius en pacients amb factors de risc. No iniciar el tractament en pacients amb patologies odontològiques que requereixen cirurgia o que no s'hagin recuperat d'una cirurgia maxil·lofacial prèvia. Hipocalcèmia: corregir l'hipocalcèmia preexistent, utilitzar suplementes de calci i vitamina D necessaris i seguir les recomanacions sobre monitorització de la calcèmia.
<b>Agomelatina</b> (Thymanax®, Valdoxan®)	Antidepressiu	Toxicitat hepàtica	Noves recomanacions d'ús	Pacients >75 anys d'edat: No iniciar tractament amb agomelatina. Avaluar la necessitat en els pacients en tractament. Monitoritzar la funció hepàtica. No iniciar el tractament o suspendre si enzims hepàtics són 3 vegades superiors al límit superior de la normalitat. Informar als pacients en tractament dels signes i símptomes de dany hepàtic.
<b>Interferons beta</b> (Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif®)	Immunomodulador	Risc de microangiopatia trombòtica i síndrome nefròtic	Noves recomanacions d'ús	S'ha de vigilar l'aparició de signes i símptomes de microangiopatia trombòtica i de síndrome nefròtica. En cas de presentar-se, es recomana suspendre l'administració.
<b>Tractament immunosupressor</b>	Immunosupressor	Reactivació de l'Hepatitis B secundària al tractament immunosupressor	Noves recomanacions d'ús	Realitzar el cribratge de VHB abans d'iniciar la teràpia antineoplàstica o immunosupressora. Tenir en compte les consideracions de la prevenció de VHB en aquest tipus de pacients establertes per l'EASL i l'AEEH, en la guia de pràctica clínica sobre el maneig de la infecció crònica pel VHB.

Medicament	Ús	Risc identificat	Situació	Recomanació
<b>Bromocriptina</b> ( <i>Parlodel®</i> )	Supressió de la lactància	Reaccions adverses cardiovasculars, neurològiques i psiquiàtriques	Balanç benefici/risc favorable tenint en compte revisió de les condicions d'ús	Utilitzar únicament quan el medicament estigui indicat i no de forma rutinària. No s'ha de fer servir en: dones amb HTA no controlada, trastorn hipertensius de l'embaràs, patologies CV greus o símptomes/antecedents de patologia psiquiàtrica greu. S'ha de controlar la TA durant el tractament, en particular durant els primers dies.
<b>Zolpidem</b> ( <i>Dalparan®, Stilnox®, Zolpidem EFG®</i> )	Hipnòtic	Risc de somnolència al dia següent	Noves recomanacions d'ús	La dosi recomanada és de 10 mg/dia i en pacients d'edat avançada o amb insuficiència hepàtica és de 5 mg/dia. S'ha d'administrar una única dosi quan el pacient vagi a dormir sense cap dosi addicional durant la nit. Es recomana no conduir o realitzar activitats que requereixen atenció i puguin ser perilloses durant les següents 8 hores després de prendre el medicament.
<b>Domperidona</b> ( <i>Motilium®, Domperidona Gamir®, Domperidona Pensa®</i> )	Procinètic	Risc cardíac	Noves restriccions de les condicions d'autorització ja que el balanç benefici risc només és favorable per a l'alleugeriment dels símptomes de nàusees i vòmits	Restringir les indicacions autoritzades. Reduir la dosi i duració del tractament recomanats. Establir noves contraindicacions d'ús. Suspendre l'autorització de comercialització de les presentacions rectals per administració pediàtrica i les d'administració oral superiors a 10 mg/dosi.
<b>Diacereïna</b> ( <i>Artrizan®, Galaxdar®, Glizolan®, Diacereïna Normon®</i> )	Tractament simptomàtic de l'artrosi	Risc de diarrea i alteracions hepàtiques	Noves restriccions en les condicions d'ús	No es recomana el seu ús: < 65 anys o malaltia hepàtica. S'ha d'iniciar amb 50 mg/dia durant les primeres 2-4 setmanes i després incrementar a 100 mg/dia. S'ha de suspendre en el moment en què el pacient presenta diarrea. S'ha de vigilar l'aparició de signes i símptomes d'alteració hepàtica. Només s'ha de fer servir en el tractament simptomàtic de l'artrosi de genoll



Medicament	Ús	Risc identificat	Situació	Recomanació
				i de maluc.
<b>Ranelat d'estronci</b> ( <i>Osseor®, Protelos®</i> )	Prevenió de fractures en dones postmenopàusiques i en homes amb osteoporosis	Risc d'infart agut de miocardi en context de la limitada eficàcia en la prevenció de fractures greus	Qualificat com a medicament de diagnòstic hospitalari	Es recorda la importància de llegir atentament la fitxa tècnica del medicament.

## REFERÈNCIES

1. Hoffman JR, Kanzaria HK. Intolerance of error and culture of blame drive medical excess. *BMJ*. 2014;349:g5702.
2. Venero S, Domenighetti G, Bonaldi A. Italy's "Doing more does not mean doing better" campaign. *BMJ*. 2014;349:g4703.
3. Amado E. Revisió de la medicació en pacients crònics complexos. *Butlletí d'Informació Terapèutica (BIT)*. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. 2013;24(9).
4. Reeve E, Shakib S, Hendrix I, Roberts MS, Wiese MD. The benefits and harms of deprescribing. *Med J Aust*. 2014;201(7):386-9.
5. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*; 2014.
6. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004720.
7. Bell N, Connor GS, Shane A, Joffres M, Singh H, Dickinson J, et al. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. *CMAJ*. 2014;186(16):1225-34.
8. Final Recommendation Statement: Prostate Cancer: Screening. U.S. Preventive Services Task Force; October 2014. Disponible a: [www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/prostate-cancer-screening](http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/prostate-cancer-screening)
9. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;371(2):187-8.
10. Jewett A, Garg A, Meyer K, Wagner LD, Krauskopf K, Brown KA, et al. Hepatitis C virus testing perspectives among primary care physicians in four large primary care settings. *Health Promot Pract*. 2015;16(2):256-63.
11. Koretz RL, Lin KW, Ioannidis JP, Lenzer J. Is widespread screening for hepatitis C justified? *BMJ*. 2015;350:g7809.
12. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013. Disponible a: [www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf)
13. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(6):229-41.
14. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2014.
15. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014.

16. Programa de Vigilància de les Infeccions Nosocomials als Hospitals de Catalunya (Programa VINCat). Informe 2013. Disponible a: <http://vincat.gencat.cat/es>
17. Faecal microbiota transplantation. *Drug Ther Bull.* 2014;52(12):141-4.
18. van NE, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368(5):407-15.
19. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA.* 2014;312(17):1772-8.
20. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):500-8.
21. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(8):693-702.
22. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):478-98.
23. Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection (IPG485). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. Disponible a: [www.nice.org.uk/guidance/ipg485](http://www.nice.org.uk/guidance/ipg485)
24. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 2:1-26.
25. Do electronic cigarettes help with smoking cessation? *Drug Ther Bull.* 2014;52(11):126-9.
26. Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med.* 2015;372(4):392-4.
27. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfutzner A, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10(4):302-14.
28. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(10):938-53.
29. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(1):43-51.
30. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetes mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut; 2013. Disponible a: [www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/PHF\\_APC/protocols/diabetis\\_mellitus\\_tipus2/PAUTA\\_DIABETIS\\_01.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/PHF_APC/protocols/diabetis_mellitus_tipus2/PAUTA_DIABETIS_01.pdf)
31. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. Clinical guideline 87. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); May 2009. Disponible a: <http://guidance.nice.org.uk/CG87/Guidance/pdf/English>.

32. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
33. Investigation into GLP-1-based diabetes therapies concluded. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2013. Disponible a: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/07/news\\_detail\\_01856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_01856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
34. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ*. 2014;348:g2366.
35. PRAC Recommendations on signals. Adopted at the PRAC meeting of 10-13 June 2014. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2014.
36. PRAC Recommendations on signals. Adopted at the PRAC meeting of 1-4 December 2014. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2014.
37. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl:S4.
38. Type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); January 2015 [NICE guideline. Draft for Consultation].
39. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential Overtreatment of Diabetes Mellitus in Older Adults With Tight Glycemic Control. *JAMA Intern Med*. 2015.
40. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2650-64.
41. Hernandez I, Baik SH, Pinera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015;175(1):18-24.
42. Collet JP, Silvain J, Barthelemy O, Range G, Cayla G, Van BE, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet*. 2014;384(9954):1577-85.
43. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155-66.
44. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(23):2510-20.
45. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de WF, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366(1):20-33.
46. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404-13.
47. Martin SA, Boucher M, Wright JM, Saini V. Mild hypertension in people at low risk. *BMJ*. 2014;349:g5432.

48. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, McEvoy JW, Budoff MJ, Blumenthal RS, et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Ann Intern Med.* 2015;162(4):266-75.
49. Ridker PM, Cook NR. Comparing cardiovascular risk prediction scores. *Ann Intern Med.* 2015;162(4):313-4.
50. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(10):1208-18.
51. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs.* 2013;27(12):1081-92.
52. Coghill DR, Caballero B, Sorooshian S, Civil R. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. *CNS Drugs.* 2014;28(6):497-511.
53. Agomelatina. Nota informativa para profesionales sanitarios. MUH FV 14/2014. Madrid: AEMPS; 2014. Disponible a: [www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_14-2014-agomelatina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_14-2014-agomelatina.htm)
54. Global status report on alcohol and Health (online). World Health Organization; 2014. Disponible a: [www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/msb\\_gsr\\_2014\\_2.pdf?ua=1](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_2.pdf?ua=1)
55. Day E, Copello A, Hull M. Assessment and management of alcohol use disorders. *BMJ.* 2015;350:h715.
56. Cheng CM, Shin J, Guglielmo BJ. Trends in boxed warnings and withdrawals for novel therapeutic drugs, 1996 through 2012. *JAMA Intern Med.* 2014;174(10):1704-5.
57. DTB Select: 5 May 2014. *Drug Ther Bull.* 2014;52:50-53.
58. DTB Select: 2 February 2015. *Drug Ther Bull.* 2015;53:14-7.
59. Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(6):637-45.

Membre fundador



Membre corporatiu

*ciberesp*

Membre corporatiu



Membre corporatiu