



INFLUÈNCIA DE LES ALERTES DE SEGURETAT DE MEDICAMENTS SOBRE LA PRESCRIPCIÓ EN L'ÀMBIT DE L'ATENCIÓ PRIMÀRIA DE SALUT

Isabel Rosich Martí

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

INFLUÈNCIA DE LES ALERTES DE SEGURETAT DE MEDICAMENTS SOBRE LA PRESCRIPCIÓ EN L'ÀMBIT DE L'ATENCIÓ PRIMÀRIA DE SALUT



ISABEL ROSICH MARTÍ

Tesi Doctoral, 2020



**UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI**



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI

ISABEL ROSICH MARTÍ

**INFLUÈNCIA DE LES ALERTES DE SEGURETAT
DE MEDICAMENTS SOBRE LA PRESCRIPCIÓ EN
L'ÀMBIT DE L'ATENCIÓ PRIMÀRIA DE SALUT**

Tesi Doctoral, 2020

Dirigida per la Dra. Maria Rosa Nogués Llorc

Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

FAIG CONSTAR que aquest treball, titulat **“Influència de les alertes de seguretat de medicaments sobre la prescripció en l'àmbit de l'atenció primària de salut”**, que presenta Isabel Rosich Martí per a l'obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la meva direcció al Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques d'aquesta universitat.

Reus, 11 de novembre de 2020

La directora de la tesi doctoral

Maria Rosa Nogués Llord - DNI 39847286Q (AUT)
Firmado digitalmente por Maria Rosa Nogués Llord - DNI 39847286Q (AUT)
Fecha: 2020.11.24 12:57:21 +01'00'

M. Rosa Nogués Llord

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

INFLUÈNCIA DE LES ALERTES DE SEGURETAT DE MEDICAMENTS SOBRE LA PRESCRIPCIÓ EN L'ÀMBIT DE L'ATENCIÓ PRIMÀRIA DE SALUT

Isabel Rosich Martí

Índex

Agraïments.....	11
Índex de Taules	13
Índex de Figures	15
Abreviatures	19
RESUM	23
1. INTRODUCCIÓ	25
1.1. Farmacoepidemiologia	27
1.2. Estudis d'utilització de medicaments (EUM) i avaluació de la prescripció de medicaments	33
1.2.1. Classificació dels medicaments	33
1.2.2. Unitat de mesura. Dosi diària definida	33
1.3. Farmacovigilància	39
1.3.1. Reacció adversa o efecte advers a un medicament.....	44
1.3.2. Evolució de la farmacovigilància	50
1.3.3. Rellevància dels efectes adversos als medicaments i el seu impacte en salut pública.	57
1.3.4. Errors de medicació.....	58
1.3.5. Paper dels professionals sanitaris.....	60
1.4. Pla de Gestió de Riscos en Farmacovigilància	65
1.4.1. Procés d'anàlisi i gestió de riscos	66
1.4.2. Mesures administratives de reducció de riscos dels medicaments	67
1.4.3. Mesures de reducció del risc en la pràctica clínica.....	68
1.4.4. Estratègies d'intervenció en farmacoteràpia i seguretat.	69
1.4.5. Pla de Gestió de Riscos, com passar a l'acció, abordatge clínic.....	75
1.4.6. Pla de Gestió de Riscos al SAP.....	80

1.5. Experiències prèvies al SAP Alt Penedès-Garraf en relació amb les alertes de seguretat.....	85
1.5.1. Experiència d'intervenció sobre l'ús dels antiinflamatoris no esteroidals inhibidors de la ciclooxigenasa 2 (coxibs)	85
1.5.2. Eines de prescripció electrònica assistida en relació amb la notificació d'alertes de seguretat	87
2. JUSTIFICACIÓ.....	89
Selecció de les alertes de seguretat.....	92
2.1. Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva	97
2.2. Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat	99
2.1. Estudi 3. Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals (AINE): avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient.....	101
3. HIPÒTESI	103
4. OBJECTIUS.....	104
4.1. Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva	105
4.2. Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat	106
4.3. Estudi 3. Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals (AINE): avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient.....	107
5. METODOLOGIA.....	109
5.1. Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva	114
5.2. Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat	121
5.3. Estudi 3. prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals (AINE): avaluació d'un programa/estratègia de millora contínua centrada en la seguretat del pacient.....	133
6. RESULTATS	141
6.1. Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva	141

6.2. Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat.....	145
6.3. Estudi 3. Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals (AINE): avaluació d'un programa/estratègia de millora contínua centrada en la seguretat del pacient.....	154
7. DISCUSSIÓ.....	163
7.1. Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva.....	163
7.2. Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat.....	171
7.3. Estudi 3. Prescripció d' antiinflamatoris no esteroïdals (AINE): avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient.....	177
8. DISCUSSIÓ GLOBAL.....	185
9. CONCLUSIONS.....	205
10. REFERÈNCIES.....	207
11. ANNEXES.....	231
Annex 1. Certificat projecte Tesi doctoral: codi IDIAP 7Z05/004.....	232
Annex 2. Informe del Comitè Ètic d'Investigació Clínica: codi P16/152.....	233
Annex 3. Informe Aliskirèn 1.....	234
Annex 4. Informe Aliskirèn 2.....	236
Annex 5. Carta genèrica d'informació al pacient sobre alertes de seguretat.....	238
Annex 6. Carta d'informació al pacient sobre riscos dels AINES.....	239
Annex 7. Informe de riscos AINE 2013.....	240
Annex 8. Informe de riscos AINE 2014.....	243
Annex 9. Informe de riscos AINE març 2015.....	247
12. Publicacions relacionades amb la Tesi.....	251
12.1. Publicació THS.....	252
12.2. Publicació aliskirèn.....	259
12.3. Publicació AINE (Publicació intervenció educativa coxibs).....	265
13. Aportacions a Jornades i Congressos.....	271
13.1. Comunicacions orals.....	271
13.2. Comunicacions pòster.....	273

13.3.	Altres reconeixements	279
-------	-----------------------------	-----

Als que m'estimeu,
als que jo estimo,
a tots els amics.

Gràcies per tota la força, el suport, la paciència i el
temps que no us he dedicat.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

INFLUÈNCIA DE LES ALERTES DE SEURETAT DE MEDICAMENTS SOBRE LA PRESCRIPCIÓ EN L'ÀMBIT DE L'ATENCIÓ PRIMÀRIA DE SALUT

Isabel Rosich Martí

Agraïments

Voldria agrair el suport i la col·laboració a totes aquelles persones que, d'alguna manera, m'han fet costat en les diverses etapes de realització d'aquesta tesi, ja que sense cap d'elles aquest treball no hauria estat possible.

També vull donar les gràcies a tots els que han contribuït de manera directa o indirecta en l'elaboració d'aquesta investigació.

Índex de Taules

Taula 1. Dades poblacionals del SAP Alt Penedès-Garraf. Estudi 1-THS.

Taula 2. Dades poblacionals del SAP Alt Penedès-Garraf. Estudi 2 -Aliskirèn.

Taula 3. Dades poblacionals del SAP Alt Penedès-Garraf. Estudi 3 -AINE.

Taula 4. Variació en la prescripció de THS per principi actiu en dosi diària definida cada mil dones i dia, per al global del SAP segons períodes predefinitos.

Taula 5. Evolució mensual del nombre de pacients diabètics amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA al SAP intervenció i el SAP control segons casos prevalents, noves prescripcions i prescripcions finalitzades (període: des de la publicació de la nota informativa 2011 fins a desembre 2012).

Taula 6. Evolució del nombre de pacients no diabètics amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA al SAP intervenció i el SAP control segons casos prevalents, noves prescripcions i prescripcions finalitzades (període: des de la publicació de la nota informativa 2011 fins a desembre 2012).

Taula 7. Tendències de prescripció observades en pacients DM i no DM. Període prealerta: entre l'1 de maig de 2010 i el 22 de desembre de 2011; període postalerta: entre el 23 de desembre de 2011 i el 30 d'abril de 2012. (Per a cada paràmetre del model es presenta el seu valor i interval de confiança 95%).

Taula 8. Freqüència del nombre de pacients exposats segons període, grups de risc i percentatge de variació global.

Taula 9. Evolució dels tractaments aguts i crònics d'AINE, segons períodes d'intervenció definits.

Taula 10. Evolució i variació global del % d'exposició poblacional per EAP i pel SAP Alt Penedès-Garraf segons període basal i períodes post-Intervenció anuals i global (post-2015). S'expressa segons variació en el nombre de pacients i del % exposició a AINE.

Taula 11. Evolució del nombre de pacients amb la prescripció d'AINE per principi actiu segons períodes d'estudi i variació global.

Índex de Figures

- Figura 1.** Cicle de millora contínua en la racionalització de la teràpia farmacològica.
- Figura 2.** Esquema general de seguiment de les alertes de seguretat segons base de dades de facturació de receptes en DHD.
- Figura 3.** Esquema general de seguiment de les alertes de seguretat segons dades de prescripció activa, identificant pacients en risc.
- Figura 4.** Evolució temporal de la farmacovigilància.
- Figura 5.** Relació entre esdeveniments adversos per medicaments (EAM), reaccions adverses a medicaments (RAM) i errors de medicació (EM) (adaptada de referència Otero, 2000).
- Figura 6.** Passos del procés d'anàlisi del risc i la gestió del risc. Adaptat de (de Abajo i col·l., 2001).
- Figura 7.** Acceptabilitat del risc i mesures reguladores.
- Figura 8.** Passos de la gestió del risc incorporant estratègies de gestió de riscos en l'atenció primària.
- Figura 9.** Aproximació conceptual sobre una revisió sistemàtica dels efectes adversos comunicats per FDA (adaptada de Dusetzina i col·l., 2012).
- Figura 10.** Fluxgrama del procés de gestió de l'ús segur dels medicaments al SAP Alt Penedès-Garraf.
- Figura 11.** Fluxgrama del procés de minimització de riscos (PMR) en l'ús de medicaments al SAP Alt Penedès-Garraf.
- Figura 12.** Àmbit d'estudi: SAP Alt Penedès-Garraf, mapa geogràfic.
- Figura 13.** Distribució de la població per edats any 2013. SAP Alt Penedès-Garraf.
- Figura 14.** Esquema cronològic de les notes informatives emeses per l'AEM, així com dels estudis publicats i alguns aspectes que podien contribuir als patrons/perfil d'ús de la THS.

Figura 15. Esquema temporal del seguiment de la prescripció de THS, segons períodes pre i post alertes. Anàlisi per principi actiu en dosi diària definida cada mil dones i dia segons períodes trimestrals predefinits.

Figura 16. Esquema temporal segons anàlisi de sèries temporals (model ARIMA): seguiment continu trimestral, des de l'any 2001 al 2005, del consum de THS en dosi diària definida cada mil dones i dia per al global del SAP, i segons el model d'intervenció per a l'alerta 1 i l'alerta 2.

Figura 17. Resum cronològic de la difusió de les alertes publicades per l'AEM en relació amb l'aliskirèn i les intervencions portades a terme al SAP-I per cada alerta.

Figura 18. Esquema temporal del seguiment de la intervenció en el SAP Alt Penedès-Garraf. Evolució del nombre de pacients exposats a aliskirèn combinat o no amb IECA o BRA, segons períodes transversals (gener de 2012, març de 2012, juny de 2012).

Figura 19. Esquema temporal de l'estudi d'intervenció sobre aliskirèn + IECA i/o BRA en el que es comparen dues intervencions diferents segons l'anàlisi de sèries temporals ininterrompudes.

Figura 20. Cronologia (2001-2015) de les alertes publicades, en relació amb els AINE, controvèrsies, requeriment de validació sanitària, retirada de rofecoxib i diferents intervencions portades a terme en el període 2001-2015.

Figura 21. Esquema temporal del seguiment de la prescripció dels AINE.

Figura 22. Evolució real des de l'any 2001 al 2005, del consum de THS en dosi diària definida cada mil dones i dia per al global del SAP i segons els períodes teòrics / model d'intervenció per a l'alerta 1 i l'alerta 2.

Figura 23. Estudi pre i postintervenció sobre aliskirèn: evolució del nombre de pacients exposats a medicaments amb aliskirèn, combinat o no amb IECA i/o BRA segons grups de risc definits i segons períodes transversals (gener 2012, març 2012, juny 2012), al SAP Alt Penedès-Garraf.

Figura 24. Evolució diària dels casos prevalents d'aliskirèn + IECA i/o BRA en pacients amb diabetis (DM) en el SAP Alt Penedès-Garraf intervenció i control.

Figura 25. Evolució dels casos prevalents d'aliskirèn + IECA i/o BRA en pacients sense diabetis (DM) en el Servei d'Atenció Primària (SAP) intervenció i control.

Figura 26. Representació gràfica de la prevalença d'ús d'AINE segons grup de pacients i la seva evolució anual.

Figura 27. Representació gràfica de l'evolució dels tractaments d'AINE segons durada aguda o crònica.

Figura 28. Representació gràfica de l'evolució del % d'exposició poblacional per EAP i pel SAP Alt Penedès-Garraf segons període basal i períodes post-Intervenció anuals.

Figura 29. Model de vies i efectes de les activitats de la Farmacovigilància (ENCePP, 2018).

Figura 30. Aproximació conceptual sobre una revisió sistemàtica dels efectes adversos comunicats per FDA -THS.

Figura 31. Aproximació conceptual sobre una revisió sistemàtica dels efectes adversos comunicats per FDA -aliskirèn.

Figura 32. Aproximació conceptual sobre una revisió sistemàtica dels efectes adversos comunicats per FDA -AINE.

Abreviatures

AEM	Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris
AINE:	Antiinflamatoris no esteroïdals
AP	Atenció primària
APEAS	Estudi APEAS. <i>Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud.</i>
ARIMA	Model d' <i>autoregressive integrated moving average</i>
ATC	Codi ATC o Sistema de Classificació Química Anatomicoterapèutica (ATC: acrònim d' <i>Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system</i>)
BRA	Bloquejador de receptor d'angiotensina
BIFAP	Base de datos para la investigación farmacoeopidemiológica en atención primaria
CA	Comunitat autònoma
CatSalut	Servei Català de la Salut
CIM-10	Codi de classificació internacional de malalties (CIM) versió 10
CIP	Codi identificador personal
CLASS	<i>Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study</i>
Coxibs	Antiinflamatoris Inhibidors selectius de l'enzim ciclooxigenasa-2
DDD	Dosi diària definida
DHD	Dosi diària definida cada milhabitants i dia
DHD_{dones}	Dosi diària definida cada mil dones idia
EAM	Esdeveniments adversos a medicaments
EAP	Equip d'atenció primària

e-CAP	Sistema de registre mèdic electrònic de l'Institut de Salut de Catalunya
EM	Error de medicació
EMA	Agència Europea del Medicament
ENCePP	<i>European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance</i>
EQA	Estàndard de qualitat assistencial
EQPF	Estàndard de qualitat de prescripció farmacèutica
EUM	Estudis d'utilització de medicaments
FAP	Farmacèutic d'atenció primària
FT	Fitxa tècnica
FV	Farmacovigilància
GIS	Gestió i serveis
GPC	Guia pràctica clínica
GPC@	Guia pràctica clínica informatitzada
GT@	Guia terapèutica informatitzada
GVP	<i>Guideline on good pharmacovigilance practices</i>
HERS	<i>Heart and estrogen/progestin Replacement Study</i>
ICS	Institut Català de la Salut
IDIAPJGol	Institut Universitari de la Recerca en Atenció Primària de la Salut Jordi Gol i Gurina
IECA	Inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina
INF.	Infermera
IT.	Instrucció de treball
MARC	Llista de medicaments d'alt risc per a pacients crònics
OMS	Organització Mundial de la Salut

PEA	Prescripció electrònica assistida
PGR	Pla de Gestió de Riscos
PMR	Procediment de minimització de riscos
PRAC	Comitè Europeu per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància
RAM	Reacció adversa a medicaments
RCA	Registre central d'assegurats
RCV	Risc cardiovascular
RD	Reial decret
RG	Residència geriàtrica
SAP	Servei d'atenció primària
SEFV	Sistema Espanyol de Farmacovigilància
SEFV-H	Sistema Espanyol de Farmacovigilància de Medicaments d'Ús Humà
SIDIAP	Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària
TG	Targeta groga
THS	Teràpia hormonal substitutiva
TIC	Tecnologies de la informació i comunicació
UE	Unió Europea
URM	Ús racional del medicament
VIGOR	<i>Vioxx and Gastrointestinal Outcomes Research</i>
WHI	<i>Women Health Initiative Investigators</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

RESUM

Influència de les alertes de seguretat de medicaments sobre la prescripció en l'àmbit de l'atenció primària de salut

L'objectiu principal de l'estudi va ser avaluar l'impacte sobre la prescripció de medicaments de les alertes de seguretat, emeses per l'Agència Espanyola del Medicament (AEM), dins de l'àmbit d'atenció primària.

Ens centrem en l'estudi de tres alertes de seguretat que aborden diferents aspectes de la prescripció:

1. **Seguretat i fàrmacs preventius:** Teràpia Hormonal Substitutiva, (THS). Estudi observacional retrospectiu sobre la prescripció de THS abans i després de la intervenció. Es va evidenciar una disminució de la prescripció de THS (29,6%, alerta-2002 i 56,9%, alerta-2004), tot i que menor a l'esperada segons un model d'intervenció teòric.
2. **Seguretat i nous fàrmacs:** Aliskirèn. Estudi observacional d'intervenció abans després en relació al seguiment dels pacients amb prescripció activa d'aliskirèn + IECA i/o BRA. Els pacients es van estratificar segons risc. Addicionalment, es va realitzar la comparació d'una intervenció específica i una estàndard en dos territoris diferents. Es va reduir la prescripció en un 96,6% en els pacients diabètics amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA. La intervenció específica va comportar major celeritat en l'adopció de les recomanacions de l'alerta.
3. **Seguretat i fàrmacs tradicionals:** Antiinflamatoris no esteroïdals (AINE). Estudi observacional prospectiu d'intervenció abans-després en relació al seguiment dels pacients amb prescripció activa d'AINE. Es realitzen talls transversals de periodicitat anual. Els pacients es van estratificar segons risc. El percentatge d'exposició poblacional global es va reduir un 33,5%, un 44,3% en població de més risc i un 37,7% en els tractaments crònics.

Conclusions:

La prescripció de medicaments, segons les tres alertes seleccionades i avaluades, va millorar en resposta a les intervencions realitzades i, en conseqüència, es va reduir l'exposició als medicaments en la població del nostre àmbit d'influència.

El disseny d'intervencions específiques per comunicar alertes de seguretat pot millorar la seguretat dels pacients.

1. INTRODUCCIÓ

Els medicaments constitueixen un dels principals recursos terapèutics del procés assistencial, ja que moltes de les intervencions preventives, així com la major part de les curatives, inclouen la utilització de medicaments com a procés intermediari per obtenir un objectiu de salut concret.

Per això, prevenir, minimitzar els riscos associats a l'ús dels medicaments, és un objectiu prioritari del sistema sanitari. Es tracta de promoure un ús més segur dels medicaments i alhora proporcionar millor qualitat de vida i assistencial als pacients.

Sabem que els assaigs clínics amb medicaments involucren un nombre reduït de pacients, són de curta durada i només avaluen poblacions de pacients restringides, excloent-ne, la població pediàtrica, la geriàtrica i els pacients amb comorbiditats associades. Per això, aquests assaigs no reflecteixen ni prediuen els patrons d'ús dels medicaments i, molt menys, detecten la totalitat de les possibles reaccions adverses ocasionades pels medicaments.

En aquest sentit, les dades que generen els estudis farmacoepidemiològics poden contribuir a conèixer la prescripció i la selecció de medicaments en un àmbit concret. L'anàlisi d'aquestes dades ajuden a promoure l'ús racional dels medicaments, en proporcionar informació útil no disponible a partir dels assaigs clínics controlats (dades sobre patrons d'ús a llarg termini, així com dels seus efectes, eficàcia i toxicitat), i a permetre la planificació d'intervencions de millora tant en l'àmbit hospitalari com en el de l'atenció primària.

La seguretat és un punt rellevant, i per tant l'Organització Mundial de la Salut (OMS) situa els errors de medicació i les pràctiques insegures associades a l'ús dels medicaments com una de les principals causes de dany evitable en els sistemes de salut de tot el món (WHO, 2017).

Per aquest motiu, l'OMS va posar en marxa al març de 2017 el tercer repte mundial de seguretat del pacient "Medicació sense mal" amb l'objectiu de reduir els esdeveniments adversos evitables per medicaments en un 50%, en 5 anys (WHO, 2017).

Més recentment, el Marc Estratègic del *Global Patient Safety Challenge* (WHO, 2019) presenta els quatre punts d'acció: pacients i públic, professionals sanitaris, medicaments i sistemes i pràctiques de medicació.

Adicionalment, es presenten tres àrees prioritàries (WHO, 2019), i els seus respectius informes tècnics, en els quals les actuacions de millora de la seguretat dels medicaments se centren en: les transicions assistencials, la polimediació inapropiada i les situacions d'alt risc. S'ha de remarcar que s'inclouen els medicaments d'alt risc i els pacients que són més vulnerables als errors de medicació, com són els pacients d'edat avançada i la població pediàtrica.

Aquestes àrees prioritàries estan associades a un risc elevat de produir-se errors que causin danys als pacients. Per això, si s'hi actua prioritàriament i eficaçment serà més factible reduir els esdeveniments adversos evitables relacionats amb els medicaments.

Cal destacar que aquestes àrees no són mútuament excloents. Per tant, molts pacients estaran exposats a un major risc d'esdeveniments adversos si són especialment vulnerables (nens o gent gran amb malaltia renal o hepàtica), estan polimedcats, reben medicaments d'alt risc i són atesos per múltiples professionals i en diferents centres sanitaris. En conseqüència, les actuacions s'han de centrar, sobretot, en aquests pacients que tenen un major risc de patir esdeveniments adversos per la medicació.

Aquests informes també descriuen com es poden desenvolupar i implementar una sèrie d'estratègies sostenibles d'eficàcia demostrada per reduir els riscos.

Cal tenir en compte que tots els professionals hi estem implicats. Tots hem de fer el possible per a una prescripció segura dels medicaments i contribuir a disminuir-ne l'impacte de les reaccions adverses sobre la salut de la població.

Els farmacèutics clínics dins de l'àmbit de l'atenció primària, entre d'altres, poden contribuir dins de l'àrea de la gestió del coneixement, donant suport a la presa de decisions terapèutiques dels professionals sanitaris, basant-se en l'evidència científica actualitzada, contrastada i independent sobre medicaments.

Dins d'aquest context, ens centrarem en les activitats de Farmacovigilància: la seguretat en l'ús dels medicaments, la gestió del risc, la implementació d'estratègies per minimitzar-los així com l'avaluació de l'efectivitat de les intervencions portades a terme.

1.1. Farmacoepidemiologia

El procés d'avaluació dels medicaments inclou tant la valoració dels seus beneficis i l'estudi dels seus riscos, com l'estimació de l'impacte de la farmacoteràpia en la història natural de la malaltia en la societat. Tots aquets aspectes es poden analitzar a través de la farmacoepidemiologia (Gómez-Oliván, 2007; Filgueiras, 2000)

La farmacoepidemiologia, originalment anomenada epidemiologia del medicament, i definida per l'OMS com: "l'aplicació dels coneixements, mètodes i raonament epidemiològic a l'estudi dels efectes (benèfics i adversos) dels medicaments en poblacions humanes", descriu, explica i prediu l'efecte i l'ús de les diverses modalitats dels tractaments farmacològics en un temps, espai i població definits.

L'OMS defineix l'ús racional dels medicaments (URM) com el fet de prescriure el medicament apropiat per al pacient que ho necessiti, en la dosi i durada adequades, a un cost raonable, amb la informació necessària per al pacient i amb planificació del seguiment.

L'OMS en la conferència d'experts sobre l'URM que es va celebrar a Nairobi, Kènia, el 1985, va establir que, perquè hi hagi un URM, és necessari que es prescrigui el medicament apropiat, es disposi d'aquest oportunament i a un preu assequible, que es dispensi en les condicions degudes i que s'administri a les dosis indicades als intervals adequats i durant el temps prescrit. El medicament apropiat ha de ser eficaç, de qualitat i de seguretat acceptable.

L'àmbit de la farmacovigilància s'ha desenvolupat amb l'objectiu de supervisar els medicaments contribuint al seu ús segur i racional mitjançant l'avaluació permanent dels seus riscos.

Per tot això, entenem la farmacoepidemiologia com una eina important per a l'ús racional dels medicaments i que aplica els mètodes epidemiològics per a l'estudi de l'ús clínic i els efectes dels medicaments en la població.

Gómez-Oliván, 2007, apunta que el procés d'avaluació dels medicaments inclou:

1. La valoració dels beneficis dels fàrmacs.
2. L'estudi dels seus riscos, tant en assaigs controlats com en condicions de pràctica clínica real.
3. L'estimació de l'impacte dels medicaments, en la història natural de la malaltia en la societat.

A través dels estudis farmacoepidemiològics, poden ser contestades moltes preguntes, com per exemple:

- Quins medicaments es prescriuen?, qui els prescriu? són els recomanats segons les evidències científiques?
- En quines indicacions s'utilitzen?, les indicacions són les autoritzades segons fitxa tècnica?
- En una indicació concreta, quins medicaments s'utilitzen?
- Les dosis són adequades?, i les durades de tractament?
- En quines poblacions s'utilitzen?, tenen riscos?
- Quins són els beneficis i els riscos de l'ús dels medicaments?
- S'assoleixen objectius terapèutics intermedis?, i resultats en salut?
- Els medicaments prescrits són els més segurs? es prescriuen en pacients en els quals estan contraindicats?
- Després de nova evidència de seguretat, la prescripció es revisa, es valora la seva adequació i es modifica?

Totes aquestes preguntes permetran planificar aquelles intervencions farmacèutiques que ajudin a millorar la prescripció i promoure un ús més racional dels medicaments. Podem afirmar que constitueixen una eina fonamental per assegurar la qualitat de la farmacoterapèutica.

La farmacoepidemiologia té dues grans àrees d'estudi (Gómez-Oliván 2007; Filgueiras 2000):

1) els **estudis d'utilització de medicaments (EUM)**

2) la **farmacovigilància (FV)**

En referència als **EUM**, podem afirmar que són una eina bàsica que permet conèixer les causes relacionades amb problemes, generalment associats a l'ús inadequat dels medicaments. Alhora, poden servir per establir les estratègies que permetin un ús més racional dels medicaments (Filgueiras, 2000).

Encara que aquest tipus d'estudis, com a mesura aïllada, pot ser que tinguin escassa influència sobre la prescripció, en contrast, la **seva realització, conjuntament amb estratègies d'intervenció informatives i educatives, pot ser rellevant en la millora de l'ús dels medicaments.**

En relació amb els **estudis de FV**, aquests s'encarreguen de recopilar, monitoritzar, investigar i valorar la causalitat, i avaluar la informació que proporcionen tant als professionals de la salut com als pacients sobre les reaccions adverses dels medicaments (incloent-hi, també, productes biològics, herbolaris, així com aquells emprats en medicina

tradicional). També busquen identificar informació nova relacionada amb els seus efectes no desitjats i prevenir el dany en els pacients.

És evident que a través del desenvolupament de la farmacoepidemiologia, tant a partir d'EUM com de farmacovigilància, **es poden detectar problemes de seguretat i àrees de millora en la utilització dels medicaments** per, posteriorment, establir intervencions farmacèutiques que millorin l'ús dels fàrmacs i la qualitat de vida dels pacients.

Objectius dels estudis d'utilització de medicaments (EUM)

Els objectius dels estudis d'utilització de medicaments són, entre d'altres:

- Conèixer quins medicaments i en quina quantitat són utilitzats en un àmbit assistencial concret.
- Comprovar el volum d'utilització de nous medicaments.
- Relacionar la incidència dels efectes adversos amb el consum d'un medicament o grup terapèutic específic.
- Detectar discrepàncies importants entre la utilització de fàrmacs específics i la seva relació amb la incidència real de determinades malalties.
- Planificar les necessitats reals de subministrament i distribució de fàrmacs.
- Ajudar a determinar la relació risc/benefici i cost/efectivitat dels medicaments.
- Dur a terme estudis comparatius, si es disposa de dades d'EUM d'altres centres, territoris, àrees o nivells assistencials entre d'altres.
- Auditar i/o revisar determinades pautes terapèutiques.

Els estudis d'utilització de medicaments com a instruments de la racionalització de la terapèutica

Els EUM ens permeten conèixer l'ús dels medicaments en la pràctica clínica i identificar problemes relacionats amb la seva utilització. Per tant, proporcionen una informació rellevant per posteriorment dissenyar estratègies d'intervenció amb la finalitat d'aconseguir l'ús més idoni, efectiu, segur i eficient dels medicaments.

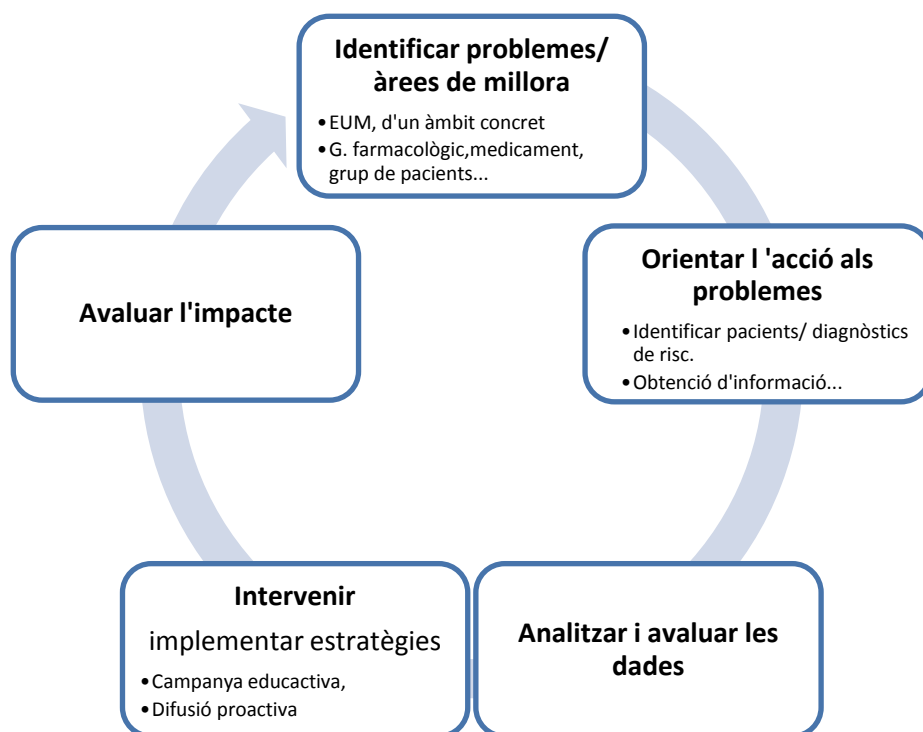
En la **figura 1**, es descriuen les diferents fases del procés de racionalització de l'ús dels medicaments seguint el cicle de millora contínua.

Així, els EUM (estudis de consum o d'altres com els qualitius, de prescripció-indicació, d'indicació-prescripció...) inicien **el procés de millora segons les fases següents:**

- **Identificar problemes terapèutics** (d'un àmbit concret o bé d'un grup de professionals de la salut, per exemple) per seguidament orientar-nos a l'acció.
- **Orientar l'acció** cap al problema o aspecte susceptible de millora: es duu a terme una revisió de les històries clíniques o dels perfils farmacoterapèutics, identificant-ne pacients en risc. Cal obtenir la informació per després iniciar una valoració qualitativa amb l'objectiu d'identificar possibles problemes.
- **Analitzar i avaluar** les dades a partir de les quals sorgiran les estratègies d'intervenció farmacèutica.
- **Intervenir**, és a dir, planificar i implementar les estratègies d'intervenció sobre els problemes identificats. campanyes educatives o difusió proactiva, per exemple.
- **Avaluar** l'impacte de les intervencions portades a terme.

i així es tanca el cicle de millora, i s'identifiquen de nou àrees de millora farmacoterapèutica.

Figura 1. Cicle de millora contínua en la racionalització de la teràpia farmacològica.



Objectius dels estudis de farmacovigilància

Els objectius dels estudis de farmacovigilància es poden resumir en:

Aconseguir la detecció el més adient possible de les reaccions adverses dels medicaments i, prioritàriament, de les greus.

- Descriure les noves reaccions adverses que poden detectar-se i avaluar la seva gravetat i significació clínica.
- Confirmar la relació de causalitat entre la reacció adversa i el medicament.
- Establir la incidència de les reaccions adverses com un factor fonamental per avaluar objectivament la seguretat d'un medicament.
- Determinar i avaluar els factors de predisposició de les reaccions adverses, com ara són: edat i sexe del pacient, polifarmàcia i la influència de patiments (per exemple, insuficiència renal, insuficiència hepàtica, entre d'altres).

A aquets objectius s'hi han d'afegir els relacionats amb **l'adopció de la millor evidència de seguretat en la pràctica clínica habitual**.

En aquest sentit, les activitats de farmacovigilància tenen com a objectiu protegir els pacients i promoure la salut pública. Aixó comporta incidir en els canvis del coneixement sobre seguretat i en els patrons de prescripció. Cal fer seguiment de totes les accions posades en marxa.

1.2. Estudis d'utilització de medicaments (EUM) i avaluació de la prescripció de medicaments

Els EUM poden ser útils per conèixer el patró d'ús dels diferents medicaments, la seva evolució al llarg del temps i comparar les dades d'unes regions amb d'altres, i d'aquesta manera contribuir-ne a un ús més racional.

Per garantir la qualitat i la comparabilitat dels EUM es requereix una classificació dels medicaments uniforme, adequada, aplicable en tots els països i estable en el temps així com uns paràmetres de mesura quantitativs adequats.

1.2.1. Classificació dels medicaments

Encara que hi ha diferents classificacions dels medicaments, l'OMS (WHO, 2016, *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*) recomana aplicar la Classificació Anatomicoterapèutica (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*), el codi ATC.

El codi ATC és un índex de substàncies farmacològiques i de medicaments, que s'organitza segons grups terapèutics. Aquest sistema va ser instituït per l'OMS i ha estat adoptat per Europa. El codi recull el sistema o òrgan sobre el qual actua, l'efecte farmacològic, les indicacions terapèutiques i l'estructura química del fàrmac.

En aquest sistema, els medicaments es divideixen en 14 grups anatòmics principals (primer nivell de classificació), segons el sistema o òrgan sobre el qual actuen. Aquests grups es subdivideixen en subgrups terapèutics (segon i tercer nivell). El sistema de classificació ATC ha estat modificat mitjançant l'addició del subgrup quimioterapèutic (quart nivell) i l'entitat química (cinquè nivell), el que permet efectuar estudis d'utilització de medicaments més detallats.

1.2.2. Unitat de mesura. Dosi diària definida

Seguint les recomanacions de l'OMS (WHO, ATC/DDD Index 2016) sobre EUM, els consums de les especialitats farmacèutiques s'expressen en dosis diàries definides (DDD) per mil habitants i dia (DHD).

La DDD és una unitat tècnica de mesura que correspon a les dosis de manteniment en la principal indicació per a una via d'administració determinada en adults.

Les DDD dels principis actius les estableix l'OMS i estan publicades en el web de WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (WHO, ATC/DDD Index 2016).

Les dades que es presenten en aquest estudi s'han obtingut amb la versió ATC/DDD de l'any 2006-2016.

Per a aquells principis actius la DDD dels quals no es troba en les llistes, se'n pot fer una aproximació utilitzant la dosi recomanada en la bibliografia i en la corresponent fitxa tècnica del medicament en estudi.

Les xifres oficials de població es poden obtenir de diferents fonts: padró, estimació censal, Registre central d'assegurats del CatSalut (RCA).

El càlcul de les DHD a partir del nombre d'envasos dispensats es fa mitjançant la fórmula següent:

$$\text{DHD} = \frac{\text{UV} \times \text{FF} \times \text{C} \times 1.000}{\text{DDD} \times \text{núm. d'habitants} \times \text{dies}}$$

UV = unitats d'envàs venudes.

FF= nombre de formes farmacèutiques per envàs.

C = quantitat de principi actiu en cada forma farmacèutica.

Els resultats estan influïts per la dada de població seleccionada per dur a terme els càlculs de la DHD (padró o estimació intercensal, RCA, població assignada).

Finalment, cal tenir en compte que la DDD és una unitat tècnica de mesura i que no necessàriament reflecteix la dosi diària realment prescrita o utilitzada pel pacient, encara que deuria aproximar-s'hi.

Cal tenir en compte, en la interpretació de les dades, que les discrepàncies entre la DDD d'un medicament i les dosis realment utilitzades (prescrita) poden **sobreestimar o infraestimar l'ús real del medicament**.

A més, les dades de consum no permeten conèixer el compliment dels tractaments; per això, els termes utilització (o consum) no s'utilitzen en un sentit literal.

Fonts de dades

Respecte a les fonts d'informació, que habitualment es poden utilitzar en el sistema públic, aquestes són:

- La informació que sobre l'ús de medicaments s'integra a la **base de dades de facturació de receptes del CatSalut**.

Aquesta base de dades conté el nombre d'envasos dispensats en oficines de farmàcies amb càrrec CatSalut. No inclou, per tant, el consum a càrrec de mutualitats o d'altres entitats asseguradores, el consum hospitalari, el procedent de receptes privades ni la dispensació sense recepta (bàsicament automedicació).

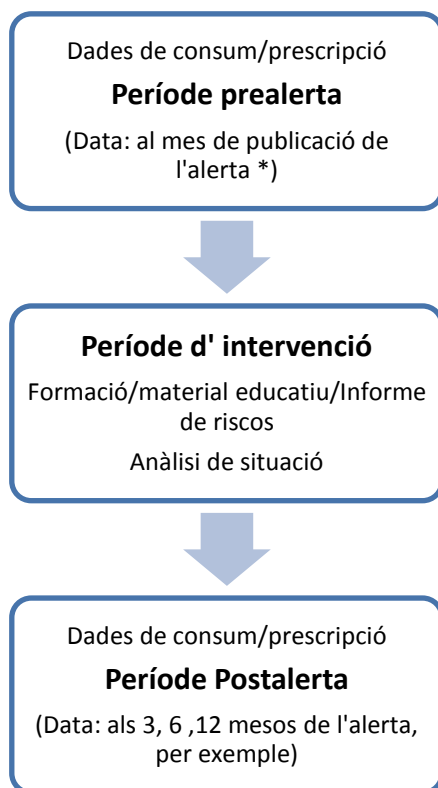
Majoritàriament, s'han utilitzat dades de consum de medicaments a partir de base de dades de facturació de receptes, ja sigui envasos o DDD, o bé DHD.

- **Les dades de la història clínica informatitzada**, a partir del Sistema de registre mèdic electrònic de l'Institut de Salut de Catalunya (e-CAP). A partir d'aquesta, es pot identificar una prescripció activa en un pacient concret, que pertany a una àrea de salut concreta (arribant a identificar l'equip d'Atenció primària (EAP) i el professional prescriptor).

A les figures 2 i 3, es descriu un esquema general de seguiment de la prescripció segons la font de dades utilitzada: facturació de receptes en DHD o dades de prescripció activa a e-cap respectivament.

Generalment, s'obtenen unes dades de consum/prescripció en DHD en el període prealerta, per passar al període durant el qual s'implementa la intervenció, i per últim s'obtenen les dades de consum del període postintervenció.

Figura 2. Esquema general de seguiment de les alertes de seguretat segons base de dades de facturació de receptes en DHD.



*En l'anàlisi de sèries temporals, aquests períodes són més amplis

Des de fa uns anys és també molt habitual i complementari al seguiment de les dades de consum de facturació en receptes, l'ús de dades de prescripció activa amb la identificació de subpoblacions de pacients en risc, i per tant el grau d'exposició poblacional.

Dades de prescripció activa i identificació de pacients

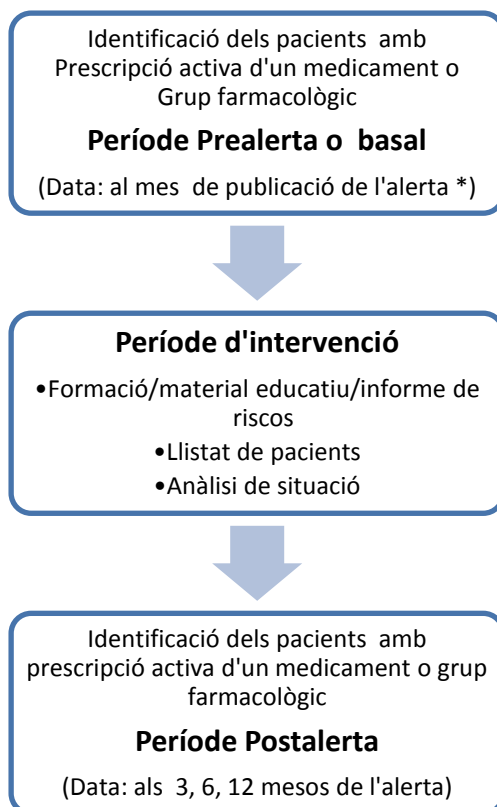
Els pacients amb prescripció activa d'un medicament del qual es publica nova informació de seguretat, es poden identificar a partir del sistema de registre mèdic electrònic de l'Institut Català de la Salut (ICS), anomenat e-CAP.

L'e-CAP inclou, entre d'altres, informació sobre dades demogràfiques, problemes de salut (codificació segons CIM-10), paràmetres bioquímics i informació sobre prescripcions (metge prescriptor, medicaments i dates d'inici i finalització).

Més recentment, aquestes dades es poden obtenir de la història clínica informatitzada d'AP (e-CAP), a partir de l'aplicació SAP Business Objects Business Intelligence Suite (Document Version: 4.0 Support Package 7- 2013.11.13.)

En la figura 3, es descriu l'esquema general de seguiment segons dades de prescripció activa, identificant pacients en risc. Per a l'estudi de l'impacte de les alertes de seguretat, es defineixen tres períodes: prealerta, intervenció i postalerta.

Figura 3. Esquema general de seguiment de les alertes de seguretat segons dades de prescripció activa, identificant pacients en risc.



*En l'anàlisi de series temporals aquets periodes són més amplis

En definitiva, tal com hem dit anteriorment, els EUM ens permeten conèixer l'ús dels medicaments en la pràctica clínica i identificar problemes relacionats amb la seva utilització, i posteriorment dissenyar estratègies d'intervenció amb la finalitat d'aconseguir l'ús més idoni, efectiu, segur i eficient dels medicaments.

1.3. Farmacovigilància

La farmacovigilància (FV) és defineix com una activitat de salut pública que té com a objectiu principal identificar, quantificar, avaluar i prevenir els riscos associats a l'ús dels medicaments comercialitzats. Constitueix, en definitiva, un concepte molt ampli que abraça diferents accions que van des de la detecció de nous riscos, la seva quantificació, avaluació i anàlisi de riscos fins a la seva gestió.

Podem afirmar que, el conjunt d'activitats de la FV, tenen com objectiu protegir als pacients i promoure la salut pública, provocant canvis en el coneixement sobre seguretat que es tradueixin en un canvi en els perfils de prescripció i en resultats clínics finals com serien la reducció dels riscos (ENCePP, 2018).

L'any 2013 va entrar en vigor el Reial decret (RD) 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà (BOE núm. 179, de 27 juliol 2013). (Reial decret 577/2013).

Aquest nou RD deroga l'anterior de 2007 (Reial decret 1344/2007) i actualitza la regulació de la farmacovigilància, amb la incorporació de les novetats introduïdes per la Directiva 2010/84/UE del Parlament Europeu i del Consell Europeu, de 15 de desembre de 2010, i per la Directiva 2012/26/UE, de 25 d'octubre, amb l'objectiu d'incrementar les garanties de seguretat dels pacients en l'ús dels medicaments.

Dues de les novetats que incorpora aquest nou RD (Reial decret 577/2013) són:

- la possibilitat que els ciutadans notifiquin sospites de reaccions adverses als medicaments que prenen,
- la identificació amb un triangle negre invertit dels medicaments que requereixen un seguiment addicional.

Què cal notificar? Nova definició de reacció adversa

La participació dels professionals sanitaris és fonamental per obtenir nova informació sobre la seguretat dels medicaments una vegada comercialitzats.

En aquest sentit, els professionals sanitaris tenen l'obligació de participar en la farmacovigilància amb la notificació de sospites de reaccions adverses a medicaments.

Es defineix com a reacció adversa "qualsevol resposta nociva i no intencionada a un medicament". És una definició àmplia i val la pena recordar que inclou les conseqüències clíniques perjudicials derivades de la dependència, l'abús i l'ús incorrecte dels medicaments,

incloses les causades per l'ús en indicacions no autoritzades i les causades per errors de medicació.

Quines notificacions són prioritàries?

Es donarà prioritat a la notificació de les sospites de reaccions adverses greus o inesperades de qualsevol medicament i les relacionades amb els medicaments subjectes a un seguiment addicional.

Els medicaments sotmesos a seguiment addicional són els inclosos en una llista que elabora i manté actualitzada l'Agència Europea de Medicaments (EMA), prèvia consulta al Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància Europeu (PRAC), i se'ls identifica amb un pictograma distintiu, un triangle negre invertit (▼) a la fitxa tècnica, al prospecte i als materials promocionals, perquè tant el professional sanitari com el ciutadà prioritzin la notificació de sospites de reaccions adverses a aquests medicaments.

D'aquesta manera, es potencia la vigilància dels nous medicaments i la d'aquells en què s'identifiqui un potencial problema de seguretat que comporti la necessitat de dur a terme estudis o mesures específiques per minimitzar-ne el risc.

Nou pictograma: el triangle negre invertit (▼)

El triangle negre invertit és el símbol que identifica els medicaments subjectes a un seguiment més intensiu, atès que es disposa d'informació limitada sobre la seva toxicitat, bé perquè es tracta d'un medicament que fa poc temps que s'ha comercialitzat o bé perquè són necessàries més dades per a l'anàlisi permanent de la relació benefici/risc després de la seva autorització.

L'objectiu d'aquest símbol és promoure la notificació de sospites de reaccions adverses a aquests medicaments. La llista de medicaments sotmesos a seguiment addicional s'actualitza periòdicament, i està disponible a les web de les agències de medicaments. (EMA, 2020).

Els criteris que compleixen els medicaments que s'inclouen en la llista són alguns dels següents:

- Medicaments que contenen un nou principi actiu autoritzat a la Unió Europea (UE) a partir de l'1 de gener de 2011.
- Medicaments biològics autoritzats a la UE a partir de l'1 de gener de 2011.

- Medicaments amb autorització de comercialització condicional o medicaments autoritzats en circumstàncies excepcionals, o bé medicaments per als quals el laboratori està obligat a efectuar algun estudi postautorització de seguretat.

El període d'aquest seguiment més exhaustiu és de cinc anys, o bé fins que es compleixin les condicions per les quals han estat inclosos a la llista.

Amb la utilització d'aquest nou símbol, el triangle groc que en aquell moment identificava els medicaments de recent comercialització a Espanya (fins a 5 anys) desapareix (Reial decret 1344/2007).

En el cas d'aliskirèn (medicament avaluat en aquest estudi), el triangle groc l'identificava com a principi actiu de recent autorització (fins a 5 anys), la qual cosa suposava que els pacients que el prenen podien estar sotmesos a riscos no coneguts en el moment de l'autorització.

Bàsicament, els fins que es perseguien amb el triangle groc eren (Reial decret 1344/2007):

1. Informar els professionals sanitaris que els medicaments marcats amb aquest símbol són nous i, en conseqüència, el coneixement que es té de la seva seguretat és limitat.
2. Indicar als professionals sanitaris que la notificació de les sospites de reaccions adverses associades a productes marcats amb el triangle groc constitueix una prioritat (article 7.a).

Qui pot notificar?

Fins l'any 2013, les sospites de reaccions adverses només les podien notificar els professionals sanitaris, bé directament, o bé a través de la indústria farmacèutica.

L'actual legislació preveu el dret dels ciutadans a notificar les seves sospites de reaccions adverses a medicaments, i fa possible la notificació directa al Sistema Espanyol de Farmacovigilància per part dels ciutadans. D'aquesta manera, el ciutadà s'incorpora al procés per a la millora de la seguretat en l'ús dels medicaments.

Com notificar?

Els professionals sanitaris han de notificar les sospites de reaccions adverses al Centre Autòmic de Farmacovigilància, a través del formulari de targeta groga, ja sigui en suport

paper o, preferentment, en suport electrònic. A Catalunya, es pot accedir a la targeta groga electrònica per mitjà de l'adreça www.targetagroga.cat o de l'adreça www.notificaRAM.es.

Els ciutadans poden notificar sospites de reaccions adverses, bé posant-les en coneixement dels professionals sanitaris, o bé adreçant-se directament al Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV) a l'adreça www.notificaRAM.es.

El sistema informàtic redirecciona els casos notificats al Centre Autonòmic de Farmacovigilància corresponent per a la seva gestió i anàlisi.

Un nou Comitè Europeu per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee: PRAC*).

La cooperació entre països de la UE en l'avaluació i comunicació dels riscos dels medicaments es reforça mitjançant el PRAC, en el qual participen l'AEM i la resta d'agències reguladores europees. Aquest comitè s'encarrega de tots els aspectes de l'avaluació i la gestió del risc en l'ús dels medicaments, incloent-hi la comunicació dels riscos i les recomanacions per minimitzar-los.

D'aquesta manera, s'harmonitza la presa de decisions i l'aplicació simultània de les accions reguladores necessàries en tots els Estats Membres.

Més transparència en la comunicació de riscos

Cal també assenyalar la incorporació de noves mesures per millorar la transparència i la comunicació sobre la seguretat dels medicaments, que atenen el dret a la informació dels pacients i els professionals.

L'AEM farà públiques, en el seu portal web, les decisions en matèria de farmacovigilància i les raons que les motiven, i qualsevol altra informació que sigui rellevant per minimitzar els riscos associats als medicaments.

Com a professionals sanitaris, tots hem d'estar informats sobre les dades de seguretat dels medicaments que utilitzem habitualment, i hem d'aplicar en el nostre àmbit assistencial les mesures de prevenció de riscos que s'estableixin a les fitxes tècniques dels medicaments o de qualsevol procediment dirigit a facilitar el compliment d'aquestes mesures.

Una darrera novetat en aquest RD és la incorporació de les activitats orientades a l'avaluació de l'impacte de les mesures adoptades per minimitzar els riscos identificats.

En aquest sentit, els farmacèutics d'atenció primària (FAP) tenen un paper clau a assessorar els professionals sanitaris a incorporar a la practica clínica les recomanacions de seguretat en benefici dels pacients i la població.

També cal remarcar que el FAP pot actuar proactivament fent seguiment dels tractaments farmacològics, com assessor del medicament i planificant estratègies d'intervenció per millorar la seguretat en l'ús dels medicaments.

1.3.1. Reacció adversa o efecte advers a un medicament

Reacció adversa a medicaments (RAM). Reacció nociva i no desitjada que es presenta després de l'administració d'un medicament, a dosis utilitzades habitualment en l'espècie humana per prevenir, diagnosticar o tractar una malaltia, o per modificar qualsevol funció biològica. Aquesta definició implica una relació de causalitat entre l'administració del medicament i l'aparició de la reacció. Es consideren sinònims de RAM: efecte indesitjat, efecte advers i malaltia iatrogènica.

Un efecte advers d'un medicament és "qualsevol efecte perjudicial o indesitjat que es presenti després de l'administració d'un fàrmac en l'ésser humà, per a la profilaxi, el diagnòstic o el tractament d'una malaltia". Es considera que els termes efecte advers, efecte indesitjat i reacció adversa són equivalents i responen a la definició anterior.

Sovint s'utilitzen molts més termes que no són totalment equivalents, tot i que sovint es parla indistintament del següent:

- efectes col·laterals (*side effects*),
- efectes secundaris (*secondary effects*),
- reaccions adverses (*adverse reactions*),
- efectes inadequats (*untoward reactions*),
- efectes indesitjats (*unwanted reactions*),
- patologia farmacològica (*drug-induced disease*),
- patologia iatrogènica (*iatrogenic disease*),
- etc.

A partir d'aquí parlarem de RAM

1.3.1.1 Classificació del reaccions adverses a medicaments (RAM)

Actualment, la classificació que més s'utilitza és la proposada per Rawlins i Thompson y la seva versió ampliada (Rawlins i Thompson, 1981; Rawlins i Thompson, 1991).

En aquesta classificació, les RAM es poden dividir en els grups de reaccions següents:

- **Tipus A (*augmented*).** Són efectes farmacològics normals, però augmentats o exagerats. Són el resultat d'una acció i un efecte farmacològic exagerat, augmentat però **previsible**, d'un fàrmac administrat en les dosis terapèutiques habituals. Normalment són dosis dependents i els seus efectes solen desaparèixer després de la reducció de la dosi. Produeixen baixa mortalitat i alta morbiditat i són les reaccions adverses més freqüents.

Alguns exemples són:

- bradicàrdia per bloquejadors de receptors β adrenèrgics,
- l'hemorràgia per fàrmacs anticoagulants,
- la somnolència causada pels ansiolítics,
- hipotensió pels antihipertensius.

Cal remarcar que pel gran consum de medicaments en la gent gran i la polimediació, els efectes adversos han passat a ser, actualment, una causa important de morbimortalitat.

- **Tipus B (*bizarre*).** Són efectes farmacològics inesperats segons els coneixements disponibles de les propietats del fàrmac causant d'efectes adversos. Són aquelles RAM no relacionades amb els efectes farmacològics del fàrmac, i per tant no previsibles. Rarament són dosis dependents i es produeixen amb menys freqüència que les de tipus A. Produeixen baixa morbiditat i alta mortalitat i remeten després de la retirada del medicament. El mecanisme que produeix la RAM sol ser immunològic (anafilaxi per sulfamides i penicil·lines) o les mateixes variacions genètiques del pacient (hemòlisi després de l'administració d'antipalúdics en pacients amb dèficit de l'enzim eritrocitària glucosa-6-fosfatdeshidrogenasa). Les reaccions d'hipersensibilitat al·lèrgica i les d'idiosincràsia de base genètica són els principals EAM de tipus B. En general, es tracta de patologies d'aparició no previsible. Tot i que tenen una incidència baixa, la letalitat pot ser alta.

- **Tipus C (*chronic*)**. Estan associats a tractaments prolongats, a tractaments crònics. Són aquelles reaccions que es produeixen com a conseqüència de l'administració de tractaments llargs i continus. Són conegudes i prevenibles i es produeixen per mecanismes adaptatius cel·lulars.

Alguns exemples són:

- Necrosi papil·lar i insuficiència renal per l'ús prolongat d'analgèsics.
- Farmacodependència a benzodiazepines.
- Nefrotoxicitat crònica per analgèsics.
- Discinèsia tardana per neurolèptics (sulpirida).

Actualment aquets tipus d'efectes estan augmentant i podem afirmar que tenen un impacte rellevant en salut poblacional a causa de l'increment de la medicalització en els últims anys i l'envelliment de la població.

Alguns exemples recentment comunicats

- **Inhibidors de la bomba de protons** i fractures (Butlletí Groc, 2012). Els inhibidors de la bomba de protons poden produir un increment del risc de fractures ósees (vertebrals, de maluc i de canell), sobretot quan es fan servir durant períodes prolongats de temps. (Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano, 2012).
- **Hidroclorotiazida** i ús continu i prolongat en el temps podria augmentar el risc de càncer cutani no melanocític. (AEM, 2018/13).
Els resultats de dos estudis epidemiològics que s'han efectuat a Dinamarca indiquen un possible augment del risc de desenvolupament de carcinoma basocel·lular i espinocel·lular en pacients sotmesos a tractaments continuats i prolongats amb hidroclorotiazida, que podria explicar-se per la seva acció fototòxica.
- **Bifosfonats** i risc de fractures atípiques de fèmur (AEM, 2011/04)
L'Agència Espanyola de Medicaments informa als professionals sanitaris sobre les conclusions de la revisió duta a terme a Europa en relació amb l'associació de fractures atípiques de fèmur i l'ús de bisfosfonats.

Els estudis epidemiològics publicats fins a la data amb confirmació radiogràfica de la fractura atípica suggereixen una relació causal entre l'ús de bisfosfonats i l'aparició de la fractura, que s'incrementaria amb la durada del tractament.

- **Tipus D (*delayed*)**. Serien els efectes farmacològics retardats, com per exemple la carcinogènesi i la teratogènesi. Són aquelles RAM que apareixen temps després

d'haver suspès la medicació (dies, mesos o, fins i tot, anys) en els pacients i també en els seus fills. Algunes d'aquestes són la carcinogènesi per immunosupressors i la teratogènesi per antineoplàstics, talidomida i tetraciclins.

Alguns exemples més recentment comunicats: àcid valproic i embaràs (AEM, 2014/16; AEM 2018/03; Butlletí Groc 2018).

- **Tipus E (*end of treatment*)**. Corresponen a aquelles RAM que apareixen després de la supressió brusca del medicament.
Per exemple, les convulsions per retirada brusca d'anticonvulsivants i l'insomni com a conseqüència de la suspensió abrupta de les benzodiazepines.
- **Tipus F (*foreign*)**. Són aquelles reaccions originades per agents aliens al principi actiu del medicament (excipients, impureses o contaminants).

Aquesta classificació posa en relleu la rellevància de les RAM, tant a curt com a llarg termini, sobretot per l'increment de la medicalització i l'envelliment de la població.

Patologies produïdes per medicaments (Laporte, 2018)

Pel que fa al diagnòstic clínic de les RAM, aquestes sovint es manifesten amb un quadre clínic inespecífic que no es diferencia de la malaltia o bé del símptoma. Per tant, cal tenir presents, en relació amb les possibles patologies produïdes per medicaments, que els efectes indesitjats dels fàrmacs poden simular qualsevol malaltia (Laporte, 2018).

Totes les especialitats mèdiques atenen víctimes de patologia causada per medicaments, com per exemple:

- **Cardiologia:** infart de miocardi, hipertensió arterial, arrítmies, insuficiència cardíaca i miocardiopatia.
- **Neurologia:** malalties autoimmunitàries com ara esclerosi múltiple, i altres malalties, accident vascular cerebral o problemes més freqüents (vertigen, inestabilitat, tremolor, parkinsonisme, discinèsia i distonia).
- **Pneumologia:** broncoespasme, tos, pneumònia, fibrosi pulmonar i d'altres.
- **Gastroenterologia:** reflux gastroesofàgic, úlceres gàstriques i duodenals, hemorràgia gastrointestinal, perforació intestinal, apendicitis complicada, colecistitis, colelitiasi, pancreatitis, hepatitis i, possiblement, càncer digestiu.
- **Psiquiatria:** depressió, ansietat, amnèsia, mania, reaccions psicòtiques agudes, paranoia o patologia traumatologia (caigudes, ferides i fractures, accidents de trànsit).
- **Oftalmologia:** glaucoma, cataractes, retinopatia, miopia, defectes de camps visuals, daltonisme.
- **Otorrinolaringologia:** sordesa, acúfens, vertigen, anòsmia, disgèusia.

Per això, davant de qualsevol quadre clínic, s'ha de considerar sempre si el seu origen és farmacològic: cal pensar, en primer lloc, que pot ser causada per un medicament.

En aquest sentit, la iniciativa per una prescripció més conservadora i prudent (Schiff i Col-l, 2011) ens recorda que cal tenir en compte que:

- La prescripció és inadequada quan el risc de patir efectes adversos és superior al benefici clínic, sent aquesta la causa de la majoria de reaccions adverses medicamentoses.
- La prescripció inadequada té impacte directe sobre la salut i la utilització de recursos.

Els prescriptors han de revisar sistemàticament el tractament, i adequar-lo als objectius de salut i les característiques dels pacients en cada moment.

En aquest sentit, no podem oblidar la necessitat d'aplicar tots els processos que impliquen el maneig de la medicació especialment en el pacient crònic. Estem parlant de conciliació, revisió i també d'adherència (Amado Guirado E. i col·l, 2012). Posaríem l'èmfasi en la revisió periòdica de la medicació i el plantejament de la retirada o desprescripció d'un medicament si és necessari. Es a dir, centrar-se en la retirada o canvi d'un medicament per motius de seguretat. Tenir com a punts claus:

- Entendre la importància de l'optimització del tractament farmacològic: revisió clínica periòdica.
- Assegurar la conciliació de la medicació, entre totes les transicions.
- Practicar l'atenció centrada en la persona a l'hora d'indicar un tractament i aplicar les estratègies de millora de la prescripció farmacològica.

Adequació de la medicació: prescripció adequada/inadequada

Segons l'Organització Mundial de la Salut, l'ús racional dels medicaments requereix que els pacients rebin els medicaments apropiats a les seves necessitats clíniques, en la dosi necessària pels seus requeriments individuals, optimitzant-ne l'impacte i minimitzant el nombre de problemes relacionats amb els medicaments.

Per dur a terme una prescripció adequada, s'ha de tenir en compte el que el pacient vol, el que el pacient necessita i el que racionalment seria adequat basant-se en l'evidència i centrant-nos en la situació concreta del pacient.

D'altra banda, la prescripció inadequada es podria definir com aquella medicació els riscos de la qual associats al seu ús sobrepassen els beneficis potencials. No obstant això, a vegades, aquest concepte té una connotació relativa més que absoluta, atès que, per acabar dictaminant que un medicament és inapropiat, es necessita una valoració centrada en el pacient, per a la qual el criteri clínic té un paper molt important.

En definitiva, la revisió de la medicació comporta adequar el tractament farmacològic a l'evolució de la malaltia i del pacient al llarg del temps.

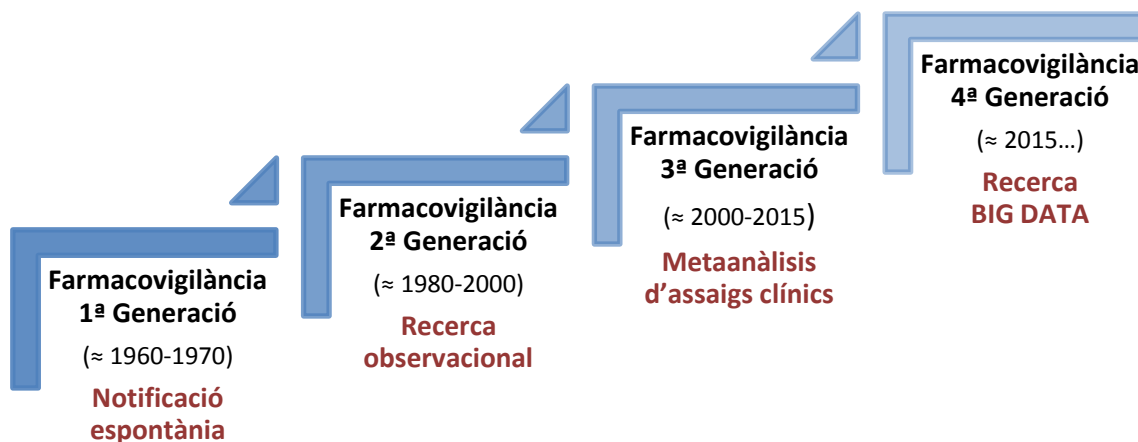
1.3.2. Evolució de la farmacovigilància

Evolució de la farmacovigilància

Tal com assenyala Laporte (Laporte, 2018), la farmacovigilància, és a dir, la detecció, avaluació, coneixement i prevenció dels efectes adversos dels medicaments, va néixer fa cinquanta anys com a reacció al que s'anomena "el desastre de la talidomida".

Es poden identificar quatre etapes evolutives de la farmacovigilància, que estan representades en la figura 4.

Figura 4. Evolució temporal de la farmacovigilància (adaptada de Laporte, 2016).



Farmacovigilància de primera generació (notificació espontània)

En els seus primers anys, la farmacovigilància es va basar en la recollida de notificacions anecdòtiques i sèries de pacients que tenien la mateixa patologia després d'haver pres el mateix fàrmac. La notificació espontània de reaccions adverses a medicaments (RAM) es fonamenta en el judici clínic, centrant-se preferentment en els esdeveniments clínics poc freqüents i inesperats.

Més endavant (en els anys seixanta i començaments dels setanta del segle passat), les patologies més freqüents notificades i enviades a centres nacionals eren malalties rares, (incidència d'1 a 20 casos per milió d'habitants i any): és el cas de les discràsies hemàtiques com l'anèmia aplàstica i l'agranulocitosi, reaccions d'hipersensibilitat al·lèrgica aguda com el xoc anafilàctic i reaccions cutànies greus, d'entre d'altres.

En els primers quinze anys de la farmacovigilància, l'acció reguladora també es va concentrar en aquestes patologies.

La notificació espontània ha identificat i continua identificant molts efectes adversos i ha ajudat a conèixer-ne el curs clínic i el pronòstic. No obstant això, aquesta no serveix per detectar RAM freqüents, i no permet estimar la incidència o el risc.

La farmacovigilància de primera generació es va basar en notificacions de casos i sèries de casos, generalment recollits per sistemes de notificació espontània com la Targeta Groga (TG) a Catalunya.

En aquest sentit, la notificació espontània i els senyals generats per la TG, a Catalunya i en l'àmbit nacional, ha tingut un paper rellevant en el nostre entorn (Butlletí Groc, 2008).

A partir d'aquests senyals, es van poder aplicar diferents mesures reguladores envers diferents medicaments (des de la modificació de les condicions d'ús en la fitxa tècnica i en el prospecte del medicament fins a la retirada del mercat d'alguns medicaments).

Tot això ha permès detectar nombrosos efectes adversos que eren desconeguts, contribuint a conèixer millor el perfil de toxicitat i, previsiblement, a reduir riscos a la població. S'ha de reconèixer que això no seria possible sense la participació desinteressada dels professionals sanitaris.

Els exemples de problemes d'inseguretat de medicaments detectats per la TG són molts (Butlletí Groc, 2008; Laporte, 2018).

Afegir que la farmacovigilància de primera generació va posar de manifest:

- Les primeres reaccions adverses greus a nous medicaments, com és el cas de Rofecoxib i Celecoxib, en ser utilitzats en pacients d'edat avançada i amb factors de risc. Aquests pacients no haurien estat inclosos en els assaigs clínics amb aquests fàrmacs (Pedròs i col·l., 2002).
- Alguns casos de mal ús dels medicaments quan s'indiquen, per exemple, en indicacions no autoritzades (Cereza i col·l., 2005).

Per tant, podem afirmar que la notificació espontània va generar i continua generant informació i coneixement sobre RAM.

Més endavant, es va relacionar el nombre de casos notificats en els sistemes de farmacovigilància amb dades de consum de medicaments.

- Les taxes d'exposició de casos i incidents d'una determinada malaltia es relacionen amb les taxes d'exposició de la població general.
- Els d'estudis de casos i controls van posar de manifest la relació entre determinades malalties i l'exposició anterior a fàrmacs.

Alguns exemples evidencien la necessitat d'avaluar globalment la relació entre els beneficis i els riscos que es poden derivar de l'ús de medicaments, i no solament els beneficis o els riscos per separat.

En aquest sentit, als anys setanta nombrosos estudis van començar a mostrar que els medicaments poden ser un factor de risc contributiu a la gènesi d'altres malalties greus i molt més comunes.

Alguns exemples, entre molts d'altres, són:

- El tractament hormonal substitutiu (THS) incrementa en unes tres vegades el risc de càncer d'endometri.
- L'àcid acetilsalicílic, en les dosis en què es prenien en aquella època, com a analgèsic o antiinflamatori (1-6 g al dia), era una causa freqüent d'hemorràgia gastrointestinal.
- Els medicaments hipnòtics i sedants incrementen el risc d'accident de trànsit.

D'aquesta manera, es va observar que l'interès es va desplaçar des de patologies rares i poc freqüents (com, per exemple, l'agranulocitosi), cap a malalties més comunes, amb taxes d'incidència més altes (de l'ordre de 102-103 per milió i any), que són generalment RAM de tipus A, és a dir, relacionats amb la dosi.

- Algun exemple d'aquests efectes adversos són l'hemorràgia gastrointestinal relacionada amb l'ús d'AINE, o la mort per asma amb el broncodilatador fenoterol.

Aquests i altres estudis van contribuir a un reconeixement general de la importància de les taxes d'incidència i dels riscos relatius i absoluts.

Tal com afirma Laporte, estem d'acord que, si un fàrmac (p. ex., diclofenac o celecoxib) o un grup de fàrmacs (com per exemple els AINE) és responsable d'un 5% de tots els casos d'infart de miocardi (que té una incidència d'entre 1.000 i 2.500 casos per milió d'habitants i per any), aquest causaria moltes més víctimes que un fàrmac que fos causant, per exemple, d'un 50% dels casos d'una malaltia cutània greu, la síndrome de Stevens-Johnson, que té una incidència d'un cas per milió d'habitants i any.

Farmacovigilància de segona generació (recerca observacional)

Més endavant, tal com assenyalava Laporte, es va relacionar informació de bases de dades administratives de prestació farmacèutica de sistemes de salut amb registres de diagnòstics i motius d'ingrés hospitalari, i de mortalitat dels pacients integrants d'aquests sistemes de salut.

Des de llavors, la recerca observacional sobre la inseguretat dels medicaments ha estat sobretot dominada per l'ús de grans bases de dades de salut. Aquests avenços han anat, òbviament, paral·lels al desenvolupament de les tecnologies de la informació i la comunicació (TIC).

És a dir, ha permès identificar alguns efectes adversos, anteriorment coneguts o desconeguts, amb un fort impacte sobre la salut pública.

Alguns exemples són l'hemorràgia gastrointestinal per AINE, anticoagulants i antiagregants plaquetaris, la mort sobtada per fàrmacs neurolèptics o antipsicòtics, les caigudes, les fractures, els accidents de trànsit, la pneumònia i, probablement, la demència, el càncer i la mortalitat per totes les causes amb els fàrmacs hipnosedants, la fractura i altres efectes indesitjats amb antidepressius, hipnosedants, antipsicòtics, inhibidors de la bomba de protons i d'altres.

Tal com explica Laporte (Laporte, 2016), podem afirmar que la recerca observacional ha configurat la farmacovigilància de segona generació. La recerca observacional ha fet contribucions fonamentals al coneixement dels efectes adversos potencials de medicaments nous i no tan nous. En són exemples:

- L'any 2002, una revisió sistemàtica d'assaigs clínics va demostrar que en malalts amb insuficiència renal les dosis altes d'epoietines incrementen la mortalitat en un 22%, en comparació amb dosis més baixes, dirigides a assolir un nivell d'hemoglobina en sang de 10 g/100 ml.
- En aquell mateix any, dos grans assaigs clínics sobre el tractament hormonal substitutiu (THS) es van haver d'aturar a causa d'un excés de risc de càncer de mama, accident vascular cerebral i infart de miocardi entre les participants aleatoritzades a THS (*WHI: Women Health Initiative Investigators, 2002*). En els 8-10 anys anteriors, el THS s'havia prescrit massivament a dones en menopausa, malgrat les proves dèbils dels seus efectes beneficiosos. Cal destacar el fort impacte en la salut pública.

- L'any 2004, després de la retirada de l'antiinflamatori rofecoxib del mercat, diverses metanàlisis d'assaigs clínics van demostrar que altres AINE, sobretot els que són més selectius sobre la coxibs (p. ex., celecoxib i diclofenac), també incrementen el risc cardiovascular: l'impacte de salut pública al conjunt de la Unió Europea podria ser de milers de morts anuals.

Aquestes xifres subratllen la necessitat de metanàlisis acumulades, amb dades individuals dels participants en els assaigs clínics, sobre els nous medicaments i probablement també sobre els vells.

Farmacovigilància de tercera generació (revisió sistemàtica i metaanàlisi d'assaigs clínics)

Des de 2004, altres efectes adversos amb un impacte sanitari potencial important han estat descobertes mitjançant la revisió sistemàtica i la metanàlisi d'assaigs clínics.

Un exemple seria que els nous antidepressius no solament no redueixen el risc de suïcidi en nens i adolescents amb depressió, sinó que, paradoxalment, l'incrementen (Valuck i col·l, 2007; Valluri i col·l, 2010).

Els assaigs clínics controlats i les metanàlisis d'assaigs clínics han permès identificar efectes indesitjats de fàrmacs de comercialització relativament recent.

El 2005 es va descriure un increment del 40% del risc d'infart de miocardi en els pacients que rebien el fàrmac hipoglucemiant rosiglitazona, utilitzat en el tractament de la diabetis de tipus 2. El fàrmac no es va retirar del mercat fins al setembre de 2009.

Altres efectes adversos identificats en aquests darrers anys són:

- Increment del risc d'accident vascular cerebral i de la mortalitat en gent gran tractada amb fàrmacs antipsicòtics o neurolèptics.
- Fibril·lació auricular amb bifosfonats.
- Efectes adversos cardiovasculars dels AINE (AEM, 2012/15; AEM 2013/16; AEM 2014/15; AEM 2015/04).

La metanàlisi d'assaigs clínics és **la farmacovigilància de tercera generació**. També ha contribuït enormement al coneixement de les causes de l'epidèmia actual de mort, incapacitat i malaltia causades pels medicaments (Laporte, 2016).

Farmacovigilància de quarta generació (recerca *Big Data*)

En els últims anys, s'ha avançat en la recerca basada en les grans bases de dades de salut: les anomenades BIG DATA.

Les *Big Data* poden ajudar a obtenir evidències sòlides i millorar la seguretat dels medicaments. Aixó, suposa un canvi de paradigma en la investigació però també en la qualitat assistencial del sistema i del propi pacient.

Les expectatives són grans al poder realitzar estudis farmacoepidemiològics, especialment els relacionats amb els patrons d'ús, la seguretat dels medicaments i l'ús de dades del món real (*real world data*) en els estudis farmacoepidemiològics.

La investigació amb grans bases de dades electròniques, tot i ser relativament actual, és cada vegada més freqüent pels seus avantatges:

- Donar resposta a preguntes en un entorn de vida real (*real-life conditions*),
- Quantitat de dades considerable, amb gran representativitat poblacional,
- Obtenir dades de forma relativament ràpida i a baix cost, si ho comparem amb altres estudis.

Un exemple en el nostre entorn són les bases de dades:

- **BIFAP**, Base de dades per a la recerca farmacoepidemiològica en atenció primària de l'AEM (Salvador i col·l., 2002; BIFAP)
- **SIDIAP**, Sistema d'informació pel desenvolupament de la investigació a l'atenció primària a Catalunya. (SIDIAP)

BIFAP (Salvador i col·l., 2002)

És una base de dades informatitzada de registres de metges d'atenció primària per dur a terme d'estudis farmacoepidemiològics, que pertany a l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEM), i compta amb la col·laboració de comunitats autònomes i el suport de les principals societats científiques implicades.

SIDIAP

L'Institut Universitari de la Recerca en Atenció Primària de la Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), gestiona el Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària (SIDIAP), que va ser creat l'any 2010 per iniciativa de l'ICS i de l'IDIAPJGol i que va néixer amb l'objectiu principal de promoure el desenvolupament de projectes de recerca utilitzant dades procedents de la història clínica e-CAP i d'altres bases de dades

complementàries. De fet, aquest és el seu principal objectiu: generar bases de dades fiables per a la investigació a partir dels registres de la història clínica electrònica d'atenció primària de l'ICS (e-CAP).

Actualment, el SIDIAP conté informació de l'e-CAP de 274 equips d'atenció primària (EAP) de Catalunya amb una població assignada de 5.835.000 pacients (80% de la població catalana).

Dins del camp de l'ús de fàrmacs, amb SIDIAP, es poden realitzar estudis farmacoepidemiològics, entre d'altres:

- a. Ús de fàrmacs, patrons d'ús.
- b. Avaluació de la prescripció mèdica.
- c. Efectes: efectivitat, efectes adversos, efectes inesperats.

En definitiva, tant BIFAP com SIDIAP, són eines útils per generar evidència científica sobre qüestions relacionades amb l'ús segur dels medicaments. Recentment, s'han publicat unes recomanacions per desenvolupar estudis BIG DATA per la salut pública (AEM, 2020).

Síntesi de l'evolució de la farmacovigilància

A mode de resum, en la història de la farmacovigilància, cada nova estratègia metodològica s'ha construït sobre els coneixements i l'experiència acumulats en les etapes anteriors.

1. **La notificació espontània** permet identificar efectes adversos no descrits abans, i conèixer-ne l'expressivitat clínica, el curs clínic i el pronòstic.
2. **La recerca observacional** produeix estimacions de risc, és a dir, de probabilitat i els estudis prospectius, tant si són observacionals com si són assaigs clínics, donen a més a més estimacions de la incidència.
3. **La metanàlisi d'assaigs clínics** dona taxes d'incidència i estimacions del risc absolut, bé que en poblacions generalment més sanes que les de la pràctica clínica. Es demostra la complementarietat entre la notificació espontània, la recerca observacional, la metanàlisi d'assaigs clínics i la recerca sobre activitat a la xarxa.
4. **La farmacovigilància de quarta generació** serà l'enriquiment de la notificació espontània, la recerca observacional i les metanàlisis d'assaigs clínics amb la recerca en *big data*.

1.3.3. Rellevància dels efectes adversos als medicaments i el seu impacte en salut pública.

Tal com assenyala Laporte en les publicacions "*Fifty years of pharmacovigilance*" (Laporte, 2016) i el discurs "Els efectes adversos dels medicaments i el seu impacte sobre la salut pública" (Laporte 2018), podem afirmar que:

- Les reaccions adverses a medicaments són una de les principals causes de malaltia i mort.
- Al voltant del 25% dels pacients ambulatoris en l'atenció primària pateix una RAM, que és greu en un 13% dels casos.
- Les RAM provoquen entre 5% i 10% dels ingressos hospitalaris.
- L'any 2011, de dos a quatre milions de persones van patir lesions greus, inhabilitació o lesions fatals associades a la prescripció de teràpia farmacològica als Estats Units d'Amèrica (EUA), incloent-hi 128. 000 morts.
- En general, als països desenvolupats, les RAM poden ser la tercera o la quarta causa principal de mort (darrere de la malaltia cardíaca isquèmica, ictus i càncer, per davant de la diabetis, malaltia pulmonar obstructiva crònica i accidents de trànsit). Aquesta xifra és probablement una subestimació, ja que actualment **la contribució etiològica dels medicaments** és una realitat. No es van comptar, en l'estimació de la càrrega de la malaltia induïda per fàrmacs, una varietat de condicions amb una incidència relativament alta (per exemple, la fractura de maluc o els accidents de trànsit associats a sedants o antidepressius).
- D'altra banda, en els últims 15-20 anys, el consum de medicaments ha augmentat de manera considerable i la polimediació ha assolit nivells elevadíssims, sobretot entre la gent gran, cosa que facilita les interaccions entre diversos fàrmacs i, en conseqüència, la patologia iatrogènica.
- Els **estudis d'utilització de medicaments** han posat de manifest que els medicaments sovint es prenen innecessàriament durant llargs períodes de temps (durades de tractament excessives, cronificació innecessària) i a dosis innecessàriament altes (p. ex., ibuprofè 600 mg per al dolor), i es prescriuen a persones per a les quals estan contraindicats.
- **L'ús innecessari de medicaments** és especialment preocupant perquè és causa de malaltia, discapacitat i mort.
- La malaltia induïda per drogues i la mort són importants i aparentment són un problema de salut pública que no està ben abordat.

Per tot això, cal tenir en compte la contribució etiològica dels fàrmacs en la patologia comuna.

1.3.4. Errors de medicació

Els errors de medicaments són un dels esdeveniments adversos més comuns en l'atenció primària i poden donar-se en qualsevol etapa de la medicació. Aquests errors involucren molts individus, processos i sistemes, per tant necessiten estratègies multidisciplinàries per reduir-ne la incidència.

Es defineix com a esdeveniment advers per medicaments (EAM) "un dany, greu o lleu, causat per l'ús terapèutic (incloent-hi la falta d'ús) d'un medicament" o "qualsevol dany resultant de l'ús clínic d'un medicament" (Otero M. J., 2007).

Aquestes definicions potser no són molt explícites, però el que tracten d'expressar és el concepte que aquest terme és més ampli que el de reacció adversa a medicaments (RAM) i engloba tant aquestes com els efectes adversos causats pels errors de medicació (EM) (figura 5). Per això, els esdeveniments adversos se solen classificar en dos tipus segons les seves possibilitats de prevenció (figura 5):

- **Esdeveniments adversos prevenibles.** Són aquells causats per errors de medicació. Suposen, per tant, dany i error. Vegeu la figura 5 que recull un esquema gràfic de la relació entre esdeveniments adversos i errors de medicació.
- **Esdeveniments adversos no prevenibles.** Són aquells que es produeixen malgrat un ús apropiat dels medicaments; és a dir, no es produeixen per un error (mal sense error) i es corresponen amb les reaccions adverses a medicaments segons l'accepció tradicional de l'Organització Mundial de la Salut.

La definició d'error de medicació conté dos aspectes importants que cal destacar.

- El primer és el **caràcter prevenible** dels errors de medicació, del qual deriva la necessitat d'instaurar estratègies de prevenció.
- El segon és que **no tots els errors causen dany** i, de fet, afortunadament, la majoria d'aquests no arriba a produir efectes nocius als pacients.

En aquest context, convé recalcar que els errors són un indicador de "Procés" i exerceixen el paper de ser la causa de nombrosos esdeveniments adversos per medicaments. A la vegada, aquests constitueixen un indicador de "Resultat" del funcionament del sistema d'utilització dels medicaments i denoten una baixa qualitat de la terapèutica farmacològica.

En aquest sentit, és important tenir present la relació entre RAM i EM.

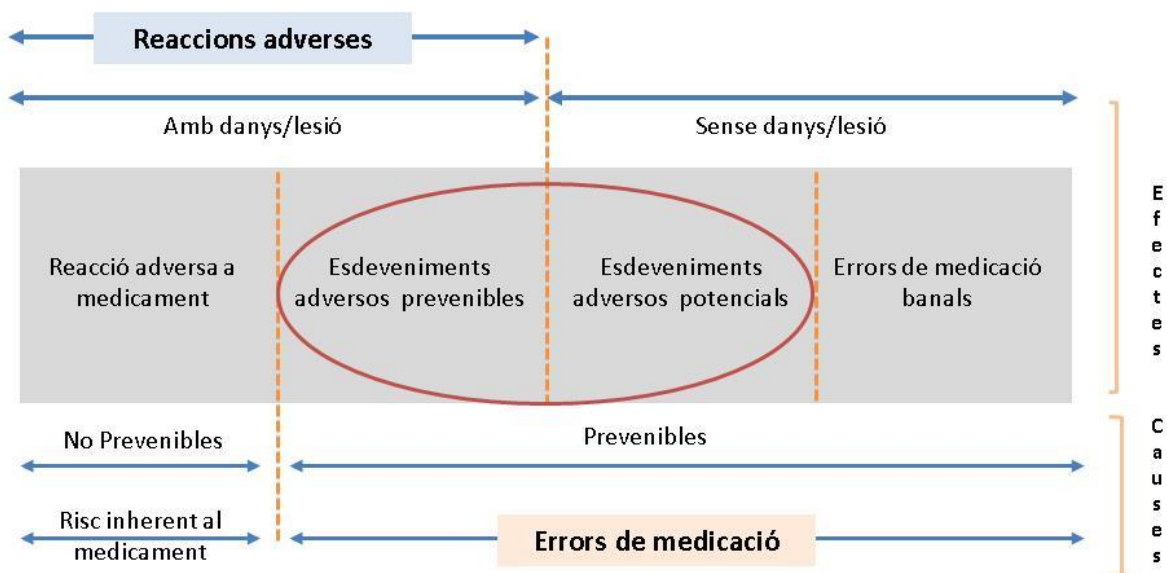
Hi ha esdeveniments adversos prevenibles que poden ser tant RAM com EM. Ambdós poden produir danys als pacients.

En la figura 5, es detalla la relació entre tots aquests termes: EAM, RAM i EM. Encerclat en vermell, situem el punt d'atenció en el qual s'emmarca aquesta tesi: esdeveniments adversos prevenibles i esdeveniments adversos potencials.

Podem afirmar que, **la reducció de l'exposició a fàrmacs que poden produir un dany i i l'ús d'alternatives amb menys riscos són les úniques formes d'evitar els esdeveniments adversos potencials i prevenibles.**

Els errors de medicació per definició es consideren prevenibles i associats a un consum inadequat de medicaments. La seva prevenció esta lligada a la millora de l'ús dels medicaments.

Figura 5. Relació entre esdeveniments adversos per medicaments (EAM), reaccions adverses a medicaments (RAM) i errors de medicació (EM) (adaptada de Otero, 2007).



Adapatat de Otero, 2007 "Gestión de riesgos a medicamentos". Curso de Formación Continuada en Farmacoteràpia de la SEFH. 2007 Mòdul IV: 111-151.

1.3.5. Paper dels professionals sanitaris

Com hem dit anteriorment, la contribució dels professionals sanitàries és imprescindible dins de les activitat de farmacovigilància.

La Llei de garanties i ús racional de medicaments i productes sanitaris (Llei 29/2006) va establir l'obligatorietat a tots els professionals sanitaris de notificar tota sospita de reacció adversa a medicaments (RAM) detectada durant la seva pràctica habitual i enviar-la al més ràpidament possible a l'òrgan competent en matèria de farmacovigilància de la comunitat autònoma (CA) corresponent, mitjançant el formulari de Targeta Groga(TG).

Les obligacions dels professionals sanitaris en relació amb la notificació de sospites de reaccions adverses als medicaments i al Sistema Espanyol de Farmacovigilància s'estableixen en l'article 6 del Reial decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà.

Quan un professional sanitari comunica un problema de salut que sospita que pot haver estat causat per un medicament, s'inicia el procés que permetrà, en molts casos, la identificació, la quantificació, l'avaluació i la prevenció dels riscos associats a l'ús dels medicaments una vegada que aquests han estat comercialitzats. Tots, en cada nivell assistencial, estem implicats en la detecció i la notificació de RAM:

- Metges (de família, d'altres especialitats, medicina privada o pública).
- Farmacèutics (d'oficina de farmàcia, d'hospital, d'atenció primària).
- Infermers (de centres de salut, d'hospital),
- Altres professionals odontòlegs, fisioterapeutes i d'altres.

La TG és el formulari de recollida de dades que permet la notificació espontània de les sospites de reaccions adverses a fi de contribuir a conèixer millor el perfil de seguretat dels medicaments. Hi ha diverses formes de comunicar una sospita de RAM: des de la notificació mitjançant la TG, o bé el formulari equivalent en línia dels diferents programes informàtics inclosos en els diferents sistemes de salut <https://www.notificaram.es/Pages/seleccionFormulario.aspx#no-back-button>

Els estudis preclínic i els assaigs clínics que es fan amb els medicaments abans de comercialitzar-los només n'aporten informació limitada sobre la seguretat.

En els assaigs clínics, el disseny està orientat habitualment a l'avaluació de l'eficàcia com a objectiu principal, i de la seguretat només com a objectiu secundari. A més, a causa del petit nombre de subjectes que hi intervenen, dels criteris per seleccionar-los i de l'escàs temps de seguiment, els assaigs clínics presenten limitacions, com ara la dificultat per detectar

reaccions adverses poc freqüents, el desconeixement dels efectes del medicament en pacients exclosos habitualment dels assaigs (infants, ancians, dones gestants, pacients amb pluripatologia o polimedicats...) i la incapacitat per detectar reaccions adverses que puguin aparèixer en tractaments prolongats.

Per tant, l'ús adequat dels medicaments en la pràctica clínica exigeix un coneixement més ampli del perfil de seguretat, per la qual cosa és imprescindible un programa de seguiment i control de les reaccions adverses després de la comercialització.

A Espanya, l'organisme responsable de les activitats de farmacovigilància és el Sistema Espanyol de Farmacovigilància de Medicaments d'Ús Humà (SEFV-H), que integra disset centres autonòmics i un centre coordinador localitzat a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM). Entre les seves activitats hi ha recollir, avaluar i registrar les sospites de reaccions adverses als medicaments i intentar identificar de manera precoç els riscos associats a l'ús d'aquests.

La via principal del SEFV-H per recollir informació és la notificació de sospites de reaccions adverses a càrrec dels professionals sanitaris emprant el programa de notificació espontània, per mitjà de formularis estandarditzats denominats "TARGETA GROGA".

La participació de tots els professionals no acaba amb la detecció i notificació de reaccions adverses sinó que ha d'abastar un paper més proactiu en relació a la seguretat en l'ús dels medicaments. Cal implicar-se activament en les activitats de prevenció de riscos. La revisió i adequació de la farmacoteràpia dels pacients, segons les noves evidències de seguretat, és una necessitat i prioritat en els pacients en risc de iatrogènia. Cal integrar totes aquestes activitats a la pràctica clínica diària.

Participació dels ciutadans

El Reial decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà, incorpora mesures noves per millorar la transparència i la comunicació sobre la seguretat dels medicaments, que atenen el dret a la informació dels pacients i l'increment de la seva participació i confiança en el sistema sanitari. En aquest sentit, es possibilita a més la **participació dels ciutadans** en la notificació de sospites de reaccions adverses als medicaments.

Al gener de 2013, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) va posar a disposició dels ciutadans un formulari electrònic mitjançant el qual es pot notificar al Sistema Espanyol de Farmacovigilància les sospites de reaccions adverses a medicaments.

Això també es pot fer en línia a través del formulari electrònic habilitat per a professionals sanitaris i ciutadans <https://www.notificaram.es/Pages/seleccionFormulario.aspx#no-back-button>

Paper del farmacèutic d'atenció primària (FAP) quant a la SEGURETAT farmacològica

Hi ha experiències nacionals i internacionals que posen en valor el paper del farmacèutic clínic en els sistemes sanitaris i afirmen que la seva integració en l'equip assistencial es relaciona amb resultats positius: en la reducció d'hospitalitzacions, resolució de possibles problemes relacionats amb els medicaments, i també en la revisió de la medicació assessorant sobre la retirada de medicaments inapropiats o que poden produir RAM (Glassman, 2013; Tan i col·l, 2014; Juanes i col·l 2018; Perez Diez i col·l, 2018; Sloeserwij i col·l, 2019; Lin i col·l, 2020).

El FAP pot contribuir i contribueix a **millorar la qualitat, la seguretat, l'efectivitat i l'eficiència** dels tractaments dels pacients, mitjançant la seva integració en l'equip assistencial i la coordinació amb altres professionals sanitaris per oferir una atenció integrada al pacient (SEFAP, 2016).

Així doncs, és clau que la revisió de la medicació es faci tant a escala poblacional com centrada en la persona, objectiu que permet potenciar el paper més clínic del FAP i millorar l'atenció farmacèutica integrada dels pacients. Totes aquestes funcions estan reflectides en la cartera de serveis dels FAP, elaborada a nivell nacional per la Societat Espanyola de Farmacèutics d'Atenció Primària (SEFAP, 2017) i en el document que especifica el mapa de competències del FAP (SEFAP, 2019).

Els àmbits d'actuació del FAP, es concentren en set grans punts d'acció, en els que la seguretat és un dels aspectes clau:

1. Activitat clínic i assistencial centrada en el pacient
2. Planificació i gestió poblacional
3. Anàlisi de resultats en salut i de la utilització de medicaments en la pràctica real
4. Coordinació clínic i continuïtat assistencial
5. Innovació tecnològica i sistemes d'informació

6. Gestió del coneixement

7. Gestió de l'accés als medicaments i productes sanitaris

En definitiva, el farmacèutic d'atenció primària és essencial per aconseguir una gestió coordinada dels tractaments, amb una visió individual i poblacional, que permeti la selecció segura, eficaç i eficient dels mateixos, garantint el medicament adequat per al pacient i la seva correcta utilització.

El principal repte de l'activitat dels FAP es centra en de traslladar el coneixement científic sobre la medicació i sobre la millora de la seva utilització. L'expressió traslladar coneixement contempla tant a la seva generació com la planificació i implementació de diverses estratègies comunicatives i educatives que arribin als professionals sanitaris així com als pacients que atenen. També cal posar en valor la participació dels FAP en el desenvolupament d'eines de seguretat en l'ús dels medicaments mitjançant alertes electròniques integrades en la Història Clínica Informatitzada dels pacients.

Afegir que, el procés d'atenció farmacèutica és un procés clínic que implica la participació activa del farmacèutic en l'atenció als pacients, cooperant amb els professionals sanitaris. Participar en la millora de la prescripció, en la presa de decisions, el seguiment i avaluació farmacoterapèutica. Podem definir la intervenció farmacèutica, com les oportunitats de millora de la farmacoteràpia identificades a partir de diferents sistemes d'informació. Aquestes intervencions constitueixen una contribució a la seguretat del pacient i la qualitat assistencial (Hanlon i col·l., 2004, Kaboli i col·l., 2006; Glassman. 2013).

Funcions del FAP i Seguretat en l'ús dels medicaments

Un objectiu estratègic del FAP és promoure la prescripció segura dels medicaments i contribuir a la disminució dels esdeveniments adversos dels medicaments a la població.

Algunes de les accions que es poden portar a terme dins de l'àmbit de la seguretat són:

1. **Elaborar, actualitzar i implementar eines electròniques de suport a la prescripció segura de medicaments.** Exemples dins l'entorn de l'Institut Català de la Salut en són:

- **PREFASEG i Self-Audit** (eines descrites a l'apartat 1.1.2)
- **Guies terapèutiques per a problemes aguts (@GT).** Donen suport quant a dosi màxima i ajustament de la dosi (insuficiència renal, insuficiència hepàtica, edat). També ofereixen una alternativa farmacològica més segura (en embaràs, lactància, edat, al·lèrgies, insuficiència renal i insuficiència hepàtica).
- **Alertes sobre possible no adequació de medicaments**

2. Elaborar, actualitzar i implementar estàndards de qualitat de la prescripció farmacològica. En aquests estàndards, la seguretat entra en joc, tant pel que fa als indicadors de selecció de medicaments i d'hiperprescripció com als de novetats farmacològiques.

3. Implementar estratègies educatives com la formació **dels professionals sobre la metodologia de la revisió clínica de la medicació.**

4. Afavorir la detecció i el registre de problemes relacionats amb els medicaments.

5. Promoure una correcta notificació de les sospites de reaccions adverses a medicaments (Targeta Grogà):

- a. desconegudes o inesperades,
- b. mortals o greus (que requereixen ingrés o allarguen l'estada hospitalària, que tenen efectes irreversibles o generen discapacitat, així com les malformacions congènites),
- c. per fàrmacs nous i/o sotmesos a seguiment addicional, identificats amb un triangle negre invertit (▼).

6. Difondre, comunicar proactivament les alertes de seguretat publicades per les agències reguladores del medicament (AEM, EMA, FDA, etc.).

7. Promoure la prevenció quaternària. És a dir, el conjunt d'activitats que intenten evitar, reduir i pal·liar el perjudici provocat per la intervenció mèdica, especialment les conseqüències de les intervencions innecessàries o excessives del sistema sanitari. Un exemple seria la detecció de pacients amb gastroprotecció inadequada, és a dir, amb prescripció innecessària).

9. Gestionar el coneixement. És a dir, donar suport a la presa de decisions terapèutiques que han de prendre els professionals sanitaris, basant-se en l'evidència científica actualitzada, contrastada i independent sobre medicaments.. Mitjançant intervencions educatives com són les sessions farmacoterapèutiques als EAP, entrevistes individuals. Proporcionar assessorament farmacoterapèutic als professionals.

10. Detectar àrees de millora i dissenyar intervencions per a la millora de la seguretat farmacològica. Es poden fer estudis d'utilització de medicaments a escala territorial, SAP o bé EAP. També cal planificar intervencions de millora. Així doncs, es poden utilitzar bases de dades de prescripció i facturació de receptes, o bé altres fonts de dades a partir de les històries clíniques informatitzades. Generalment, la combinació de diferents estratègies d'intervenció és la millor opció, ja que actuen sinèrgicament.

1.4. Pla de Gestió de Riscos en Farmacovigilància

La gestió del risc, en farmacovigilància, integra totes aquelles activitats dirigides a la prevenció, és a dir, al desenvolupament d'estratègies d'intervenció per minimitzar els riscos dels medicaments i optimitzar-ne els beneficis.

Des del **punt de vista regulador**, la gestió del risc està orientada a la presa de decisions de les autoritats sanitàries que permetin mantenir al mercat medicaments amb una relació benefici/risc favorable, i retirar aquells que evidencien una relació desfavorable.

Des del **punt de vista clínic**, la gestió del risc està clarament orientada a evitar riscos als pacients i maximitzar els beneficis dels medicaments de forma individual i poblacional.

La gestió dels riscos clínics, i també dels riscos de la medicació, té com a objectiu identificar situacions de risc i implantar les **accions necessàries per a la seva prevenció, reducció o bé per controlar-ne l'impacte**. Tot això, tenint present la impossibilitat d'assolir un risc zero.

Es tractaria d'avançar **“cap una atenció sanitària més segura, lliure de danys evitables”**

Cal remarcar que el procés de gestió de riscos ha de ser d'aplicació contínua. Així doncs, s'ha de tenir en compte que la contribució a la seguretat de cada intervenció o estratègia de gestió del risc té una repercussió positiva i sinèrgica en el resultat final i que actua també en la durada del seu efecte.

Les mesures de minimització de riscos són intervencions de salut pública que tenen per finalitat prevenir o reduir l'aparició de reaccions adverses associades a l'exposició a un medicament, reduir la seva gravetat o repercussió en un pacient en cas que finalment es produeixin. Pretenen optimitzar l'ús segur i efectiu d'un medicament durant tot el seu cicle de vida (EMA, 2012). La planificació, implantació i avaluació de la seva efectivitat són elements clau de la gestió de riscos.

1.4.1. Procés d'anàlisi i gestió de riscos

La farmacovigilància pretén donar de forma continuada la millor informació possible sobre la seguretat dels medicaments que permeti adoptar les mesures necessàries per assegurar que els medicaments mantinguin una relació benefici/risc favorable per a la població.

En aquest sentit, podem afirmar que el risc d'un medicament és un concepte dinàmic.

Els processos que integren la farmacovigilància són:

- L'anàlisi del risc
- La gestió del risc

L'anàlisi del risc comporta la identificació de riscos no coneguts, la seva quantificació i avaluació.

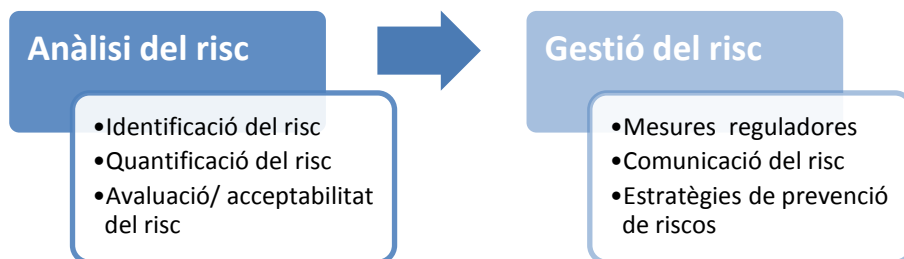
La gestió del risc comprèn les mesures reguladores, la comunicació i la difusió del risc a professionals sanitaris, autoritats sanitàries i població, així com les estratègies de prevenció de riscos.

En la figura 6, es descriuen les diferents etapes que constitueixen l'anàlisi del risc i la gestió del risc un cop avaluat.

Un punt rellevant serà valorar l'acceptabilitat del risc: risc acceptable en les condicions d'ús autoritzades o en certes condicions d'ús específiques i risc inacceptable pel que el fàrmac es retiraria del mercat.

D'aquesta valoració, se'n derivaran les mesures reguladores que s'han d'aplicar i que es descriuen en la figura 7.

Figura 6. Passos del procés d'anàlisi del risc i la gestió del risc. (Adaptat de Abajo i col·l., 2001)



1.4.2. Mesures administratives de reducció de riscos dels medicaments

L'acceptabilitat del risc d'un medicament i les mesures reguladores que s'han d'aplicar poden ser molt variades. En funció de si el risc és no acceptable o acceptable en les condicions d'ús autoritzades, o bé en certes condicions, les mesures administratives poden anar des de la retirada d'un medicament a la restricció de l'àmbit de prescripció, o fins i tot a l'ús en condicions o subpoblacions específiques. En la figura 7, es descriuen les accions reguladores en funció de l'acceptabilitat del risc identificat.

Per exemple, restricció de les indicacions en el cas de teràpia hormonal substitutiva, contraindicacions en el cas dels AINE i aliskirèn, interacció medicament-medicament en el cas de l'aliskirèn.

Figura 7. Acceptabilitat del risc i mesures reguladores (Adaptada de: de Abajo Iglesias i col·l, 2003)



1.4.3. Mesures de reducció del risc en la pràctica clínica

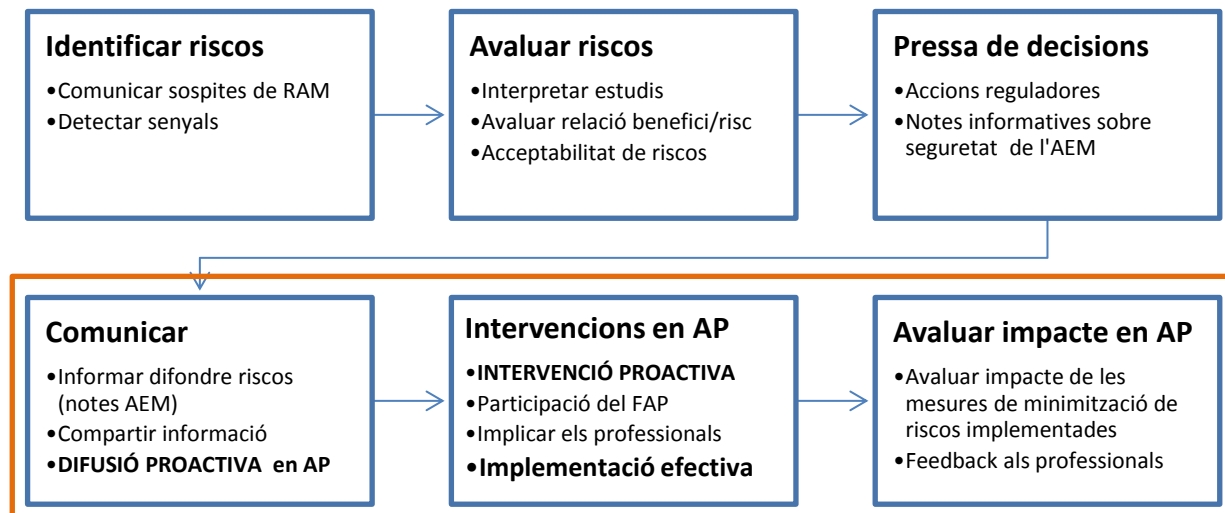
Com hem dit, la gestió dels riscos clínics, i també dels riscos de la medicació, té com a objectiu identificar situacions de risc i implantar les accions necessàries per a la seva prevenció, reducció o bé per controlar-ne l'impacte.

Punts claus són **la comunicació proactiva del risc**, conjuntament amb **intervencions proactives** (generalment educatives amb la identificació de pacients en risc), per acabar fent-ne el seguiment **a fi d'avaluar-ne l'impacte**.

És necessària una planificació estratègica de la comunicació del risc, basada en les evidències sobre seguretat i els objectius estratègics per assolir un canvi en la prescripció i en els resultats en salut (Bahri, 2010).

Els passos de la gestió del risc, també queden ben reflectits en la figura 8, en la qual **s'integra el paper de l'atenció primària i del farmacèutic d'atenció primària (FAP)**.

Figura 8. Passos de la gestió del risc incorporant estratègies de gestió de riscos en l'atenció primària



El FAP, integrat en el equip multidisciplinari de professionals dins de l'àmbit de l'atenció primària, participa activament en la difusió proactiva de les notes de seguretat emeses per l'AEM, planifica i coordina intervencions proactives, la seva implementació així com l'avaluació del seu impacte: comunicar, intervenir, avaluar i redefinir intervencions si es necessari.

1.4.4. Estratègies d'intervenció en farmacoteràpia i seguretat.

Estratègies d'intervenció en farmacoteràpia

Centrant-nos en les intervencions en prescripció, diverses revisions sobre l'impacte de les intervencions pel que fa a l'optimització dels hàbits de prescripció (Grimshaw i col·l., 2004; Ostini i col·l., 2009; Ivers i col·l., 2012; Hurst., 2013) posen de manifest que aquestes poden ser positives. Encara que el seu impacte és moderat individualment, el seu baix cost i la possibilitat de modulació, amb reforç de la informació, proporcionen un enorme potencial per optimitzar la prescripció i prevenir iatrogènia medicamentosa.

En aquest sentit, diferents estudis han avaluat l'impacte d'intervencions, com ara les entrevistes individuals als professionals (O'Brien i col·l., 2007), l'ús de material educatiu (Giguère i col·l., 2012), l'enviament de correus electrònics als professionals (Atherton i col·l., 2012; Goyder, 2015), la realització d'auditories i proporcionar *feedback* als professionals (Ivers i col·l., 2012; Hurst, 2013).

També hi ha evidències que, les intervencions més efectives són aquelles que s'implementen en combinació amb altres intervencions, o aquelles que són individualitzades, participatives, adaptades a l'entorn, que es repeteixen al llarg del temps, que tenen un seguiment adequat i que disposen d'un bon material de suport (Grimshaw i col·l., 2004; Ostini i col·l., 2009; Vratsistas-Curto 2017).

Per tot això, al planificar intervencions de millora, hem de tenir en compte que les intervencions més efectives són l'auditoria amb retorn de la informació, les entrevistes individualitzades i estructurades, els sistemes d'avisos electrònics a la història clínica i la formació amb metodologia de discussió de casos clínics. Cal remarcar que les intervencions a mida i adaptades a l'entorn poden tenir millors resultats. Per últim, tenir present que la combinació de diferents estratègies d'intervenció és la millor opció, ja que actuen sinèrgicament.

Estratègies d'intervenció i seguretat

Centrant-nos en la seguretat, comptem amb literatura sobre intervencions i l'impacte de les alertes de seguretat. Destacar les revisions sistemàtiques sobre intervencions (O'Connor, 2010; Lasser i col·l., 2006; Nkeng i col·l., 2012), i en relació a l'impacte de les alertes (Dusetzina i col·l., 2012; Piening i col·l., 2012; Piening i col·l., 2012; Gridchyna i col·l., 2014; Goedecke i col·l., 2018).

Alguns estudis han avaluat l'efecte de diverses alertes de seguretat a medicaments o grups farmacològics, tant nacionals (Peiró i col·l., 2005; Ortega i col·l., 2007; Elizondo-López i col·l., 2008; Mosquera, 2009; Sanfèlix-Gimeno i col·l., 2009; Carracedo-Martínez i col·l., 2010; Peiró i col·l., 2005; Peiró i col·l., 2006) com internacionals (Wilkinson i col·l., 2004; Haas i col·l., 2004; Hersh i col·l., 2004; Wysowski i col·l., 2005; Faber i col·l., 2005; Hemminki, 2004; Guay i col·l., 2007; Valiyeva i col·l., 2008; Starner i col·l., 2008; Valluri i col·l., 2010), observant-se una àmplia variabilitat en el seu impacte.

Dues revisions sistemàtiques (Dusetzina i col·l., 2012; Piening i col·l., 2012) coincideixen que l'impacte de les alertes de seguretat és variable. Hi influeix la mateixa complexitat de les intervencions en prescripció i la comunicació del risc, i coincideixen en la necessitat de millorar les estratègies de comunicació i d'identificar els factors associats a respostes ràpides i sostingudes a la comunicació de risc.

Piening, en una revisió sistemàtica, proporciona una visió general d'estudis que van avaluar l'impacte de les advertències de seguretat, i assenjala que la seguretat relacionada amb una acció reguladora pot tenir algun impacte en la pràctica clínica, encara que sense ser conclouent (Piening i col·l., 2012).

A més, es posa de manifest la dificultat d'establir comparacions entre estudis que avaluen l'impacte de les alertes de seguretat per les diferents metodologia, seguiment, anàlisi estadística, medicaments o entorns assistencials (Piening i col·l., 2012; Gridchyna i col·l., 2014; ENCePP, 2017; Goedecke i col·l., 2018).

En aquest sentit, afirmen que l'efecte de noves evidències de seguretat sobre la prescripció de medicaments és un tema controvertit i no molt ben estudiat a causa de la complexitat de les intervencions en prescripció, ja que múltiples factors hi poden influir: metge d'atenció primària, pacient, especialista, experts, indústria farmacèutica, mitjans de comunicació, organització sanitària o, fins i tot, aspectes del mateix medicament (el temps de comercialització o l'existència d'alternatives). No menys important és el tipus de risc comunicat, o la gravetat dels riscos i la percepció que en tenen els professionals i el mateix pacient.

Tots aquets factors fan que la comunicació de la informació sobre farmacovigilància sigui complexa. Bahri, proposa un enfocament estratègic per a comunicar informació sobre seguretat dels medicaments (i també d'eficàcia). Això, inclou acordar objectius que siguin mesurables, basar-se en l'evidència i seguir un procés cíclic de planificació, implementació i avaluació de la comunicació (Bahri, 2010).

Tal com ens descriu Hoffman (Hoffman i col·l., 2014), per ajudar a guiar les decisions de prescripció de medicaments amb riscos de seguretat emergents després de la comercialització, l'FDA (i altres organismes reguladors com l'AEM) emet advertiments de seguretat, que sovint han modificat de manera efectiva els comportaments de prescripció.

Tanmateix poden ser necessàries nombroses alertes per desencadenar un efecte, l'impacte en els patrons de prescripció. Alguns cops, l'acció reguladora també pot tenir com a conseqüència involuntària de privar els pacients de medicaments eficaços i segurs (efectes no desitjats).

Com en la majoria de les àrees de comunicació de risc, les advertències i alertes de seguretat semblen ser més efectives quan són específiques, ofereixen alternatives de prescripció i es repeteixen en el temps.

Els objectius d'una estratègia de comunicació (Bahri 2010), haurien de ser

- **específics** del risc, del canvi de comportament esperat,
- **mesurables**, per poder avaluar-la,
- **adequats** per a donar resposta al problema de seguretat,
- **realistes**, tenint en compte l'entorn, cultura de seguretat, pensant en el canvi previst, desitjat,
- **limitats en el temps**: s'ha de fixar un període de temps realista per a completar l'estratègia.

També convé fer un anàlisi de situació, conèixer l'audiència, així com possibles barreres i facilitadors del canvi desitjat.

De fet, altres estudis han suggerit que les alertes han de ser concises, donar-se a conèixer de manera activa a través de mitjans científics i tradicionals i oferir opcions de prescripció immediata, advertir dels riscos per provocar canvis significatius de prescripció (Dusetzina i col·l., 2012).

Més recentment, una revisió sistemàtica (Goedecke i col·l., 2018) sobre la mesura de l'impacte de les intervencions reguladores de medicaments fa una sèrie de consideracions metodològiques. Ens proporciona una visió general i descriptiva dels mètodes analítics per investigar l'impacte de les intervencions.

Aquests autors conclouen que, tot i que l'avaluació de l'impacte en salut pública de les intervencions reguladores és important, **actualment no hi ha cap enfocament metodològic comú que ens orienti en com s'ha de portar a terme aquesta avaluació.**

L'avaluació de totes aquestes intervencions de minimització del risc, de la seva eficàcia, és un repte. Destaquem les publicacions que en aquest sentit ens guien en relació a la avaluació de les mesures de minimització de riscos:

- Prieto i col·l, 2012
- Banerjee, i col·l, 2014
- Guia de bones pràctiques de la EMA (EMA, 2017),
 - Mòdul V sobre mesures de minimització de riscos (EMA, 2017), ens dona les bases de les **mesures rutinàries** de minimització de riscos
 - Mòdul XVI sobre mesures de minimització de riscos (EMA, 2017), ens dona les bases de les mesures addicionals de minimització de riscos
- Guia ENCePP (ENCePP, 2018)

L'efectivitat de les intervencions es pot mesurar per l'impacte sobre els coneixements, actituds i comportaments dels professionals i pacients, i pels resultats en seguretat.

Prieto i col·l, (Prieto i col·l., 2012) proposen una avaluació dual de les mesures de minimització de riscos posades en pràctica. Es tractaria d'avaluar la seva eficàcia diferenciant l'avaluació segons indicadors de procés i de resultats finals sempre que aquests siguin possibles.

Banerjee (Banerjee, i col·l, 2014), proposa un model amb 5 nivells d'avaluació que van des de la seva planificació i implementació fins els resultats sobre els coneixements, la percepció del risc, modificació del comportament (prescripció) a la correlació amb resultats finals més clínics de seguretat:

El temps de reacció als problemes de seguretat és lent. Els mètodes d'avaluació s'han d'adaptar als riscos, la implementació portada a terme i el fàrmac implicat.

Comunicació del risc

La comunicació del risc es un punt clau.

Encara que pocs estudis examinen la comunicació del risc, la revisió de Dusetzina, (Dusetzina i col·l., 2012) suggereix que la comunicació dirigida a subpoblacions en risc, avisos repetits o seqüencials, advertències específiques, avisos de seguiment clínic i de proves de laboratori, s'ha associat amb millors resultats.

En relació a l'impacte de les alertes de seguretat, l'aproximació conceptual de Dusetzina (Dusetzina i col·l., 2012) inclou uns aspectes ben definits que influeixen en els resultats:

- Mètode de comunicació.
- Contingut de la comunicació.
- Expectatives dels efectes de la comunicació.
- Altres possibles efectes de la comunicació.

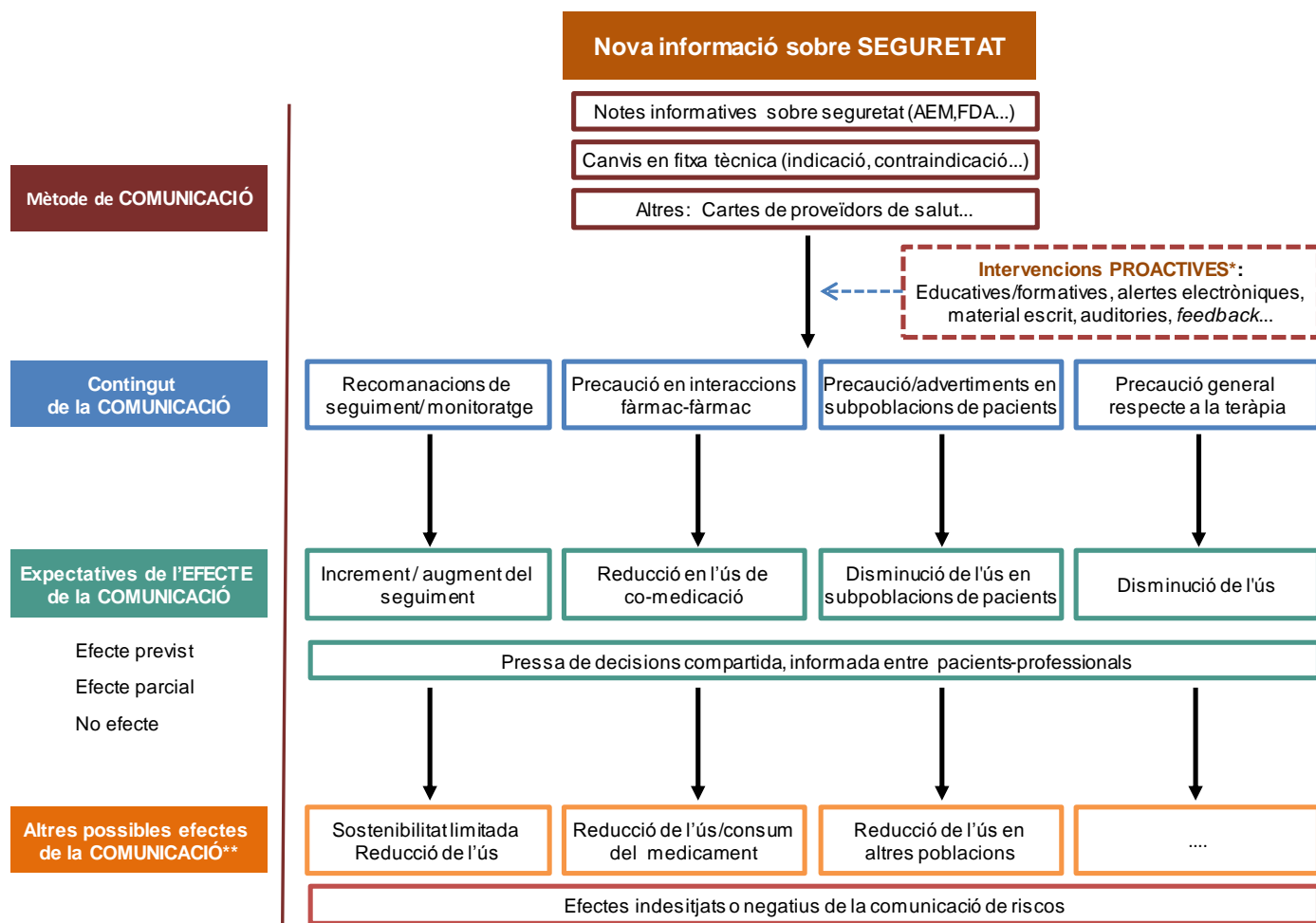
En la figura 9, es representen aquests punts de l'aproximació conceptual que fa Dusetzina (Dusetzina i col·l., 2012), en la qual, fent-ne una adaptació, se situen les intervencions proactives (educatives/formatives, alertes electròniques, material escrit, auditories, *feedback* als professionals) que complementarien les accions reguladores de l'administració sanitària (publicació d'alertes de seguretat amb una difusió habitual dels comunicats). Addicionalment, i en relació amb altres possibles efectes de la comunicació, es fa menció a que cal tenir en compte possibles efectes indesitjats o negatius, i fins i tot la conseqüència involuntària de privar els pacients de medicaments eficaços i segurs que els són necessaris.

D'aquesta forma, les intervencions proactives, planificades pel farmacèutic integrat en els equips multidisciplinaris en el seu àmbit de treball, les situaríem ja en els primers passos de la comunicació dels riscos. Tot just quan es publiquen les notes informatives sobre nous aspectes de seguretat.

Cal remarcar que les intervencions proactives tenen l'objectiu de reforçar el missatge de les notificacions emeses per l'administració reguladora. L'objectiu clau és promoure un canvi en els hàbits de prescripció dels medicaments o grups farmacològics afectats per la nova evidència de seguretat. Poden ser sessions formatives per als professionals amb material escrit, incorporació d'alertes electròniques que s'activin en el moment de la prescripció, auditories, seguiment i *feedback* als professionals, entre d'altres.

En aquest sentit, és rellevant planificar el mètode de comunicació i també el seu contingut, els missatges clau que seran específics per a cada alerta de seguretat.

Figura 9. Aproximació conceptual sobre una revisió sistemàtica dels efectes adversos comunicats per FDA (adaptada de Dusetzina i col·l., 2012).



* Específiques de cada alerta de seguretat

** Varietat d'altres possibles conseqüències de la comunicació d'efectes adversos incloent: no efecte de la comunicació de riscos, canvis a teràpies alternatives o complementàries, canvis en la dosificació o freqüència d'ús del medicament objecte de l'alerta i no prescripció.

1.4.5. Pla de Gestió de Riscos, com passar a l'acció, abordatge clínic

La seguretat dels pacients, entesa com la dimensió de la qualitat assistencial que busca reduir i prevenir els riscos associats a l'atenció sanitària, està adquirint un interès creixent i és un dels eixos de la política sanitària.

Prevenió de les RAM

Per prevenir la majoria dels efectes indesitjats, les RAM, les mesures més adequades s'han de centrar en la revisió de la medicació i els principis de la prescripció prudent (Butlletí Groc, 2010):

- Prescriure els fàrmacs només quan es considera que el pacient els necessita i se'n pot beneficiar.
- Seleccionar el fàrmac amb la relació benefici/risc més favorable.
- Revisar si el pacient presenta alguna contraindicació o factor de risc que augmenti la probabilitat d'efectes indesitjats.
- Individualitzar la dosi i la pauta d'administració segons les característiques de cada pacient.
- Planificar el seguiment del tractament (objectiu terapèutic, durada del tractament, visites de control, etc.).
- Compartir aquesta informació amb el pacient, amb l'objectiu que aquest sigui més autònom en relació amb el seu tractament.

Hem de remarcar també la importància que la informació terapèutica i la formació continuada siguin independents de la indústria farmacèutica.

En relació a aquets punts, O'Connor (O'Connor, 2010), ens aporta informació sobre com prescriure medicaments de forma més segura. En aquest sentit, considera que cinc criteris anomenats STEPS (corresponen a criteris de seguretat, tolerabilitat, efectivitat, preu i pauta senzilla) poden ajudar els metges a decidir prescriure, o no, una nova medicació o bé triar una alternativa més antiga (i, generalment, més barata). Tot i que el model STEPS es va desenvolupar originalment com una eina per avaluar nous medicaments, es va veure que resultava útil per prendre una decisió clínica en un pacient concret.

Així doncs, el model STEPS també es pot utilitzar a l'hora de decidir si s'ha de prescriure un medicament amb un avís en caixa negra, amb un problema de seguretat.

Ens podem preguntar: existeixen alternatives igualment eficaces i segures? El benefici potencial del medicament supera la preocupació per la seguretat?

A nivell nacional i local, també disposem d'algoritmes d'avaluació i revisió que inclouen criteris o dimensions similars.

La metodologia de revisió de la medicació de la SEFAP (Amado E. i col·l., 2012; Amado E. i Martin C., 2013), inclou un algoritme de revisió que valora per a cada medicament els criteris relacionats amb la indicació, adequació, efectivitat, seguretat i pacient. Aquest criteris també van ser adoptats per l'estratègia d'atenció a la cronicitat i plasmatats en el document "Ús racional de medicaments: maneig bàsic de la medicació en el pacient crònic: conciliació, revisió, desprescripció i adherència" del Departament de Salut, 2015 (PPAC, 2015).

Es tracta d'una metodologia d'optimització dels tractaments farmacològics en els pacients crònics, mitjançant la implantació de procediments interdisciplinaris, entre els que es troba el de la revisió de la medicació. Aquestes dimensions han de ser valorades segons les necessitats concretes d'un pacient, es a dir, realitzar la revisió de la medicació centrada en la persona.

Tots ells poden ser utilitzats, al igual que els criteris STEPS, per revisar la idoneïtat d'un tractament en un pacient i decidir continuar un tractament, substituir-lo o retirar-lo.

Un punt addicional estaria emmarcat dins del procés de la translació de les noves evidències científiques a la pràctica clínica assistencial (Grol i Grimshaw, 2003). Aquest seria el cas de les evidències en seguretat i de la publicació de les notes informatives de l'AEM o d'altres administracions reguladores.

Mesures de minimització de riscos

Dins de les mesures de minimització de risc, destaquen les intervencions destinades a prevenir o reduir l'aparició d'efectes adversos. Es tracta de reduir les RAM associades a l'exposició a un medicament, sent l'objectiu reduir la seva severitat i/o l'impacte en el pacient individualment i en població general.

La planificació i la implementació de mesures de minimització de riscos i l'avaluació de la seva eficàcia són elements clau de la gestió de riscos (Barhi, 2010; Prieto i col·l., 2012; Banerjee, i col·l., 2014; EMA, 2017; ENCePP, 2018).

En aquest sentit, la directriu sobre bones pràctiques de farmacovigilància de l'EMA (EMA, 2017), concretament en els mòdul XVI sobre mesures de minimització de riscos (EMA, 2017), ens dona les bases de les mesures addicionals de minimització de riscos que seran necessàries per gestionar alguns riscos o bé per millorar la relació benefici/risc d'un

medicament. Aquesta directriu també orienta sobre la selecció d'eines i l'avaluació de la seva eficàcia.

La majoria dels problemes de seguretat s'aborden amb mesures rutinàries que estan descrites en el mòdul V, sobre mesures de minimització de riscos (EMA, 2017), com poden ser la modificació del prospecte i la fitxa tècnica, entre d'altres.

Totes aquestes directrius i mesures es poden aplicar i poden guiar les accions que s'han de prendre dins de l'entorn de l'atenció primària. És a dir, poden ser útils en la planificació d'accions de reducció del risc.

En aquest sentit, el document remarca que cada problema de seguretat ha de ser considerat individualment i la selecció de la mesura de minimització de riscos més adequada ha de tenir en compte una sèrie d'aspectes:

- **la gravetat** de la reacció adversa (i també de la RAM potencial),
- la seva gravetat en relació amb **l'impacte en el pacient**,
- la seva **evitabilitat** o bé les accions clíniques necessàries per mitigar el risc,
- **la indicació**,
- **la via d'administració**,
- **la població objectiu**,
- **l'àmbit assistencial** on s'ha d'utilitzar el medicament.

Podem afirmar que les mesures de minimització de riscos tenen per objectiu optimitzar l'ús segur i eficaç d'un medicament al llarg del seu cicle de vida. En aquest sentit, la relació benefici/risc d'un medicament es pot millorar mitjançant:

- la reducció de la càrrega de les reaccions adverses,
- l'optimització del benefici,
- la selecció de pacients específica, o bé la seva exclusió per utilitzar-lo,
- la gestió del tractament (per exemple, règim de dosificació concret, proves de seguiment pertinents, seguiment del pacient).

Per tant, les mesures de minimització de riscos haurien de guiar l'ús òptim d'un medicament en la pràctica clínica amb l'objectiu de donar suport a la indicació del medicament correcte, en la dosi correcta, en el moment adequat, al pacient correcte i amb la informació i el seguiment adequats.

Com hem dit, també serà rellevant que els problemes de seguretat siguin prioritzats segons la freqüència, la severitat, la gravetat i l'impacte en la salut pública, així com la seva evitabilitat.

Actualment, es disposa d'una varietat d'eines per minimitzar el risc addicional i sabem que és un camp que està en continu desenvolupament. En aquest sentit, cal tenir en compte que els avenços tecnològics i les eines de prescripció electrònica assistida (PEA) complementen els programes de seguretat i el material educatiu.

La implementació d'aquestes mesures addicionals requereix la contribució de tots els agents implicats: pacients i professionals de la salut, indústria farmacèutica, administració.

D'altra banda, és necessària la seva avaluació per assegurar que es compleixin els objectius fixats. En aquest sentit, també cal tenir en compte els esforços que es requereixen dels professionals sanitaris i els pacients en aplicar les mesures de minimització del risc. És important garantir que les mesures de minimització de riscos addicionals, inclosa l'avaluació de la seva eficàcia, no siguin a costa d'una càrrega excessiva per al sistema de salut, els titulars d'autoritzacions de comercialització, els reguladors i, sobretot, els pacients.

Les mesures han de tenir com a objectiu últim facilitar la presa de decisions informades, donar suport a la minimització del risc en el moment de prescriure, dispensar i/o utilitzar un medicament. Aquestes mesures poden ser molt diferents d'acord amb el propòsit, el disseny, la població objectiu i la complexitat. Així, les mesures es poden utilitzar per:

- guiar la selecció del pacient,
- excloure els pacients en els quals està contraindicada la utilització,
- donar suport al seguiment /monitoratge del tractament per als riscos importants,
- gestionar una reacció adversa després de la detecció,
- minimitzar el risc d'errors de medicació,
- garantir l'administració adequada.

Es poden implementar programes educatius amb l'objectiu de minimitzar riscos. El focus del material educatiu ha d'estar en el risc, i ha de proporcionar missatges clars i concisos. Cal tenir en compte que els objectius que es fixin han de ser viables.

En relació amb els programes educatius dirigits a professionals de la salut, l'objectiu ha de ser donar recomanacions específiques sobre:

- l'ús (què fer) i/o
- la contraindicació/les contraindicacions (el que no s'ha de fer) i/o
- els advertiments (el tractament/la gestió de les reaccions adverses) associats amb el medicament.
- les especificacions dels riscos que necessiten mesures addicionals de minimització, incloent-hi:

- la selecció dels pacients,
- la gestió de tractament: dosificació, proves, seguiment, procediments d'administració especial o de dispensació,
- la informació que s'ha de donar als pacients.

En relació a eines pedagògiques destinades als pacients i/o cuidadors, l'objectiu ha de ser millorar els coneixements dels pacients o els seus cuidadors en relació als riscos i els primers signes i símptomes de reaccions adverses específiques.

Altres mesures de minimització de riscos serien els Sistemes de distribució controlada (prescripció i dispensació hospitalària de certs medicament) i programa de prevenció d'embaràs (és un conjunt d'intervencions dirigides a minimitzar l'exposició a un medicament amb efectes teratogènics durant l'embaràs).

Eficàcia de les mesures de minimització de riscos

L'avaluació de l'eficàcia hauria d'abordar diferents aspectes de la minimització de riscos:

- **el procés** en si mateix (és a dir, en quina mesura el programa ha estat implementat),
- **el seu impacte en el coneixement i hàbits de prescripció** (és a dir, la mesura o les mesures en què afecta el canvi de comportament), i
- **el resultat** (és a dir, en quina mesura es van complir els objectius predefinitos de minimització de riscos, a curt i llarg termini).

En el disseny d'una estratègia d'avaluació, hem de valorar quins aspectes del procés i dels resultats es poden mesurar de manera realista. També s'han de considerar i planificar el moment de l'avaluació de cada aspecte de la intervenció i la mesura de l'eficàcia. També caldria pensar a controlar si la intervenció de minimització de riscos pot haver tingut conseqüències no desitjades (negatives).

En relació amb els indicadors de procés, aquets han de complementar, però no substituir, l'avaluació de l'assoliment dels objectius de les mesures de minimització de riscos.

1.4.6. Pla de Gestió de Riscos al SAP

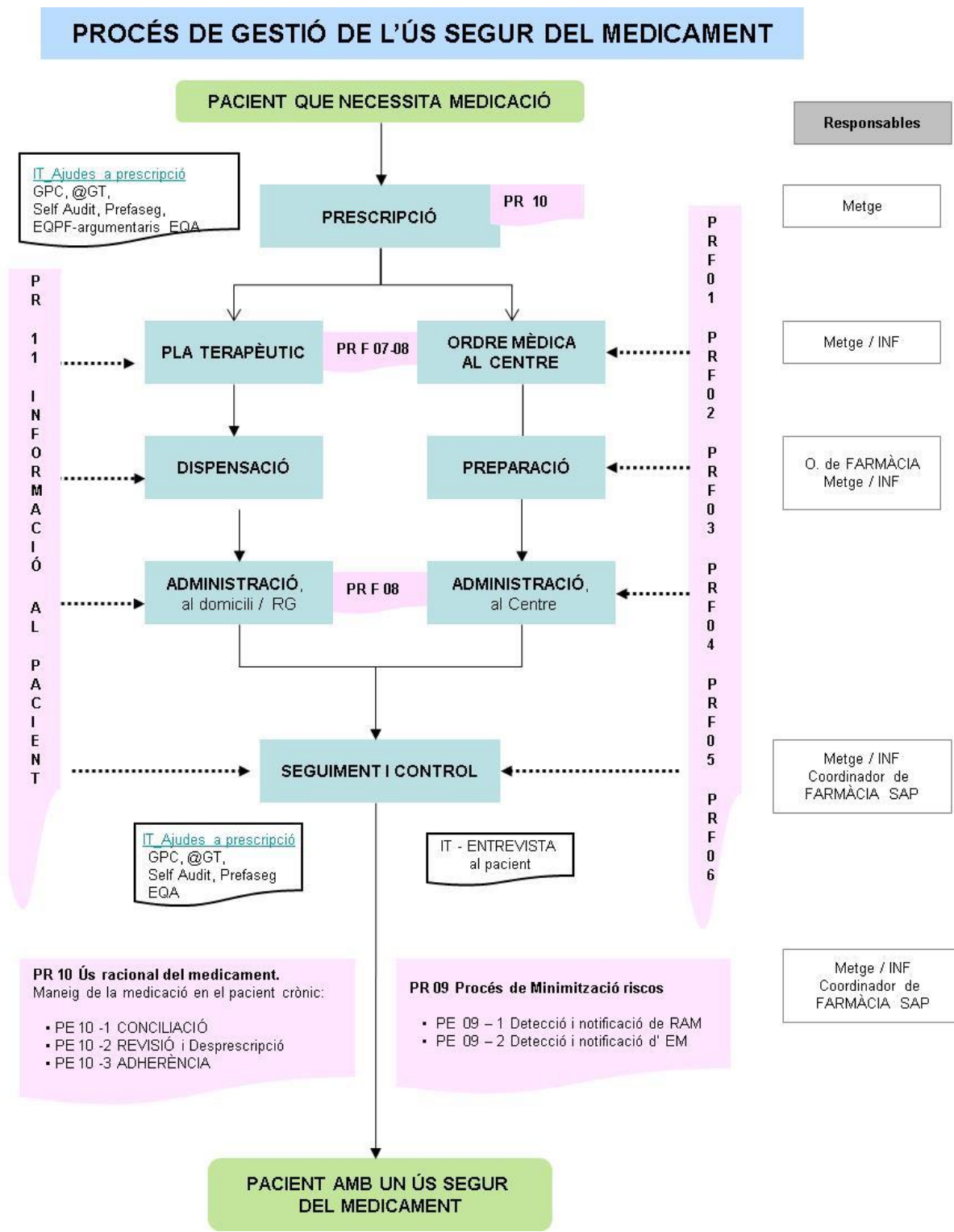
La seguretat del pacient respecte de l'ús dels medicaments té com a missió "garantir al pacient una prescripció, administració i seguiment segur dels medicaments, a més de reduir les probabilitats d'aparició d'esdeveniments adversos relacionats amb els medicaments al llarg de tot el procés assistencial".

En el nostre àmbit d'influència, un equip multidisciplinari de professionals, coordinat pel farmacèutic d'atenció primària, va elaborar i consensuar un procés de gestió de l'ús segur dels medicaments. Aquest procediment abraça tota la cadena del medicament, des de la prescripció, preparació, administració, dispensació, seguiment i control a la informació i utilització que en fa el pacient (figura 10).

El punt de seguiment i control de la medicació dels pacients preveu dos procediments:

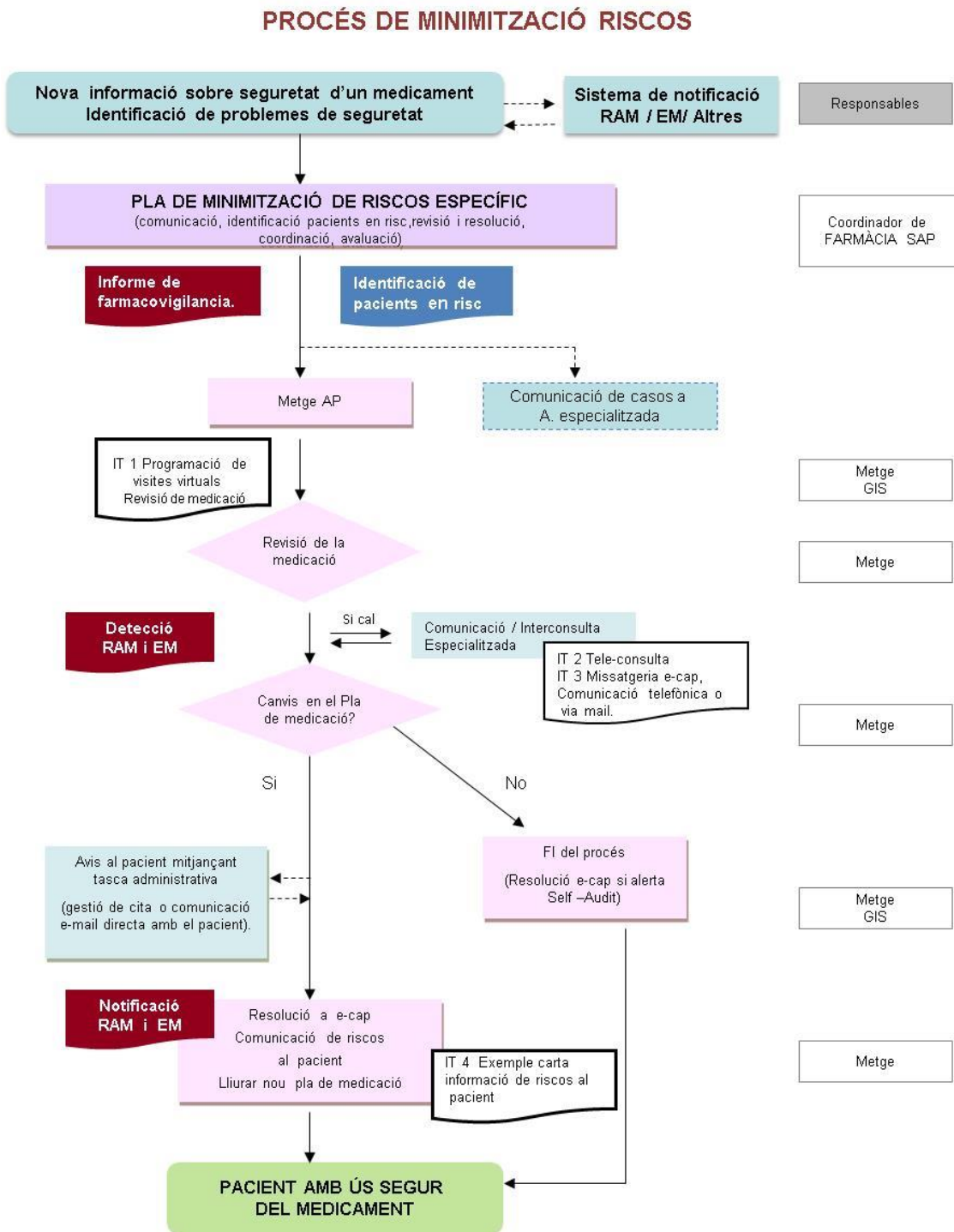
- Ús racional del medicament, que se centra en el maneig de la medicació en el pacient crònic.
- Procés de gestió de riscos concretament el procediment de minimització de riscos (figura 11), que inclou tant la detecció i la notificació de RAM com d'errors de medicació (EM).

Figura 10. Fluxgrama del procés de gestió de l'ús segur dels medicaments al SAP Alt Penedès-Garraf.



- PRF01 Procediment de control d'estocs i avaluació
- PRF02 Procediment de control de caducitats
- PRF03 Procediment de medicaments termolàbils
- PRF04 Procediment de medicaments multidosi
- PRF05 Procediment de control de mòrfics
- PRF06 Procediment de control dels medicaments urgents
- PRF07 Procediment d'ús segur del medicament: prescripció, administració per part del pacient, monitoratge i avaluació
- PRF08 Procediment d'administració segura als CAP
- PR-09 Procés de minimització del risc,
 - PE-09-1: Detecció i notificació de RAM.
 - PE-09-2: Detecció i notificació d'EM
- PR-10 Ús racional del medicament. Maneig de la medicació en el pacient crònic:
 - PE -10 -1 Conciliació
 - PE- 10 -2 Revisió i adequació/desprescripció
 - PE- 10 -3 Adherència
- PR-11 Informació al pacient sobre seguretat dels medicaments

Figura 11. Fluxgrama del procés de minimització de riscos (PMR) en l'ús de medicaments al SAP Alt Penedès-Garraf.



Aquest procediment preveu que per a cada aspecte de seguretat susceptible de millora, la Unitat de Farmàcia del SAP (d'acord amb l'equip multidisciplinari de treball i Direcció), planifica una estratègia proactiva específica davant la publicació de noves evidències de seguretat o detecció de problemes de seguretat en l'ús de medicaments.

Fases clau del PMR són: planificació, difusió activa i implementació, revisió i resolució, coordinació, informació a professionals i pacients, seguiment i avaluació de resultats, així com definició dels responsables de cada etapa.

La informació que es proporciona al pacient sobre els riscos es considera que és un punt rellevant. Especialment en medicaments o grups farmacològics d'ampli ús, com són els AINE (com a tractament simptomàtic i susceptibles d'automedicació) i les benzodiazepines, entre molts d'altres.

El PMR, elaborat, pretén que els professionals el coneguin i n'apliquin els continguts:

- les mesures de minimització de riscos planificades en cada cas i per a cada risc,
- les eines de prescripció electrònica assistida disponibles a l'entorn de l'estació clínica de treball (e-CAP) i
- altres aspectes que els permetin efectuar intervencions destinades a prevenir problemes relacionats amb els medicaments.

La revisió de la medicació, també es un punt clau, després de la comunicació de nous riscos. Cal valorar la idoneïtat de seguir amb el tractament o planificar una retirada.

Per finalitzar, caldrà fer-ne un seguiment de la farmacoteràpia, de l'impacte de les mesures implementades.

1.5. Experiències prèvies al SAP Alt Penedès-Garraf en relació amb les alertes de seguretat

En aquest punt s'hi descriuen experiències portades a terme, en relació amb la seguretat en l'ús dels medicaments i les alertes de seguretat, al SAP Alt Penedès Garraf i liderades per la Unitat de Farmàcia.

Concretament, es descriu una intervenció educativa sobre l'ús dels antiinflamatoris no esteroidals inhibidors de la ciclooxigenasa 2 (coxibs) i el disseny i ús d'eines de prescripció electrònica assistida sobre seguretat de la farmacoteràpia.

1.5.1. Experiència d'intervenció sobre l'ús dels antiinflamatoris no esteroidals inhibidors de la ciclooxigenasa 2 (coxibs)

Dos nous fàrmacs (rofecoxib i celecoxib) apareixen al mercat l'any 1999, que van condicionar, als pocs mesos, variacions en la prescripció dels antiinflamatoris no esteroidals (AINE) en el nostre àmbit.

Als pocs mesos, la prescripció va arribar a representar un 22% de la prescripció total d'AINE, en ser àmpliament promocionats com a AINE amb activitat antiinflamatòria similar als tradicionals, però amb menys toxicitat gastrointestinal, tot i no tenir evidències clares d'un millor perfil de seguretat: estudi CLASS (Silverstein i col·l., 2000) per a celecoxib i l'estudi VIGOR (Bonbardier i col·l., 2000) per a rofecoxib.

Al SAP Alt Penedès-Garraf es van dur a terme una sèrie d'intervencions educatives i/o de seguiment en tres treballs consecutius sobre l'ús dels coxibs.

Els estudis seqüencials van ser:

1. **Estudi d'intervenció educativa.** Estudi en el qual es va avaluar la tendència de la prescripció de coxibs després de fer una intervenció educativa, administrada als metges d'atenció primària (Rosich i col·l., 2005).

La intervenció educativa efectuada es va associar amb una disminució de la prescripció de coxibs i la millora en la selecció d'AINE. Aquesta disminució es va mantenir a llarg termini i es va reduir el cost del tractament al dia.

No obstant això, la coincidència amb l'alerta de l'AEM i alguns elements del disseny van limitar les possibilitats d'atribució causal d'aquests resultats a la intervenció educativa, que, previsiblement, van ser deguts a la interacció entre els dos tipus d'intervenció (educativa més comunicació de l'alerta).

- 2. Estudi d'intervenció educativa vs. intervenció administrativa.** Estudi de seguiment de la prescripció en el qual es van comparar els resultats de la intervenció educativa vs. intervenció administrativa (requeriment de validació sanitària).

En comparar els resultats de les dues intervencions consecutives informativa-educativa i administrativa (requeriment de validació), es va observar que la reducció dels nivells de coxibs (- 40,7%) postvalidació en el nostre territori van ser similars a la disminució de consum obtinguda en la intervenció educativa més l'alerta (- 36,8%). L'impacte sobre indicadors de la qualitat de la prescripció va ser més gran amb la intervenció educativa (17,4%) respecte a la intervenció administrativa (6,6%).

- 3. Estudi indicació-prescripció.** En aquest estudi es va avaluar l'adequació de la prescripció de coxibs en els pacients que estaven consumint aquests fàrmacs (dades personals, any 2004).

Ens vam preguntar si, malgrat les reduccions consecutives que s'havien produït després de les dues intervencions i les successives comunicacions de risc cardiovascular que es van succeir durant l'any 2004 i 2005, es mantenien criteris d'adequació en la prescripció.

Un 17% de pacients (26/152) estaven consumint un coxib (celecoxib) malgrat tenir patologia cardiovascular.

Vam concloure que tota estratègia d'intervenció (educativa o administrativa) ha de dirigir-se fonamentalment a la millora de l'adequació dels tractaments.

Previsiblement, la interacció d'efectes (intervenció educativa, assaigs clínics publicats, alertes de seguretat emeses, mesures de l'administració sanitària, validació sanitària, debat científic, difusió al públic feta pels mitjans de comunicació) van influir en la reducció de les prescripcions al llarg del temps.

1.5.2. Eines de prescripció electrònica assistida en relació amb la notificació d'alertes de seguretat

El desenvolupament de les noves tecnologies de la informació i la comunicació (TIC) ha comportat un avenç important en seguretat. En aquest sentit, les TIC han suposat el desenvolupament d'eines de prescripció electrònica assistida (PEA) en l'àmbit de l'atenció primària de salut de l'Institut Català de la Salut (ICS).

Aquest fet ha suposat un canvi qualitatiu en la forma de treball dels professionals, i ha garantit i facilitat una millora de la qualitat assistencial, en concret per la seva capacitat de prevenir errors i de facilitar la presa de decisions.

Així els projectes desenvolupats i relacionats amb les **alertes de seguretat** són:

- **Prescripció farmacològica segura (PREFASEG)**, que actua en línia facilitant la presa de decisions als professionals (Catalán i col·l, 2011; PREFASEG, 2019).
- **SELF-AUDIT de prescripció**, eina que facilita la revisió sistemàtica de la medicació dels pacients crònics (SELF-AUDIT, 2019).

Aquests projectes els han desenvolupat equips de treball multidisciplinaris, concretament, grups de professionals de l'ICS (metges, farmacèutics i farmacòlegs) i l'empresa AIA (Aplicacions Informàtiques Avançades) com a soci tecnològic.

Els han implementat dins dels territoris els coordinadors de farmàcia de l'ICS, i s'han actualitzat i ampliat de forma periòdica amb l'objectiu de donar suport a les decisions dins la pràctica clínica diària.

En tots els projectes desenvolupats es fa servir, com a base, la història clínica electrònica (anomenada "estació clínica de treball d'atenció primària" o "e-CAP") que utilitzen els professionals.

Aquestes eines pretenen contribuir a fer que la prescripció farmacèutica sigui més segura i efectiva, actuant de manera preventiva, donant suport a la presa de decisions sobre terapèutica farmacològica, sent proactiu en el moment de donar d'alta un nou tractament (PREFASEG) i permetent als professionals l'autoavaluació de la pròpia prescripció (Self-Audit).

PREFASEG (programa en línia) es complementa amb una ajuda de manera diferida (*off-line*): anomenat Self-Audit

Aquest conjunt de projectes afegeix valor a la prescripció electrònica de medicaments amb un elevat nivell de qualitat i seguretat clíniques.

Centrant-nos en l'àmbit de la seguretat, el **Self-Audit-Alertes de seguretat** és un dels informes prioritzats en el nostre entorn (SELF-AUDIT, 2019).

Per a l'any 2015, l'informe té configurades 12 alertes de seguretat relacionades amb els principis actius següents (en blau principis actius estudiats en aquesta tesi):

- CITALOPRAM
- ESCITALOPRAM
- **ALISKIRÈN** (des d'abril 2012)
- CILOSTAZOL
- TRIMETAZIDINA
- RALOXIFÈ/BACEDOXIFÈ
- RANELAT D'ESTRONCI
- **COXIBS: celecoxib, etoricoxib** (des de 2008)
- **DICLOFENAC** (des de 2012)
- **ACECLOFENAC** (des de 2015)
- AGOMELATINA
- IVABRADINA

2. JUSTIFICACIÓ

La farmacovigilància (FV) és una activitat de salut pública que té com a objectiu principal identificar, quantificar, avaluar i prevenir els riscos associats a l'ús dels medicaments comercialitzats (RD 577/2013).

Quant a la prescripció, les conseqüències derivades després que l'AEM hagi retirat un medicament són immediates, ràpides i evidents, perquè ja no hi ha prescripció possible. Mentre que quan l'AEM modifica les condicions d'ús terapèutic d'un determinat medicament o bé inclou noves precaucions d'ús, l'adopció d'aquestes no sempre és immediata. El seu impacte en la prescripció pot dependre de molts factors (el risc percebut, les alternatives de tractament disponibles per a la mateixa indicació per la qual ha estat prescrit, el rang de prescripció prealerta, entre d'altres) i ha estat tradicionalment poc avaluat i estudiat.

Un cop identificat un risc, hem de tenir present que l'objectiu últim de la farmacovigilància és que aquesta informació sigui, ràpidament i efectivament, incorporada a les decisions terapèutiques dels metges, els farmacèutics i també dels pacients. Estem parlant de protegir els pacients i promoure la salut pública provocant canvis en el coneixement i el comportament de les persones (per exemple, professionals sanitaris pacients, cuidadors) i en la pràctica assistencial.

Els professionals han de revisar les prescripcions dels pacients afectats i valorar-ne la idoneïtat del tractament en els pacients en risc segons les últimes evidències sobre seguretat publicades.

Podem dir que ens movem dins de l'àmbit de la prevenció quaternària, que engloba un conjunt d'activitats que intenten evitar, reduir i pal·liar el dany provocat per la intervenció mèdica. La prevenció quaternària es pot definir com l'acció per identificar un pacient o una població en risc de sobremedicalització o de medicació inadequada (Gérvás i col·l., 2012). Principis de la prevenció quaternària són iniciatives com "menys és més", principis de prescripció prudent, (Schiff i Col·l., 2011), la desprescripció (Le Couteur i Col·l., 2011).

Cal tenir en compte que, una medicació apropiada es pot tornar inadequada després de la publicació de nous riscos entre d'altres.

En el cas de les alertes de seguretat sobre medicaments, els EUM, a partir de bases de dades sobre prescripció, ens poden donar informació sobre els hàbits i perfils de prescripció per prendre mesures de racionalització en l'ús dels medicaments.

Alguns estudis han evidenciat un cert retard en l'aplicació de l'evidència científica després d'una comunicació de seguretat en la pràctica clínica diària (Marilize de la Porte, 2002, Morera, 2004.; Wilkinson i col·l., 2004; AEM, 2018/03; Butlletí Groc, 2018). Altres autors observen que la pràctica clínica respon ràpidament a les evidències recents de riscos de l'hormonoteràpia substitutiva (Adam, 2004), del ralenat d'estronci (Cantudo-Cuenca i Col·l., 2016), del cilostazol (Castellsague i Col·l 2018).

Més recentment, diferents publicacions han estudiat l'efecte dels plans de minimització de riscos (Dusetzina i col·l., 2012; Piening i col·l., 2012; Nkeng i col·l., 2012; Gridchyna i col·l., 2014). Coincideixen en que la seguretat relacionada amb una acció reguladora pot tenir algun impacte en la pràctica clínica, encara que sense ser conclouent.

Ens preguntem si la resposta és sempre l'esperada: són respostes inferiors? S'adopten les noves evidències amb massa retard? De què depèn?

En relació amb les diferents fonts d'informació, tradicionalment s'han fet servir bases de dades de facturació de receptes, és a dir receptes que han prescrit metges de la sanitat pública i que han dispensat les oficines de farmàcia, el que ens ha permès des de fa anys monitoritzar la utilització de medicaments i l'evolució d'indicadors de consum i de qualitat de la prescripció. Això també ha permès detectar punts de millora en la selecció i seguretat del seu ús i per tant implementar intervencions per reconduir els hàbits de prescripció susceptibles de millora.

Actualment, la possibilitat d'associar una prescripció a un pacient a partir d'un codi identificador personal (CIP), així com la informatització de la història clínica, ens ha permès disposar de dades d'exposició poblacional i identificar els pacients amb un perfil de risc concret, per exemple després de la publicació d'una alerta de seguretat o noves evidències científiques d'algun fàrmac determinat. Això ens hauria de permetre planificar una acció a curt termini que ajudi a revisar, valorar la relació entre benefici i risc i corregir les prescripcions no adequades (retirar medicació, reduir dosis, canvi per una alternativa més segura, per exemple).

Per això, les activitats de farmacovigilància han de promoure i facilitar l'optimització de la farmacoteràpia i fer un ús al més adequat possible dels tractaments farmacològics. La seguretat n'és un punt rellevant.

Cal recordar que sobre la pràctica clínica i els hàbits de prescripció s'hi pot influir amb diferents estratègies d'intervenció (educatives, eines de prescripció electrònica assistida, ajuts a la decisió clínica, equips multidisciplinars de professionals entre d'altres). Totes elles es poden implementar soles o combinades depenen del context i l'alerta de seguretat, tot i

que de les intervencions combinades se'n espera un efecte sinèrgic i additiu. Encara que el seu impacte és moderat individualment, tenen un enorme potencial per evitar iatrogènia medicamentosa. Les intervencions més efectives són les combinades, individualitzades, participatives, adaptades a l'entorn, repetides, amb un seguiment adequat i amb bon material de suport (Grimshaw i col·l., 2004; Ostini i col·l., 2009; Ivers i col·l., 2012; Hurst, 2013; Baker i col·l., 2015).

La comunicació de riscos es un punt clau (Dusetzina i col·l., 2012; Piening i col·l., 2012). Dusetzina, suggereix que la comunicació de riscos dirigida a subpoblacions en risc, amb avisos repetits o seqüencials, advertències específiques, avisos de seguiment clínic i de proves de laboratori, s'ha associat amb millors resultats en l'adequació de la prescripció.

Malgrat les evidències científiques disponibles, tant sobre eficàcia com sobre seguretat dels medicaments, hi ha dificultat per dur a terme canvis en la pràctica clínica que millorin aquests aspectes (Anderson i col·l., 2014).

Coneixem que els efectes adversos a medicaments són la principal causa de danys evitables. La majoria s'experimenten en adults majors i es relacionen més sovint amb l'ús de medicaments per a patologies cròniques. Per això, cal planificar estratègies que facilitin que els professionals adoptin les noves evidències de seguretat. Es a dir, cal una transferència més proactiva del coneixement sobre seguretat.

En aquest sentit, cal incorporar en la pràctica clínica una revisió de la medicació més exhaustiva i reconsiderar activament i críticament els riscos i beneficis dels medicaments crònics. Actualment disposem d'eines de prescripció electrònica assistida (PEA), incorporades a l'e-CAP (Self-Audit, PREFASEG, avisos clínics), però no sempre són tan efectives com caldria esperar.

En definitiva, davant d'una comunicació de risc per als pacients d'un determinat medicament, s'ha d'actuar de forma proactiva i preventiva per assolir un ús més racional i segur dels medicaments.

Dins del context d'aquest estudi, els objectius se centren a prevenir danys i a promoure l'ús segur dels medicaments, especialment a través de la difusió de la informació sobre la seguretat dels medicaments als professionals sanitaris.

Amb la finalitat d'implementar accions de farmacovigilància més proactives per prevenir els efectes adversos dels medicaments, neix la inquietud d'estudiar la influència de les alertes de seguretat i avaluar el seu impacte en el nostre àmbit d'influència.

Tots aquests punts es tradueixen, dins del context d'aquesta tesi, en el plantejament, com a objectiu, de **l'estudi de la influència de les alertes de seguretat, publicades per l'AEM en la prescripció de medicaments dins de l'àmbit de l'atenció primària de salut.**

Concretament, es van seleccionar les alertes de seguretat publicades i difoses des de la Unitat de farmàcia sobre la **teràpia hormonal substitutiva (THS), l'aliskirèn i els antiinflamatoris no esteroidals (AINE).**

Selecció de les alertes de seguretat

Després de l'anàlisi de las alertes de seguretat emeses per l'AEM del període 2001-2015 (AEM, Notas informatives Medicamentos de uso humano), i dins del context d'aquesta tesi, ens plantegem com a objectiu l'estudi de la influència de les alertes de seguretat, publicades per l'AEM en la prescripció dins de l'àmbit de l'atenció primària, de dos grups farmacològics i d'un nou principi actiu comercialitzat.

Els criteris de selecció de medicaments objecte d'estudi van ser:

- Medicaments amb notificacions d>alertes de seguretat que majoritàriament es prescriuen dins de l'àmbit de l'atenció primària.
- Medicaments amb noves notificacions d'efectes adversos i/o amb restricció de les indicacions o d'utilització en condicions especials.

S'exclouen els medicaments que arran de l'alerta, són retirats de l'oferta sanitària.

Es van seleccionar tres alertes farmacològiques emeses per l'AEM que fan referència a aspectes concrets sobre seguretat:

- 1. Seguretat i fàrmacs preventius (teràpia hormonal substitutiva)**
 - **Estudi 1.** Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva.
- 2. Seguretat i nous fàrmacs (aliskirèn)**
 - **Estudi 2.** Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat.
- 3. Seguretat i fàrmacs tradicionals (AINE)**
 - **Estudi 3.** Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals (AINE): avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient.

1. SEGURETAT I FÀRMACS PREVENTIUS

La relació eficàcia-seguretat (o benefici/risc) és un aspecte essencial, especialment a l'hora de prescriure un tractament a pacients sans amb factors de risc potencials i també en tractaments simptomàtics o de problemes de salut de poca entitat.

Quan es tracta de malalties greus, és força probable que els tractaments disposin d'una relació benefici/risc favorable. No obstant això, en un pacient sa, hem de conèixer primer el seu risc de patir una malaltia a partir dels seus factors de risc, així com el benefici i risc esperable dels medicaments que s'han d'administrar.

Quan el risc de patir una malaltia no sigui alt, la possibilitat que el tractament farmacològic no sigui beneficiós i pugui ser, fins i tot, perjudicial, és més gran.

Un exemple de la inadequada relació benefici/risc va ser l'ús generalitzat d'estrògens i progesterona en dones sanes menopàusiques amb l'objectiu de prevenir la malaltia cardiovascular i/o una futura osteoporosi. De fet, es va observar que aquest ús produeix, entre d'altres problemes, un augment de risc de trombosi venosa profunda i de càncer de mama a partir dels cinc anys de tractament.

Estem parlant d'una teràpia àmpliament promocionada com a preventiva que només s'hauria d'utilitzar si disposéssim d'evidència científica en la qual basar-se.

En aquest sentit, es va escollir fer el seguiment de la prescripció de la teràpia hormonal substitutiva (THS), després de la difusió que va fer el farmacèutic d'atenció primària de les alertes emeses per l'AEM dissenyant un estudi observacional retrospectiu.

Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva.

2. SEGURETAT I NOUS FÀRMACS

L'aparició d'un nou medicament al mercat només implica que les seves eficàcia i seguretat s'han provat en un nombre limitat i seleccionat de pacients. Els nous fàrmacs tenen unes dades de seguretat limitades, incompletes en el moment d'iniciar-ne l'ús en la pràctica clínica real.

Per això, podem afirmar que el perfil de seguretat d'un nou fàrmac pot variar després de la seva comercialització a causa, entre d'altres factors, de l'augment de la població exposada o

de l'ús en poblacions amb comorbiditats i/o co-medicaments diferents a les originalment incloses en els assaigs clínics. Per intentar detectar aquests problemes, disposem del sistema de farmacovigilància i dels estudis postautorització, però també és important que el metge sigui prudent a l'hora d'incorporar a la prescripció els nous fàrmacs. Com hem dit, el FAP pot actuar com a assessor i facilitar la integració de noves evidències a la pràctica clínica.

Es va decidir fer el seguiment de la prescripció després de la comunicació de les alertes sobre aliskirèn i de la implementació d'una intervenció proactiva de difusió dels riscos, sobre els metges de família, i duta a terme pel farmacèutic d'atenció primària. Es tracta d'un estudi d'intervenció prospectiu.

Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat.

3. SEGURETAT I FÀRMACS TRADICIONALS, l'exemple dels AINE

En ocasions, els descobriments de problemes de seguretat de nous medicaments han suposat la reavaluació més adequada dels clàssics, com ha estat el cas dels antiinflamatoris no esteroidals (AINE).

En aquest sentit, arran del risc dels AINE inhibidors selectius antiinflamatoris de la ciclooxygenasa-dos (coxib) (AEM, nota informativa 2006/07), l'AEM va revisar la seguretat dels AINE tradicionals i va observar que tan sols el naproxè a dosis habituals (1.000 mg al dia) i l'ibuprofè a dosis analgèsiques (1.200 mg al dia) han demostrat tenir menor risc cardiovascular que els coxib.

Les dades disponibles van suggerir que els AINE tradicionals, en diferent mesura, podrien associar-se a un increment moderat del risc de problemes aterotrombòtics (principalment infart de miocardi), especialment quan s'utilitzen amb dosis altes i de manera continuada.

La relació eficàcia-seguretat (benefici/risc) és un aspecte essencial, especialment a l'hora de prescriure, un tractament simptomàtic a pacients amb factors de risc potencials de patir esdeveniments adversos.

Per aquest motiu, es va dur a terme l'estudi 3, sobre els AINE: estudi de seguiment prospectiu abans-després, en el qual es va implementar una intervenció de difusió proactiva anual que estratificava els pacients segons risc cardiovascular.

Es tracta d'un grup farmacològic d'ampli consum i d'elevada iatrogènia (cardiovascular, renal, gastrointestinal), que, juntament amb la polimediació i l'edat avançada dels pacients, pot comportar l'aparició de problemes relacionats amb els medicaments i/o efectes adversos amb l'impacte sanitari i social consegüent. L'impacte en salut pública no es gens menyspreable pel volum d'ús d'aquests medicaments. Cal tenir en compte que els AINE formen part de la llista MARC de medicaments d'alt risc per a pacients crònics (Proyecto MARC, 2014).

Estem parlant de fàrmacs àmpliament prescrits dins de l'àmbit de l'atenció primària i que utilitza habitualment la població per al tractament simptomàtic de patologies que cursen amb dolor.

Es tracta d'un problema de salut pública d'impacte individual (segons risc) i poblacional. Per aquest motiu, es va dur a terme l'estudi 3, de seguiment prospectiu abans i després, en el qual es va implementar una intervenció proactiva anual sobre els metges de família, que va efectuar el farmacèutic d'atenció primària.

La intervenció portada a terme pretén reduir la prescripció, millorar la seguretat individual dels pacients en risc i els riscos potencials en població general, per tant intentar reduir l'exposició poblacional a AINE.

Estudi 3. Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals (AINE): avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient.

La lectura de la tesi es pot fer seguint pàgina a pàgina, de manera consecutiva, tal com està escrita i apareix a l'índex o buscant els subapartats de cada estudi a l'índex per llegir cada estudi complet de forma seqüencial.

Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva.

Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat.

Estudi 3. Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals (AINE): avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient.

2.1. Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva

Les limitacions i alguns resultats contradictoris dels estudis observacionals sobre la teràpia hormonal substitutiva (THS) com a tractament preventiu de la malaltia cardiovascular (Humprey i col·l., 2002; Turek i col·l., 2001; Grodstein i col·l., 1996) i de l'osteoporosi (Lufkin i col·l., 1992; Ettinger i col·l., 1985), en les dones postmenopàusiques, van afavorir la publicació d'alguns assajos clínics aleatoritzats de grans dimensions, com el "Heart and estrogen/progestin Replacement Study (HERS)" (Hulley i col·l., 1998) i el "Women's Health Initiative (WHI)" (Hemminki i Mcpherson, 2000; Hemminki i Topo, 1997). En l'estudi HERS (Hulley i col·l., 1998) i la seva cohort de seguiment HERS II (Hulley i col·l., 2002; Grady i col·l., 2002) no es van evidenciar una disminució dels esdeveniments coronaris en les pacients en tractament amb estrògens, més aviat al contrari: es va observar un increment de la malaltia tromboembòlica en aquest grup de pacients. L'estudi WHI (Women Health Initiative Investigators, 2002), en què es valorava el paper de la THS com a mesura preventiva sobre la salut de 16.608 dones nord-americanes postmenopàusiques sanes amb úter intacte, es va interrompre, ja que es va observar un increment significatiu del risc de coronariopatia, ictus, tromboembolisme pulmonar i càncer de mama.

L'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEM), de manera coordinada amb la resta d'agències europees, va revisar l'evidència científica derivada de l'assaig clínic WHI i va emetre un comunicat (AEM, nota informativa 2002/07) advertint dels probables efectes adversos de la THS. Es recomanava no utilitzar el tractament combinat amb estrògens i progestàgens a llarg termini com a prevenció de malaltia cardiovascular, encara que no es descartava el benefici del tractament a curt termini per als símptomes climatèrics.

Noves publicacions van confirmar un increment del risc de càncer de mama en pacients amb tractaments combinats de llarga durada, així com un increment del risc d'infart agut de miocardi, de tromboembolisme venós i d'infart cerebral isquèmic (WHIMS Investigators, 2003; WHI Investigators, 2003; Million Women Study (MWS) Colaborators, 2003). A conseqüència d'aquestes publicacions, el 2004, es va difondre una nova nota informativa (AEM, nota informativa 2004/01) amb noves recomanacions més restrictives sobre el tractament de l'osteoporosi amb THS i dels símptomes climatèrics. Per primera vegada, les recomanacions feien referència a tots els productes de THS, tant als que contenien estrògens exclusivament com als que contenien estrògens i progestàgens combinats, i també tibolona.

Podem afirmar, que ni l'aparició de noves evidències científiques, per robustes que siguin, ni les alertes farmacèutiques difoses suposen sempre un canvi automàtic de la pràctica

clínica, ja que múltiples factors (metge, pacient, especialistes, experts, indústria, mitjans de comunicació, organització sanitària) poden influir en la seva implementació.

En aquest context ens plantejem avaluar l'impacte que les evidències científiques i les alertes farmacèutiques van tenir sobre la prescripció de THS, duent a terme un estudi retrospectiu després de les diferents comunicacions de riscos i beneficis de la THS que es van difondre des de la Unitat de Farmàcia.

2.2. Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat

El perfil de seguretat d'un nou fàrmac pot variar després de la seva comercialització a causa de l'augment de la població exposada o la prescripció del fàrmac en poblacions amb comorbiditats i/o co-medicaments diferents a les originalment incloses en els assaigs clínics. Això pot conduir a l'aparició de reaccions adverses a medicaments que poden no haver estat detectades durant el desenvolupament d'aquest medicament. Per aquest motiu, la farmacovigilància adquireix especial importància per garantir la seguretat dels pacients.

La controvèrsia respecte dels antiinflamatoris inhibidors selectius de la ciclooxigenasa-dos (coxibs) (Topol, 2004), concretament, Rofecoxib, que va demostrar augmentar el risc cardiovascular en l'estudi VIGOR (Bombardier i col·l., 2000), exemplifica la importància de la transparència de les parts interessades, i especialment la indústria farmacèutica i les agències reguladores implicades en la seguretat dels medicaments.

En el cas d'aliskirèn, va ser el mateix laboratori qui va anunciar la suspensió de l'estudi ALTITUDE (Parving i col·l., 2009), a causa de l'augment dels esdeveniments adversos del grup tractat amb aliskirèn en comparació amb el placebo. Els pacients de l'estudi ALTITUDE es van assignar aleatòriament per rebre aliskirèn o placebo, a més d'un inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA) o un bloquejador de receptors d'angiotensina (BRA). Aquest fet es va basar en la recomanació del Comitè Independent de Seguiment de Dades de l'EMA, després d'haver trobat un augment del risc d'accident cerebrovascular no mortal, complicacions renals, hiperpotassèmia i hipotensió en pacients que prenién aliskirèn després de 18-24 mesos de tractament (Parving i col·l., 2009).

Aliskirèn és un inhibidor directe de renina aprovat per al tractament de la hipertensió disponible a Espanya com un únic agent (Rasilez[®], Riprazo[®]), o associat amb hidroclorotiazida (Rasilez HTC[®]). En pacients amb hipertensió lleu a moderada, redueix la pressió arterial de manera similar a la de l'IECA o el BRA, tot i que en el moment de la comercialització no es disposaven de dades sobre la morbiditat i la mortalitat cardiovascular associades a la hipertensió arterial (Informe CANM aliskirèn, 2011; Informe CANM aliskirèn/hidroclorotiazida, 2011).

Així, un cop es va suspendre l'estudi clínic ALTITUDE (Parving i col·l., 2009), estudi que es va planificar per finalitzar després de quatre anys de seguiment, el 2012, el Comitè de Medicaments per a l'Ús Humà de l'Agència Europea de Medicaments (EMA) va començar la revisió del balanç benefici/risc d'aliskirèn. L'estudi es va aturar a causa d'un augment de la

incidència d'ictus, complicacions renals, hiperpotassèmia i hipotensió en els pacients tractats amb aliskirèn, en comparació amb els que van rebre placebo, sense que s'observés un efecte clínicament beneficiós per als pacients.

A l'espera del resultat final, l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEM) va notificar als professionals sanitaris l'inici de la reavaluació del balanç benefici/risc (AEM, nota informativa 28/2011) i per precaució es va recomanar no prescriure medicaments amb aliskirèn als pacients diabètics tractats simultàniament amb IECA o BRA (aliskirèn + IECA i/o BRA).

Basant-se en la revisió d'EMA, l'AEM va emetre una nova alerta de seguretat (AEM, nota informativa 03/ 2012), contraindicant l'ús combinat en pacients diabètics i en pacients amb insuficiència renal moderada o severa. En la resta dels pacients, no se'n recomanava l'ús.

Per reforçar l'efecte de les alertes de seguretat emeses per l'AEM sobre aliskirèn, vam dissenyar i implementar una intervenció de difusió proactiva per millorar la comunicació de riscos.

En aquest context ens plantegem avaluar l'impacte en la prescripció de les alertes sobre aliskirèn, duent a terme un estudi d'intervenció abans després i prospectiu.

2.1. Estudi 3. Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals (AINE): avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient

En el nostre àmbit d'influència, reduir riscos potencials i implementar mesures de minimització de riscos és una prioritat. Estem parlant d'actuar tant sobre un nou risc detectat, un risc conegut o bé sobre un risc potencial a un medicament, i alhora detectar punts de millora en la seguretat de prescripció i/o utilització d'un medicament i/o grup o subgrup farmacològic.

En aquest context, hem posat en marxa diferents intervencions prioritzant diferents aspectes de la seguretat, entre les quals hi ha optimitzar i millorar l'adequació i seguretat en la prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals (AINE), ja que es tracta d'un grup farmacològic d'ampli consum i d'elevada iatrogènia (cardiovascular, renal, gastrointestinal) que, juntament amb la polimediació i l'edat avançada dels pacients, pot comportar l'aparició de problemes relacionats amb els medicaments i/o efectes adversos amb l'impacte sanitari i social consegüent.

L'aparició d'esdeveniments cardiovasculars (CV) associats al consum d'AINE ha estat estudiat i analitzat per diversos autors (Trelle i col·l., 2011; McGettigan i col·l., 2011; Castellsague i col·l., 2012; McGettigan i col·l., 2013; Reddy i col·l., 2013).

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) ha publicat diferents notes de seguretat sobre els resultats de la seguretat CV dels AINE tradicionals (AEM, nota informativa 2006/07, AEM, nota informativa, 2006/10, AEM, nota informativa 2012/15), sobre els riscos dels coxibs (AEM, nota informativa, 2006/10), riscos CV de diclofenac (AEM, nota informativa 2013/16), aceclofenac AEM (nota informativa, 2014/15) i sobre el risc CV a dosis altes d'ibuprofè i dexketoprofè (AEM, nota informativa, 2015/4).

Per tot això, ens plantejem posar en pràctica una farmacovigilància més proactiva i més preventiva, amb l'objectiu d'evitar situacions de risc als nostres pacients davant les noves evidències de seguretat.

Tot i les successives alertes de seguretat, les intervencions sobre els AINE portades a terme i el seguiment d'indicadors de qualitat de la prescripció farmacològica (dirigits a reduir l'exposició poblacional als AINE, i també millorar la selecció), pensem que hi ha marge per la optimització de la teràpia amb AINE.

En aquest context, el nostre pla d'acció va plantejar fer un estudi d'intervenció proactiva abans-després, prospectiu i avaluar el seu impacte sobre la prescripció.

3. HIPÒTESI

Hipòtesi de treball

Les estratègies d'intervenció, tant la difusió passiva d'alertes de seguretat de medicaments com les intervencions proactives dirigides a fer més efectiva la difusió, la comunicació i l'adopció d'una alerta de seguretat de medicaments, milloren la prescripció de medicaments, influint en l'assoliment d'una farmacoteràpia més segura a la pràctica clínica diària, en benefici del pacient i de la societat.

4. OBJECTIUS

Objectius generals

Avaluar l'impacte sobre la prescripció de les estratègies d'intervenció portades a terme per la difusió de les alertes de seguretat de medicaments, emeses per l'Agència Espanyola del Medicament, dins de l'àmbit d'atenció primària (concretament, el Servei d'Atenció Primària Alt Penedès-Garraf).

Objectius específics

Avaluar l'impacte de les estratègies d'intervenció implementades a partir de la variació de les prescripcions (en DHD) o dels pacients identificats en risc (és a dir, el grau d'exposició poblacional al tractament objecte d'una alerta de seguretat).

4.1. Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva

Objectiu general

Avaluar l'impacte de les estratègies d'intervenció-difusió passiva sobre la prescripció de THS després de les alertes de seguretat emeses per l'AEM (alerta 2002 i 2004). Es tracta d'un estudi d'intervenció retrospectiu.

Objectius específics

1. Analitzar la variació preintervenció i postintervenció del consum de THS en dosi diària definida cada mil dones (DHD_{dones}), global i per principi actiu. Conèixer la variació immediata i tardana segons períodes trimestrals predefinits.
2. Avaluar les tendències d'ús de THS al llarg del temps a partir de l'anàlisi de sèries temporals ininterrompudes. Període de seguiment 2001-2005.

4.2. Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat

Objectiu general

Avaluar l'impacte de les estratègies d'intervenció proactives dutes a terme sobre les alertes de seguretat de l'aliskirèn (alerta 2011 i 2012), comunicades per l'AEM. Es tracta d'un estudi d'intervenció prospectiu.

Objectiu específics:

1. Avaluar l'impacte postintervenció sobre la prescripció de medicaments amb aliskirèn en combinació o no amb IECA i/o BRA. Àmbit: SAP Alt Penedès-Garraf.
 - Avaluar la variació del nombre total de pacients tractats amb aliskirèn per cada període definit (períodes trimestrals).
 - Es van considerar tots els pacients amb prescripció de medicaments amb aliskirèn combinat o no amb IECA i/o BRA.
 - Es va diferenciar segons la presència o no dels diagnòstics de DM i/o insuficiència renal.
2. Avaluar i comparar l'impacte de dues intervencions segons anàlisi de sèries temporals. Es comparen dues intervencions diferents de comunicació de riscos sobre l'ús d'aliskirèn + IECA i/o BRA, portades a terme en dos SAP (SAP Alt Penedès-Garraf i SAP Hospitalet del Llobregat).
 - Avaluar la variació del nombre total de pacients tractats amb aliskirèn + IECA i/o BRA cada dia de l'estudi, diferenciant segons la presència o no dels diagnòstics de DM i/o insuficiència renal.

4.3. Estudi 3. Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals (AINE): avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient

Objectiu general

Avaluar l'impacte de les estratègies d'intervenció proactives dutes a terme sobre les alertes de seguretat dels AINE emeses per l'AEM (2012-2015). Es tracta d'un estudi d'intervenció prospectiu de periodicitat anual.

Objectiu específics

1. Avaluar la variació en el % d'exposició poblacional a AINE anualment i globalment segons grups de risc predefinitos. (Variació dels pacients ≥ 15 anys amb prescripció d'AINE en relació amb el total de pacients ≥ 15 anys del SAP i per EAP).
2. Analitzar la variació segons prescripció de tractaments crònics o aguts.
3. Analitzar la variació en el % d'exposició per principi actiu.

Variable resposta principal: % d'exposició poblacional a AINE.

5. METODOLOGIA

Els mètodes utilitzats per a l'estudi de cada una de les tres alertes, així com l'anàlisi de les dades, són diferents en funció dels objectius previstos i del moment en què es van investigar. S'explicaran més endavant en els apartats corresponents.

En primer lloc, hem de comentar que el millor mètode seria l'assaig clínic amb grup control i l'assignació aleatòria de la intervenció, ja que seria l'únic que ens permetria establir conclusions científiques més robustes (ENCePP, 2018).

La guia ENCePP del *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* sobre normes metodològiques en farmacoevidemiologia, en l'annex 2 ens orienta sobre mètodes per a la investigació de l'impacte en farmacovigilància. A la pràctica, un bon grup de comparació en realitat no és fàcil d'identificar perquè, per raons òbvies, una intervenció de reducció de riscos s'hauria d'aplicar simultàniament a tota la població en risc. (ENCePP, 2018).

Per això, els seguiments de les alertes que s'han efectuat, així com l'interès de les intervencions en prescripció farmacològica, es basen a valorar la seva efectivitat en un món real, de manera que en nombroses ocasions:

- la intervenció només es pot aplicar al conjunt d'una població, és a dir, que la disponibilitat d'un grup control és freqüentment difícil o bé d'aplicació complexa, i
- en d'altres, no seria èticament correcte aplicar la intervenció a un grup i no aplicar-la a un altre.

Fonts d'informació

Les fonts d'informació utilitzades són:

1. **Alertes de seguretat** publicades/comunicades per l'AEM per als grups terapèutics/fàrmac seleccionats durant els anys 2001 fins al gener 2016.
2. **Dades de prescripció** obtingudes a partir de bases de dades de facturació de receptes de l'Institut Català de la Salut i del CatSalut.
3. **Registres clínics d'atenció primària**, a partir de la informació a e-CAP, concretament:

- Dades de “prescripció activa”.
- Altres variables clíniques segons alerta: diagnòstics, per exemple.

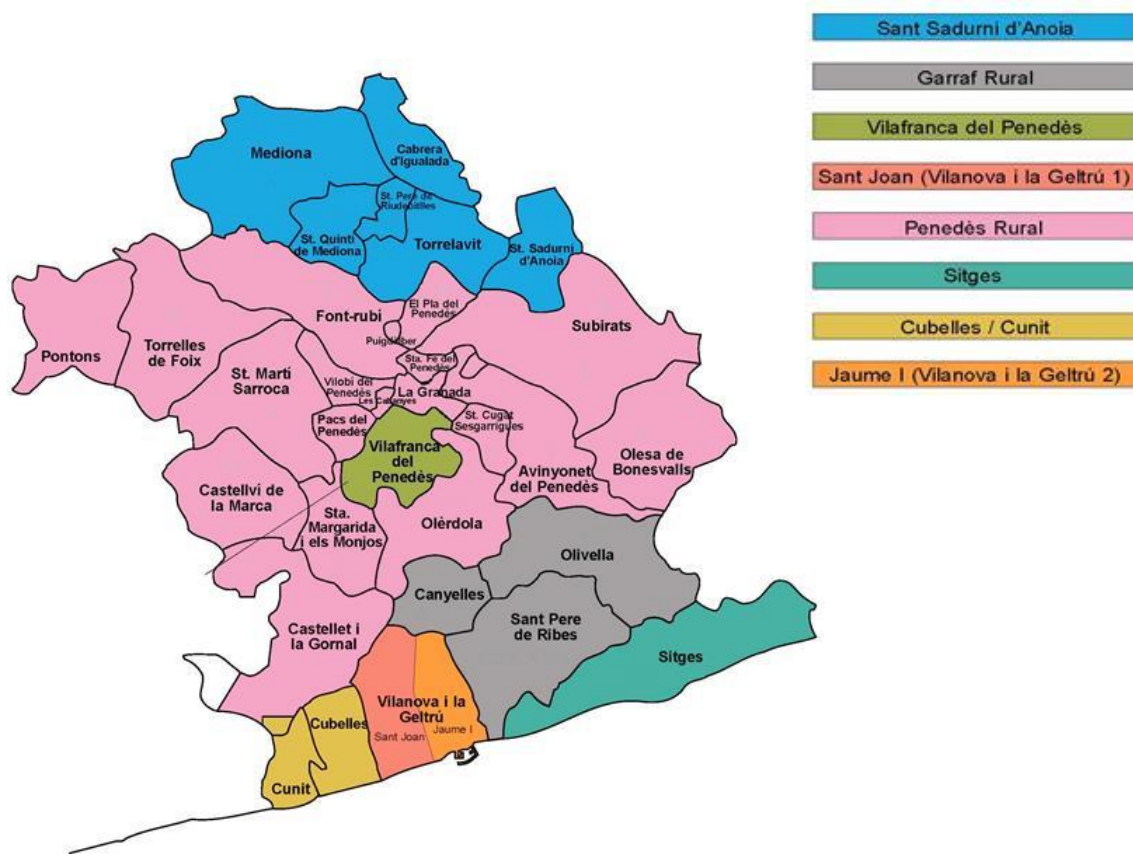
Quan parlem de "prescripció activa" ens referim a la medicació present en el mòdul de prescripció activa de l'estació clínica d'Atenció Primària (e-CAP) en el moment d'obtenció de les dades.

Àmbit d'Estudi

Servei d'Atenció Primària Alt Penedès-Garraf (SAP), zona semirural situada al sud de la província de Barcelona, constituït per set EAP que donen cobertura sanitària a una població total de 222.633 habitants (gener de 2006).

El SAP Alt Penedès-Garraf (any 2013) està format per vuit equips d'atenció primària (figura 12) que proporcionen assistència sanitària a una població de 188.290 habitants (població adulta atesa per 130 metges de família). En la figura 13 es descriu la distribució de la població per edat al SAP Alt Penedès-Garraf (dades Any 2013).

Figura 12. Àmbit d'estudi: SAP Alt Penedès-Garraf, mapa geogràfic.



En les següents taules, es descriuen les dades poblacionals del SAP Alt Penedès-Garraf utilitzades en els estudis realitzats.

Taula 2. Dades poblacionals del SAP Alt Penedès-Garraf. Estudi 1- THS.

Dades segons padró

ANY	Població dones
2001	82.738
2002	83.563
2003	85.210
2004	88.470
2005	91.772

Taula 3. Dades poblacionals del SAP Alt Penedès-Garraf. Estudi 2- Aliskirèn.

Dades segons RCA

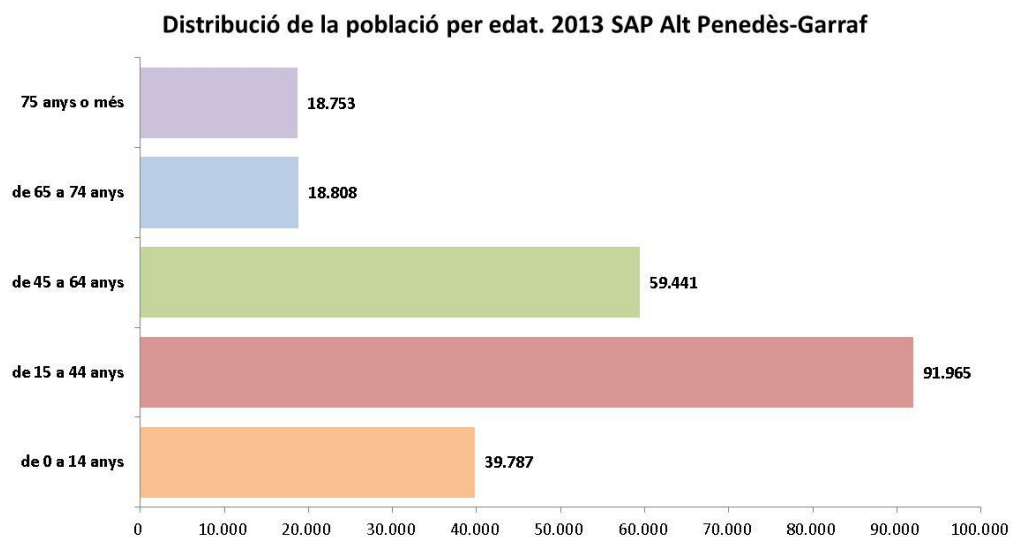
ANY	Població adults ≥ 15 anys
2011	203.641

Taula 4. Dades poblacionals del SAP Alt Penedès-Garraf. Estudi 3- AINE.

Dades segons RCA

ANY	Població adults ≥ 15 anys
2013	188.290
2014	189.059
2015	188.983
2016	188.887

RCA: Registre central d'assegurats

Figura 13. Distribució de la població per edat al SAP Alt Penedès-Garraf. Any 2013

A continuació, s'especificarà la metodologia per a cada alerta estudiada.

5.1. Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva

Estudi d'utilització de medicaments observacional abans després i retrospectiu sobre la prescripció de THS al Servei d'Atenció Primària Alt Penedès-Garraf (SAP), zona semirural situada al sud de la província de Barcelona, constituït per set EAP (en el moment de l'estudi) que donen cobertura sanitària a una població total de 222.633 habitants (segons cens 1 de gener 2006).

La població de dones al SAP es va obtenir a través de l'Institut d'Estadística de Catalunya per cada any d'estudi. La població de dones inicial, és a dir, per a l'any 2001, era de 82.738. Es va observar un increment del 10,9% en la població de dones durant el període d'estudi (2001-2005) fins a arribar a un total de 91.772 dones l'any 2005.

Es van recollir dades de prescripció de THS a través de l'aplicació informàtica de farmàcia de l'Institut Català de la Salut (ICS), amb periodicitat mensual durant el període 2001-2005.

Es van monitoritzar totes les prescripcions de THS que van dur a terme metges de l'ICS del nostre SAP, efectuades segons el model de recepta oficial d'assistència pública del Servei Català de la Salut (CatSalut) i que van facturar les oficines de farmàcia.

Concretament, es van recollir: el consum de THS en dosi diària definida cada mil dones (DHD_{dones}) global i per principi actiu.

Es van considerar les especialitats farmacèutiques amb indicació terapèutica en la menopausa corresponents als grups farmacològics principis actius estrògen + progestagen (codi ATC G03FA) combinacions fixes i seqüencials, estradiol (codi ATC G03CA), estrògens conjugats (codi ATC G03CA) i tibolona (codi ATC G03CX). No es van considerar les receptes privades.

La unitat de mesura que es va utilitzar va ser la dosi diària definida (DDD), unitat tècnica internacional de mesura de consum de medicaments. Aquesta unitat proporciona una estimació del nombre de pacients tractats diàriament amb un determinat fàrmac i permet establir comparacions temporals entre diferents àmbits o col·lectius de professionals. S'expressa per mil habitants i per dia: DDD cada mil habitants i dia (DHD), en el nostre estudi referida a la població de dones (DHD_{dones}).

Estudi 1- THS

Font: base de dades de facturació de receptes:

- o **La unitat de mesura** és la dosi diària definida cada mil habitants i dia (DHD), concretament DHD_{dones} .
- o Les dades s'obtenen mensualment de l'aplicació de Farmàcia de l'ICS. Es calcula mitjana trimestral de DHD_{dones} .

La variable resposta va ser el nombre de DHD_{dones} per cada període definit (trimestral), tant per a l'anàlisi preintervenció i postintervenció com per a l'anàlisi de sèries temporals: anàlisi contínua (període d'estudi 2001-2005).

La informació sobre la població global de dones del SAP es va obtenir a través de l'Institut d'Estadística de Catalunya (www.idescat.cat). Per al càlcul de les dades poblacionals, es va considerar la població de cada any de referència.

Es duen a terme dos tipus d'anàlisis segons el consum de THS en relació amb la publicació de les alertes de seguretat:

- o **Estudi observacional i retrospectiu PRE i POST alertes.**
- o **Estudi observacional i retrospectiu segons anàlisi de sèries temporals ininterrompudes.**

Estudi PRE i POST alertes

Per a l'estudi del consum de THS PRE i POST alertes, en relació amb la publicació de les alertes de seguretat, es van establir tres períodes d'estudi trimestrals. Es calcula la mitjana trimestral de DHD_{dones} .

1. Es va considerar **període basal** al trimestre anterior a la notificació de la primera alerta (AEM, nota informativa 2002/07), que es va denominar període P1-2002.
2. El segon període va ser el **de postalerta immediat** (trimestre en què es va emetre la nota informativa) (P2-2002).
3. Finalment, es va establir el **període postalerta tardà** (P3-2002), que es correspon a l'anàlisi de la prescripció trimestral a l'any de la seva comunicació.

Per avaluar l'efecte de la segona alerta farmacèutica (AEM, nota informativa 2004/01), es van determinar períodes similars:

1. període basal (P1-2004),
2. període postalerta immediat (P2-2004),
3. període postalerta tardà (P3-2004).

Es calcula la mitjana trimestral de DHD_{dones} .

Anomenem "variació període postalerta immediat" l'observada en comparar els períodes P1/P2 i "variació període postalerta tardà" en comparar els períodes P1/P3, tant per a l'alerta AEM 2002/07 com per a l'AEM 2004/01.

En la figura 14, es representa l'esquema temporal de l'emissió de les alertes de seguretat i del seguiment de la prescripció de THS segons períodes prealertes i postalertes trimestrals.

Anàlisi estadística: anàlisi pre i post

La comparació de mitjanes de DHD_{dones} per als períodes definits en relació amb l'aparició de les alertes es va fer mitjançant prova t de Student per a dades relacionades.

En tots els casos es va establir un nivell de significació del 5% amb formulació bilateral.

El p-valor $<0,05$ va ser considerat estadísticament significatiu. Tota l'anàlisi estadística es va fer amb l'SPSS 12.0.

Estudi segons anàlisi de sèries temporals ininterrompudes

Un pas més qualitatiu per a l'estudi de l'impacte de les alertes va ser l'anàlisi de sèries temporals per avaluar les tendències i autocorrelacions al llarg del temps.

Per a l'estudi del consum de la THS, segons anàlisi de sèries temporals ininterrompudes, en relació amb la publicació de les alertes de seguretat, es van establir un seguiment continu trimestral de DHD_{dones} des de 2001 fins a 2005.

Anàlisi estadística: estudi anàlisi de sèries temporals (2001-2005)

Atès que la prescripció de teràpia hormonal substitutiva d'estrògens conjugats, estrògens i progestàgens, estradiol i tibolona no són independents, aplicar l'anàlisi de regressió simple seria inapropiat per avaluar aquestes dades. Per tant, es va utilitzar l'anàlisi de sèries temporals per avaluar les tendències i les autocorrelacions al llarg del temps, incloent-hi les

variables explicatives i les variables d'interès (prescripció d'estrògens conjugats, prescripció d'estrògens i progestàgens, prescripció estradiol i prescripció de tibolona).

Es va dur a terme un model d'"*Autoregressive Integrated Moving Average*" (ARIMA) utilitzant el mètode de Box-Jenkins en l'anàlisi, que va permetre el modelatge de la dependència estocàstica de dades consecutives (Box i Jenkins, 1976; Helfenstein, 1996). Fins i tot, la metodologia desenvolupada per López-Lozano i Monnet es va aplicar a les nostres dades (López-Lozano i col·l, 2000).

Construïm un model d'intervenció per determinar si les dues alertes (2001 i 2004) van canviar significativament la prescripció de THS. Per avaluar l'efecte de les dues alertes, vam crear unes variables dummy, en les quals 0 i 1 representaven el període prealerta i el període postalerta respectivament.

El model funcional de transferència consisteix a modelar una sèrie temporal com una funció dels seus valors passats i errors aleatoris. Per a cada sèrie temporal individual, identifiquem i ajustem un model ARIMA d'acord amb Box i Jenkins (Box i Jenkins, 1976; Helfenstein, 1996).

El coeficient generat mesura el grau global d'ajust a una línia de regressió, expressant com de prop hi ha els punts a la línia de regressió en un gràfic de dispersió o de núvol de punts.

El p-valor $<0,05$ va ser considerat estadísticament significatiu. Tota l'anàlisi estadística es va efectuar amb l'SPSS 12.0.

Intervenció

Difusió passiva (o habitual) de les alertes de seguretat des de la Unitat de Farmàcia del SAP.

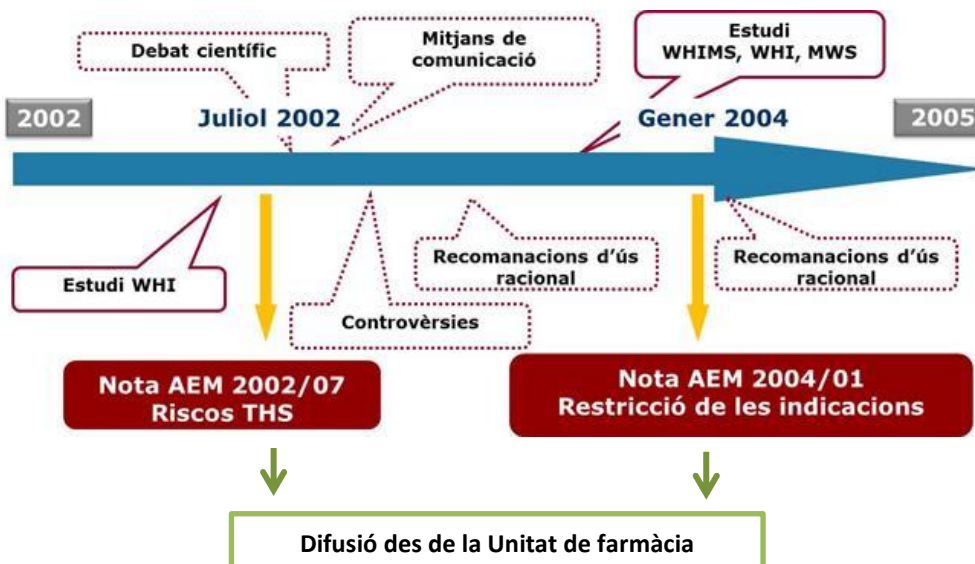
En el nostre entorn, les alertes de seguretat les publiquen de manera sistemàtica l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEM) i les administracions de les diferents comunitats autònomes.

Les notes informatives sobre THS es van difondre des de la Unitat de Farmàcia a tots els equips d'atenció primària del SAP. Es van enviar per correu electrònic als directors dels EAP, i aquests van difondre la informació a tots els membres del seu equip, que és la forma habitual de procedir.

En el marc, d'aquest estudi s'entén com a difusió passiva a la difusió d'una decisió reguladora sobre seguretat farmacològica: compartir informació sobre seguretat amb els professionals (el FAP envia les notes de seguretat).

En la figura 14, es descriu la cronologia de les notes informatives emeses per l'AEM, així com dels estudis publicats i alguns aspectes (debat científic, mitjans de comunicació, controvèrsies, recomanacions d'ús de societats científiques) que podien contribuir al perfil d'ús de la THS.

Figura 14. Esquema cronològic de les notes informatives emeses per l'AEM, així com dels estudis publicats i alguns aspectes que podien contribuir al perfil d'ús de la THS.



AEM: Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris

- AEM, nota informativa 2002/07
- AEM, nota informativa 2004/01

WHI: Women Health Initiative Investigators, 2002

WHIMS: Women's Health Initiative Memory Study

WHI: Women Health Initiative Investigators, 2003

MWS: Million Women Study, 2003

En les figures 15 i 16 següents es representa l'esquema temporal de l'emissió de les alertes de seguretat i del seguiment de la prescripció de THS segons estudi pre i post alertes i de l'estudi de sèries temporals.

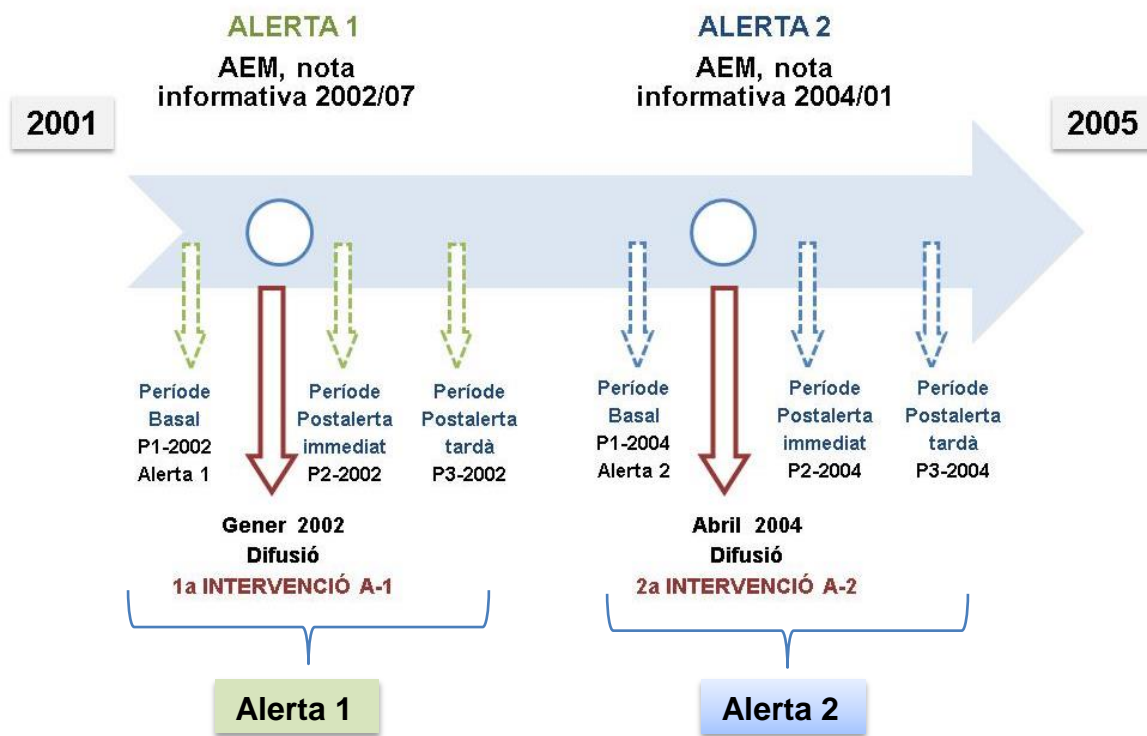
Confidencialitat de les dades

Per dur a terme aquest estudi, es va complir amb la Llei orgànica 15/1999, de protecció de dades de caràcter personal. Només els investigadors i els professionals en els quals es va delegar, amb el corresponent compromís de confidencialitat, van tenir accés a les dades enviades, que es van obtenir de manera encriptada i anonimitzada.

Es va assegurar en tot moment la confidencialitat de les dades mitjançant les tècniques adequades de dissociació de dades.

Figura 15. Esquema temporal del seguiment de la prescripció de THS, segons períodes pre i post alertes. Anàlisi per principi actiu en dosi diària definida cada mil dones i dia segons períodes trimestrals predefinitos.

ESTUDI pre i post alertes



AEM: Agència Espanyola del Medicament

Període basal P1-2002: trimestre anterior a la notificació de la primera alerta (A-1) (AEM 2002/07)

Període postalerta immediat P2-2002: trimestre en què es va emetre la nota informativa

Període postalerta tardà P3-2002: trimestre a l'any de la comunicació

Període basal P1-2004: trimestre anterior a la notificació de la segona alerta (A-2) (AEM 2004/01)

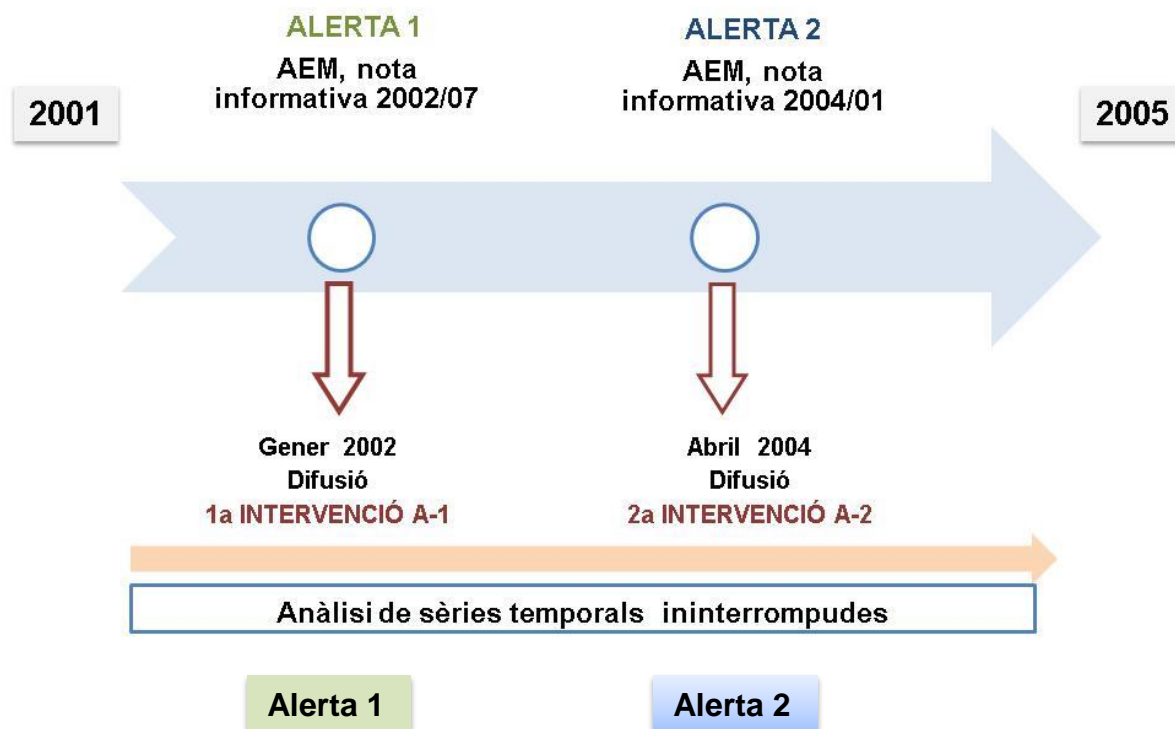
Període postalerta immediat P2-2004: trimestre en què es va emetre la nota informativa

Període postalerta tardà P3-2004: trimestre a l'any de la comunicació

Intervenció: difusió passiva de les alertes emeses per l'AEM.

Figura 16. Esquema temporal segons anàlisi de sèries temporals (model ARIMA): seguiment continu trimestral, des de l'any 2001 al 2005, del consum de THS en dosi diària definida cada mil dones i dia per al global del SAP, i segons el model d'intervenció per a l'alerta 1 i l'alerta 2.

ESTUDI anàlisi de sèries temporals ininterrompudes



AEM: Agència Espanyola del Medicament

Primera alerta (A-1) (AEM 2002/07)

Segona alerta (A-2) (AEM 2004/01)

Intervenció: difusió passiva de les alertes emeses per l'AEM

5.2. Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat

Estudi d'utilització de medicaments sobre la prescripció d'aliskirèn en relació amb la publicació de les alertes de seguretat, que es va dur a terme al Servei d'Atenció Primària Alt Penedès-Garraf (SAP) durant l'any 2012.

Per reforçar l'efecte de les alertes de seguretat emeses per l'AEM sobre aliskirèn, vam dissenyar i implementar una **intervenció de difusió proactiva** per millorar la comunicació de riscos, dirigida als metges, i duta a terme pel farmacèutic d'atenció primària.

En la figura 17, es descriu la cronologia de les alertes publicades i les intervencions realitzades..

Figura 17. Resum cronològic de la difusió de les alertes de l'AEM i les intervencions portades a terme al SAP I, per a cada alerta.



AEM, Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris

Alerta-1 AEM, nota informativa 2011/28 (data 23 de desembre 2011)

Alerta-2 AEM, nota informativa 2012/03 (data febrer de 2012)

Intervenció A-1: 30 de gener de 2012

Intervenció A-2: 2 d'abril de 2012

El SAP Alt Penedès-Garraf està format per vuit equips d'atenció primària (EAP) (117 metges de família) que proporcionen assistència sanitària a una població total de 203.641 habitants ≥ 15 anys (any 2011).

La unitat d'anàlisi és el nombre de pacients amb prescripció activa d'aliskirèn.

Estudi 2- Aliskirèn

Font: registres clínics a partir de la informació d'e-CAP.

- o **La unitat de mesura** és el nombre de pacients a qui s'ha prescrit aliskirèn i/o la combinació de risc, segons dades de prescripció activa (EAP, prescriptor, pacient, dades de prescripció medicament, diagnòstics).
- o **Les dades s'obtenen** de la història clínica informatitzada d'AP (**e-CAP**), a partir de l'aplicació SAP Business Objects Business Intelligence Suite (document versió: 4.0 Support Package 7- 2013.11.13.).

Variable resposta Es calcula a partir del nombre total de pacients amb prescripció activa de medicaments amb aliskirèn i va ser:

- o **Estudi pre i post:** pacients amb prescripció activa de medicaments amb aliskirèn combinat o no amb IECA i/o BRA segons períodes basal i trimestrals predefinitos i estratificant els pacients d'acord amb perfil de risc en quatre grups.
- o **Estudi comparatiu:** pacients amb prescripció activa d'aliskirèn + IECA i/o BRA cada dia de l'estudi i segons diagnòstic de DM i no DM.

Es van dur a terme **dos tipus d'anàlisis:**

- o **ESTUDI-1. Estudi observacional d'intervenció prospectiu (pre i post)** al SAP Alt Penedès-Garraf.
- o **ESTUDI-2. Estudi quasi experimental (intervenció no aleatoritzada) (anàlisis de sèries temporals)**, que compara la intervenció portada a terme en dos territoris diferents.

Per l'anàlisi, les alertes, molt properes en el temps, van ser considerades com una sola alerta: AEM, nota informativa 2011/28 de 23 de desembre de 2011 i AEM, nota informativa 2012/03 de 17 febrer de 2012.

Estudi observacional d'intervenció prospectiu pre i post

Estudi observacional prospectiu sobre la prescripció d'aliskirèn després que l'AEM publicqués les notes de seguretat (seguiment pre i post).

Es va estudiar la influència de les alertes sobre aliskirèn, estratificant els pacients amb prescripció d'aliskirèn segons perfil de risc en els grups següents:

- **Grup 1:** pacients **diabètics** amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA
- **Grup 2:** pacients **diabètics** amb prescripció d'aliskirèn
- **Grup 3:** pacients **NO diabètics** amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA
- **Grup 4:** pacients **NO diabètics** amb prescripció d'aliskirèn

Es van definir tres períodes transversals de seguiment de l'evolució de pacients: gener de 2012, març de 2012 i avaluació final juny de 2012.

La informació sobre la prescripció d'aliskirèn (metge prescriptor, medicaments i dates d'inici i finalització) i el diagnòstic de diabetis es va obtenir a partir dels registres mèdics electrònics. Tots els pacients que complien els criteris d'inclusió, és a dir, els que van ser atesos en algun dels centres d'atenció primària del SAP Alt Penedès-Garraf i amb prescripció d'aliskirèn, es van incloure en l'estudi.

Identificació de pacients

Els pacients es van identificar a partir de l'e-CAP, és a dir, l'estació clínica de treball (sistema de registre mèdic electrònic) de l'Institut Català de la Salut.

Les dades s'obtenen de la història clínica informatitzada d'AP (e-CAP), a partir de l'aplicació SAP Business Objects Business Intelligence Suite (document version: 4.0 Support Package 7-2013.11.13).

L'e-CAP inclou, entre d'altres, informació sobre dades demogràfiques, problemes de salut (codificació segons CIM-10), paràmetres bioquímics i informació sobre prescripcions (metge prescriptor, medicaments i dates d'inici i finalització).

Criteris de cerca i inclusió:

Es van identificar tots els pacients, amb almenys una prescripció d'aliskirèn, els quals es van incloure en l'estudi segons els períodes transversals predefinitos (gener de 2012, març de 2012 i juny de 2012). No se'n va excloure cap pacient.

Es van classificar els pacients que tenien un diagnòstic de DM segons la classificació CIM-10 (codi: E10-E14). No es va identificar cap pacient entre els tractats amb aliskirèn + IECA i/o BRA amb un diagnòstic de funció renal alterada (codi CIM-10: N18, N19). Es van identificar els diagnòstics d'hipertensió (CIM 10: I10-I15).

ALISKIRÈN: aliskirèn sol (ATC: C09XA02); aliskirèn i hidroclorotiazida (ATC: C09XA52); aliskirèn i amlodipi (ATC: C09XA53); aliskirèn, hidroclorotiazida i amlodipi (ATC: C09XA54).

Medicació concomitant: amb IECA (ATC: C09AA, C09BA, C09BB) i/o BRA (ATC: C09CA, C09DA, C09DB, C09DX).

Intervenció

Difusió estàndard-habitual de les alertes de seguretat als SAP

Les alertes de seguretat les publica sistemàticament l'AEM en forma de "notes informatives". La publicació d'aquests notes o alertes posa en marxa l'anomenada "xarxa d>alertes", que actua com a mecanisme de cascada: l'AEM n'informa les administracions sanitàries de les comunitats autònomes que distribueixen la informació als nombrosos serveis de salut i grups professionals en el seu àmbit d'influència, que, alhora, informen els seus professionals dins del seu àmbit d'influència.

Les notes informatives sobre aliskirèn es van difondre des de la Unitat de Farmàcia del SAP, i es van enviar per correu electrònic als directors dels EAP, que van difondre la informació a tots els membres del seu equip, com és la forma habitual de procedir.

Difusió proactiva, Intervenció proactiva de les alertes de seguretat als SAP.

Adicionalment es va portar a terme una intervenció proactiva.

En el marc, d'aquest estudi s'entén com a **intervenció proactiva** aquella que tracta d'induir un canvi en la prescripció, en el comportament, en els hàbits de prescripció, incidint en l'adopció de les noves evidències de seguretat per part dels professionals.

En aquest sentit, des de la Unitat de Farmàcia de SAP, es va dur a terme una **intervenció proactiva combinada** dirigida als metges, que consistia a proporcionar a cada metge:

- la **relació dels seus pacients DM i no DM** amb prescripció de medicaments amb aliskirèn combinat o no amb + IECA i/o BRA, més:
 - **un informe amb recomanacions** per a la seva revisió,

- **anàlisi de situació** actual de la prescripció al SAP i per l'EAP, així com el seguiment de la prescripció i *feedback* als professionals.

Aquesta estratègia de comunicació de risc es va implementar després de cada una de les dues alertes de seguretat de l'AEM (30 de gener de 2012 i 2 d'abril de 2012).

La intervenció va ser impartida als metges d'atenció primària, per cada alerta.

En l'annex 3 i 4 s'adjunta el model d'informe de recomanacions i seguiment de la prescripció que es va dur a terme en el SAP-Intervenció, que va fer el farmacèutic d'atenció primària.

En la figura 18, es descriu l'esquema temporal de l'estudi pre i post al SAP Alt Penedès-Garraf: publicació de les alertes, el moment de les intervencions portades a terme i període de seguiment i d'anàlisi.

Aquest seguiment es va incloure en l'informe que forma part de la intervenció. Es va monitoritzar l'evolució del nombre de pacients diabètics i no diabètics exposats a aliskirèn, combinat o no amb IECA o BRA, segons els períodes transversals definits (gener de 2012, març de 2012, juny de 2012).

Anàlisi de dades i estadística estudi pre i post

Les dades van ser processades amb el paquet Microsoft Office Excel 2012.

En primer lloc, es va fer una categorització dels pacients exposats a aliskirèn combinat o no amb IECA i/o BRA d'acord amb els grups prioritzats segons els riscos, i es va fer l'anàlisi descriptiva segons grups de pacients en risc i els períodes transversals definits (gener de 2012, març de 2012, juny de 2012).

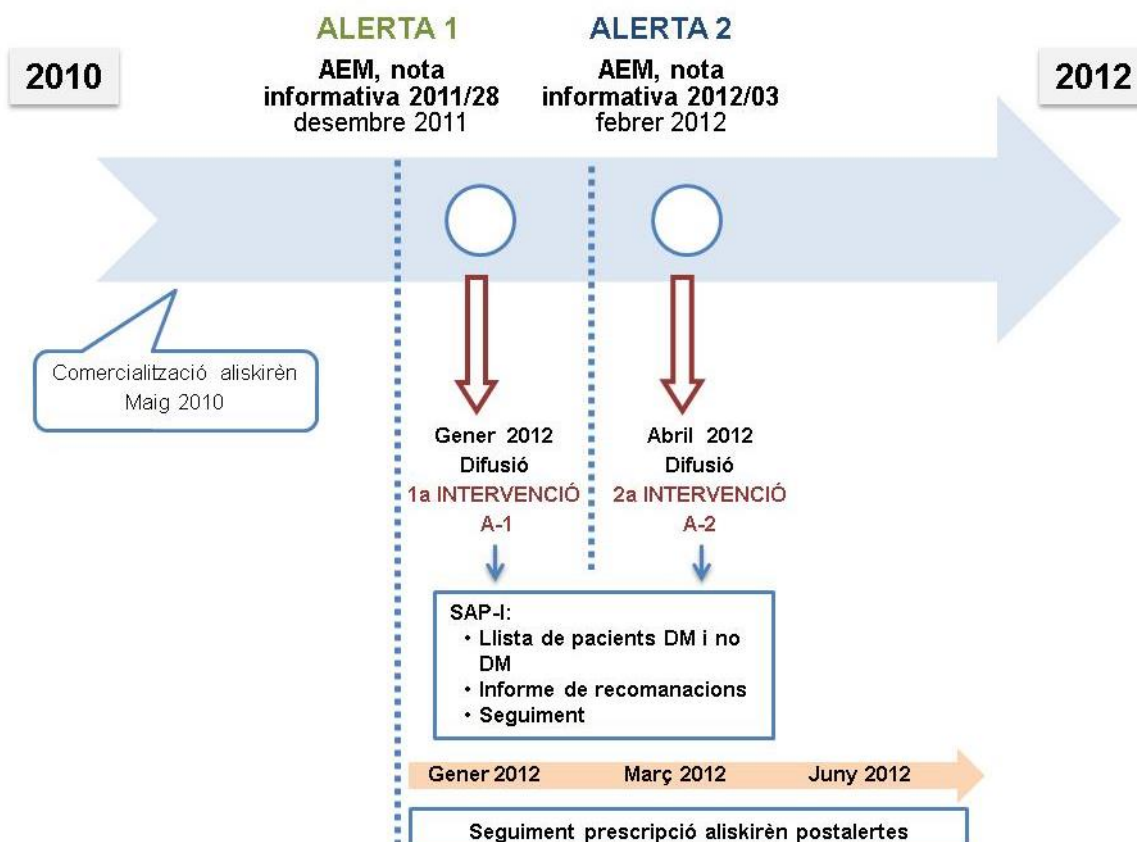
Variable principal: nombre de pacients, segons grups de risc definits, exposats a medicaments amb aliskirèn sol o combinat amb IECA i/o BRA.

Per avaluar l'efecte de la intervenció **es va considerar que la intervenció seria efectiva si s'aconseguia una reducció igual o superior a un 80% en els pacients amb prescripció de la combinació de risc en diabètics o no diabètics.**

L'objectiu es va fixar en una reducció $\geq 80\%$, tenint en compte les alternatives terapèutiques disponibles i la possible influència de la prescripció induïda de les novetats terapèutiques des d'altres nivells assistencials.

Figura 18. Esquema temporal del seguiment de la intervenció en el SAP Alt Penedès-Garraf. Evolució del nombre de pacients exposats a aliskirèn combinat o no amb IECA o BRA, segons períodes transversals (gener de 2012, març de 2012, juny de 2012).

SAP ALT PENEDÈS-GARRAF. Estudi observacional prospectiu pre i post.



AEM: Agència Espanyola del Medicament

Alerta 1: nota informativa 2011/28 (23 de desembre de 2011)

Alerta 2: nota informativa 2012/03 (17 de febrer de 2012)

Intervenció A-1: 30 de gener de 2012

Intervenció A-2: 2 d'abril de 2012

SAP-I: Servei d'Atenció Primària intervenció

DM: pacients diabètics

IECA: inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina

BRA: bloquejador de receptors d'angiotensina

Intervenció proactiva combinada

Per l'anàlisi, les alertes, molt properes en el temps, van ser considerades com una sola alerta

Estudi quasi experimental (intervenció no aleatoritzada) i anàlisi de sèries temporals ininterrompudes

Adicionalment, es va dissenyar un estudi quasi experimental (intervenció no aleatoritzada) que comparava la prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA en un servei d'atenció primària on es va implementar una estratègia de comunicació del risc específica per a les alertes de seguretat emeses per l'AEM (SAP intervenció: SAP-I), amb la prescripció d'un servei d'atenció primària control (SAP control: SAP-C), en què es va fer la comunicació de les alertes de seguretat de l'AEM de la manera estàndard, com es fa habitualment (difusió de l'alerta més llista de pacients diabètics). Concretament, l'estudi compara la tendència al llarg del temps del nombre de pacients amb aliskirèn + IECA i/o BRA abans i després que l'AEM emetés les seves alertes de seguretat.

S'ha utilitzat l'anàlisi de sèries temporals interrompudes per avaluar l'efecte de la intervenció sobre el nombre de pacients amb aliskirèn + IECA i/o BRA.

El SAP Alt Penedès-Garraf (SAP-I) està format per 8 equips d'atenció primària (EAP) (117 metges de família) que proporcionen assistència sanitària a una població de 228.579 habitants. El SAP Hospitalet del Llobregat (SAP-C) inclou 10 EAP (148 metges de família) amb una població de 217.129 habitants.

La informació sobre la prescripció d'aliskirèn (metge prescriptor, medicaments i dates d'inici i finalització) i el diagnòstic de diabetis es van obtenir a partir dels registres mèdics electrònics. Tots els pacients que complien els criteris d'inclusió, és a dir, els que van ser atesos en algun dels centres d'atenció primària de cadascuna de les dues àrees, es van incloure en l'estudi.

Identificació de pacients

Els pacients es van identificar a partir de l'e-CAP, és a dir, l'estació clínica de treball (sistema de registre mèdic electrònic) de l'Institut Català de la Salut.

Les dades s'obtenen de la història clínica informatitzada d'AP (e-CAP), a partir de l'aplicació SAP Business Objects Business Intelligence Suite (document version: 4.0 Support Package 7-2013.11.13).

Els SAP inclosos en l'estudi (intervenció i control) pertanyen a l'Institut Català de la Salut.

L'e-CAP inclou, entre d'altres, informació sobre dades demogràfiques, problemes de salut (codificació segons CIM-10), paràmetres bioquímics i informació sobre prescripcions (metge prescriptor, medicaments i dates d'inici i finalització).

Criteris de cerca i inclusió:

Tots els pacients, de cadascun dels dos SAP, amb almenys una prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA entre l'1 de maig de 2010 i el 31 de desembre de 2012, es van identificar i es van incloure en l'estudi. No es va excloure cap pacient.

Es van classificar els pacients que tenien un diagnòstic de DM o no DM segons la classificació CIM-10 (codis E10-E14). No es va identificar cap pacient entre els tractats amb aliskirèn + IECA i/o BRA amb un diagnòstic de funció renal alterada (codi CIM-10: N18, N19).

ALISKIRÈN: aliskirèn sol (ATC: C09XA02); aliskirèn i hidroclorotiazida (ATC: C09XA52); aliskirèn i amlodipi (ATC: C09XA53); aliskirèn, hidroclorotiazida i amlodipi (ATC: C09XA54).

Medicació concomitant: amb **IECA** (ATC: C09AA, C09BA, C09BB) i/o **BRA** (ATC: C09CA, C09DA, C09DB, C09DX).

Intervenció

Difusió de les alertes de seguretat als SAP

Com he comentat, les alertes de seguretat les publica sistemàticament l'AEM en forma de "notes informatives". La publicació d'aquests notes o alertes posa en marxa l'anomenada "xarxa d>alertes", que actua com a mecanisme de cascada: l'AEM n'informa les administracions sanitàries de les comunitats autònomes que distribueixen la informació als nombrosos serveis de salut i grups professionals en el seu àmbit d'influència, que, alhora, informen els seus professionals dins del seu àmbit d'influència.

Les notes informatives sobre aliskirèn es van difondre des de la Unitat de Farmàcia d'ambdós SAP, i es van enviar per correu electrònic als directors dels EAP, els quals van difondre la informació a tots els membres del seu equip, com és la forma habitual de procedir.

Adicionalment, poc després, la informació es va complementar facilitant als professionals una llista de pacients amb diagnòstic de diabetis mellitus (DM) i prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA (SAP-I i SAP-C).

Aquesta intervenció proactiva, va ser impartida als metges d'atenció primària pel FAP.

Intervenció en SAP intervenció

Des de la Unitat de Farmàcia del SAP-I, es va dur a terme una **intervenció proactiva combinada** dirigida als metges, que consistia a proporcionar a cada metge la relació dels seus pacients DM i no DM amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA, més:

- **un informe amb recomanacions** per a la revisió dels pacients,
- **anàlisi de situació** actual de la prescripció a la seva SAP i per EAP, així com el seguiment de la prescripció i **feedback** als professionals.

Aquesta estratègia de comunicació de risc es va implementar després de cada una de les dues alertes de seguretat de l'AEM (30 de gener de 2012 i 2 d'abril de 2012).

La intervenció va ser impartida als metges d'atenció primària pel FAP.

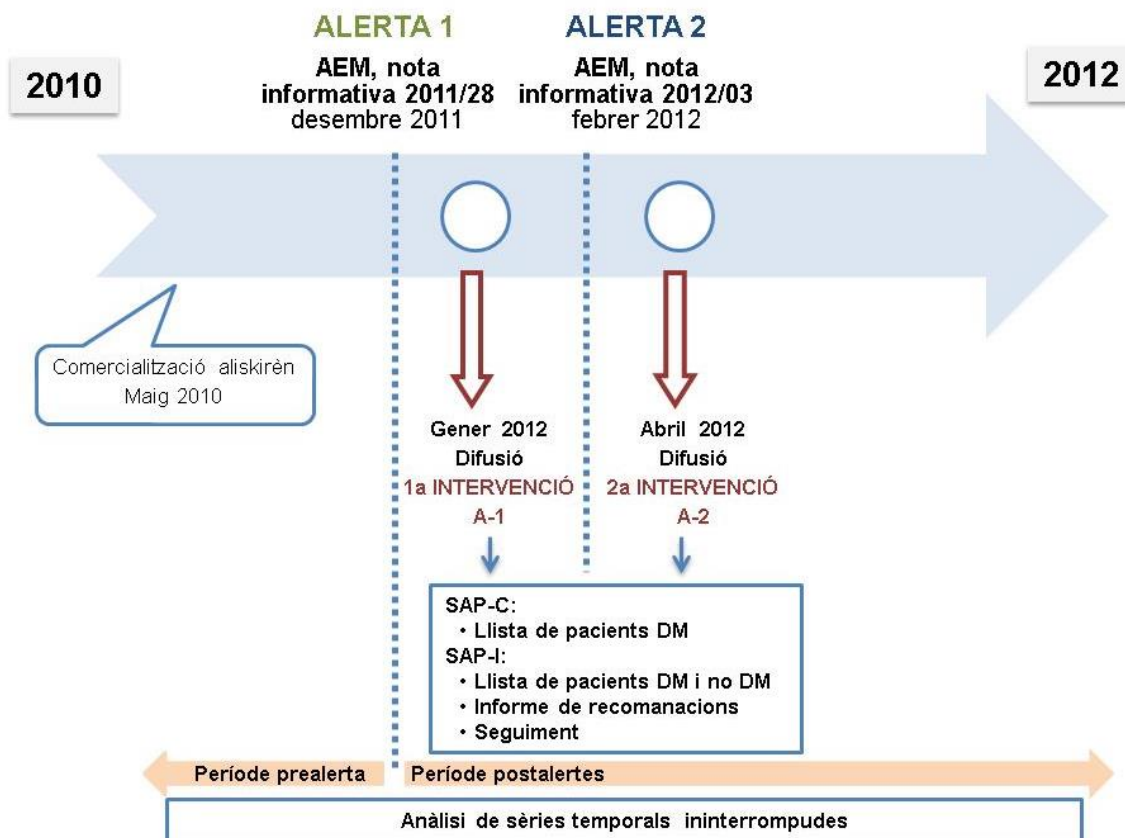
En l'annex 3 i 4, s'adjunta el model d'informe de recomanacions i seguiment de la prescripció que es va dur a terme al SAP-I fet pel farmacèutic d'atenció primària.

En la figura 19, es representa l'esquema temporal de l'estudi comparatiu de dues intervencions diferents segons l'anàlisi de sèries temporals ininterrompudes.

Es monitora l'evolució diària dels casos prevalents d'aliskirèn + IECA i/o BRA en pacients amb i sense diabetis al Servei d'Atenció Primària intervenció i control.

Figura 19. Esquema temporal de l'estudi d'intervenció sobre aliskirèn + IECA i/o BRA en el que es comparen dues intervencions diferents segons l'anàlisi de sèries temporals ininterrompudes.

ESTUDI COMPARATIU SAP-I vs. SAP-C, anàlisi de sèries temporals ininterrompudes.



AEM: Agència Espanyola del Medicament

Alerta 1: nota informativa 2011/28 (23 de desembre de 2011)

Alerta 2: nota informativa 2012/03 (17 de febrer de 2012)

Intervenció A-1: 30 de gener de 2012

Intervenció A-2: 2 d'abril de 2012

SAP-C: Servei d'Atenció Primària control

SAP-I: Servei d'Atenció Primària intervenció

DM: pacients diabètics

IECA: inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina

BRA: bloquejador de receptors d'angiotensina

Anàlisi de sèries temporals:

- **període de prealerta:** de l'1 de maig de 2010 al 22 de desembre de 2011
- **període postalertes:** del 23 de desembre de 2011 al 30 d'abril de 2012

Per l'anàlisi, les alertes, molt properes en el temps, van ser considerades com una sola alerta

Anàlisi de sèries temporals

Per analitzar l'efecte de la intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA , es va dur a terme una anàlisi de sèries temporals ininterrompudes (Lagarde, 2012).

L'anàlisi de la sèrie temporal interrompuda consisteix en un model de regressió lineal. En el nostre model, la variable de resposta va ser el nombre total de pacients tractats amb aliskirèn + IECA i/o BRA cada dia de l'estudi (N).

Les variables independents van ser: la data del tractament, que va cobrir tot el període d'estudi (b1); una variable *dummy* per indicar si el període d'estudi correspon al temps anterior a l'alerta (valor 0) o després de l'alerta (valor 1) (b3), i una tercera variable amb un valor de 0 abans de l'alerta i un valor dels dies transcorreguts després de la data de l'alerta (b3).

El període entre la primera i la segona alerta no es va modelitzar, ja que es va considerar que el pendent de la corba era constant, sense cap canvi significatiu en la tendència.

Els dos períodes analitzats van ser: de l'1 de maig de 2010 al 22 de desembre de 2011 (període de prealerta) i del 23 de desembre de 2011 al 30 d'abril de 2012 (període postalerta).

El paràmetre de la variable b1 indica la tendència anterior de l'alerta, el paràmetre de la variable b2 indica el canvi de tendència a causa de l'alerta i el paràmetre de la variable b3 indica la tendència del nombre de pacients amb aliskirèn + IECA i/o BRA després de l'alerta. L'equació de regressió per a aquest model seria:

$$N = \text{constant} + b1 \times \text{temps} + b2 \times \text{intervenció} + b3 \times \text{temps després de la intervenció} + e$$

L'equació de regressió es va executar per SAP intervenció i SAP control per separat.

Per analitzar l'impacte de la intervenció, es van comparar els coeficients corresponents a la tendència del nombre de pacients amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA després de la intervenció (B3) entre SAP-I i SAP-C, basats en intervals de confiança del 95%. Es va assumir que l'efecte basal de l'alerta correspon al del SAP control.

Els coeficients amb valors positius indiquen un nombre creixent de pacients amb aliskirèn+ IECA i/o BRA, mentre que els valors negatius reflecteixen una reducció del nombre total de pacients en tractament amb aquests fàrmacs.

Es van efectuar anàlisis separades per als pacients diagnosticats de DM i els no DM. Com ja s'ha descrit, no es van identificar pacients amb alteració de la funció renal.

Amb l'objectiu de tenir en compte l'autocorrelació de primer ordre observada quan es va analitzar la sèrie, es va utilitzar el mètode d'estimació Cochrane-Orcutt. L'estadística de Durbin-Watson proper a 2 indica si l'efecte de l'autocorrelació ha estat controlat (Hawton i col·l., 2013).

Confidencialitat de les dades

Per dur a terme aquest estudi, es va complir amb la Llei orgànica 15/1999, de protecció de dades de caràcter personal. Només els investigadors i els professionals en els quals es va delegar, amb el corresponent compromís de confidencialitat, van tenir accés a les dades enviades, que es van obtenir de manera encriptada i anonimitzada.

Es va assegurar en tot moment la confidencialitat de les dades mitjançant les tècniques adequades de dissociació de dades.

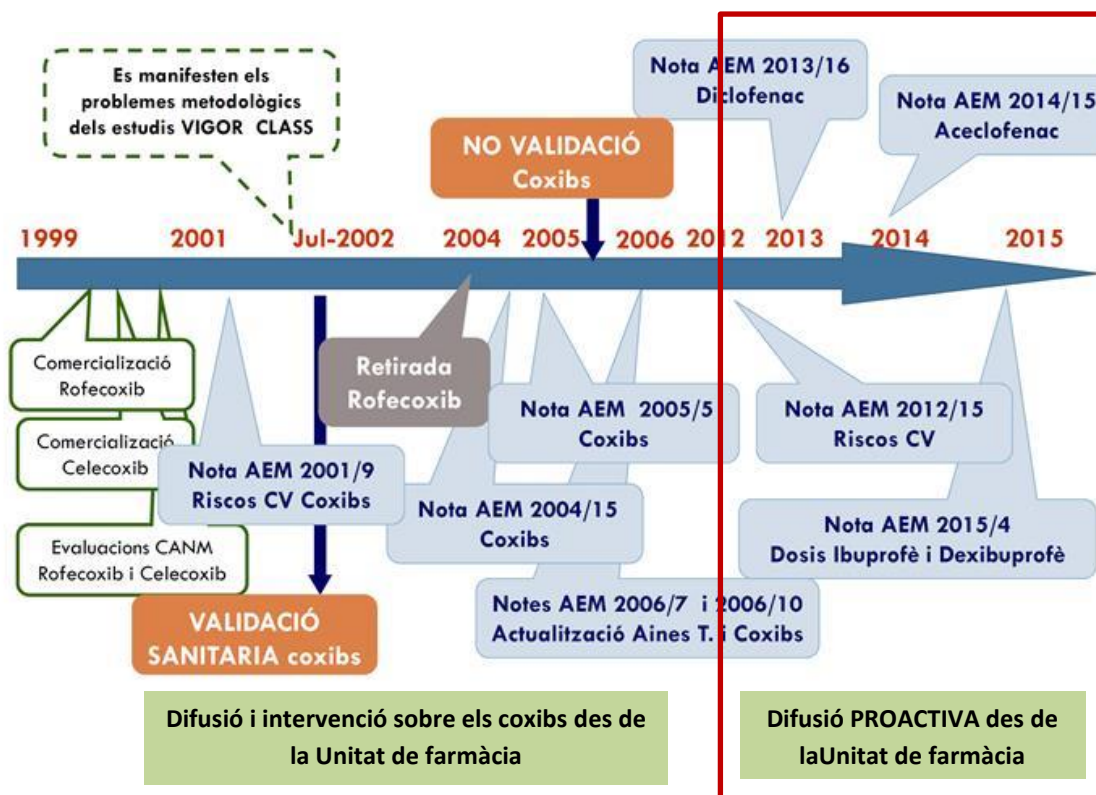
Un comitè d'ètica institucional va revisar i aprovar l'estudi (Annex 2)

5.3. Estudi 3. prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals (AINE): avaluació d'un programa/estratègia de millora contínua centrada en la seguretat del pacient

Estudi observacional d'intervenció abans-després (assaig no controlat) sobre la prescripció d'AINE iniciat després de les últimes comunicacions de riscos emeses per l'AEM (2013-2015).

En la figura 20, es descriu la cronologia (2001-2015), des de la comercialització dels coxibs, de les alertes de seguretat publicades, controvèrsies, requeriment de validació sanitària, retirada de rofecoxib i diferents intervencions portades a terme. S'encercla en vermell el període d'estudi que es presenta en aquesta tesi (2012-2015).

Figura 20. Cronologia (2001-2015) de les alertes publicades, en relació amb els AINE, controvèrsies, requeriment de validació sanitària, retirada de rofecoxib i diferents intervencions portades a terme en el període 2001-2015.



AEM, Agència Espanyola del Medicament

VIGOR : Vioxx gastrointestinal outcomes research study,

CLASS: The Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS)

Coxibs: Inhibidors selectius antiinflamatoris de la ciclooxigenasa-2

CANM: Comitè d'avaluació de Nous Medicaments

En requadre vermell, període d'estudi de la tesi (2012-2015)

La intervenció proactiva va tenir com a objectiu disminuir la prevalença de prescripció d'AINE en relació amb el total de pacients ≥ 15 anys, i d'aquesta forma influir millorant la seguretat dels pacients d'acord amb els riscos publicats.

L'àmbit d'estudi se situa en el Servei d'Atenció Primària Alt Penedès-Garraf (SAP) i el període avaluat va del gener de 2013 al gener de 2016. Es tracta d'un estudi d'intervenció prospectiu.

Es van incloure en l'estudi tots els equips d'atenció primària (EAP) que pertanyen al Servei d'Atenció Primària Alt Penedès-Garraf: 8 EAP i 177 metges de família, que donen cobertura sanitària a 188.290 habitants ≥ 15 anys, l'any 2013, segons dades del Registre Central d'Assegurats (RCA). La població atesa pels professionals dels EAP es va mantenir pràcticament estable al llarg de tot el període d'estudi, sent l'any 2015 de 188.887 habitants ≥ 15 anys.

La intervenció va ser impartida als metges d'atenció primària de forma anual en tres períodes (març 2013, 2014, 2015).

Es va valorar l'impacte de la intervenció, a través del % d'exposició a AINE calculat a partir de la relació:

nombre de pacients amb prescripció d'AINE / total de pacients assignats

pel global del SAP i per EAP.

Es va calcular el % d'exposició a AINE en talls transversals anuals (gener del 2013, 2014, 2015, avaluació final gener de 2016). Després de cada període es va valorar l'impacte de la intervenció feta de manera global i per EAP. També es va valorar la variació de la prescripció crònica i aguda, així com la variació per principi actiu.

Estudi 3- AINE

Font: registres clínics a partir de la Informació d'e-CAP.

- o **Unitat de mesura:** nombre de pacients ≥ 15 anys a qui s'ha prescrit un AINE, segons dades de prescripció activa (EAP, prescriptor, pacient, dades de prescripció medicament, diagnòstics).
- o **Les dades s'obtenen** de la història clínica informatitzada d'AP (**e-CAP**), a partir de l'aplicació SAP Business Objects Business Intelligence Suite (document versió: 4.0 Support Package 7- 2013.11.13.).

Variable resposta es calcula a partir del nombre total de pacients ≥ 15 anys amb prescripció activa d'AINE i van ser:

- o % d'exposició poblacional global i segons grups de risc, per a cada any d'estudi.
- o % d'exposició poblacional segons prescripció de tractament crònic (≥ 90 dies) o agut (< 90 dies).
- o % d'exposició poblacional (basal vs. global) per a EAP.
- o % d'exposició poblacional segons principi actiu prescrit.

Es va considerar que si la intervenció assolía una reducció global $\geq 30\%$ en el % d'exposició a AINE, aquesta seria considerada com efectiva. En relació als tractaments crònics també es va considerar el llindar de reducció de $\geq 30\%$.

Justificació del llindar

Per fixar el llindar d'efectivitat es van tenir en compte una sèrie de consideracions:

- Es complexe establir quin és el % d'exposició a AINE òptim (en talls transversals).
- El seguiment i les intervencions de millora de la qualitat de la prescripció del grup farmacològic AINE es porten a terme de forma continuada des de fa molts anys (any 1.996): concretament a partir d'indicadors de qualitat de la prescripció, mesurat en DHD, com a indicador de possible sobreprescripció i percentatge d'AINE seleccionats com a primera elecció (actualment són ibuprofèn i naproxèn).

En aquest sentit, les intervencions de millora han estat continuades i per tant poden influir en l'efectivitat d'aquesta nova estratègia d'intervenció.

- Hi ha una alta prevalença de quadres clínics susceptibles de ser tractats amb AINE, i aquests són un dels grups farmacològics més utilitzats en terapèutica. Es preveu que l'envelliment de la població, influeix en una exposició i ús creixent.
- Disposem de dades de seguiment a **nivell estatal** del consum d'AINE, en DHD. Aquestes dades mostren un increment de l'ús d'AINE fins l'any 2009 i una reducció posterior fins el 2012 (AEM, 2014). Del 2009 al 2012 la reducció va ser d'un **7% a nivell estatal i d'un 8,67%** al nostre SAP.
- El consum d'AINE, en DHD, en el nostre àmbit és més baix que a nivell estatal (**41,02 vs 49,00**).
- Les últimes publicacions de riscos emeses per l'AEM, sobre els AINE, fan necessari continuar implementant estratègies de millora continua en la utilització d'aquests fàrmacs.
- La revisió de la medicació, per valorar la idoneïtat de continuar amb l'ús/prescripció d'un AINE, és una necessitat. Tot i que els professionals intenten adequar els tractaments amb AINE en els seus pacients, les intervencions proactives implementades intenten que sigui una realitat més tangible.
- Cal tenir en compte que la prescripció basal, influeix en l'impacte dels resultats de les intervencions. En aquest sentit partim de dades de consum en DHD mes baixes que a nivell estatal.

Per aquestes raons consensem que les intervencions anuals, dutes a terme, serien efectives si arribessin a una reducció del % d'exposició global $\geq 30\%$.

Identificació dels pacients

Els pacients es van identificar a partir de l'e-CAP, és a dir, l'estació clínica de treball (sistema de registre mèdic electrònic) de l'Institut Català de la Salut.

Les dades s'obtenen de la història clínica informatitzada d'AP (e-CAP), a partir de l'aplicació SAP Business Objects Business Intelligence Suite (document versió: 4.0 Support Package 7-2013.11.13).

La informació sobre la prescripció d'AINE (metge prescriptor, medicament i dates d'inici i finalització) i el diagnòstic es van obtenir a partir dels registres mèdics electrònics. Tots els pacients que complien els criteris d'inclusió, és a dir, tots els pacients ≥ 15 anys que van ser atesos en algun dels centres d'atenció primària del SAP Alt Penedès-Garraf, es van incloure en l'estudi.

L'e-CAP inclou, entre d'altres, informació sobre dades demogràfiques, problemes de salut (codificació segons CIM-10), paràmetres bioquímics i informació sobre prescripcions (metge prescriptor, medicaments i dates d'inici i finalització).

Per a cada període definit, es van identificar **tots els pacients ≥ 15 anys amb prescripció activa d'AINE**. Després els pacients es van categoritzar en tres grups prioritzats segons risc cardiovascular i/o renal:

- **Grup 1.** Pacients amb patologia cardiovascular (CV) i/o malaltia renal (R) establertes (CV/R). Es va considerar patologia CV i R: cardiopatia isquèmica congestiva, ictus/accident vascular cerebral, malaltia arterial perifèrica, insuficiència cardíaca congestiva, malaltia renal.
- **Grup 2.** Pacients amb diagnòstic d'hipertensió arterial, sense registre de patologia CV/R del grup 1.
- **Grup 3.** Tots els altres pacients que no tinguin les patologies del grup 1 i el grup 2 amb prescripció activa d'AINE.

Criteris de cerca/inclusió:

AINE: codi ATC M01. Concretament els grups ATC: M01AA (butilpirazolidines), M01AB (derivats de l'àcid acètic), M01AC (oxicams), M01AE (derivats de l'àcid propiònic), M01AG (fenamats), M01AH (coxibs).

Diagnòstics de risc cardiovascular i/o renal:

- **Grup 1.** Pacients amb patologia cardiovascular (CV) i/o malaltia renal (R)
 - cardiopatia isquèmica congestiva (codi CIM 10: I20 - I25),
 - ictus/accident vascular cerebral (codi CIM 10: G45, G46, I63, I64),
 - insuficiència cardíaca congestiva (codi CIM 10: I50),
 - malaltia arterial perifèrica (codi CIM 10: I73)
 - malaltia renal (codi CIM-10: N18, N19).
- **Grup 2.** Pacients amb diagnòstic d'hipertensió arterial (codi CIM 10: I10 - I15);

Intervenció

Es va dissenyar una **intervenció proactiva combinada** des de la Unitat de Farmàcia del SAP.

Les alertes es van difondre de forma habitual, en el moment de la seva publicació, i es van complementar amb la intervenció proactiva anual.

Difusió passiva-habitual de les alertes de seguretat des de la Unitat de Farmàcia del SAP.

Les notes informatives sobre AINE, publicades per l'AEM, es van difondre des de la Unitat de Farmàcia a tots els equips d'atenció primària del SAP. Es van enviar per correu electrònic als directors dels EAP, i aquests van difondre la informació a tots els membres del seu equip, que és la forma habitual de procedir.

Intervenció proactiva combinada anual

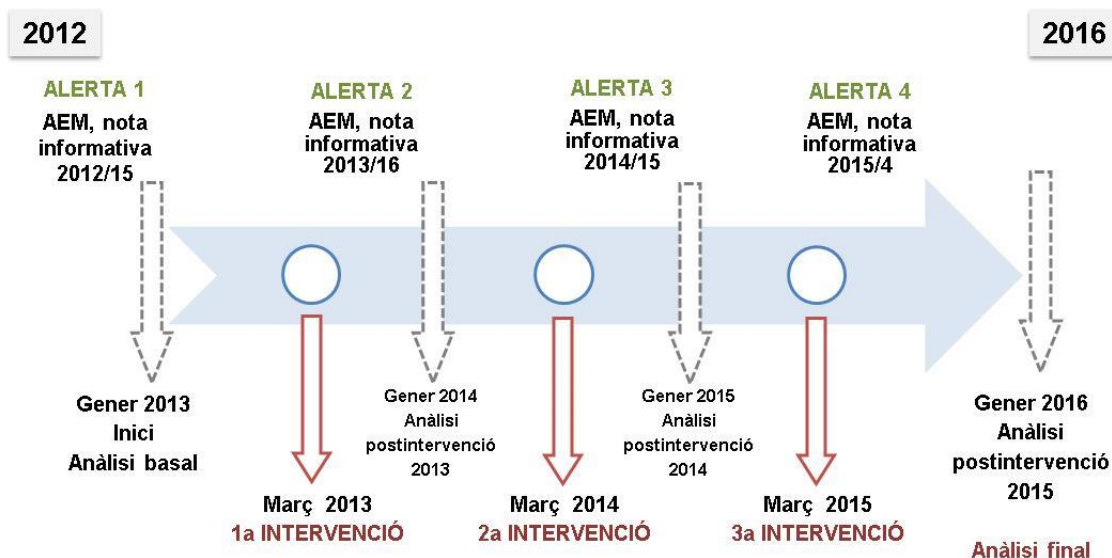
En el marc, d'aquest estudi s'entén com a **intervenció proactiva** aquella que tracta d'induir un canvi en la prescripció, en el comportament, en els hàbits de prescripció, incidint en l'adopció de les noves evidències de seguretat per part dels professionals.

Aquesta intervenció, que va fer el farmacèutic d'atenció primària, va consistir a facilitar a cada metge de família el següent:

1. Una llista de tots els **pacients amb prescripció d'AINE** i categoritzats segons grups de risc preestablerts. Es va incorporar informació sobre els diagnòstics de risc actius i dades de prescripció del AINE (presentació, pauta posològica, dates inici i fi de la prescripció)
2. Un **informe de seguretat** sobre els riscos dels AINE, recomanacions de revisió (revisió de la idoneïtat del tractament, seguretat, selecció principi actiu segons riscos, dosi, durada i informació al pacient). En l'informe, es facilitava una anàlisi de situació del SAP i per EAP (Benchmarking per EAP), així com seguiment i *feedback* informatiu. Un model d'informe de seguretat es mostra a l'annex 7, 8 i 9.
3. Dur a terme una **activitat formativa** a través d'una **sessió clínica grupal de reforç** per a cada EAP, a càrrec del farmacèutic d'atenció primària.
4. Elaborar una **carta informativa** sobre els riscos dels AINE per facilitar la informació al pacient per part dels professionals (annex 6).

Tota la informació es va difondre als professionals a través dels directors i els referents de farmàcia de cada EAP. Es va enviar la documentació per mail. A la figura 21 es representa l'esquema temporal de l'estudi.

Figura 21. Esquema temporal de l'estudi AINE.



AEM, Agència Espanyola del Medicament

ALERTA 1 AEM, nota informativa 2012/15 (octubre 2012)

ALERTA 2 AEM, nota informativa 2013/16 (juny 2013)

ALERTA 3 AEM, nota informativa 2014/15 (setembre 2014)

ALERTA 4 AEM, nota informativa 2015/4 (abril 2015)

Intervenció proactiva combinada

Anàlisi de dades i estadística:

Les dades van ser processades amb el paquet Microsoft Office Excel 2007. Es va fer la comparativa de la variació percentual anual del % d'exposició a AINE i del perfil de prescripció d'AINE de forma global, per EAP i grups de pacients segons risc.

La comparació de proporcions es va fer mitjançant la prova χ^2 . Es va establir un nivell alfa del 5%. Es va utilitzar el paquet estadístic SPSS.18.

Confidencialitat de les dades

Per dur a terme aquest estudi, es va complir amb la Llei orgànica 15/1999, de protecció de dades de caràcter personal. Només els investigadors i els professionals en els qual es va delegar, amb el corresponent compromís de confidencialitat, van tenir accés a les dades enviades, obtingudes de manera encriptada i anonimitzada.

Es va assegurar, en tot moment, la confidencialitat de les dades mitjançant les tècniques adequades de dissociació de dades.

6. RESULTATS

6.1. Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva

Estudi pre- post alertes

En relació amb l'alerta 1 (AEM, 2002), es va observar una disminució immediata en la prescripció de THS del **5,5%** (11,16 punts) en el primer trimestre posterior a l'alerta 2002 respecte al període prealerta. Aquest descens aconseguí una reducció significativa del **29,6%** (-59,97 punts) en el període de variació tardana a l'any des de la publicació de l'alerta 1 ($p=0,012$).

L'efecte sobre la prescripció de la nota informativa del 2004 (alerta 2) va ser més gran, i es va observar una reducció en la prescripció del **29,8%** (-36,06 punts) en el període de variació immediata, que va arribar al **56,9%** (-68,96 punts) a l'any, diferència estadísticament significativa ($p=0,019$).

Aquestes dades es detallen en la taula 4, en la qual es descriu la variació en la prescripció de THS total i per principi actiu en DHD_{donecs}, segons la publicació de les alertes 2002 i 2004, i segons els períodes de variació immediata i tardana definits.

Per principis actius, es van trobar diferències significatives per al consum d'estradiol i estrògen més progestagen en els períodes de variació tardana, els quals van arribar a disminuir un 28,8% i un 31,8%, respectivament, el 2002 ($p=0,015$ i $p=0,031$), i un 54,3% i un 64,3%, respectivament, el 2004 ($p=0,039$ i $p=0,008$). La tibolona després de l'alerta 2004 també té un descens de consum significatiu en el període postalerta tardà ($p=0,040$).

Taula 4. Variació en la prescripció de THS per principi actiu en dosi diària definida cada mil dones i dia, per al global del SAP segons períodes predefinitos.

Període 2002	P1-2002 (abr-jun 02)	P2-2002 (jul-set 02)	P3-2002 (abr-jun 03)	Variació immediata 2002	p	Variació tardana 2002	p
Estrògen+Progestagen	79,58	74,93	54,27	-4,65	0,613	-25,31	0,031*
Estradiol	116,42	110,27	82,92	-6,14	0,208	-33,49	0,015*
Estrògens conjugats	0,39	0,47	0,34	0,07	0,242	-0,05	0,06
Tibolona	6,15	5,71	5,04	-0,44	0,434	-1,11	0,147
DHD dones totals	202,54	191,38	142,57	-11,16	0,153	-59,97	0,012*
Període 2004	P1-2004 (oct-des 03)	P2-2004 (gen-mar04)	P3-2004 (oct-des 04)	Variació immediata 2004	p	Variació Tardana 2004	p
Estrògen+Progestagen	43,71	24,62	15,6	-19,08	0,069	-28,1	0,008*
Estradiol	71,78	55,82	32,82	-15,96	0,131	-38,96	0,039*
Estrògens conjugats	0,3	0,2	0,24	-0,1	0,247	-0,06	0,6
Tibolona	5,36	4,44	3,52	-0,92	0,133	-1,84	0,04*
DHD dones totals	121,14	85,08	52,18	-36,06	0,063	-68,96	0,019*

- Diferències estadísticament significatives

DHD dones: dosi diària definida cada mil dones i dia

P1-2002: període basal, trimestre anterior a la notificació de l'alerta (AEM, nota informativa 2002/07)

P2-2002: període postalerta immediat, trimestre en el qual es va emetre l'alerta (AEM, nota informativa 2002/07)

P3-2002: període postalerta tardà, trimestre a l'any de la comunicació de l'alerta (AEM, nota informativa 2002/07)

Variació immediata 2002: variació observada en comparar els períodes P1-2002 / P2-2002

Variació tardana 2002: variació observada en comparar els períodes P1-2002 / P3-2002

P1-2004: període basal, trimestre anterior a la notificació de l'alerta (AEM, nota informativa 2004/01)

P2-2004: període postalerta immediat, trimestre en el qual es va emetre l'alerta (AEM, nota informativa 2004/01)

P3-2004: període postalerta tardà, trimestre a l'any de la comunicació de l'alerta (AEM, nota informativa 2004/01)

Variació immediata 2004: variació observada en comparar els períodes P1-2004 / P2-2004

Variació tardana 2004: variació observada en comparar els períodes P1-2004 / P3-2004

AEM: Agència Espanyola del Medicament

Estudi anàlisi de series temporals

En referència a les alertes 2002 i 2004 en la figura 22, es descriu l'evolució del consum mensual de THS en DHD_{donees} per al global del SAP. Es representa el consum real des de l'any 2001 al 2005 (línia sòlida en negreta), i l'evolució segons el model de transferència funcional aplicat després de cada alerta:

- alerta 1 (AEM, nota informativa 2002/07 [línia de punts ----]).
- alerta 2 (AEM, nota informativa 2004/01 [línia de punts ---- i ratlles ----]).

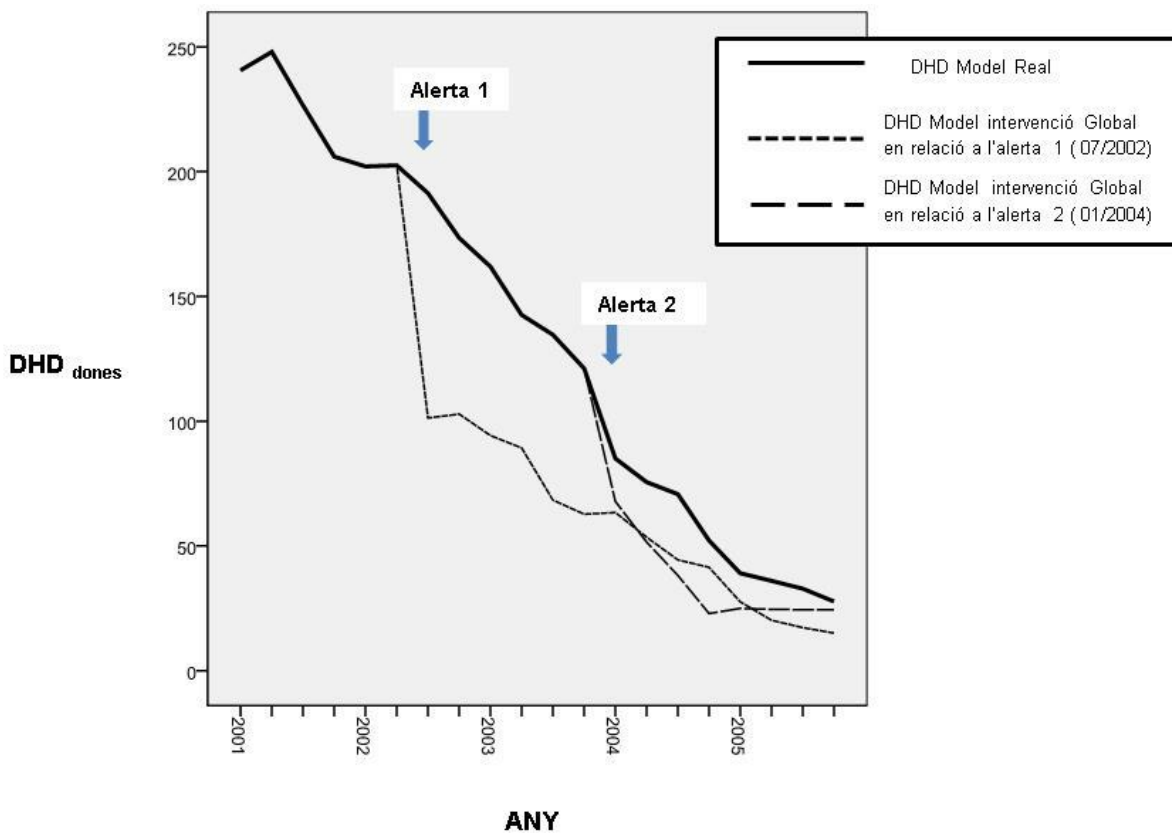
S'observa una **tendència decreixent homogènia del consum real en tot el període d'estudi** passant de 240,63 DHD_{donees} en el 1r trimestre de 2001 a 27,75 DHD_{donees} en l'últim trimestre del 2005.

Per al **model de l'alerta 1** passa de 202,54 DHD_{donees} en el 2n trimestre del 2002 al 27,75 DHD_{donees} en l'últim trimestre del 2005, i per al **model de l'alerta 2** de 121,14 DHD_{donees} en l'últim trimestre del 2004 al 27,75 DHD_{donees} en l'últim trimestre de 2005.

En aplicar el model de transferència funcional (ARIMA) per determinar si les dues alertes van canviar significativament la prescripció de THS, s'observa **un increment de la tendència decreixent, amb diferències significatives respecte al consum real** en el període posterior a la nota informativa AEM 2002/07 ($p = 0,018$), i a partir de la segona nota informativa AEM 2004/01 ($p = 0,028$) (figura 22).

L'estudi de series temporals evidencia que la resposta observada després de la comunicació de les alertes va ser menor a l'esperada. En aquest sentit, tot i que les reduccions de la THS van ser molt evidents, la interpretació final seria considerar que la resposta a les alertes va ser parcial.

Figura 22 . Evolució real, des de l'any 2001 al 2005, del consum de THS en dosi diària definida cada mil dones i dia per al global del SAP i segons model d'intervenció per a l'alerta 1 i l'alerta 2.



Alerta 1 2002: Diferències estadísticament significatives del consum esperat respecte al consum real ($p = 0,018$)

Alerta 2 2004: Diferències estadísticament significatives del consum esperat respecte al consum real ($p = 0,028$)

Alerta 1: AEM, nota informativa 2002/07

Alerta 2: AEM, nota informativa 2004/01

DHD dones: dosi diària definida cada mil dones i dia

AEM, Agència Espanyola del Medicament

6.2. Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat.

Estudi pre i postintervenció al SAP Alt Penedès-Garraf

El seguiment portat a terme al SAP Alt Penedès-Garraf mostra que, de 397 pacients en tractament d'aliskirèn en el moment de la primera alerta, es va passar a 83 al juny de 2012.

Les alertes publicades (AEM, nota informativa 28/ 2011 i AEM, nota informativa 03/ 2012) van ser tan properes en el temps que per a l'anàlisi es consideren com una de sola (Alertes emeses per part de l'AEM: 23 desembre 2011 i 17 febrer 2012).

L'anàlisi segons períodes predefinitos (talls transversals al gener, març i juny 2012) en el SAP mostra que **els pacients amb aliskirèn van passar de 364, al gener, a 202 al març i a 83 al juny de 2012** (figura 23).

Els pacients amb teràpia combinada aliskirèn + IECA i/o BRA van representar un 48,90% i un 51,10% d'aliskirèn no combinat amb IECA i/o BRA (gener 2012).

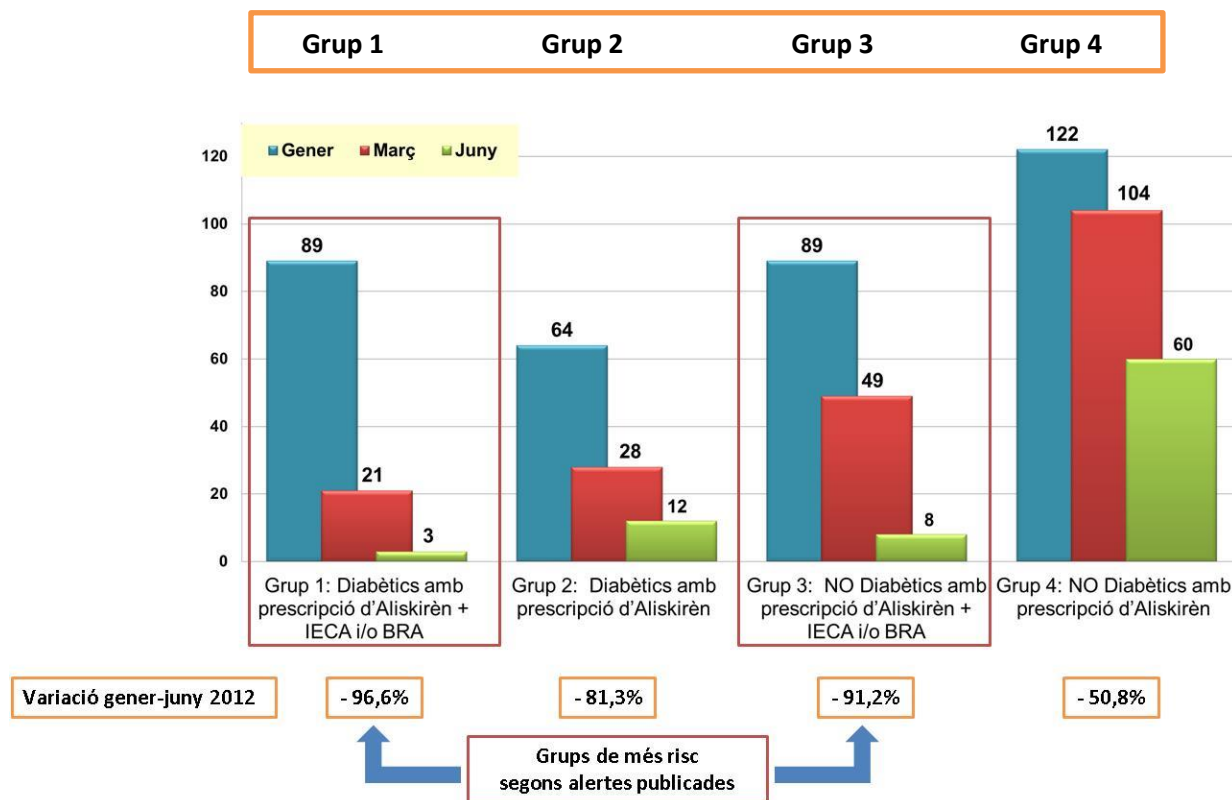
Aquesta reducció en els pacients exposats va evidenciar un major impacte en els grups de pacients de més risc segons les alertes publicades: pacients diabètics i no diabètics en tractament amb aliskirèn + IECA i/o BRA. Aquestes dades es descriuen en la figura 23.

Observem una reducció més gran i no estadísticament significativa de l'exposició al fàrmac en els grups de pacients de més risc: grup 1, de pacients DM [reducció del 96,6%] i grup 3, de pacients NO DM amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA [reducció del 91,2%]), tot i que també s'observa que s'ha produït reducció en la prescripció d'aliskirèn no combinat, tant en pacients diabètics com no diabètics (reducció no estadísticament significativa del 81,3% i 50,8% respectivament).

Aquestes diferències no són estadísticament significatives, degut a que el nombre de pacients exposats és molt petit per trobar diferències estadísticament significatives. El % d'exposició a aliskirèn, representa un 0,19% i un 0,08% en relació a la combinació de risc (aliskirèn + IECA i/o BRA).

Tot i no observar diferències estadísticament significatives els resultats assoleixen l'objectiu preestablert d'aconseguir una reducció $\geq 80\%$ dels pacients amb prescripció de la combinació de risc: grup 1 i grup 3, que assoleixen reduccions del 96,6% i 91,2%, respectivament.

Figura 23. Estudi pre i postintervenció sobre aliskirèn: evolució del nombre de pacients exposats a medicaments amb aliskirèn, combinat o no amb IECA i/o BRA segons grups de risc definits i segons períodes transversals (gener 2012, març 2012, juny 2012), al SAP Alt Penedès-Garraf.



Gener de 2012: període basal

Març de 2012: període postalerta immediat

Juny de 2012: període postalerta tardà

IECA: inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina

BRA: bloquejador de receptors d'angiotensina

Les alertes publicades (AEM, nota informativa 28/ 2011 i AEM, nota informativa 03/ 2012) van ser tan properes en el temps que per l'anàlisi es consideren com una de sola (Alertes emeses per part de l'AEM: 23 desembre 2011 i 17 febrer 2012).

Estudi d'intervenció comparatiu (anàlisi de sèries temporals ininterrompudes)

El nombre **total de pacients diagnosticats amb DM** i tractats amb **aliskirèn + IECA i/o BRA** en el moment de la primera alerta va ser de **106 al SAP-Intervenció** i **45 al SAP control**. Per a pacients no DM, el nombre total de pacients tractats al SAP intervenció i al SAP control van ser de 91 i 25, respectivament (taules 5 i 6).

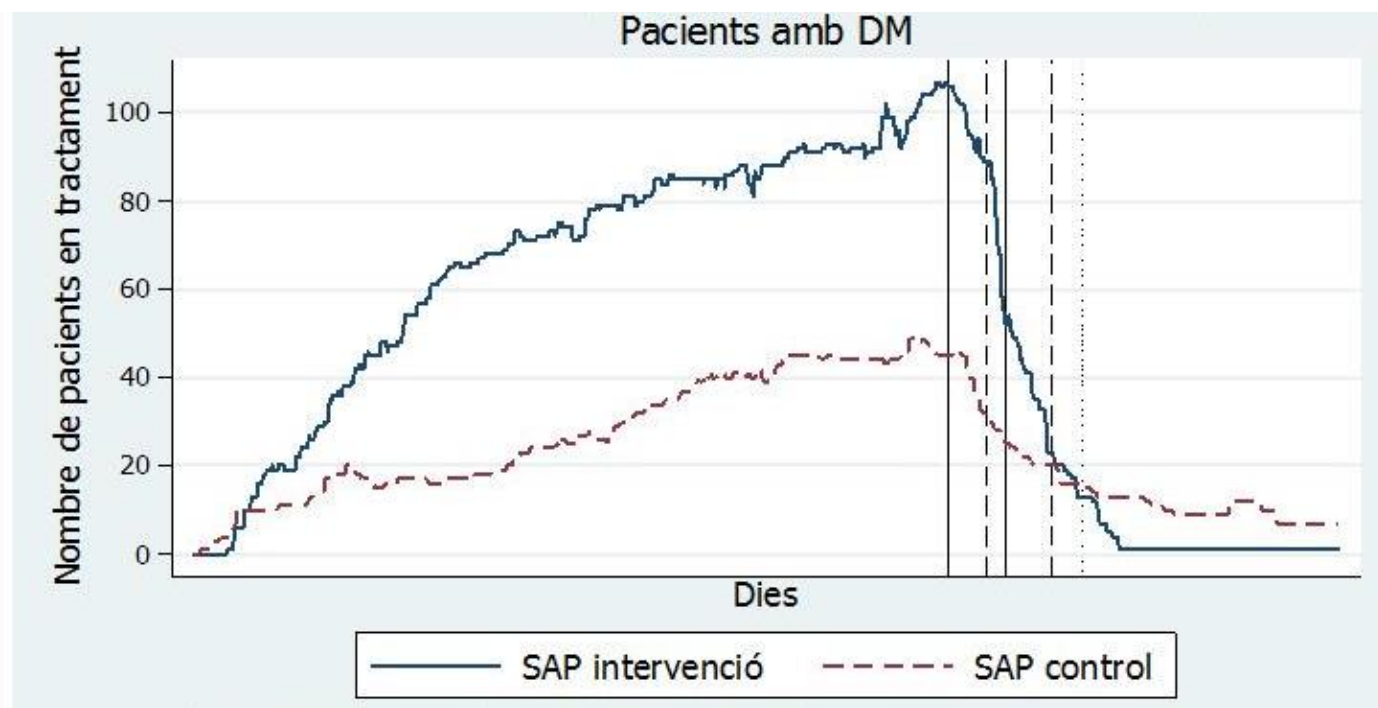
En les figures següents es mostra **l'evolució diària del nombre total de pacients** en tractament amb aliskirèn + IECA i/o BRA en els grups de DM (figura 24) i no DM (figura 25) des de maig de 2010 fins a 31 de desembre de 2012.

Després de la primera alerta (23 de desembre de 2011), es va observar un **canvi rellevant en la tendència de prescripció en el grup de pacients DM d'ambdós SAP**, que va ser similar. Per a pacients no DM, el canvi de pendent va ser similar al dels pacients DM en el SAP intervenció (figura 24).

En el cas dels pacients no diabètics, després de la primera alerta (23 de desembre de 2011), es va observar un canvi rellevant en la tendència de prescripció en el SAP-I: el canvi de pendent va ser similar al dels pacients DM al SAP-Intervenció.

Després de la segona alerta (2012) i la intervenció el canvi en la tendència també va ser molt evident. (figura 25), assolint nivells de prescripció de la SAP-C.

Figura 24. Evolució diària dels casos prevalents d'aliskirèn + IECA i/o BRA en pacients amb diabetis (DM) en el Servei d'Atenció Primària (SAP) intervenció i control.



Alertes com a línies contínues: 23 de desembre de 2011 i 17 de febrer de 2012

Intervencions com a línies discontinües: 30 de gener de 2012 i 2 d'abril de 2012

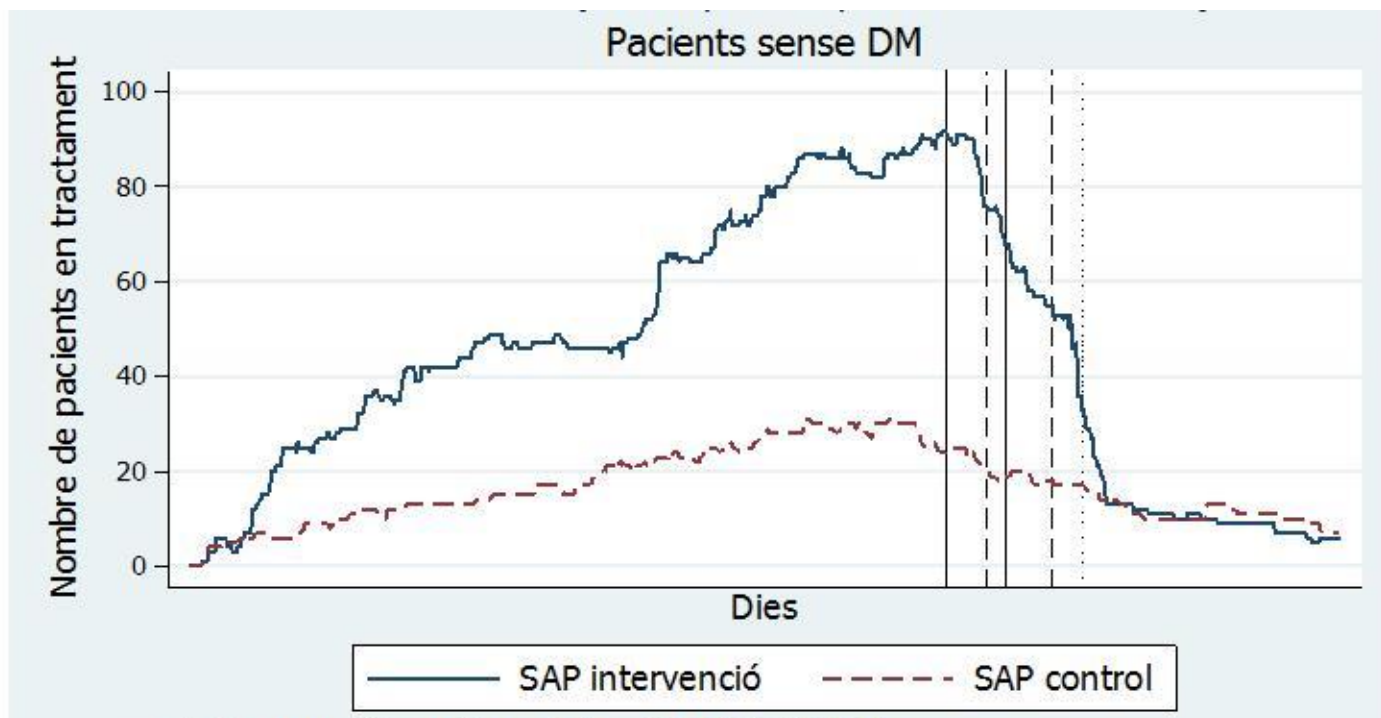
Línia de punts: final del període per al càlcul de la tendència des de la primera alerta (31 d'abril)

Període representat: d'1 de maig de 2010 a 31 de desembre de 2012

DM: diabètics

Les alertes publicades (AEM, nota informativa 28/ 2011 i AEM, nota informativa 03/ 2012) van ser tan properes en el temps que per a l'anàlisi es consideren com una de sola (Alertes emeses per part de l'AEM: 23 desembre 2011 i 17 febrer 2012).

Figura 25. Evolució dels casos prevalents d'aliskirèn+ IECA i/o BRA en pacients sense diabetis (DM) en el Servei d'Atenció Primària (SAP) intervenció i control.



Alertes com a línies contínues: 23 de desembre de 2011 i 17 de febrer de 2012

Intervencions com a línies discontinuïes: 30 de gener de 2012 i 2 d'abril de 2012

Línia de punts: final del període per al càlcul de la tendència des de la primera alerta (31 d'abril)

Període representat: d'1 de maig de 2010 a 31 de desembre de 2012

DM: diabètics

Les alertes publicades (AEM, nota informativa 28/ 2011 i AEM, nota informativa 03/ 2012) van ser tan properes en el temps que per a l'anàlisi es consideren com una de sola (Alertes emeses per part de l'AEM: 23 desembre 2011 i 17 febrer 2012).

En la taula 5, es descriu l'evolució mensual del nombre de pacients diabètics, amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA al SAP intervenció i al SAP control segons **casos prevalents, noves prescripcions i prescripcions finalitzades** (període: des de la publicació de la nota informativa de 2011 fins al desembre de 2012). Observem com es van retirant progressivament les prescripcions d'aliskirèn + IECA i/o BRA.

En la taula 6 es descriu l'evolució pels pacients no diabètics.

La variació dels casos prevalents s'accentua a partir de la segona alerta en diabètics i no diabètics. S'observen reduccions més grans en el SAP-I respecte al SAP-C.

Taula 5. Evolució mensual del nombre de pacients diabètics amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA al SAP intervenció i al SAP control segons casos prevalents, noves prescripcions i prescripcions finalitzades (període: des de la publicació de la nota informativa de 2011 fins al desembre de 2012).

Pacients DIABÈTICS								
Data	Casos prevalents		Noves prescripcions acumulades		Prescripcions finalitzades acumulades		% variació de casos prevalents acumulats	
	SAP-I	SAP-C	SAP-I	SAP-C	SAP-I	SAP-C	SAP-I	SAP-C
23-des-2011	106	45	176	76	70	31		
15-gen-2012	95	40	179	77	85	37	-10,38%	-11,11%
15-feb-2012	54	26	185	77	131	51	-49,06%	-42,22%
17-feb-2012	52	25	185	77	133	52	-50,94%	-44,44%
15-març-2012	35	20	188	78	153	58	-66,98%	-55,56%
15-abr-2012	19	16	188	78	170	62	-82,08%	-64,44%
15-maig-2012	10	13	188	78	178	65	-90,57%	-71,11%
15-jun-2012	1	13	188	78	187	65	-99,06%	-71,11%
15-jul-2012	1	11	188	78	187	67	-99,06%	-75,56%
15-ago-2012	1	9	188	78	187	69	-99,06%	-80,00%
15-sep-2012	1	9	188	78	187	69	-99,06%	-80,00%
15-oct-2012	1	12	188	81	187	69	-99,06%	-73,33%
15-nov-2012	1	7	188	81	187	74	-99,06%	-84,44%
15-des-2012	1	7	188	81	187	74	-99,06%	-84,44%

SAP-C: Servei d'Atenció Primària control

SAP-I: Servei d'Atenció Primària intervenció

DM: diabètics

Alertes: 23 de desembre de 2011 i 17 de febrer de 2012

Taula 6. Evolució del nombre de pacients no diabètics amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA al SAP intervenció i al SAP control segons casos prevalents, noves prescripcions i prescripcions finalitzades (període: des de la publicació de la nota informativa de 2011 fins al desembre de 2012).

Pacients NO DIABÈTICS								
Data	Casos prevalents		Noves prescripcions acumulades		Prescripcions finalitzades acumulades		% variació de casos prevalents acumulats	
	SAP-I	SAP-C	SAP-I	SAP-C	SAP-I	SAP-C	SAP-I	SAP-C
23-des-2011	91	25	154	61	64	36		
15-gen-2012	90	24	156	62	66	38	-1,10%	-4,00%
15-feb-2012	70	19	158	63	90	44	-23,08%	-24,00%
17-feb-2012	68	19	158	63	90	44	-25,27%	-24,00%
15-març-2012	57	17	161	64	104	47	-37,36%	-32,00%
15-abr-2012	53	17	164	65	111	48	-41,76%	-32,00%
15-maig-2012	21	16	168	65	147	51	-76,92%	-36,36%
15-jun-2012	13	11	168	66	155	55	-85,71%	-56,56%
15-jul-2012	11	10	168	66	157	56	-87,91%	-60,00%
15-ago-2012	11	10	169	66	158	56	-87,91%	-60,00%
15-sep-2012	9	13	169	69	160	56	-90,11%	-48,00%
15-oct-2012	9	11	170	69	161	58	-90,11%	-56,00%
15-nov-2012	7	10	170	69	163	59	-92,31%	-60,00%
15-des-2012	6	7	171	69	165	62	-93,41%	-72,00%

SAP-C: Servei d'Atenció Primària control

SAP-I: Servei d'Atenció Primària intervenció

DM: diabètics

Alertes: 23 de desembre de 2011 i 17 de febrer de 2012

Abans de l'alerta, en el grup de DM de tots dos SAP s'hi va detectar un canvi en la tendència de la prescripció, que en tots dos casos va ser similar i no estadísticament significatiu (taula 5).

Després de l'alerta, en els dos SAP s'hi va posar de manifest, en els pacients DM, un canvi rellevant en la tendència de la prescripció que, en ambdós casos, és similar i no estadísticament significatiu (taula 7 i figura 24). En els pacients No DM, al SAP-I, el canvi de tendència va ser similar al dels pacients DM (taula 7 i figura 25).

Quan es va revisar el nombre de pacients amb prescripció activa postalerta d'aliskirèn + IECA i/o BRA, es van trobar diferències estadísticament significatives en la mitjana de finalització diària del tractament.

Després de l'alerta, tots dos SAP van disminuir els pacients amb aliskirèn + IECA i/o BRA, encara que la mitjana de finalització diària va ser significativament superior en SAP-I respecte al SAP-C, tant en el grup de DM (pendent després d'alerta: **0,81** IC del 95% 0,91 a 0,71 vs. **0,30**, IC 95% 0,37 a 0,22) com en el de no DM (**0,56**, CI 95% 0,67 a 0,45 vs. **0,10** 95% CI 0,17 a 0,04).

En DM, diferència: - **0,55**; (IC 95%: - 0,64 a - 0,39) i no-DM, diferència: - **0,45**; (IC 95%: - 0,58 a - 0,33). (Taula 7).

Al final del període, el nombre total de pacients DM i no DM amb aliskirèn + IECA i/o BRA va ser 1 i 6 respectivament al SAP intervenció, i 7 i 7, respectivament al SAP control.

Taula 7. Tendències de prescripció observades en pacients DM i no DM. Període prealerta: entre l'1 de maig de 2010 i el 22 de desembre de 2011; període postalerta: entre el 23 de desembre de 2011 i el 30 d'abril de 2012. (Per a cada paràmetre del model es presenta el seu valor i interval de confiança 95%)

Paràmetre	Pacients DM		Pacients No DM	
	SAP-I	SAP-C	SAP-I	SAP-C
Tendència de la sèrie pre- alerta	0,09 (0,07 a 0,11)	0,06 (0,03 a 0,08)	0,11 (0,09 a 0,14)	0,02 (0,00 a 0,04)
Canvi en la pendent post-alerta	-1,02 (-2,95 a 0,92)	-0,09 (-1,04 a 0,85)	-1,01 (-2,67 a 0,50)	0,94 (0,13 a 1,75)
Tendència post-alerta	-0,81 (-0,91 a -0,71)	-0,30 (-0,37 a -0,22)	-0,56 (-0,67 a -0,45)	-0,10 (-0,17 a -0,04)
Estadístic de Durbin-Watson	2,0	2,0	1,9	1,9

SAP-C: Servei d'Atenció Primària control

SAP-I: Servei d'Atenció Primària intervenció

DM: diabètics

Alertes: 23 de desembre 2011 i 17 de febrer de 2012

Els valors positius indiquen un nombre creixent de pacients amb aliskirèn + IECA i/o BRA, Mentre que els valors negatius reflecteixen una reducció del nombre total de pacients.

Les alertes publicades (AEM, nota informativa 28/ 2011 i AEM, nota informativa 03/ 2012) van ser tan properes en el temps que per a l'anàlisi es consideren com una de sola.

6.3. Estudi 3. Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals (AINE): avaluació d'un programa/estratègia de millora contínua centrada en la seguretat del pacient

De **10.839 pacients amb prescripció d'AINE** en el període basal (gener de 2013), n'observem al final del període d'estudi una **reducció del 33,2%** (3.598/10.839) de pacients amb prescripció activa d'AINE, després de la realització de les tres intervencions de millora contínua programades (taula 8, figura 26).

La **reducció del % d'exposició poblacional global** va passar del 5,76% al 3,83%, el que representa una reducció del **33,51%**, diferències que són estadísticament significatives ($p < 0,0001$).

Adicionalment, la intervenció ha estat efectiva al superar el llindar predefinit d'una reducció de $\geq 30\%$. Aquest llindar del 30% es supera per a tots els grups de pacients estratificats com de major risc (grup 1 i 2).

Taula 8. Evolució del % d'exposició poblacional (nombre de pacients i %d'exposició) en el SAP segons períodes (anuals i Global) i grups de risc.

PERÍODE	Grup 1 ¹ Pacients (% exposició)	Grup 2 ² Pacients (% exposició)	Grup 3 ³ Pacients (% exposició)	GLOBAL Pacients (% exposició)
Basal	1.065 (0,57%)	3.929 (2,09%)	5.845 (3,10%)	10.839 (5,76%)
Post-I 2013	725 (0,38%)	3.228 (1,71%)	5.416 (2,86%)	9.369 (4,96%)
VARIACIÓ Basal /post-I 2013	-340 (-33,33%)	-701 (-18,18)	-429 (-7,74)	-1.470 (-13,09)
P	P=0,5733	P=0,2436	P=0,4546	p=0,0120*
Post-I 2014	609 (0,32%)	2.797 (1,48%)	5.190 (2,75%)	8.596 (4,55%)
VARIACIÓ post-I 2013 /post-I 2014	-116 (-15,79%)	-431 (-13,45%)	-226 (-3,85%)	-773 (-8,27)
P	P=0,8540	P=0,4784	P=0,7317	p=0,1975
Post-I 2015	606 (0,32%)	2.190 (1,16%)	4.445 (2,35%)	7.241 (3,83%)
VARIACIÓ post-I 2014 /post-I 2015	-3 (-0,00%)	-607 (-21,62%)	-745 (-14,55%)	-1.355 (-15,82%)
P	P=1	P=0,3293	P=0,2157	p=0,0248*
VARIACIÓ GLOBAL Basal/post-I 2015	-459 (-43,86%)	-1.739 (-44,50)	-1.400 (-24,19%)	-3.598 (-33,51%)
P	P=0,4770	P=0,0080*	P=0,0218*	P<0,0001*

*Diferències estadísticament significatives

¹ Grup 1: pacients amb patologia cardiovascular i/o renal (CV/R) establerta² Grup 2: pacients amb hipertensió arterial sense patologia CV/R³ Grup 3: Tots els altres pacients

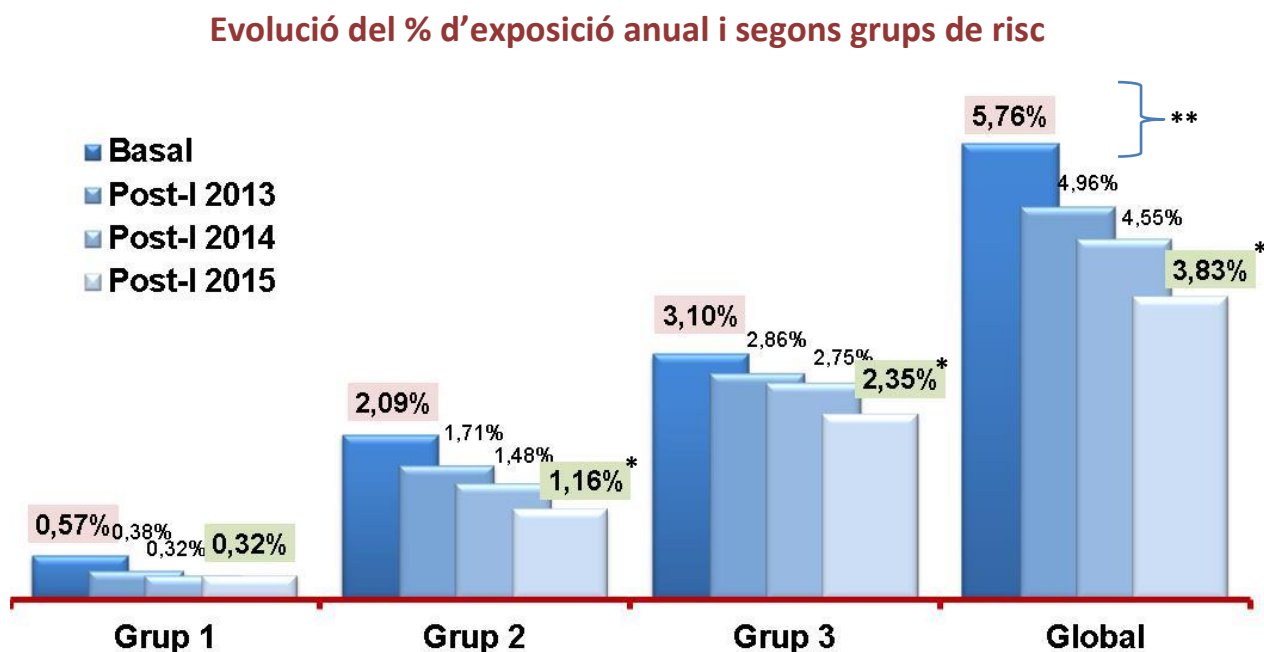
Post-I: postintervenció

Destaca una major reducció de l'exposició a AINE en els grups de pacients de més risc, grup 1 i 2, on va disminuir un 43,86% (diferències no significatives: $p=0,4770$) i un 44,5% (diferències significatives $p=0,0082$), respectivament.

Observem diferències significatives ($p<0,0001$) en la reducció global (basal-post-intervenció 2015), sent la disminució en l'exposició dels pacients a AINE del 33,51%.

En la figura 26 es mostra la representació gràfica de l'evolució del % d'exposició anual segons grup de risc de pacients.

Figura 26. Representació gràfica de l'evolució del % d'exposició anual i global i segons grups de risc.



* Diferències estadísticament significatives global basal-post-I 2015

** Diferències estadísticament significatives global basal-post-I 2013

Grup 1: pacients amb patologia cardiovascular i/o renal (CV/R) establerta

Grup 2: pacients amb hipertensió arterial sense patologia CV/R

Grup 3: Tots els altres pacients

Post- I: postintervenció

Es va avaluar l'impacte sobre la prescripció crònica i l'aguda. Definim prescripció crònica com la que és superior a ≥ 90 dies.

Aquesta anàlisi es presenta a la taula 9 i figura 27, en la qual es descriu l'evolució dels tractaments crònics i aguts, el nombre de pacients i % d'exposició, segons els períodes anuals estudiats.

Observem diferències estadísticament significatives en la variació global. Els pacients en tractament crònic es van reduir en un **37,74%** (6.196/9.952), el que va representar una reducció de 2,01 punts en el % d'exposició (**-37,94%**) passant del 5,29% al 3,28% ($p < 0,0001$).

La intervenció ha estat efectiva al superar el llindar predefinit **d'una reducció ≥ 30 %**.

Els tractaments aguts es van mantenir pràcticament estables.

Les diferències van ser estadísticament significatives pel primer any de la intervenció (basal-post-I 2013, $p = 0,0030$) i el tercer any (post-I 2014-2015, $p = 0,0348$).

Els tractaments crònics en $>$ de 65 anys es van reduir un 26,75%.

Taula 9. Evolució dels tractaments aguts i crònics d'AINE, segons períodes d'intervenció definits

TRACTAMENT	Basal Pacients (%exposició)	Post-I 2013 Pacients (%exposició)	Post-I 2014 Pacients (%exposició)	Post-I 2015 Pacients (%exposició)	Variació GLOBAL pacients (%)	Variació GLOBAL % exposició (%)
Crònic ≥ 90 dies	9.952 (5,29%)	8.212 (4,34%)*	7.483 (3,96%)	6.196 (3,28%)*	- 3756 * (-37,74%)	- 2,01% * (37,94%)
Agut < 90 dies	887 (0,47%)	1.157 (0,61%)	1.113 (0,59%)	1.045 (0,55%)	158 (17,95%)	0,08% (17,57%)

*Diferències estadísticament significatives

Post-I: postintervenció

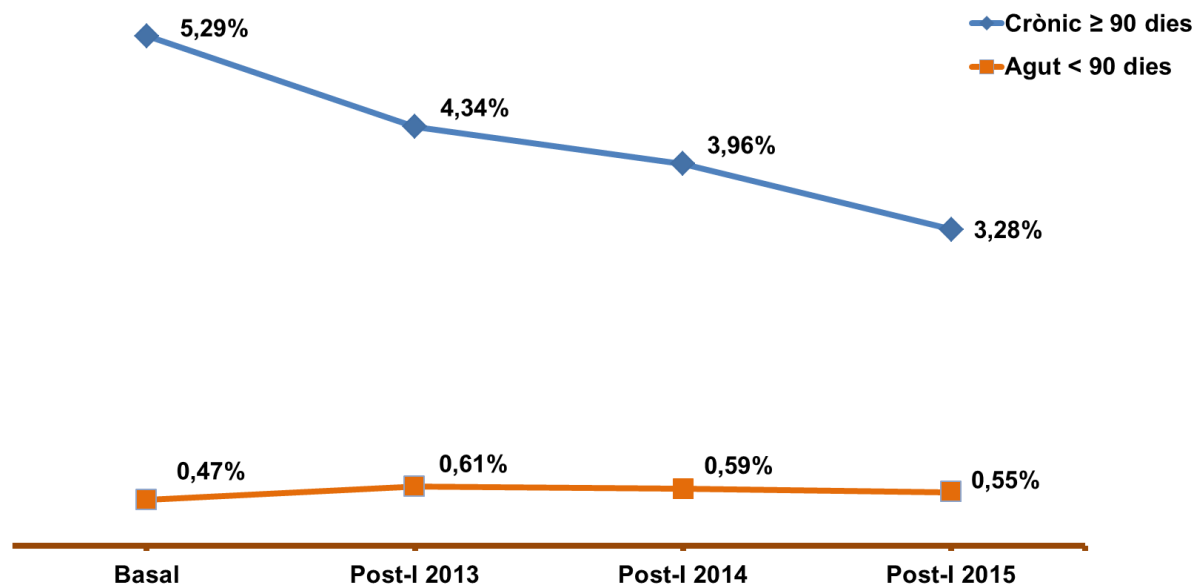
Variació Global % exposició basal-post-I 2015 $P < 0,0001$

Variació % exposició basal-post-I 2013 $P = 0,0030$

Variació % exposició post-I 2013 vs Post-I 2014 $P = 0,2337$

Variació % exposició post-I 2014 vs Post-I 2015 $P = 0,0348$

Figura 27. Representació gràfica de l'evolució dels tractaments d'AINE segons durada aguda i crònica.



Post-I: postintervenció

Variació Global % exposició basal-post-I 2015* P<0,0001

Variació % exposició basal-post-I 2013* P=0,0030

Variació % exposició post-I 2013 vs Post-I 2014 P=0,2337

Variació % exposició post-I 2014 vs Post-I 2015* P=0,0348

*Diferències estadísticament significatives

En la taula 10, es descriu l'evolució del % d'exposició poblacional per EAP segons els períodes predefinitos i en la figura 28 es representa gràficament.

En relació a la variació en el nombre de pacients i el % d'exposició poblacional destaca que en tots els EAP es redueix en un ampli percentatge, sent les diferències estadísticament significatives pels EAP 1 (- 959 pacients, el que representa -3,48% d'exposició poblacional i EAP 2 (- 811 pacients, el que representa -4,05% d'exposició poblacional).

Observem una ampla variabilitat entre EAP en el % d'exposició a AINE, (concretament diferències de 5,1 punts: rang de 8,89% a 3,39%). Aquestes diferències són mes petites després de tots els períodes post-Intervenció (diferències de 3,27 punts: rang 5,40% a 2,13%). Destaca que tots els EAP mostren millores reduint-se el nombre de pacients exposats.

Les reduccions observades van des d'un 53,35% en l'EAP 2, fins a un 15,74% en l'EAP 7 (taula 10 i figura 28).

Adicionalment, pels EAP 1, 2 i 8, s'assoleix el llindar de reducció preestablert d'un $\geq 30\%$, tot i que pràcticament l'assoleixen també els EAP 4 i 5.

Els EAP, amb un alt % d'exposició a AINE basal, són els que van reduir més l'exposició a AINE: les diferències observades depenen en part del grau d'exposició basal de cada EAP (taula 10 i figura 28).

Els resultats assolits des de el punt de vista dels EAP els podríem qualificar de parcials. En alguns EAP queda marge de millora, de reducció del % d'exposició a AINE.

Taula 10: Evolució i variació global del % d'exposició poblacional per EAP i pel SAP Alt Penedès-Garraf segons període basal i períodes post-Intervenció anuals i global (post-I 2015). S'expressa segons variació en el nombre de pacients i del % exposició a AINE.

EAP	Basal Pacients (%exposició)	Post-I 2013 Pacients (%exposició)	Post-I 2014 Pacients (%exposició)	Post-I 2015 Pacients (%exposició)	Variació global pacients (%)	Variació global % exposició (%)	p
EAP 1	2422 (8,89%)	2297 (8,44%)	2067 (7,64%)	1463 (5,40%)	-959 (-39,60%)	-3,48% (-39,18%)*	p< 0,0001
EAP 2	1508 (7,59%)	1077 (5,46%)	857 (4,35%)	697 (3,54%)	-811 (-53,78%)	-4,05% (-53,35%)*	p=0,0003
EAP 3	1183 (6,62%)	932 (5,20%)	971 (5,44%)	894 (5,01%)	-289 (-24,43%)	-1,61% (-24,34%)	p=0,1240
EAP 4	1237 (6,19%)	1181 (5,90%)	1107 (5,50%)	876 (4,35%)	-361 (-29,18%)	-1,84% (-29,76%)	p=0,0659
EAP 5	1487 (5,16%)	1227 (4,21%)	1000 (3,42%)	1070 (3,66%)	-417 (-28,04%)	-1,50% (-29,06%)	p=0,0721
EAP 6	1410 (4,14%)	1282 (3,74%)	1346 (3,96%)	1186 (3,49%)	-224 (-15,89%)	-0,65% (-15,74%)	p=0,3909
EAP 7	811 (4,08%)	728 (3,64%)	688 (3,42%)	610 (3,04%)	-201 (-24,78%)	-1,05% (-25,67%)	p=0,2999
EAP 8	781 (3,79%)	645 (3,10%)	560 (2,68%)	445 (2,13%)	-336 (-43,02%)	-1,67% (-43,91%)	p=0,1117
SAP	10839 (5,76%)	9369 (4,96%)	8596 (4,55%)	7241 (3,83%)	-3598 (-33,19%)	-1,92% (-33,41%)	p<0,0001

* Diferències estadísticament significatives

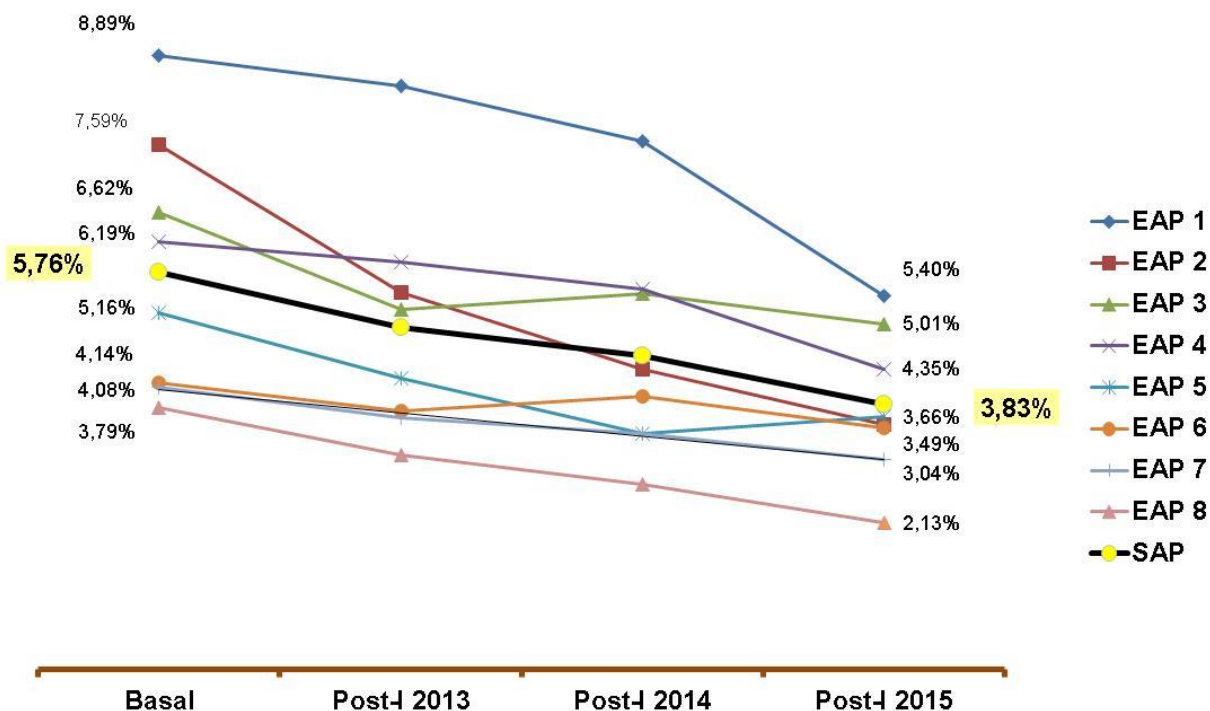
EAP: equip d'atenció primària

Post-I: postintervenció

El % d'exposició a AINE es va calcular, a partir de les dades de cada EAP: nombre de pacients amb prescripció activa d'AINE / població ≥15 anys, segons dades anuals de la població del Registre Central d'Assegurats.

La variació global es va calcular comparant valor basal amb el valor de l'últim període (post-I 2015).

Figura 28: Representació gràfica de l'evolució del % d'exposició poblacional per EAP i pel SAP Alt Penedès-Garraf segons període basal i períodes post-Intervenció anuals.



Diferències estadísticament significatives per EAP 1, EAP 2 i SAP

EAP: equip d'atenció primària

SAP: Servei d'Atenció Primària Alt Penedès-Garraf

Post-I: Postintervenció

L'evolució de la prescripció per principi actiu es descriu a la taula 11, destacant-ne la reducció de principis actius de major risc CV i objecte de la publicació d>alertes de seguretat: diclofenac va disminuir un **56,6%** (580/1.336); aceclofenac, un **71,3%** (138/480); etoricoxib, un **36,4%** (332/522) i celecoxib, un **35,2%** (343/529).

Destaca una rellevant reducció del % d'exposició a ibuprofè (**-39,33%**), diferència estadísticament significativa ($p < 0,0001$).

Cal posar en valor que ibuprofè (AINE, de primera elecció juntament amb naproxèn) va experimentar una reducció del 39,1% (3.307/5.434), diferència estadísticament significativa. En canvi, naproxèn, fàrmac de menor risc CV, va incrementar un 24,7% (1.578/1.265). Aquests fets evidencien l'adherència a les recomanacions de selecció. Les reduccions globals es consideren rellevants desde el punt de vista clínic-assistencial i de seguretat clínica.

Taula 11. Evolució del nombre de pacients amb la prescripció d'AINE per principi actiu segons períodes d'estudi i variació global

PRINCIPI ACTIU	Basal pacients (% exposició)	Post- I 2013 pacients (% exposició)	Post- I 2014 pacients (% exposició)	Post- I 2015 pacients (% exposició)	VARIACIÓ GLOBAL pacients (%)	VARIACIÓ GLOBAL % exposició (%)	p
IBUPROFÈ	5434 (2,89%)	4829 (2,55%)	4254 (2,25%)	3307 (1,75%)	-2127 (-39,1%)	-1,14% (-39,33%) *	p=0,0008
DICLOFENAC	1336 (0,71%)	1073 (0,57%)	719 (0,38%)	580 (0,31%)	-756 (-56,6%)	-0,40% (-56,72%)	P=0,2932
NAPROXÈN	1265 (0,67%)	1312 (0,69%)	1572 (0,83%)	1578 (0,84%)	313 (24,7%)	0,16% (24,35%)	p=6051
DEXKETOPROFÈ	600 (0,32%)	585 (0,31%)	630 (0,33%)	613 (0,32%)	13 (2,20%)	-0,01% (-1,84%)	P=1
CELECOXIB	529 (0,28%)	362 (0,19%)	349 (0,18%)	343 (0,18%)	-186 (-35,20%)	-0,10% (-35,37%)	P=0,7686
ETORICOXIB	522 (0,28%)	358 (0,19%)	340 (0,18%)	332 (0,18%)	-190 (-36,40%)	-0,1% (-36,60%)	p=0,7716
ACECLOFENAC	480 (0,25%)	324 (0,17%)	225 (0,12%)	138 (0,07%)	-342 (-71,30%)	-0,18% (-71,34%)	p=0,6840
INDOMETACINA	287 (0,15%)	260 (0,14%)	269 (0,14%)	203 (0,11%)	-84 (-29,30%)	-0,04% (-29,49%)	P=0,9050
NAPROXÈN + ESOMEPRAZOLE	100 (0,05%)	62 (0,03%)	57 (0,03%)	22 (0,01%)	-78 (-78,00%)	-0,04% (-78,07%)	P=0,9348
MELOXICAM	88 (0,05%)	64 (0,03%)	52 (0,03%)	47 (0,02%)	-41 (-46,60%)	-0,02% (-46,76%)	P=0,9348
NABUMETONA	55 (0,03%)	28 (0,01%)	40 (0,02%)	16 (0,01%)	-39 (-70,90%)	-0,02% (-71,00%)	P=0,9651
LORNOXICAM	52 (0,03%)	42 (0,02%)	35 (0,02%)	31 (0,02%)	-21 (-40,40%)	-0,01% (-40,57%)	P=0,9784
DICLOFENAC+ MISOPROSTOL	27 (0,01%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	6 (0,00%)	-21 (-77,80%)	-0,01% (-77,85%)	P=0,9808
DEXIBUPROFÈ	25 (0,01%)	36 (0,02%)	21 (0,01%)	15 (0,01%)	-10 (-40,0%)	-0,01% (-40,19%)	P=1
KETOPROFÈ	14 (0,01%)	8 (0,00%)	10 (0,01%)	6 (0,00%)	-8 (-57,10%)	-0,00% (-57,28%)	P=0,9810
FENILBUTAZONA	13 (0,01%)	12 (0,01%)	5 (0,00%)	0 (0,00%)	-13 (-100%)	-0,01% (-100%)	-
PIROXICAM	9 (0,00%)	10 (0,01%)	4 (0,00%)	3 (0,00%)	-6 (-66,70%)	-0,00% (-66,77%)	-
MEFENÀMIC A.	2 (0,00%)	3 (0,00%)	2 (0,00%)	0 (0,00%)	-2 (-100%)	-0,00% (-100%)	-
TENOXICAM	1 (0,00%)	2 (0,00%)	2 (0,00%)	1 (0,00%)	0 (0,00%)	-0,00% (-0,32%)	-

*Diferències estadísticament significatives
 Post-I:postinterven

7. DISCUSSIÓ

7.1. Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva

La utilització d'hormonoteràpia substitutiva en el nostre àmbit d'estudi **va respondre a la comunicació dels riscos i beneficis de l'AEM, encara que de forma variable segons alerta** (AEM, nota informativa 2002/07; AEM, nota informativa 2004/01). Així doncs, la reducció del consum a l'any de la primera alerta (2002) va ser del 29,6% i la de la segona (2004) del 56,9% (taula 5).

En relació amb l'alerta 1, les DHD van passar de 202,54 a 142,57, amb una reducció immediata d'un 5,5% i una reducció tardana significativa del 29,6%.

Per a l'alerta 2, les DHD van passar de 121,14 a 52,18, amb una reducció immediata d'un 29,8% i una reducció tardana significativa del 56,9%.

En la interpretació global d'aquestes dades, cal tenir en compte que en l'últim període d'estudi, després de la segona alerta, el grau d'utilització en el període basal era menor a causa de l'impacte de la primera alerta.

No obstant, **els canvis en la prescripció segons model d'intervenció aplicat (ARIMA) evidencien que la reducció observada en la prescripció va ser menor a l'esperada, sent les diferències més grans per a l'alerta 1. Per a l'alerta 2, el model teòric respecte al d'intervenció està més proper. Aquestes diferències entre consum real observat i l'esperat van ser estadísticament significatives** (figura 22).

Tot i la dificultat d'establir comparacions dels resultats assolits entre estudis que avaluen l'impacte de les alertes de seguretat (per diferent metodologia, seguiment, unitats de mesura, anàlisis estadístiques i/o entorns diferents entre d'altres), sí que podem fer una sèrie de consideracions al respecte que expliquen, en part, els resultats en el nostre àmbit.

Cal tenir en compte que el consum de THS al nostre país en dones majors de 40 anys s'ha estimat baix comparat amb el d'altres països (Benet i col·l., 2002), el que podria explicar, en part, que l'impacte de l'alerta 1 (2002) fora modest a curt termini comparat amb el que ha passat en països com els Estats Units d'Amèrica, el Canadà i Nova Zelanda, en què la prevalença d'utilització d'aquests medicaments era més alta i l'efecte dels resultats de l'estudi WHI va ser immediat, observant-se reduccions més evidents en la utilització de THS

(Guay i col·l., 2006; Haas i col·l., 2004; Hersh i col·l., 2004; Wysowski i Governale, 2005; Austin i col·l., 2003).

Des de la publicació de l'estudi WHI 2002, nombroses publicacions, articles científics i recomanacions d'ús racional se succeeixen tant en l'àmbit internacional (Rymer i col·l., 2003; Prescrire, 2003; Stephenson, 2003) com en el nacional (INFAC, 2003; Landa, 2003; Pérez i Faustino, 2003), el que explicaria, en part, la tendència progressiva de reducció en l'ús de THS.

En un estudi nord-americà que es va dur a terme a San Francisco (Haas i col·l., 2004), i que tenia com a objectiu examinar si els estudis HERS i WHI van tenir un impacte en l'ús de THS en les dones postmenopàusiques, es va concloure que els resultats de HERSH van generar una disminució de l'ús de THS de l'1% per trimestre, mentre que els resultats de l'estudi WHI van tenir com a conseqüència la reducció del 18% en la prescripció d'aquests fàrmacs. Haas i col·l. van justificar aquestes diferències en la reducció del consum en el fet que els resultats de l'estudi WHI van ser àmpliament difosos, a la vegada que estaven més dirigits a les dones postmenopàusiques.

En un altre estudi publicat (Hersh i col·l., 2004), es va descriure l'ús de THS des de 1995 al 2003 avaluant l'impacte que les evidències científiques recents havien tingut sobre la pràctica clínica. Es va observar que la prescripció després dels resultats de l'estudi HERS II i WHI va començar a disminuir, i va aconseguir el nivell més baix al juliol 2003, el que va permetre concloure que molts pacients o bé van interrompre el tractament o bé van disminuir-ne les dosis (Hersh i col·l., 2004).

Wysowski i col·l. (Wysowski i col·l., 2005) van trobar que el nombre de prescripcions orals d'estrògens o combinació d'estrogen més progestagen dispensades a pacients ambulatoris, de juliol 2002 a juny 2003, es va reduir un 32% i els preparats transdèrmics, un 10%. Guay i col·l. van observar, després de la publicació de l'estudi WHI, reduccions mensuals del 28% en les prescripcions de THS (Guay i col·l., 2007).

Roumie i col·l. (Roumie i col·l., 2004) van avaluar els canvis que s'havien produït en la prescripció de THS després d'una intervenció multifactorial sense grup control, en què van informar dels resultats de l'estudi WHI als pacients i als professionals, i van incloure un avís electrònic. La intervenció va resultar ser 4,9 vegades més efectiva que la simple difusió.

Coincidint amb la publicació dels estudis sobre la disminució en la prescripció de TSH, es va publicar un article en el qual es demostrava la disminució en la despesa promocional de la THS (Majumdar i col·l., 2004), sobretot per als medicaments implicats en l'estudi WHI. Aquesta disminució en les despeses de promoció afecta realment la utilització d'aquests fàrmacs?, o per contra és deguda a la ja consistent evidència científica?

A Finlàndia (Hemminki, 2004) no es van produir els canvis fins al primer trimestre de 2003, a causa de la influència de determinats sectors sanitaris, majoritàriament ginecòlegs, els quals van argumentar que la població del WHI no era representativa de la finlandesa, i que els fàrmacs utilitzats eren diferents. Una cosa similar va passar a Holanda (Faber i col·l., 2005), on la prescripció de THS es va reduir modestament després de la publicació de l'estudi WHI, i només després de la publicació del Million Women Study (2003) es va iniciar una reducció més pronunciada.

A Espanya, igual que en altres països, es va generar un ampli debat (Palacios i col·l. 2003; Balasch, 2002) sobre la validesa dels resultats del WHI en el nostre entorn. Tant les agències reguladores (AEM) com el panell d'experts de l'Associació Espanyola per a l'Estudi de la Menopausa van analitzar els resultats de l'estudi WHI. Les seves conclusions inicials van ser que les dades que s'aportaven no havien de modificar de forma substancial l'actuació en la prescripció d'aquests fàrmacs. Es recomanava individualitzar la prescripció d'aquests fàrmacs valorant i informant dels seus riscos i beneficis.

S'argumentava que els resultats només eren aplicables a l'ús d'estrògens en combinació amb un progestagen administrat de forma contínua, sent possible que altres tipus de compostos hormonals, altres dosis i altres pautes d'administració dels estrògens combinats amb progestàgens produïssin efectes diferents dels observats en l'estudi WHI (AEM, 2002, Palacios i col·l., 2003). Tot això explicaria el menor impacte observat de l'alerta 2002 respecte al que s'esperava segons el model d'intervenció aplicat. La resposta menor a l'esperada segons model ARIMA s'explica per tots aquets fets.

Posteriorment, tot i que les publicacions científiques internacionals (Nelson, 2004, Medical Letter, 2004; Nelson, 2004; McLennan i col·l., 2004; USPSTF, 2005) i nacionals (Bailón, 2004; Palacios i col·l., 2004; *Guía de práctica clínica sobre menopausia y postmenopausia*, 2004) sobre THS van continuar generant-se fins a l'actualitat, l'efecte observat en l'alerta 2 (2004) possiblement es va deure, en part, a l'efecte additiu-sinèrgic de les dues comunicacions de l'AEM i al seu posicionament més clar i objectiu.

Respecte a l'impacte de les alertes en el col·lectiu de ginecòlegs del nostre àmbit, es va observar una resposta més retardada i menys intensa a l'alerta 2002 que a la 2004 (Ortega i col·l., 2007). Concretament, per a l'alerta 1 (2002), la reducció va ser del 6,6% a l'any i la resposta inicial a l'alerta 2 (2004) va ser del 39,4% i del 64,3% a l'any. Alguns autors han descrit que els ginecòlegs van mostrar menor preocupació que els internistes pels riscos associats a la THS, o fins i tot que van creure fermament en els beneficis de la THS (Brett i col·l., 2005). Els resultats d'un altre estudi (Neyro i col·l. 2005), en què es va passar una enquesta sobre la rellevància de l'estudi WHI a més de 3.500 ginecòlegs espanyols, va aportar la conclusió que els ginecòlegs enquestats coneixien aquest estudi i declaraven que

els seus resultats no podien ser extrapolats al seu entorn. No obstant això, els autors assenyalen que després de la seva publicació, un 10% dels tractaments es van retirar, es van limitar les seves indicacions i reduir la durada dels tractaments. De nou, l'impacte va ser inferior a l'esperat.

El perfil d'utilització de THS a Espanya, i com s'observa en el nostre treball (taula 2) per principi actiu, és diferent a l'utilitzat als Estats Units d'Amèrica (Hersh i col·l., 2004), on els estrògens conjugats sols o associats a progestàgens eren els més utilitzats i els que van experimentar més canvis en la prescripció després dels resultats de l'estudi WHI. El major impacte sobre la prescripció per principi actiu en el nostre entorn es va observar en els principis actius més utilitzats, és a dir, les especialitats amb estradiol i estrògen més progestagen, tant per via transdèrmica com oral.

Com assenjala Hemminki (Hemminki, 2004), en les teràpies preventives hauria de ser una norma disposar de proves d'efectivitat i seguretat a llarg termini abans de l'aplicació generalitzada d'una pràctica clínica. La bona pràctica clínica s'hauria de basar en la millor evidència disponible, però l'aparició de noves evidències científiques no sempre suposa un canvi automàtic de la pràctica clínica (Grol i Grimshaw, 2003).

Cal tenir en compte que hi ha múltiples factors en la prescripció d'alguns tractaments que poden influir en la implementació de les evidències, sense oblidar tots els agents implicats: metge, pacient, especialistes, experts, indústria, mitjans de comunicació, organització sanitària. L'impacte dels estudis publicats sobre la THS, i la difusió pels mitjans de comunicació, ja van influir en la disminució del seu consum amb anterioritat a la publicació de les alertes.

Com es pot concloure d'aquest treball, les alertes farmacèutiques a més de ser fonts d'informació accessible i difosa de manera sistemàtica han de ser rellevants. De vegades són l'única font d'informació avaluada que el metge prescriptor rebrà quotidianament, amb les recomanacions de prescripció i utilització que dona el sistema sanitari per al qual treballa.

L'ambigüitat en les recomanacions pot afavorir una disminució de l'impacte desitjat, amb el consegüent excés de medicació prescrita en el període estudiat, que vindria representada per l'àrea entre la corba de prescripció observada i les corbes dels models d'intervenció calculats (figura 22).

Més endavant, concretament l'any 2008, el Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Humà va reavaluar el balanç benefici/risc de l'ús de THS (AEM, nota informativa 2008) en dones premenopàusiques i postmenopàusiques per tal de valorar si els resultats de nous estudis publicats podien modificar les recomanacions emeses anteriorment (AEM, 2004). A la reunió hi van assistir representants de diferents associacions científiques: l'Associació

Espanyola per a l'Estudi de la Menopausa (AEEM) i la Societat Espanyola de Ginecologia i Obstetrícia (SEGO). Després de revisar la informació disponible, conclouen que les noves dades no fan necessari modificar les recomanacions d'ús de THS emeses anteriorment (AEM, nota informativa 2008/16).

També es va emetre una nota informativa dirigida als pacients (AEM, nota informativa 2008/05).

Cal destacar que les dades de consum de THS en DHD_{dones} es mantienien en cotes baixes de 41,26 en el trimestre d'emissió de l'alerta 2008 i van passar a 43,01 i 25,89 en el període variació immediata i tardà respectivament.

En un estudi recent publicat per Baladé i col·l. (Baladé i col·l., 2016), amb l'objectiu de descriure l'evolució del consum i la prevalença d'ús de la THS a Espanya durant el període 2000-2014, es conclou que el consum i la prevalença d'ús de THS va disminuir de forma notable a partir de les publicacions dels estudis, WHI (Women's Health Initiative) i MWS (Million Women Study), i les mesures reguladores (comunicacions de seguretat publicades per AEM), que informaven de les restriccions per a l'ús d'aquests medicaments, seguint una tendència similar a l'observada en altres països occidentals. En el nostre entorn, el comportament va ser similar, el consum en DHD_{dones} es va reduir durant tot el període estudiat, tot i que —com hem remarcat— possiblement la resposta va ser menor a l'esperada segons l'anàlisi dut a terme (ARIMA).

Malgrat la resposta real menor a l'esperada, la baixa prescripció s'ha mantingut i ha continuat baixant al llarg del temps, sent les DHD_{dones} en l'any 2014 i 2015 de 10,22 i 7,06 respectivament.

Cal posar en valor també la rellevància de facilitar informació als ciutadans sobre els beneficis i els riscos de la THS (AEM, 2004; AEM, 2008).

En aquest sentit, recomanariem l'elaboració d'informació dirigida a les possibles candidates a THS, seguint l'exemple de l'Equip de Treball de Serveis Preventius dels Estats Units (USPSTF: US Preventive Services Task Force, 2017). Es tracta d'un full informatiu en el qual no es recomana l'ús de la THS per prevenir les malalties cròniques en dones postmenopàusiques (Jin, 2017), qualificant-lo de "D", és a dir, tractament no recomanat a causa d'un grau moderat-alt de certesa que no hi ha un benefici clar, o bé que els riscos són més grans que els beneficis.

En definitiva, l'objectiu final seria minimitzar els possibles riscos associats a THS, recomanant utilitzar la dosi mínima efectiva durant el mínim temps possible per al tractament dels símptomes climatèrics que afectin negativament la qualitat de vida. Estem

d'acord amb Carné, (Carné, 2015) en que la THS té un complex perfil de beneficis i riscos. Si bé l'ús a curt termini d'estrògens sols o de la combinació d'estrògens i progestagens en dones molt simptomàtiques pot aportar millores en els símptomes vasomotors i en l'aparició de fractures, la seva utilització a mitjà i llarg termini no és recomanable.

Limitacions

Aquest treball presenta una sèrie de limitacions:

- Cal tenir en compte que les dades analitzades provenen de la facturació de receptes, a partir de les quals només es pot fer una estimació de la població exposada i no de la població realment exposada.
- Les dades tampoc no aporten informació de la indicació i adequació de la THS, ni de la dosi emprada ni de la durada dels tractaments.
- La reducció de la prescripció de la THS, no es pot atribuir exclusivament a l'emissió de les alertes per part de l'AEM.

No obstant això, podem afirmar que el monitoratge de la prescripció ens és d'utilitat per corroborar si les evidències científiques lligades a la comunicació de nous riscos es van implementar en el nostre medi de la forma més adequada i idònia possible, i per tant la seva avaluació ens pot ajudar a identificar aspectes de la utilització de medicaments millorables.

Projecció de futur

Tot i la reducció de l'ús de la THS, cal avançar en un futur i ser proactius en aquest seguiment, i avaluació tenint en compte aspectes com la identificació de pacients i els seus riscos en relació a l'ús de la THS, així com centrar-nos en els resultats de salut.

Molt interessant és l'estudi de Manson (Manson i col·l., 2013) sobre THS i els resultats de salut, en el qual es fa un seguiment a llarg termini d'efectes adversos. S'hi conclou que els resultats i el seguiment postintervenció a llarg termini (seguiment de 13 anys) dels dos assaigs WHI sobre THS no donen suport a l'ús d'aquesta teràpia per a la prevenció de malalties cròniques, tot i que es considera apropiat per a la gestió de símptomes en algunes dones (Manson i col·l., 2013; Carné, 2015). Així doncs, es posa de manifest que la THS presenta un complex patró de riscos i beneficis (Carné, 2015).

Per això, en investigacions futures, seria convenient elaborar un estudi posterior a aquest amb l'objectiu de **valorar les indicacions clíniques i l'adequació** (dosi, durada, via administració) dels tractaments THS, així com valorar resultats clínics, la **incidència d'efectes adversos**, com el risc de càncer de mama (i d'altres) i els riscos cardiovasculars (accident vascular cerebral i infart de miocardi) en les pacients exposades a THS.

És a dir, el seguiment de la **iatrogènia induïda per la THS** (casos addicionals de càncer de mama, càncer d'endometri, infart de miocardi, malaltia vascular cerebral, tromboembòlia venosa...) hauria de ser motiu de futures investigacions aprofitant l'era BIG DATA.

En aquest sentit, en una revisió sistemàtica que avalua la relació entre la incidència del càncer de mama i el canvi en l'ús de THS, se suggereix que la disminució de la incidència del càncer de mama es pot atribuir, en part, a la disminució de l'ús de THS (Antoine i col·l. 2014). No obstant això, els estudis disponibles tenen una sèrie de limitacions (diferents poblacions, prevalença d'ús de la TSH, programes de cribratge del càncer) que fa difícil i molt complex avaluar l'impacte exacte de la disminució de l'ús de THS en la disminució de la incidència del càncer de mama (Antoine i col·l., 2014).

Adicionalment, l'AEM, en el seu butlletí mensual sobre medicaments d'ús humà (AEM, 2015), informa de l'increment del risc de càncer d'ovari associat a medicaments indicats en THS, que no són formes farmacèutiques d'ús vaginal. Aquesta informació es refereix a medicaments indicats en THS i que contenen estrògens o una combinació d'estrògens-progestàgens, incloent-hi medicaments que contenen tibolona i també Duavive® (bazedoxifè + estrògens conjugats). Aquesta informació es basa en l'anàlisi europeu dels resultats d'una metaanàlisi de 52 estudis epidemiològics publicada l'any 2015 (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2015). Concretament, els resultats d'aquesta metaanàlisi confirmen un lleuger increment de risc de càncer d'ovari en dones que utilitzen THS amb estrògens sols o combinats amb progestàgens, el qual comença a ser aparent a partir dels 5 anys d'ús i va disminuint a poc a poc després de la suspensió del tractament. L'increment de risc en termes absoluts s'ha considerat d'un cas addicional per cada 2.000 dones de 50 a 54 anys que utilitzen THS durant 5 anys, en comparació amb les dones que no utilitzen THS.

Per tot això, seria convenient, en properes investigacions, centrar-nos més en la pacient, implementar una intervenció d'adequació de la teràpia identificant les pacients en les quals s'està utilitzant THS i avaluar si s'han revisat periòdicament els beneficis i els riscos del tractament continuat.

Es recomanable tenir en compte **l'adequació de la indicació clínica** de la THS i la seva **idoneïtat** (segons edat, gravetat dels símptomes, riscos cardiovasculars i de càncer de les

pacients), i **revisar les contraindicacions** de la THS (antecedents de càncer de mama, malaltia cardiovascular, ictus o esdeveniment tromboembòlic venós anterior, malaltia hepàtica activa, sagnat vaginal inexplicable, càncer endometrial d'alt risc o atac isquèmic transitori).

Sugeriríem un enfocament, segons la *Guía 2015 de la Endocrine Society Clinical Practice Guideline* (Stuenkel i col·l, 2015), en el qual es recomana calcular els riscos cardiovasculars i de càncer abans d'iniciar la teràpia (UpToDate, 2020).

En aquest sentit, s'han proposat les auditories clíniques en l'ús de THS, és a dir, realitzar una revisió anual a les pacients de la idoneïtat de la prescripció, valorant situació i riscos individuals de cada pacient, així com els beneficis (BCAP, 2019). Es remarca que el risc depèn del moment o l'edat d'inici de la teràpia, tipus THS, dosi, durada de tractament, via d'administració i si s'utilitza un progestagen (BCAP, 2019, BCAP,2019), i donen recomanacions d'ús que faciliten la revisió periòdica del tractament (BCAP, 2019).

En definitiva, el nostre estudi ens mostra la rellevància del seguiment de la prescripció de la THS en permetre observar, a partir de les dades de consum (seguiment 2001-2005), quina va ser la resposta a les noves evidències de seguretat associades a la THS, és a dir, en quin grau es van adoptar a la pràctica clínica en el nostre àmbit.

La resposta a la publicació de les alertes de seguretat va ser d'una disminució evident de la prescripció de THS, tot i que:

- **la reducció en el consum en DHD, va ser variable segons alerta 2002 i 2004**
- **la resposta real observada va ser menor a l'esperada segons l'anàlisi dut a terme (ARIMA).**
- **s'haurien d'establir mecanismes i estratègies que assegurin que**
 - **les noves evidències de seguretat s'apliquin al més ràpidament possible a la pràctica clínica i**
 - **que les investigacions futures se centrin en el pacient.**

7.2. Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat

La publicació d'alertes de seguretat sobre aliskirèn (AEM, nota informativa 28/2011 i AEM, nota informativa 03/2012), conjuntament amb la intervenció proactiva portada a terme al SAP Alt Penedès-Garraf, va aconseguir:

1. Reduir la prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA de forma significativa, i per tant podem afirmar que s'haurà influït positivament a evitar riscos als pacients exposats i també als possibles pacients potencials. Es van assolir els resultats previstos de reducció dels pacients en risc superiors al llindar predefinit del 80%.
2. En relació amb l'estudi comparatiu de les intervencions portades a terme entre el SAP-I i el SAP-C, s'observa que:
 - L'exposició de pacients a aliskirèn + IECA i/o BRA es va reduir després de l'alerta de seguretat en ambdós SAP, tot i que la mitjana de finalització diària del tractament va ser significativament major a la SAP-I respecte al SAP-C en pacients DM i no DM.
 - La intervenció va comportar una major celeritat en la implementació de les recomanacions relacionades amb l'alerta de seguretat.

Estudi pre i post al SAP-Alt Penedès-Garraf

En relació amb el seguiment segons períodes transversals dels pacients amb prescripció d'aliskirèn (període gener-juny 2012), efectuat al SAP Alt Penedès-Garraf, observem una reducció més gran de l'exposició al fàrmac en els grups de pacients de més risc, és a dir en els que tenien prescrita la combinació d'aliskirèn + IECA i/o BRA (figura 23):

- **Grup 1**, de pacients diabètics amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA amb una reducció global del 96,6%, passant de 89 a 3 pacients.
- **Grup 3**, de pacients NO diabètics amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA amb una reducció global del 91,2%, passant de 89 a 8 pacients.

Cal tenir en compte que el nombre de pacients amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA és baix, i això influeix en el fet de no trobar diferències estadísticament significatives en la reducció dels pacients en risc.

Tot i no observar diferències estadísticament significatives els resultats assoleixen l'objectiu fixat d'aconseguir una reducció $\geq 80\%$ dels pacients amb prescripció de la combinació de risc tant en pacients DM com en no DM: grup 1 i grup 3, que assoleixen reduccions del 96,6% i 91,2%, respectivament.

Cal remarcar que també s'observa una reducció en la prescripció d'aliskirèn no combinat amb IECA i/o BRA, tant en pacients en pacients DM com en no DM (grup 2, reducció del 81,3% i grup 4, del 50,8%). Aquest fet evidencia un resultat addicional a la publicació d'un problema de seguretat, i es redueix també l'ús en pacients sense risc publicat.

Tot i això, cal tenir en compte que es tracta d'una novetat terapèutica de la qual es disposen de moltes alternatives terapèutiques, i per tant la resposta a noves evidències de riscos pot ser tinguda en compte de forma més ferma pels prescriptors. Addicionalment, també cal recordar que en el moment de la comercialització no es disposaven de dades sobre la morbiditat i la mortalitat cardiovascular associades a la hipertensió arterial (Informe CANM aliskirèn, 2011; Informe CANM aliskirèn/hidroclorotiazida, 2011).

Tot i que la reducció dels potencials efectes adversos no ha estat estudiada, la intervenció pot haver influït a evitar riscos als pacients: risc d'hipotensió, síncope, ictus, hiperpotassèmia i alteracions de la funció renal, incloent-hi insuficiència renal (quan aliskirèn s'utilitza en combinació amb IECA i/o BRA), especialment en pacients diabètics o amb alteració de la funció renal.

Quant a als resultats observats, tot i no ser estadísticament significatius, sí que podem afirmar que són rellevants de de el punt de vista clínic.

Estudi comparatiu SAP-C vs. SAP-I

En relació amb l'estudi comparatiu de les intervencions portades a terme entre el SAP-I i el SAP-C, s'observa que:

L'exposició de pacients a aliskirèn + IECA i/o BRA es va reduir després de les alertes de seguretat en ambdós SAP, tot i que la mitjana de finalització diària del tractament va ser significativament major a la SAP-I respecte al SAP-C en pacients DM i no DM. La intervenció va comportar una major celeritat en la implementació de les recomanacions relacionades amb l'alerta de seguretat (figures 24 i 25; taula 7).

El fet de monitorar, la prevalença de la prescripció aliskirèn + IECA i/o BRA, el ritme de les prescripcions finalitzades i les noves prescripcions aporta informació que considerem clau. El seguiment de la nova prescripció, pensem que és una mesura de resultat rellevant en el cas de les novetats terapèutiques subjectes a la publicació de nous riscos (taules 5 i 6). Seguiment que, independentment del risc comunicat, també és rellevant perquè ens permet conèixer el grau de penetració i l'impacte en la prescripció dels nous fàrmacs.

L'evidència que ofereixen aquests estudis hauria de fomentar el disseny d'intervencions que facilitin la identificació activa de pacients en risc, amb major risc de patir esdeveniments adversos segons les noves evidències publicades.

En aquest sentit, les tecnologies de la informació, que permeten actualment accedir a les dades disponibles en registres mèdics electrònics, representen un aspecte clau en el disseny d'intervencions específiques, les quals poden tenir un impacte rellevant en la seguretat dels pacients.

Hem de tenir present que no hi ha estudis publicats disponibles que examinin l'impacte de les alertes sobre aliskirèn que permetin la comparació amb els nostres resultats.

Tanmateix, hi ha literatura disponible sobre l'impacte de les alertes de seguretat de diferents fàrmacs o grups farmacològics. També cal assenyalar que diverses revisions han manifestat la dificultat d'establir comparacions entre estudis que avaluen l'impacte de les alertes de seguretat per la diferent metodologia, seguiment, anàlisis estadístiques, diferents medicaments i/o entorns diferents (Piening i col·l., 2012; Gridchyna i col·l., 2014).

En el nostre àmbit, una intervenció educativa sobre la prescripció de coxibs, novetat terapèutica en aquell moment (Rosich i col·l., 2005; Rosich i col·l., 2005), que va incloure les alertes emeses per l'AEM —com una evidència científica addicional sobre els riscos d'aquests fàrmacs—, va mostrar una reducció de la prescripció de coxibs d'un 35,4% (mesurat en DHD) pel global del SAP Alt Penedès -Garraf. No obstant això, la coincidència de l'emissió de l'alerta amb la intervenció educativa, a més d'alguns elements del disseny (Lagarde, 2012), va limitar l'atribució causal dels resultats a una o altra. Per tant, els resultats es van atribuir a una interacció entre els dos tipus d'intervenció: la publicació de la nota de seguretat i la intervenció educativa (Rosich i col·l., 2005).

Pel que fa als resultats del nostre estudi, ens preguntem si les diferències observades entre el grup d'intervenció respecte al grup de control, en referència a la rapidesa amb què es van adoptar les recomanacions, són clínicament rellevants. En altres paraules, si la intervenció que es va dur a terme justifica els recursos utilitzats en la seva implementació, així com la potencial iatrogènia evitada (encara que aquesta última és difícil de quantificar i no ha estat avaluada). En qualsevol cas, estem parlant de riscos de seguretat dels pacients.

Malgrat que el nombre de pacients exposats o en risc, en el cas d'aliskirèn, no és molt elevat, pensem que els resultats justifiquen els recursos invertits, suposant que és millor retirar o substituir, al més aviat possible, un fàrmac que pot generar iatrogènia/una reacció adversa.

Encara que pocs estudis analitzen la comunicació del risc, l'estudi de Dutszinea (Dutszinea i col·l., 2012) suggereix que les comunicacions de seguretat dirigides a subpoblacions en risc, avisos repetits o seqüencials, advertències de seguretat específiques, avisos de seguiment clínic i de proves de laboratori s'han associat a millors resultats. La nostra intervenció està en línia amb aquestes recomanacions, atès que s'ha observat que l'estudi va generar una resposta més ràpida de les recomanacions relacionades amb les alertes de seguretat.

Creiem que donar un nou enfocament complementari a la comunicació del risc de medicaments passa per centrar l'acció al voltant del pacient, i identificar els pacients amb risc i facilitar la presa de decisions als prescriptors. Això requereix la implementació d'accions proactives que generen un canvi en els hàbits de prescripció avalades per les evidències científiques més recents disponibles.

L'estudi aporta informació sobre la factibilitat, aplicabilitat i efectivitat d'aquest tipus d'intervencions farmacèutiques en relació a:

- la comunicació proactiva del risc, seguiment postintervenció, amb identificació de pacients en risc.
- com una comunicació diferent de riscos als professionals podria incidir en una resposta més ràpida en la prevenció de riscos en la pràctica clínica.

Es tracta de proposar als professionals la retirada d'un medicament que potencialment pot generar reaccions adverses. És a dir, implementar accions que ajudin a fer un canvi en la prescripció avalat per les últimes evidències científiques.

En aquest sentit, disposàvem d'una carta genèrica per a la comunicació de riscos emesos per l'AEM (annex 5), en la que vàrem incorporar aliskirèn. Aquesta carta també recolzaria i facilitaria la comunicació de riscos al pacient per part dels professionals.

Limitacions

Les principals limitacions dels estudis serien:

- No disposar de grup control en l'estudi pre i post alerta al SAP Alt Penedès-Garraf.

- En el cas de l'estudi comparatiu entre dos SAP, que la intervenció no va ser assignada a l'atzar, i s'assumeix que el comportament dels prescriptors després de l'alerta hauria estat similar entre SAP-I i SAP-C, en absència de la nostra estratègia de comunicació de risc.
- Desconeixem si després de retirar aliskirèn, aquest, es va substituir per alguna alternativa i quina, o bé es van modificar dosis dels altres tractaments antihipertensius. Tampoc quina influència va tenir en el control clínic de la tensió arterial.
- Addicionalment, no es va avaluar l'impacte clínic de la intervenció mesurat com a reacció adversa evitada. Tot i que aquest punt es difícil d'estudiar en fàrmacs de recent comercialització, de novetats terapèutiques.
- Tampoc es va estudiar l'efecte de les característiques dels metges.
- No es va examinar l'efecte de les intervencions concomitants independents de l'alerta o associades a la mateixa alerta (indicadors i objectius de prescripció). En tot cas, van afectar tant el grup control com la intervenció.

Cal assenyalar que durant el període d'estudi es va incorporar centralitzadament en la història clínica informatitzada una eina de prescripció electrònica assistida que identificava pacients diabètics en tractament amb aliskirèn + IECA i/o BRA. Aquest fet va afectar per igual tots dos grups intervenció i control, per la qual cosa no afecta els resultats de l'estudi.

Projecció de futur

Cal seguir investigant sobre quines intervencions o mètodes de comunicació del risc assoleixen respostes més efectives. Especialment cal centrar-se a:

- millorar les estratègies de comunicació,
- identificar factors relacionats amb respostes ràpides i sostingudes.

També seria convenient monitorar els efectes de les intervencions, dels resultats finals, concretament avaluar l'impacte clínic de la intervenció mesurat com a reaccions adverses evitades. En aquest sentit, cal dir que això no sempre és fàcil en les novetats terapèutiques de recent comercialització i baixa utilització.

Tot l'exposat és extrapolable a altres publicacions d>alertes de seguretat i més concretament, a les novetats terapèutiques.

En aquest sentit, la prevenció és la millor mesura: ser prudent en l'ús de novetats terapèutiques i tenir en compte els algorismes de la revisió de la medicació i **les avaluacions independents que situen el seu lloc en la pràctica clínica**, en el moment de plantejar iniciar un tractament amb incerteses sobre seguretat, entre d'altres.

En definitiva, la resposta a les alertes de seguretat sobre aliskirèn, en les intervencions proactives implementades centrades en el pacient, han estat efectives en reduir-ne l'ús i reconduir les prescripcions en els pacients exposats.

Per tant, podem afirmar que:

- **s'haurà influït positivament a evitar riscos als pacients exposats i també als possibles pacients potencials.**
- **es van assolir els resultats previstos de reducció de l'exposició dels pacients en risc ($\geq 80\%$).**
- **en relació a l'estudi comparatiu, vam observar com una diferent comunicació del risc va comportar una major celeritat en la implementació de les recomanacions relacionades amb l'alerta de seguretat.**

Cal incidir a millorar les estratègies de comunicació i identificar factors relacionats amb respostes ràpides i sostingudes a la comunicació de riscos.

7.3. Estudi 3. Prescripció d' antiinflamatoris no esteroïdals (AINE): avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient

Després de les intervencions proactives anuals efectuades, **observem una reducció d'un 33,2% (3.598/10.839) en el nombre de pacients exposats a AINE, destacant major reducció dels percentatges de prescripció d'AINE en els grups de més risc (grup 1 i grup 2): 43,1% (459/1.065) i 44,3% (1.739/3.929) respectivament.**

Això va representar una reducció global del 33,51% en el % d'exposició poblacional que va ser estadísticament significativa ($p < 0,0001$), (taula 8, figura 26). Es va assolir el resultat previst segons el llinar de reducció preestablert del $\geq 30\%$.

Els pacients amb tractaments crònics (≥ 90 dies) també es van reduir en un 37,74% (3.756/9.952), diferències que van ser estadísticament significatives ($p < 0,0001$) (taula 9, figura 27). Es va superar el llinar preestablert del $\geq 30\%$. Considerem que els resultats sobre la reducció dels tractaments crònics reafirmen que la intervenció ha assolit els objectius plantejats en haver facilitat la revisió dels tractaments acotant la prescripció segons reavaluació de la necessitat i adequació dels tractaments.

No disposem d'estudis similars publicats sobre l'impacte de d'aquest tipus d'intervencions per poder comparar-nos.

En relació amb l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció d'AINE-coxibs (AEM, 2001), una intervenció educativa sobre els coxibs duta a terme en el nostre àmbit (Rosich i col·l., 2005), que va incloure l'alerta com una evidència científica més sobre els seus riscos, va evidenciar una reducció en la seva prescripció en DHD del 35,4%. No obstant això, la coincidència de l'emissió de l'alerta amb la intervenció educativa, a més d'alguns elements del disseny (Peiró i col·l., 2005), va limitar l'atribució causal dels resultats a una o altra, de manera que, previsiblement, es van deure a una interacció entre ambdós tipus d'intervenció. Un resultat similar es va obtenir en altres entorns dins de l'àmbit nacional (Galeote, 2005). Per tant, hi ha múltiples factors que poden incidir en l'impacte de les alertes, i això també s'evidencia amb els resultats per EAP (taula 10, figura 28).

Morales i col·l estudien l'impacte de l'acció reguladora sobre diclofenac emesa per l'EMA (EMA, 2012) a partir d'un anàlisi de series temporals, en relació a la iniciació, retirada o canvi per altres tractaments per al dolor (altres AINE, AINE tòpics, paracetamol, opiodes, altres). L'acció reguladora, es va associar amb reduccions significatives en la iniciació de nous tractaments amb diclofenac, tot i que van trobar variabilitat entre països. A Dinamarca no es va associar a caigudes significatives en la iniciació de diclofenac en comparació amb els

Països Baixos, Anglaterra i Escòcia. La alerta, va tenir un efecte mes gran sobre l'inici de tractaments que sobre la retirada i en relació al canvi de tractament per al dolor les diferències van ser modestes. A Escòcia, es va associar amb un increment del canvi a opíodes, fet que es podria considerar com un efecte no desitjat (Morales i col·l, 2020).

Adicionalment, Morales i col·l, van publicar un altre estudi en el que l'objectiu va ser mesurar l'impacte sobre la població en risc, es a dir, les persones amb malalties cardiovasculars. Van generar cohorts de població amb antecedents de cada contraindicació o precaució i van analitzar l'impacte segons anàlisi de regressió de sèries temporals ininterrompudes. Van evidenciar que tot i les reduccions significatives i immediates en la iniciació de diclofenac, aquest es va continuar prescrivint en alguns pacients amb contraindicacions (Morales i col·l, 2020). La magnitud de l'efecte, tot i tenir un impacte significatiu en la iniciació de diclofenac en els pacients en risc, va variar entre països i entre patologies. Per tot aixó, afirmen que les diferents taxes de prescripció i la variació en l'impacte, suggereixen que hi pot haver encara un marge de millora (Morales i col·l., 2020).

Aquestes dades coincideixen amb les publicades per Chen i col·l., en les que afirma que tot i les directrius de les agències reguladores i les tendències cap a la reducció de la prescripció l'ús d'AINE potencialment nocius, es van continuar prescrivint en els pacients amb malalties cardiovasculars (Chen i col·l., 2018).

A Lituània, es va observar un efecte limitat de les alertes, on la prescripció de diclofenac es va mantenir sense canvis (Kasciūškevičiūtė i col·l., 2018)

En relació amb l'impacte per EAP, en els dos estudis vam observar variabilitat en els resultats, evidenciant mes reducció en els EAP amb un ús basal mes gran dels AINE.

Les intervencions portades a terme en el nostre àmbit, destaca la reducció en el nombre de pacients i el % d'exposició poblacional en tots els EAP. Les diferències van ser estadísticament significatives pels EAP 1 (-959 pacients, el que representa -3,48% d'exposició poblacional i EAP 2 (-811 pacients, el que representa -4,05% d'exposició poblacional). Tot i això considerem que la reducció es rellevant en tots els EAP.

Observem una amplia variabilitat entre EAP en el % d'exposició a AINE, (concretament diferències de 5,1 punts: rang de 8,89% a 3,39%). Aquestes diferències són mes petites després de tots els períodes post-Intervenció (diferències de 3,27 punts: rang 5,40% a 2,13%). Destaca que tots els EAP mostren millores reduint-se el nombre de pacients exposats (taula 10).

Els EAP, amb un alt % d'exposició basal a AINE, són els que van reduir més l'exposició a AINE: les diferències observades depenen en part del grau d'exposició basal de cada EAP (taula 10 i figura 28).

Adicionalment, pels EAP 1, 2 i 8, s'assoleix el llindar de reducció preestablert d'un $\geq 30\%$, tot i que pràcticament l'assoleixen els EAP 4 i 5.

Els resultats assolits des de el punt de vista dels EAP els podríem qualificar de parcials. Pensem que hi mha encara marge de millora. **En alguns EAP queda un ampli marge de millora, en la reducció del % d'exposició a AINE, caldria anar repetint aquest tipus d'intervenció anual.**

Pel que fa a la variació en la prescripció per principi actiu (taula 11), cal destacar les reduccions observades en els principis actius de més risc CV (diclofenac, aceclofenac i coxibs), sense observar increment en la prescripció d'ibuprofè (AINE més prescrit, i de primera elecció): tot al contrari, els pacients exposats a ibuprofè es van reduir en un 39,14%, el que representa una reducció del % d'exposició poblacional d'un 39,33%, diferències estadísticament significatives ($p < 0,0001$).

Cal posar en valor que ibuprofè (AINE, recomanat com de primera elecció juntament amb naproxèn) va experimentar una reducció de pacients exposats del 39,1%, diferència estadísticament significativa. També hem de destacar que naproxèn, fàrmac de menor risc CV, va incrementar un 24,7%). Aquests fets evidencien una millora en l'adherència a les recomanacions de selecció i seguretat.

Els coxibs també experimenten una reducció significativa del 35,2% per celecoxib i un 36,4% per etirocoxib, tot i que habitualment han estat objecte d'intervenció de millora en la prescripció.

Aquestes reduccions es consideren rellevants des del punt de vista clínic-assistencial i de seguretat clínica.

Aquests resultats, tot i utilitzar com a variable el % d'exposició de pacients, els podríem comparar amb les dades publicades per l'observatori d'utilització de medicaments de l'AEM, en el seu estudi sobre utilització de medicaments antiinflamatoris no esteroidals a Espanya durant el període 2013-2016 (AEM, 2017). En aquest cas, la unitat de mesura és en DHD, per la qual cosa la comparació té les seves limitacions. En l'estudi també s'hi descriu una davallada en l'ús d'AINE. Concretament, s'evidencia que el consum d'AINE va passar de 43,12 DHD l'any 2013 a 37,89 DHD l'any 2016, el que va suposar una reducció del **12,13%**.

En el nostre àmbit les DHD d'AINE van passar de 34,86 el 2013 a 25,23 el 2016 representant una reducció del **27,62%**.

Tot i aixó, en el nostre estudi, considerant el període més ajustat a la nostra intervenció (període 2012-2015) es va observar:

- Al nostre àmbit una reducció de les DHD del **33,96%** (les DHD van passar de **41,02** el 2012 a **27,09** el 2015).
- A nivell estatal, una reducció de DHD del **22,98%** (les DHD van passar de **49,0** el 2012 a **37,74** el 2015).

Aquests resultats suggereixen que en tot el territori estatal es disposen d'indicadors de seguiment, s'implementen intervencions de millora i es tenen en compte, en més o menys mesura, les alertes de seguretat emeses per les agències reguladores. Totes aquestes activitats tenen un efecte sinèrgic-additiu. Un cop més, és difícil disposar d'un grup control.

Tot i que és difícil i complexe comparar-nos, els nostres resultats pensem que han assolit una davallada més pronunciada. A més cal tenir en compte que el consum en DHD parteix de dades més baixes en el nostre entorn que a nivell estatal.

En relació amb la intervenció proactiva portada a terme, pensem que disposar d'un procediment de minimització de riscos (PMR) és un element clau per potenciar la seguretat del pacient, que dona qualitat a l'atenció sanitària i seguretat en l'ús del medicament. El benefici és inqüestionable des del punt de vista individual dels pacients i poblacional, és a dir en salut pública. Tot i que els AINE han estat tradicionalment objectiu d'intervencions amb indicadors per limitar-ne l'ús i la millora de la selecció, el PMR ens ha permès planificar la gestió de riscos dels AINE de forma més específica centrada en el pacient.

Hem evidenciat que la intervenció sobre els AINE ha estat efectiva en reduir el grau d'exposició a AINE especialment en els pacients de més risc, previsiblement evitant iatrogènia.

Es tracta de comunicar els riscos als professionals de la forma més efectiva possible i aconseguir un canvi en els hàbits de prescripció, que passa per facilitar la revisió dels tractaments periòdicament i comunicar als pacients els motius del canvi en el seu pla de medicació. Considerem aquest últim punt clau, ja que els AINE són un dels grups farmacològics de més consum com a automedicació.

En la intervenció sobre els AINE, es va elaborar una carta informativa dirigida al pacient sobre els riscos específics dels AINE, amb l'objectiu que el professional facilités i completés la comunicació de riscos al pacient (annex 6). També disposàvem d'una carta genèrica per a

la comunicació de riscos emesos per l'AEM (annex 5), en la que vàrem incorporar les alertes a nous AINES (diclofenac i aceclofenac). Aquesta carta també recolzaria i facilitaria la comunicació de riscos al pacient per part dels professionals.

En aquest sentit, informar el pacient per implicar-lo en la presa de decisions sobre la seva medicació és un punt rellevant que marca la diferència en relació amb altres accions efectuades prèviament. Aquest fet hauria d'influir, especialment, en la reducció de l'automedicació, punt no investigat pel nostre grup.

Som conscients i estem d'acord amb Prieto i Banerjee, que, les mesures de minimització de riscos que es posen en pràctica han de ser avaluades. (Prieto i col·l., 2012; Banerjee, 2014).

En el nostre estudi, hem avaluat la intervenció amb indicadors de procés entesos com a indicadors intermedis, que podrien estar relacionats d'alguna manera amb resultats finals, en actuar sobre la reducció de pacients en risc i l'exposició poblacional. No obstant això, com a línia de futur continuista, ens plantejem la necessitat d'estudiar resultats finals com a efectes adversos evitats, diferències, al llarg del temps, en la presentació d'esdeveniments cardiovasculars, anàlisi de nova morbiditat associada, reducció d'ingressos i de contacte amb els serveis d'urgències. Un altre aspecte a estudiar seria l'impacte segons les diferents patologies CV, diferenciant els pacients amb inici d'AINE, retirada i canvi altres analgèsics.

D'altra banda, com es comunica el risc, és clau. La nostra intervenció està en línia amb aquestes recomanacions de Dusetzina (Dusetzina i col·l., 2012), en categoritzar els pacients segons risc, amb repetició anual de la intervenció, avisos electrònics, seguiment dels resultats obtinguts i *feedback* als professionals, en definitiva, és una intervenció proactiva combinada.

Limitacions

Com molts estudis d'intervenció, l'estudi pre i post té les limitacions pròpies d'aquest tipus d'estudis:

- Dificultat de poder atribuir l'efecte observat exclusivament a la intervenció (en no disposar de grup control) i
- Altres limitacions són:
 - no es va estudiar l'efecte de la retirada o la substitució dels AINE en els patrons de prescripció d'altres analgèsics (AINE tòpics, paracetamol, dipirona, opiàcids), ni el canvi en les dosis. Seria recomanable tenir en compte el possible desplaçament cap a prescripció de fàrmacs inapropiats.

- no es va tenir en compte la dispensació sense recepta d'AINE des de l'oficina de farmàcia.
- no es va estudiar l'efecte de les característiques dels metges o d'altres factors que poden influir en l'adopció o no de les recomanacions de seguretat (la identificació de barreres i facilitadors pot ser útil per adaptar noves intervencions).
- no es va estudiar l'efecte d'intervencions concomitants independents de l'alerta o associades a la mateixa alerta (indicadors i objectius de prescripció farmacològica).
- no es van estudiar possibles efectes indesitjats en relació a les alertes emeses i la intervenció portada a terme.
- no es va avaluar l'impacte clínic de la intervenció, mesurat com reaccions adverses evitades, i altres resultats finals.

Seria apropiat estudiar tots aquests aspectes en futures investigacions.

Cal assenyalar que durant el període d'intervenció es va incorporar centralitzadament en la història clínica informatitzada una eina de prescripció electrònica assistida que identificava pacients amb risc CV (els pacients en risc pertanyents al grup 1 del nostre estudi) i prescripció de celecoxib, etoricoxib, diclofenac i aceclofenac. La nostra intervenció va més enllà dels diagnòstics CV i abraça tots els pacients, la població en general (intervenció poblacional), amb especial atenció als pacients diagnosticats d'insuficiència renal i hipertensió.

Projecció de futur

En un futur, serien objecte d'investigació diferents aspectes, concretament:

- Plantejar, com a línia de futur continuista, la necessitat d'avaluar l'impacte clínic de la intervenció, mesurat com a reaccions adverses evitades, i altres resultats finals com a efectes adversos evitats, diferència de presentació d'esdeveniments cardiovasculars, anàlisi de morbiditat associada, reducció d'ingressos, entre d'altres. Estimar riscos evitats a partir de estudis Big Data.
- Investigar possibles efectes indesitjats en relació a les alertes emeses i la intervenció portada a terme:
 - Avaluar l'impacte de l'automedicació del pacient
 - Avaluar el possible desplaçament cap a prescripció de fàrmacs inapropiats

- Estudiar l'efecte de les característiques dels metges o d'altres factors que poden influir en l'adopció o no de les recomanacions de seguretat.
- Estudiar el possible efecte d'intervencions concomitants independents de l'alerta o associades a la mateixa alerta (indicadors i objectius de prescripció farmacològica).

El nostre estudi aporta informació sobre la factibilitat i aplicabilitat d'aquest tipus d'intervencions farmacèutiques en farmacovigilància proactiva, com ara posar en pràctica accions de minimització de riscos específics (planificats a mida) per a cada problema de seguretat prioritzat. És a dir, un pla de millora contínua que posa en valor la comunicació de riscos als professionals i als pacients, així com els processos de revisió i adequació del tractament en revalorar-lo periòdicament segons la situació clínica del pacient, i per tant incideix en la prevenció de riscos en la pràctica clínica.

Podem afirmar que, disposar d'un PMR, en el nostre àmbit, ha estat un element facilitador per al desenvolupament d'una farmacovigilància més proactiva en benefici dels pacients.

Donar un nou enfocament a la farmacovigilància passa per centrar l'acció entorn del pacient, identificant pacients en risc, facilitant la presa de decisions als professionals i disposant d'un espai dins de la pràctica clínica per a la revisió i per informar al pacient dels riscos.

En definitiva, la resposta a les alertes de seguretat sobre AINE, conjuntament amb les intervencions proactives anuals implementades centrades en el pacient, han estat efectives en reduir-ne el % d'exposició i reconduir les prescripcions cròniques en els pacients exposats.

Per tant, podem afirmar que:

- **s'haurà influït positivament a evitar riscos als pacients exposats i també als possibles pacients potencials.**
- **es van assolir els resultats previstos de reducció del % d'exposició i dels tractaments crònics (Ilindar \geq 30%).**
- **l'aplicació de les mesures establertes i específiques per als AINE probablement ha contribuït a reduir el grau d'exposició a AINE, i per tant a evitar iatrogènia.**

8. DISCUSSIÓ GLOBAL

La prescripció de medicaments en el nostre àmbit d'estudi, segons les alertes seleccionades i avaluades, va respondre a la comunicació de riscos.

En relació amb la hipòtesi de treball del nostre estudi referent a les alertes de seguretat objecte d'intervenció (THS, aliskirèn, AINE), pensem que **les intervencions han influït positivament en reconduir la prescripció de medicaments i/o l'exposició poblacional al nostre àmbit d'influència.**

Ens referim a la **difusió passiva** (compartir informació) de les alertes sobre THS, per a les quals es van difondre les notes de seguretat que va emetre l'AEM (AEM, 2002/07 i AEM, 2004/01) i les **intervencions farmacèutiques proactives** dirigides a fer més efectiva la difusió, comunicació i adopció de les recomanacions de seguretat de medicaments sobre aliskirèn (AEM, 2011/28 i AEM,2012/03), i els AINE (AEM, 2012/ 03; AEM, 2013/16; AEM 2014/15; AEM, 2015 /04).

En totes les alertes estudiades s'ha millorat la prescripció de medicaments. Podem afirmar que els canvis hauran repercutit en una farmacoteràpia més segura en la pràctica clínica diària, en benefici del pacient i de la població. Tot i això, els resultats assolits són variables, atès que depenen de molts factors propis de cada alerta, de la complexitat de la pròpia prescripció i de la farmacovigilància.

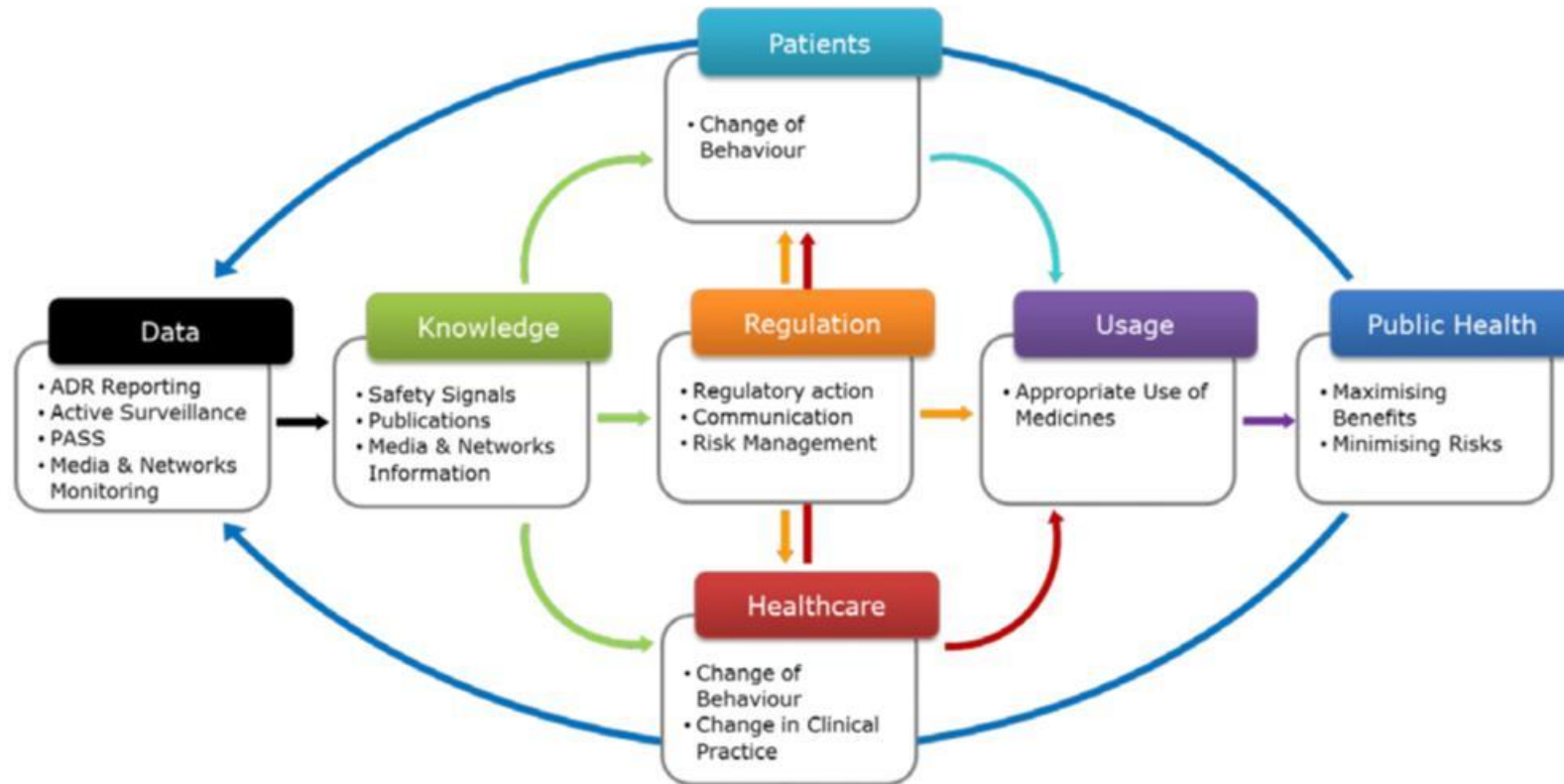
En aquest sentit, no podem atribuir els canvis en la prescripció exclusivament a les intervencions realitzades, sinó a un efecte additiu-sinèrgic de múltiples factors que poden influir en la implementació i incorporació de les evidències sobre seguretat a la pràctica clínica diària.

També es posa de manifest **la dificultat de comparar estudis que avaluen l'impacte de les alertes de seguretat**, perquè les metodologies, els tipus de seguiments, les anàlisis estadístiques, els fàrmacs i els grups de medicaments i els entorns són diferents. Aquest fet a estat confirmat per diferents autors (Piening i col·l., 2012; Nkeng i col·l., 2012; Gridchyna i col·l., 2014; ENCePP, 2018).

Tal com queda reflectit en la figura 29, les dades sobre RAM, les noves RAM, el coneixement de noves senyals i evidències científiques, l'administració reguladora (FDA, AEM, EMA...), l'ús apropiat dels medicaments, la salut pública i els professionals i els pacients conformen les vies que amb diferents activitats poden interaccionar influint en els resultats de la farmacovigilància.

En aquest sentit, és un repte diferenciar entre els efectes de les activitats de la farmacovigilància de forma individual, d'altres esdeveniments simultanis, com ara els mitjans de comunicació, publicacions científiques, canvis en la pràctica clínica, tendències de resultat en salut (Guia ENCePP, 2018).

Figura 29. Model de vies i efectes de les activitats de la Farmacovigilància (ENCEPP, 2018)



L'evidència que ofereix aquest estudi, hauria de fomentar el disseny d'intervencions proactives que facilitin, sempre que sigui possible, la identificació activa de pacients, poblacions o subpoblacions amb major risc de patir esdeveniments adversos.

En aquets sentit, la pràctica clínica s'ha de basar en les dades d'evidència científica més actuals possibles, tenint en compte tant els beneficis com els riscos dels medicaments, i aplicar-les al més aviat possible en benefici dels pacients. Cal tenir en compte que, una medicació apropiada en un pacient es pot tornar inadequada després de la publicació de nous riscos entre d'altres factors.

L'objectiu és que el metge de família en revisi la prescripció el més aviat possible.

Tal com hem comentat, ens movem dins de l'àmbit de la prevenció quaternària. Aquesta engloba un conjunt d'activitats que intenten evitar, reduir i pal·liar el dany provocat per la intervenció mèdica. La prevenció quaternària es pot definir com l'acció per identificar un pacient o una població en risc de sobremedicalització o de medicació inadequada.

Es tracta doncs, d'una reacció a la medicalització i els excessos de l'assistència sanitària que pretén minimitzar els riscos de les intervencions sanitàries (Gérvas i col·l., 2012).

Principis de la prevenció quaternària són iniciatives com "menys és més", principis de prescripció prudent, (Schiff i Col·l., 2011), la deprescripció (Le Couteur i Col·l., 2011).

Exemples de pràctiques innecessàries o bé no justificades serien:

- l'ús de THS per prevenir infarts de miocardi,
- THS durant la menopausa en dones sanes asimptomàtiques,
- l'excés de medicació que pot produir efectes adversos, interaccions... en pacients en risc: ús d'AINE en pacient amb patologia CV, ús de la combinació aliskirèn + IECA i/o BRA en diabètics...
- Ús de medicaments de recent comercialització en els que el balanç benefici/ risc no és del tot conegut: aliskirèn.

Podem afirmar que el nostre estudi esta en línia amb aquestes iniciatives, aconseguint millores en la prescripció de THS, aliskirèn i AINE.

No obstant, podem afegir que també cal superar diferents barreres per l'acció així com la inèrcia clínica a no intervenir.

Cal tenir en compte diverses barreres del sistema sanitari que fan que la revisió i la retirada dels tractaments siguin un repte: la fragmentació del sistema, la falta de temps, la prescripció que fan altres professionals de diferents àmbits assistencials, la comunicació

entre professionals i amb el pacient (Phillips i col·l.,2001; Giugliano i Expòsito, 2001; Anderson i col·l., 2014; Anderson i col·l., 2020).

En cas que es retiri un medicament del mercat per problemes de seguretat, aquest se sol retirar (o se'n prescriu un altre per pal·liar-ne els efectes adversos lleus o moderats: prescripció en cascada) podem afirmar que es tracta d'un procés de **retirada reactiva (o deprescripció reactiva)**. Aquesta **retirada reactiva** no és suficient per optimitzar la seguretat del pacient. Es recomanable anar més enllà, ja que, a banda de reaccionar, és pertinent **passar a la prevenció**. Es tractaria de valorar i practicar una **retirada més proactiva**, i especialment si s'ha produït la comunicació de noves evidències de seguretat (Anderson i Col·l., 2020).

Tot això comporta incorporar en la pràctica clínica una revisió de la medicació més exhaustiva i reconsiderar activament i críticament els riscos i beneficis dels medicaments crònics (Amado i col·l, 2012, PPAC,2015), i els principis de la prescripció prudent (Shiff i col·l, 2011). Es tracta de superar la inèrcia per millorar l'ús dels medicaments i una deprescripció proactiva (Steinman i Landefeld, 2018).

Un altre aspecte a tenir en compte és la **inèrcia a no intervenir (estaríem parlant de inèrcia inversa; és a dir, no es revisa o valora un canvi o retirada d'un tractament)**. Aquesta inèrcia de prescripció constitueix una barrera més per a la revisió i retirada o canvi proactiu. Estem d'acord amb Anderson i col·l., en què, **quan predomina la inèrcia, fins que es produeix un esdeveniment advers o RAM, es perd l'oportunitat per a la PREVENCIÓ** (Anderson i col·l., 2020).

Des d'una perspectiva purament racional, tan mala praxi hauria de ser no intervenir a temps com prolongar innecessàriament un tractament. En aquest sentit la inèrcia inversa està molt poc investigada. Estaríem parlant **d'errors de no intervenció**. En aquest sentit, podríem considerar la **inèrcia clínica inversa com la causa de la persistència d'una teràpia inapropiada en pacients en risc o vulnerables** i fins i tot quan els riscos potencials superen els possibles beneficis (Giugliano i col·l., 2019). Això explicaria que en medicaments com els AINE, es segueixen prescrivint en alguns pacients tot i estar contraindicats en els pacients amb patologia CV. Aquest fet també s'ha posat en evidència en altres països (Chen i col·l., 2018; Morales i col·l, 2020).

Per això, **cal contrarestar aquesta possible inèrcia, inacció amb programes estructurats que facilitin que els professionals adoptin les noves evidències de seguretat**. Es a dir, cal una transferència més proactiva del coneixement sobre seguretat, tot i que també requerirà temps i millora de la comunicació entre professionals de diferents nivells assistencials, entre

d'altres (Andreozzi i col·l 2020). Les intervencions portades a terme han estat en línia amb aquestes recomanacions.

Podem fer una sèrie de consideracions:

- En el cas de la **THS**, teràpia promocionada com a preventiva, l'ús, tot i disminuir, va ser menor a l'esperat segons el model d'intervenció ARIMA aplicat. En aquest sentit, vam observar cert retard i menor impacte en la resposta a la primera alerta (alerta 1: AEM, 2002/07) respecte a la segona (alerta 2: AEM, 2004/01). Cal dir que es va fer difusió de les alertes publicades, sense cap intervenció farmacèutica proactiva addicional.

Tot i la magnitud de la davallada, es considera que la resposta va ser parcial.

- En el cas de l'**aliskirèn**, novetat terapèutica de recent comercialització en aquell moment i de la qual disposàvem de moltes alternatives terapèutiques, la reducció en el seu ús va ser rellevant. Es va evidenciar una alta reducció en l'exposició poblacional en tots els grups de pacients estudiats i en especial en els pacients de més risc.

Es va assolir una reducció molt alta i superior al llindar del 80% preestablert, pel que els resultats es consideren clínicament rellevants. Es van assolir a curt termini reduccions del 96,6% als 6 mesos. Destacar que, a llarg termini els resultats s'han mantingut en part degut a les alertes incorporades a les eines de prescripció electrònica assistida (PREFASEG i Self-Audit).

Quan es van comparar les intervencions portades a terme en dos SAP vam observar reducció en ambdues àrees. Tot i això, es va evidenciar més celeritat en l'adopció de les evidències de seguretat segons intervenció aplicada en el SAP intervenció respecte al control. Malgrat això, caldria continuar investigant aquelles intervencions de comunicació del risc que donen més bons resultats, respostes més ràpides.

- En el cas dels **AINE**, medicaments altament prescrits i consumits per la població, l'impacte de la intervenció anual en la reducció de la seva prescripció i el % d'exposició són molt positius i evidents. Es va reduir la seva prescripció en un terç, sent l'impacte sobre el % d'exposició global estadísticament significatiu i de rellevància clínica, en reduir-se l'exposició en tota la població (-33,51%). En relació als pacients de més risc les reduccions van ser rellevants: Grup 1, - 43,86% ; Grup 2, -44,50%. Destaca una reducció estadísticament significativa en la prescripció dels

tractaments cronificats (- 37,94%), i de rellevància clínica al reduir-se la durada dels tractaments. També es va assolir una reducció superior al llindar del 30% preestablert.

Els resultats per EAP, va ser variable, considerant que la resposta en alguns EAP va ser parcial.

Tot i la potencial iatrogènia evitada, cal tenir en compte que no coneixem quin ús dels AINE va fer la població com a automedicació. Aquesta possible automedicació es podria considerar un efecte no desitjat de la intervenció. En futures investigacions, caldria valorar l'automedicació del pacient.

Tot i això, en medicaments de dispensació lliure des de les oficines de farmàcia, el fet de donar informació als pacients sobre els riscos esdevé un punt rellevant, ja que l'objectiu va ser fomentar l'educació farmacològica, fet que podia contrarestar, en part, l'automedicació.

Malgrat que no és objecte d'estudi d'aquesta tesi, **es va observar variabilitat entre EAP i professionals**, i també segons especialitats mèdiques (metge de família enfront d'especialitats hospitalàries) en relació amb la resposta de les alertes. En futurs estudis, caldria investigar aquestes diferències i valorar els factors contribuents en la resposta a les alertes.

D'altra banda, el monitoratge de la prescripció, tant a partir de dades de prescripció (DHD) com de dades d'exposició de pacients als medicaments a partir de registres clínics, ens són d'utilitat per corroborar que les evidències científiques, lligades a la difusió i/o comunicació proactiva de nous riscos, es van implementant en el nostre medi de la forma més adequada i idònia possibles. En definitiva, ens poden ajudar a identificar aspectes de la utilització de medicaments susceptibles de millora i, per tant, a planificar estratègies d'intervenció que ajudin a reconduir hàbits de prescripció millorables.

Podem afirmar que una comunicació eficaç dels riscos és el centre d'una bona gestió dels **riscos**. Actualment, els esforços s'han de dirigir a comunicar el risc de la manera més eficaç possible.

En aquest sentit, hem de tenir present que els objectius poden centrar-se a **compartir informació** (difusió), **canviar creences** (percepció del risc) i/o **canviar comportaments/hàbits de prescripció** (informar i/o educar).

Es tracta d'incorporar les evidències a la pràctica clínica. **Els FAP** hi tenen un paper rellevant, integrats en els equips multidisciplinaris de professionals, assessorant-los i liderant les intervencions de millora.

La informació per si sola no genera coneixement. Per això, cal planificar-ne la difusió, una estratègia de difusió perquè aquesta sigui efectiva per modificar creences i hàbits de prescripció, seguint les noves evidències. Cal explorar i tenir en compte la percepció del risc concret que tenen els professionals de cada alerta, i pensar que també hi influirà el benefici percebut del fàrmac.

Hem de tenir present que l'objectiu depèn de cada situació específica i ha d'estar vinculat al resultat que esperem de la comunicació del risc. A més, en la comunicació del risc, no hi ha cap mesura que s'adapti a tots els riscos, sinó que aquests s'han de valorar individualment planificant intervencions a mida.

En aquest sentit, la difusió requereix incorporar intervencions proactives: sessions formatives i educatives, identificació de pacients en risc, material escrit, fer un seguiment periòdic dels resultats assolits donant *feedback* als professionals.

L'objectiu és minimitzar l'exposició a subpoblacions de pacients en risc i/o a la població en general segons tipus d'alerta de seguretat emesa.

En aquest sentit, cal afegir-hi que les intervencions haurien de tenir en compte tant els **efectes beneficiosos previstos com els possibles efectes no desitjats** de les accions portades a terme. És aconsellable definir de forma prospectiva els efectes previstos per poder fer l'avaluació de la seva efectivitat. Addicionalment, cal preveure els possibles efectes no desitjats (ENCePP, 2018, Georgi i col·l,2020).

Dins del nostre àmbit d'influència, pensem que disposar d'un procediment de minimització de riscos (PMR) (figura 11) és un element clau per potenciar la seguretat del pacient, perquè dona qualitat a l'atenció sanitària i seguretat en l'ús del medicament. Així doncs, remarcar que, cal planificar una estratègia d'acció proactiva i el més a mida possible, adaptada a cada problema de seguretat.

El PMR ens ha permès planificar la gestió de riscos de l'aliskirèn i dels AINE de forma específica per a cada alerta publicada. El benefici és inqüestionable des del punt de vista individual dels pacients en risc i poblacional, ja que repercuteix en la salut pública.

Remarcar que, l'ús de base de dades de registres clínics, dades automatitzades de salut, permet avaluar l'ús de medicaments tal com s'usen en població real, com es prescriuen en l'atenció mèdica habitual. Són dades que permeten analitzar i avaluar l'impacte de les noves condicions i recomanacions d'ús publicades, així com identificar poblacions i subpoblacions de pacients en risc. Aquest fet ens permet centrar-nos en el pacient que utilitza el fàrmac. D'aquesta forma es facilita que el metge revisi l'adequació de la medicació. L'ús de la base de dades de facturació de receptes la veuríem com una informació complementària.

Projecció de futur

Com a línia de futur continuista, plantegem la necessitat **d'estudiar resultats finals**, com efectes adversos evitats, diferència de presentació d'esdeveniments cardiovasculars, anàlisi de morbiditat associada, reducció d'ingressos, entre d'altres.

Cal tenir en compte en un futur estudis a partir de grans bases de dades (**BIG DATA**). Bases de dades com SIDIAP i BIFAP, són una oportunitat per realitzar estudis farmacoepidemiològics, especialment els relacionats amb els patrons d'ús, seguiment de cohorts de pacients en relació a la seguretat de medicaments.

Caldria avançar en la **millora d'estratègies de la comunicació** del risc a professionals i als pacients.

Posar en valor, la **integració del FAP**, dins de l'equip multidisciplinar.

Es necessari **disposar d'una metodologia**, d'un procediment normalitzat de treball per investigar l'efectivitat de les advertències de seguretat a medicaments. Aquest fet facilitaria la comparació de la seva efectivitat.

Una bona iniciativa es la llista de verificació RIMES (Smith i col·l, 2018). Aquesta llista mesura de forma fiable les dimensions clau de la qualitat (aspectes del disseny, la implementació i l'avaluació de la intervenció específics) dels estudis d'avaluació de mesures de minimització de riscos i per tant pot ser un ajut molt valuós per millorar la qualitat de les intervencions.

Comunicació del risc

No hi ha dubte que la comunicació del risc és un punt rellevant de les intervencions en farmacovigilància, en la millora de la prescripció i en l'ús dels medicaments en l'àmbit de l'atenció primària.

En relació amb la comunicació del risc, la revisió de Dusetzina (Dusetzina i col·l., 2012) suggereix que la comunicació dirigida a subpoblacions en risc, avisos repetits o seqüencials, advertències específiques, avisos de seguiment clínic i de proves de laboratori s'ha associat amb millors resultats.

La informació sobre farmacovigilància és complexa. En aquest sentit, Bahri (Bahri., 2010), ens fa una proposta sobre com comunicar millor la informació de l'ús eficaç i segur dels medicaments, tant a professionals sanitaris com a pacients i població general. L'article inclou diferents reflexions sobre com aprendre a comunicar millor i transferir millor els coneixements, així com avaluar l'eficàcia de la comunicació.

Hi ha pocs estudis que examinen els resultats de la comunicació del risc en farmacovigilància després de la notificació d'alertes de seguretat.

En aquest sentit, seguint el model conceptual proposat per Dusetzina (Dusetzina i col·l., 2012), nosaltres descrivim per a cada alerta estudiada el mètode implementat i representat en les properes figures.

Comunicació del risc -THS (figura 30)

L'AEM va publicar alertes de seguretat sobre THS. Les notes informatives emeses es van difondre als directors dels EAP i professionals. **La publicació d'aquestes notes i la seva difusió per part de l'AEM és el mètode de comunicació que desencadena la posterior difusió des de la Unitat de Farmàcia.**

El contingut emès va ser el de precaució general (alerta 2002) i restricció de les indicacions (alerta 2004) sobre THS adreçada a la **subpoblació de dones postmenopàusiques**.

Cal reconèixer que hi ha altres factors externs que van influir en els resultats ja abans que l'AEM publiqués les notes: estudis publicats i ressò mediàtic de les societats científiques.

Mètode de comunicació: difusió de les alertes per correu electrònic.

Contingut de la comunicació: de les alertes de l'AEM 2002 i 2004.

Les expectatives dels efectes de la comunicació: van ser les de reducció en l'ús.

Els resultats observats van ser el de reducció de l'ús, tant per a l'alerta 1 (2002) com per a l'alerta 2 (2004). Segons anàlisi efectuat (ARIMA), la reducció va ser menor a l'esperada.

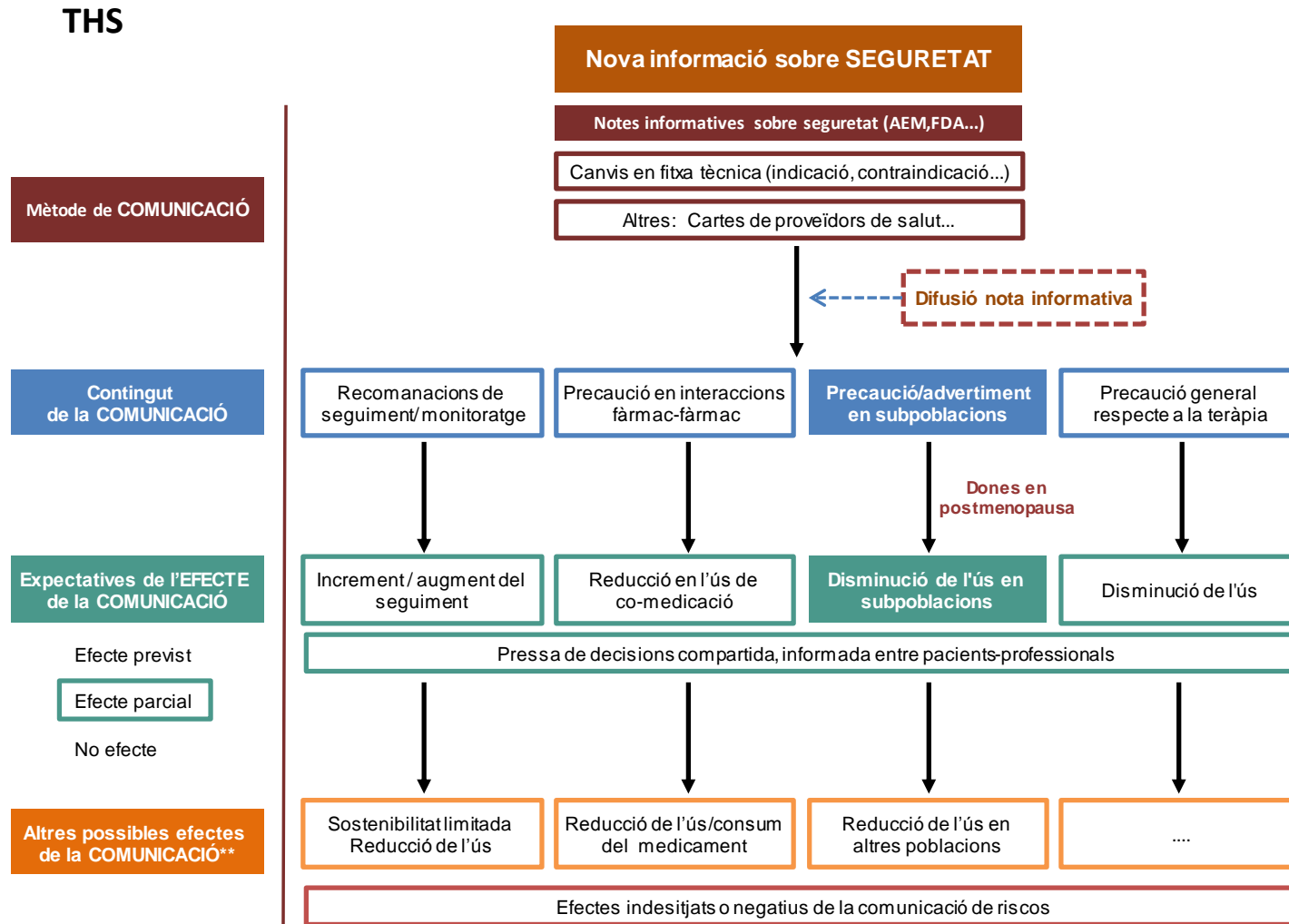
Tot i aixó, els resultats, els canvis observats en la prescripció, els podem qualificar com de parcials.

Altres efectes de la comunicació

No es van estudiar possibles efectes indesitjats com, per exemple, reducció de la qualitat de vida.

No obstant, les reduccions observades ens porten a posar en valor la possible iatrogènia evitada.

Figura 30. Aproximació conceptual de Dusetzina, aplicada a l'estudi sobre THS (adaptada de Dusetzina i col·l., 2012).



* Varietat d'altres possibles conseqüències de la comunicació d'efectes adversos incloent: no efecte de la comunicació de riscos, canvis a teràpies alternatives o complementàries, canvis en la dosificació o freqüència d'ús del medicament objecte de l'alerta i no prescripció.

Comunicació del risc - aliskirèn (figura 31)

L'AEM va publicar alertes de seguretat sobre aliskirèn + IECA i/o BRA. Les notes informatives emeses es van difondre als directors dels EAP i als professionals, i addicionalment es va portar a terme una intervenció combinada proactiva. **La publicació d'aquestes notes desencadena la posterior intervenció proactiva des de Farmàcia.**

El contingut emès va ser el de contraindicació en l'ús combinat d'aliskirèn + IECA i/o BRA adreçada a la subpoblació de pacients diabètics i/o amb insuficiència renal. Se'n va observar una reducció en l'ús en les subpoblacions en risc i també en els no diabètics i d'altres poblacions. També es va constatar reducció en la prescripció d'aliskirèn no combinat amb IECA i/o BRA.

La nostra intervenció està en línia amb aquestes recomanacions de Dusetzina, ja que identifica i categoritza els pacients segons risc, es realitza seguiment dels resultats obtinguts i *feedback* als professionals. En definitiva, es tracta d'una intervenció proactiva combinada.

Mètode de comunicació: difusió de les alertes per correu electrònic + intervenció combinada proactiva.

Contingut de la comunicació: les alertes de l'AEM 2011 i 2012 més informe amb recomanacions de revisió, anàlisi de situació i relació de pacients en risc a cada professional:

- Contraindicació de la combinació d'aliskirèn + IECA i/o BRA
- Risc en subpoblació de diabètics i la insuficiència renal
- No recomanada la combinació d'aliskirèn + IECA i/o BRA en cap pacient
- Carta informativa genèrica de riscos de medicació amb les alertes de seguretat emeses per AEM: objectiu informar al pacient dels motius de retirada i/o canvi.
- Addicionalment, s'informa i facilita relació de pacients amb prescripció d'aliskirèn no combinat amb IECA i/o BRA.

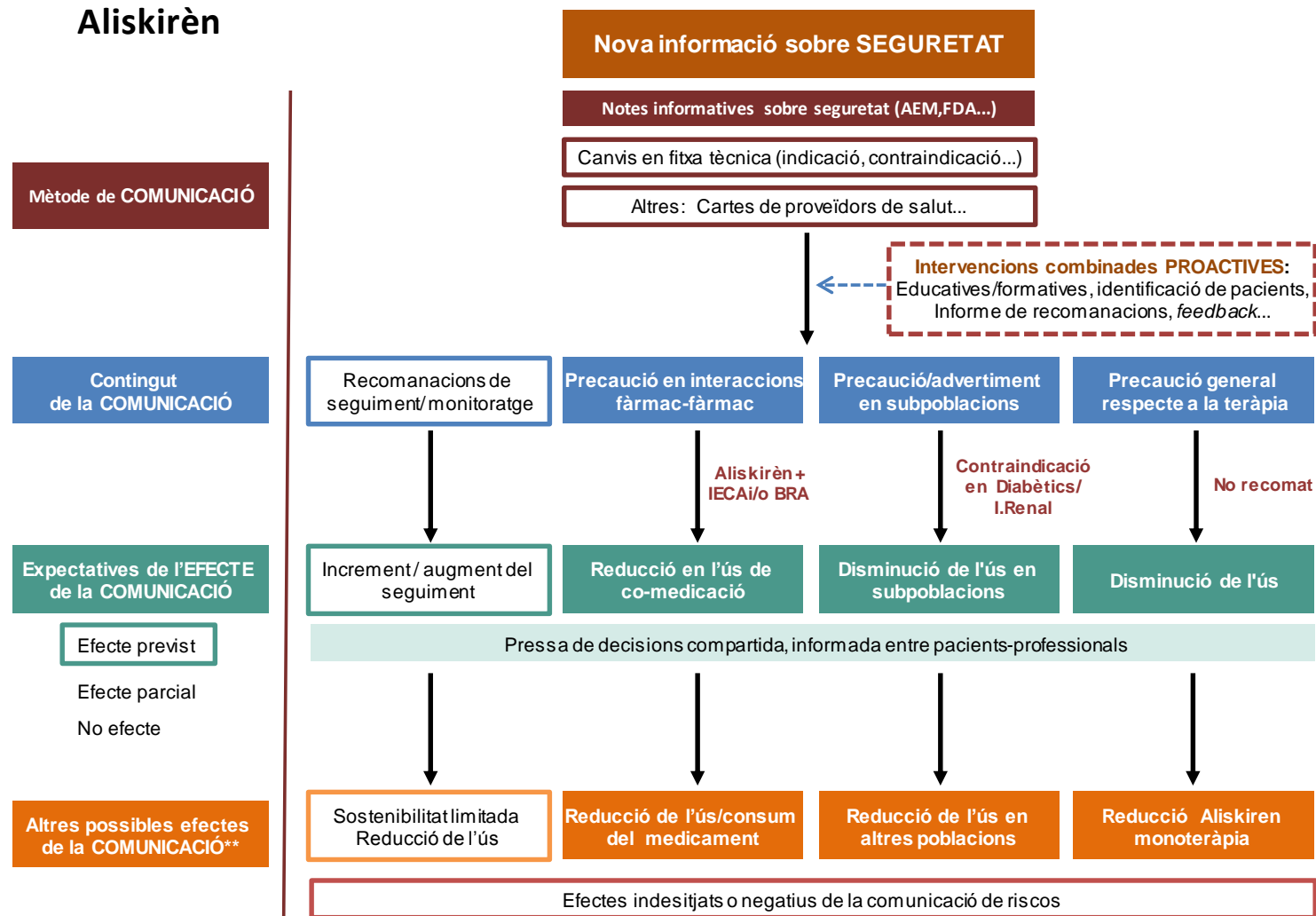
Les expectatives dels efectes de la comunicació: van ser les de reducció en l'ús d'aliskirèn + IECA i/o BRA en la població en risc. Els resultats observats van ser els de reducció en les poblacions de més risc. Es va assolir el llindar predefinit de reducció $\geq 80\%$.

Altres efectes de la comunicació

Es va reduir la prescripció en altres subpoblacions: en els pacients no DM amb la combinació de risc. També es va reduir l'ús d'aliskirèn no combinat amb + IECA i/o BRA.

No es van estudiar possibles efectes indesitjats, ni quines alternatives es van prescriure. Les reduccions observades ens porten a posar en valor la possible iatrogènia evitada.

Figura 31. Aproximació conceptual de Dusetzina, aplicada a l'estudi sobre aliskirèn (adaptada de Dusetzina i col·l., 2012).



* Varietat d'altres possibles conseqüències de la comunicació d'efectes adversos incloent: no efecte de la comunicació de riscos, canvis a teràpies alternatives o complementàries, canvis en la dosificació o freqüència d'ús del medicament objecte de l'alerta i no prescripció.

Comunicació del risc - AINE (figura 32)

L'AEM va publicar alertes de seguretat sobre diferents AINE. Les notes informatives emeses es van difondre als directors dels EAP i als professionals, i addicionalment es va portar a terme una intervenció combinada proactiva i anual. **La publicació d'aquestes notes, per part de l'AEM, és el mètode de comunicació que desencadena la posterior intervenció proactiva combinada des de Farmàcia.**

El contingut emès va ser el de contraindicació/precaució i s'adreçava a subpoblacions de pacients en risc i a la població en general. Es va observar una reducció en l'ús de les AINE en les subpoblacions en risc i també en la població general.

La nostra intervenció està en línia amb aquestes recomanacions de Dusetzina, ja que identifica i categoritza els pacients segons risc, amb repetició anual de la intervenció, es realitza seguiment dels resultats obtinguts i *feedback* als professionals. En definitiva, es tracta d'una intervenció combinada.

Mètode de comunicació: difusió de les alertes per correu electrònic + intervenció anual combinada proactiva i reforç en sessió.

Contingut de la comunicació: les alertes de l'AEM més informe amb recomanacions de revisió, anàlisi de situació i relació de pacients amb prescripció d'AINE estratificats segons risc a cada professional:

- Contraindicació d'AINE i risc CV. Rellevància de la revisió i no cronificació del tractament, si és possible (en tots els pacients). Precaució en tots els pacients.
- Recomanacions de revisió.
- Carta informativa dirigida al pacient objectiu informar al pacient dels motius de retirada i/o canvi de medicació.
- Addicionalment, s'informa i facilita relació de pacients amb prescripció d'AINE.

Les expectatives dels efectes de la comunicació: van ser les de reducció en l'exposició a AINE global i en subpoblacions de risc. Reduir els tractaments cronificats. Es va assolir el llinar predefinit de reducció del % d'exposició global a AINE i dels tractaments crònics del $\geq 30\%$.

Els resultats observats van ser:

- Reducció Global (-33,51%) i en les poblacions de més risc.
- Reducció Global dels tractaments cronificats (≥ 90 dies): -37,94%.
- Reducció per EAP, va ser variable en alguns EAP els canvis van ser parcials, inferiors als esperats segons llinar preestablert.

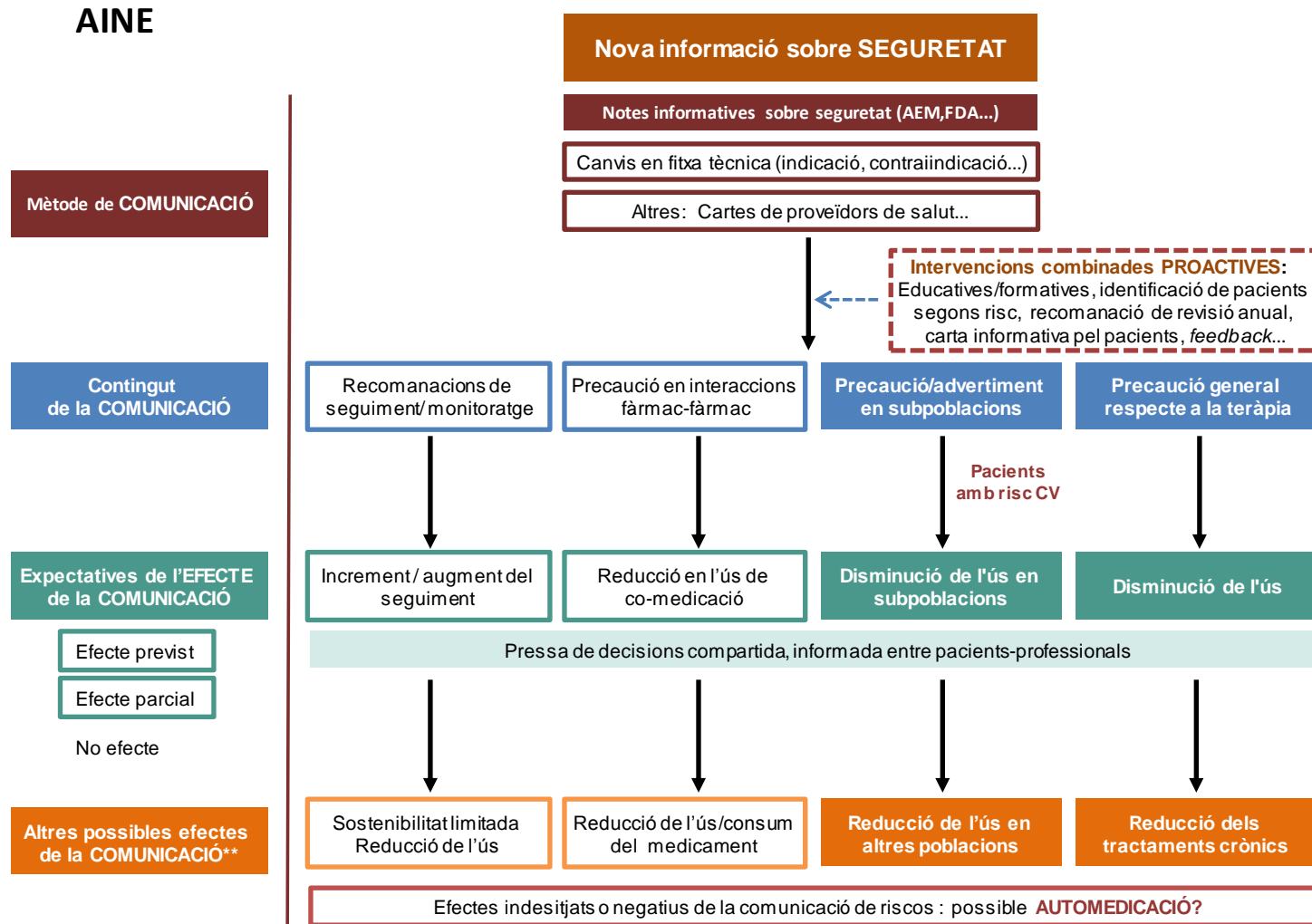
- **Es van reduir els tractaments amb els AINE amb més risc CV:** Diclofenac, aceclofenac, coxibs . S'observa una reducció estadísticament significativa d'ibuprofè.
- **Increment dels AINE més segurs:** naproxèn.

Altres efectes de la comunicació

- Es va reduir l'exposició en població general.
- No es van estudiar possibles efectes indesitjats com podria ser:
 - L'automedicació per part dels pacients.

Les reduccions observades ens porten a posar en valor la possible iatrogènia evitada.

Figura 32. Aproximació conceptual de Dusetzina, aplicada a l'estudi sobre AINE (adaptada de Dusetzina i col·l., 2012).



* Varietat d'altres possibles conseqüències de la comunicació d'efectes adversos incloent: no efecte de la comunicació de riscos, canvis a teràpies alternatives o complementàries, canvis en la dosificació o freqüència d'ús del medicament objecte de l'alerta i no prescripció.

Reflexions

La nostra intervenció, per les alertes de d'aliskirèn i AINE, està en línia amb les recomanacions de Dusetzina i col·l. sobre la comunicació de riscos dirigida a subpoblacions específiques en risc: realitzar avisos repetits, categoritzar els pacients segons risc, repetició temporal de la intervenció, seguiment dels resultats obtinguts i *feedback* als professionals, en definitiva, es tracta d'una intervenció combinada.

També hem de ressaltar, en referència a la intervenció sobre els AINE, que va més enllà de la identificació dels pacients amb risc CV, atès que s'adreça a tots els pacients, amb especial atenció en els pacients amb diagnòstic d'insuficiència renal i hipertensió. Intervenció a tota la població.

Aquesta tesi aporta informació sobre la factibilitat i aplicabilitat d'aquest tipus d'intervencions en farmacovigilància proactiva i preventiva, sobre com posar en pràctica una estratègia específica per a cada problema de seguretat prioritzat, sobre com establir un pla de millora contínua, que posa en valor la comunicació de riscos als professionals i als pacients, així com sobre establir els processos de revisió i adequació del tractament, en valorar-lo periòdicament segons la situació clínica del pacient. En definitiva, incideix en la prevenció de riscos en la pràctica clínica.

En resum, disposar d'un PMR és un element facilitador per al desenvolupament d'una farmacovigilància proactiva en benefici dels pacients.

Un programa d'ús segur dels medicaments inclouria una sèrie de punts clau.

1. **Detectar potencials problemes de seguretat i prioritzar-los** en l'entorn local (consensuat amb un equip multidisciplinari de professionals i la Direcció). Posar en valor que els programes de prescripció electrònica assistida (Self-Audit i Prefaseg) ajuden en aquesta detecció de riscos i en la presa de decisions per part dels professionals.
Recordar que les incidències de seguretat es poden generar en altres nivells assistencials i que caldrà tractar-les en el si d'unitats funcionals de seguretat del pacient territorials, així com desenvolupar programes o circuits específics.
2. **Establir una farmacovigilància PROACTIVA més preventiva.** Posar en valor el paper del FAP, en facilitar i dinamitzar aquestes intervencions.
El FAP integrat en l'Equip d'Atenció Primària, facilita la implementació de les noves evidències sobre seguretat.

En definitiva, cal anar cap a una atenció sanitària més segura i lliure de danys evitables

Passos/Punts clau:

- **Detectar** potencials problemes de seguretat detectats i/o les RAM notificades per organismes reguladors (AEM, FDA...).
- **Prioritzar**, en l'entorn local, accions d'acord amb el seu impacte, la seva necessitat i la seva rellevància (consens amb un equip multidisciplinari de professionals i la Direcció).
- **Planificar/dissenyar** accions proactives amb l'objectiu d'evitar riscos potencials als pacients i evitar la severitat.
Cada problema de seguretat necessitarà una estratègia específica, a mida. És aconsellable identificar possibles barreres i facilitadors per abordar la intervenció concreta de cada alerta o risc.
Definir els efectes esperats per poder planificar el seguiment i l'avaluació de la seva efectivitat.
- **Coordinar assistencialment**, estratègies que impliquin l'atenció especialitzada.
- **Implementar** les accions definides per a cada risc, i situació de millora.
Es tracta de fer efectiva la translació de l'evidència sobre seguretat a la pràctica clínica.
Posar en valor el **paper del FAP**/des de les unitats de Farmàcia d'atenció primària en facilitar la implementació de les intervencions:

- **Comunicació dels riscos** (habitual (compartir informació) i/o proactiva). Informar dels riscos als professionals de la forma més efectiva possible amb l'objectiu d'aconseguir un canvi en les creences sobre els riscos i en els hàbits de prescripció.
- **Efectuar intervencions educatives** als professionals (sessions educatives grupals i/o individualitzades). Preparar material escrit amb recomanacions.
- **Desenvolupar, actualitzar i promoure** l'ús pels professionals d'eines de prescripció electrònica assistida incorporades a e-CAP.
- **Identificar** pacients en risc i en risc potencial.
- **Revisar** els tractaments, suport a la revisió.
- **Facilitar la comunicació** als pacients dels riscos i dels motius de canvi en el pla de medicació.
Elaborar fulls d'informació al pacient (d'ajut als professionals per informar el pacient).
- **Seguiment d'indicadors de:**
 - **Procés** (reducció de pacients en risc, reducció de prescripció).
 - **Resultat final** sempre que sigui possible (ingressos evitats, RAM evitades, riscos evitats, reducció de visites a urgències, atenció primària).
- **Anàlisi dels resultats.** Caldria definir prèviament els resultats esperats i possibles efectes indesitjats per posteriorment avaluar-los. També cal redefinir estratègies si no s'assoleix l'objectiu fixat.
 - **Feedback als professionals periòdic**, sobre els resultats assolits.

Les activitats, de difusió d'informació sobre seguretat farmacològica, estan orientades a promoure un ús més segur dels medicaments en l'àmbit de l'AP així com la participació dels professionals sanitaris en el programa de Farmacovigilància mitjançant la notificació dels casos de sospita de RAM.

9. CONCLUSIONS

1. La prescripció de medicaments en el nostre àmbit d'estudi, segons les alertes seleccionades i avaluades, va respondre a la comunicació de riscos.

2. Les estratègies d'intervenció dutes a terme van millorar la prescripció de medicaments.

3. THS.

- La reducció en el consum en DHD, a l'any de l'alerta, va ser del 29,6% després de l'alerta de 2002 i del 56,9% després de la de 2004. En el segon cas, la resposta també va ser més immediata.
- Tot i disminuir la prescripció, la resposta real observada va ser menor a l'esperada segons l'anàlisi dut a terme (ARIMA), sent les diferències més grans per a l'alerta 2002.

Tot i la magnitud de la davallada, es considera que la resposta va ser parcial.

4. ALISKIRÈN.

- Es van assolir els objectius previstos de reduir $\geq 80\%$ la prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA tant en diabètics com en no diabètics.
- En el Servei d'Atenció Primària d'intervenció es va aconseguir una major celeritat en la implementació que en el Servei d'Atenció Primària control.

L'impacte mostra que de les intervencions van ser efectives.

5. AINE.

- Es van assolir els objectius previstos de reduir $\geq 30\%$ l'exposició global a AINE tant en població global com en població de risc i en tractaments crònics.
- Els resultats per Equip d'Atenció Primària, va ser variable, considerem que la resposta en alguns equips va ser parcial.
- Es va reduir el % d'exposició en els principis actius de més risc CV.

L'impacte global mostra que les intervencions van ser efectives.

10. REFERÈNCIES

1. AEM,2015. Boletín mensual de la AEMPS Sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Diciembre de 2015:9.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM), Notas informativas Medicamentos de uso humano. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/accionesinformativas/notasinformativasmedicamentos-de-uso-humano/?cat=266&tag=seguridad-8>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM, 2001) Nota informativa de seguridad de medicamentos 2001/09: Riesgos cardiovasculares de celecoxib y rofecoxib. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/NI_2001-09_celecoxib-rofecoxib.htm
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM, 2004) Nota informativa de seguridad de medicamentos 2004/10: Suspensión de comercialización de rofecoxib (Vioxx® y Ceox®) (30 setiembre 2004). Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-10_rofecoxib.htm
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM, 2004) Nota informativa de seguridad de medicamentos 2004/15: Nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de celecoxib (celebrex®). (20 diciembre 2004). Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-15_celecoxib-celebrex.htm
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM, 2005) Nota informativa de seguridad de medicamentos 2005/05: Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la cox-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso (18 febrer 2005). Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI_2005-05_antiinflamatorios_COX_2.htm
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM, 2005) Nota informativa de seguridad de medicamentos 2005/12: Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la cox-2: riesgo cardiovascular (actualización de la nota informativa 2005/05, de febrero de 2005). Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI_2005-12_antiinflamatorios_COX_2.htm

8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM, 2006). Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2006/07: Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas (27/09/2006). Disponible a:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI_2006-07_AINE.pdf
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM, 2006). Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2006/10: Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIBS y AINE tradicionales (26/10/ 2006). Disponible a:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI_2006-10_coxibs_AINE.pdf
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM, 2011). Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2011/28: Aliskireno reevaluación del balance beneficio-riesgo (23 diciembre 2011). Disponible a:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_28-2011.htm.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM, 2012). Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2012/15: seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados (22/10/2012). Disponible a:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_15-2012.pdf
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM, 2012). Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2012/03: Aliskireno Conclusiones de la Revaluación del balance beneficio -riesgo (17 Febrero 2012). Disponible a:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_03-2012.pdf.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM, 2013). Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2013/16: Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso (17/06/2013). Disponible a:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_16-2013-diclofenaco.pdf?x27726
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM, 2014). Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2014/15: Aceclofenaco y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso (29/09/2014). Disponible a:

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_15-aceclofenaco.pdf?x27726

15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM, 2015). Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2015/04: Riesgo cardiovascular de dosis altas de Ibuprofeno o Dexibuprofeno: recomendaciones de uso (13/04/2015). Disponible a:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_04-ibuprofeno-dexibuprofeno.pdf?x27726
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM, 2018). Nota informativa 2018/13 Hidroclorotiazida: el uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (9 octubre 2018). Disponible a:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-13-2018-HCTZ.pdf
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM, 2020). Recomendaciones para desarrollar el potencial del big data para la salud pública en la UE.: AEMPS, 2020/02 21 de enero de 2020. Disponible a:
<https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2020/docs/NI-AEMPS-2-2020-recomendaciones-big-data.pdf?x17133>
18. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEM, 2002). Nota Informativa de seguridad de Medicamentos 2002/07 sobre THS con estrógenos asociados a progestágenos. Información para el profesional sanitario. (11/07/2002). Disponible a:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2002/docs/THS-estrogenos-progestagenos_PS.pdf
19. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEM, 2004). Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2004/01 Restricción de las indicaciones terapéuticas de la terapia hormonal de sustitución en la menopausia. Información para el profesional sanitario. (23/01/2004). Disponible a:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad-1/2004/ni_2004-01_ths_restriccion/?lang=ca
20. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEM, 2008). Nota informativa de seguridad de Medicamentos para profesionales 2008/16 Terapia hormonal en la menopausia: actualización de la información. (3/10/2008). Disponible a:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/NI_2008-16_terapia_hormonal.pdf

21. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEM, 2008). Nota informativa de seguridad de Medicamentos para pacientes 2008/05 Terapia hormonal en la menopausia: actualización de la información. (3/10/2008) Disponible a:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2008/docs/NIP_2008-05.pdf
22. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEM, 2011/04). Nota informativa de seguridad 2011/04. Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur (15 abril 2011). Disponible a:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_04-2011.pdf?x27726
23. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEM, 2014/16). Nota Informativa MUH (FV), 2014/16. Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación. AEMPS. Disponible a:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_16-valproato.htm
24. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEM, 2017). INFORME DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en España durante el periodo 2013-2016 Fecha de publicación: 22 de septiembre de 2017. Disponible a:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiinflamatorios-AINEs-periodo-2013-2016.pdf>
25. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEM, 2018/03). Nota Informativa MUH (FV), 2018/03. **Ácido valproico**: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo. AEMPS. Disponible a:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_3-acido
26. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM, 2014). Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. Observatorio de uso de medicamentos Fecha de publicación: 27/01/2014. Disponible a:
<https://www.aemps.gob.es/eu/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE.pdf>
27. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM, 2015). Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. 2015 Disponible a:
<http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/docs/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.pdf>
28. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM, 2017). Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en España durante el periodo

- 2000-2012. Observatorio de uso de medicamentos. Fecha de publicación: 22/09/2017 Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE.pdf>
29. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM, 2018), Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/home.htm>
30. Agència Europea del Medicament (EMA, 2017). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) **Module V** – Risk management systems (Rev 2). Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf
31. Agència Europea del Medicament (EMA, 2017). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). **Module XVI** – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2). 1-22. EMA/204715/2012EMA/178265/2017 Rev 2. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xvi-risk-minimisation-measures-selection-tools_en-3.pdf
32. Agència Europea del Medicament (EMA, 2019) Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP): Introductory cover note, last updated with chapter P.III on pharmacovigilance for the use of medicines by pregnant and breastfeeding women. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidelines-good-pharmacovigilance-practices-gvp-introductory-cover-note-last-updated-chapter-piii_en.pdf
33. Agència Europea del Medicament (EMA, 2020) List of medicines under additional monitoring. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>
34. Agència Europea del Medicament (EMA, 2020). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
35. Altimiras J., Segu J. L. 1992. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. En: Médica Internacional SA,(eds.) Farmacia Hospitalaria. 2ª ed., 1992: 412-421.
36. Amado Guirado E, Martín Cantera C. Revisió de la medicació en pacients crònics complexos. Butlletí d'Informació Terapèutica 2013;24:1-8 Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/>

[6_publicacions/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxiu/bit_v2_4_n09bis.pdf](#)

37. Amado Guirado E, Durán Parrondo C, Izko Gartzia N, Massot Mesquida M, Palma Morgado D, Rodríguez Palomar G, Rosich Martí, I. Elementos básicos del abordaje de la medicación en el paciente crónico: información al paciente, conciliación, revisión y adherencia. SEFAP 2012. Disponible a: <http://issuu.com/sefap/docs/sefap/1>
38. Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open*.2014;4(12):e006544.
39. Anderson, T.S., Goyal, P., Marcum, Z.A. Implementing a Proactive Deprescribing Approach to Prevent Adverse Drug Events. *J Gen Intern Med* (2020). <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05886-z>
40. Andreozzi F, R. Candido R, Corrao S, Fornengo R, Giancaterini A, Ponzani P, Ponziani MC, Tuccinardi F, Mannino D. Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review. *Diabetol Metab Syndr* 2020;12:52.
41. Antoine C, Ameye L, Paesmans M, Rozenberg S. Systematic review about breast cancer incidence in relation to hormone replacement therapy use, *Climacteric*, 2014; 17:116-132.
42. Aranaz J, Aibar C, Limón R, Mira JJ, Vitaller J, Agra Y, et al. A study of the prevalence of adverse events in primary healthcare in Spain. *Eur J Public Health*. 2012;22:921-5.
43. Aranaz J.M., Aibar C., Vitaller J., Mira J.J., Orozco O, Terol E., Agra Y., Grupo de Expertos (2008). Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud (APEAS). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
44. Atherton H, Sawmynaden P, Sheikh A, Majeed A, Car J. Email for clinical communication between patients/caregivers and healthcare professionals (Review)
45. Austin PC, Mamdani MM, Tu K, Jaakkimainen L. Prescriptions for estrogen replacement therapy in Ontario before and after publication of the Women's Health Initiative Study. *JAMA* 2003;289:3241-2.
46. Bahri P. Public pharmacovigilance communication: A process calling for evidence-based, objective-driven strategies. *Drug Saf* 2010; 33:1065-1079.
47. Bailón, E. ¿Se debe tratar la menopausia? *Atención primaria* 2004;33:203:208. Disponible a: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-13058764>
48. Baker R, Camosso - Stefinovic J, Gillies C, Shaw EJ, Cheater F, Flottorp S, Robertson N, Wensing M, Fiander M, Eccles MP, Godycki - Cwirko M, van Lieshout J, Jäger C. Tailored interventions to address determinants of practice. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD005470. DOI: 10.1002/14651858.CD005470.pub3.

49. Baladé Martínez L, Montero Corominas D i Macías Saint-Gerons D. Uso del tratamiento hormonal sustitutivo en España: tendencias en el período 2000-2014. *Med Clin* 2016;147:287–292. Disponible a: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0025775316301774?token=01D94C0FE7C03E544D0D6E73A6906A78ACC63726D62E7EE6C72EEF0B23B3053B96AF73E6AAAA C497DFFEF4D28D5E5EC1>
50. Balasch J. THS como prevención en la posmenopausia: ¿fin de la controversia? *Med Clin* 2002;119:416-7.
51. Banerjee AK, Zomerdijk IM, Wooder S, Ingate S, Mayall SJ. Post-approval evaluation of effectiveness of risk minimisation: methods, challenges and interpretation. *Drug Saf*. 2014;37:33-42.
52. Bates DW, Kuperman GJ, Wang S, et al. Ten commandments for effective clinical decision support: making the practice of evidence-based medicine a reality. *J Am Med Inform Assoc*. 2003;10:523-530.
53. Benet Rodríguez M, Carvajal García-Pando A, García del Pozo J, et al. Tratamiento hormonal sustitutivo en España. Un estudio de utilización. *Med Clin* 2002;119:4-8.
54. Beral V , Gaitskell K , Hermon C , Moser K , Reeves G , Peto R. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies *Lancet* 2015;385:1835-42.
55. BIFAP. Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en atención primaria. <http://www.bifap.org>.
56. BPAC, 2019. Clinical Audit: Reviewing the use of menopausal hormone therapy. Bpacnz, 2019. Disponible a: https://bpac.org.nz/Audits/docs/bpac_audit_MHT.pdf
57. BPAC, 2019. Menopausal hormone therapy: where are we now? Bpacnz, Disponible a: <https://bpac.org.nz/2019/docs/mht.pdf>
58. Bombardier C, Laine L, Reicin A, *et al*. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of Rofecoxib and Naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-28.
59. Box, G. E. P and Jenkins, G.M. “Time series analysis: Forecasting and control,” 1976. Holden-Day, San Francisco.
60. Brett AS, Carney PI, McKeown RE. Brief report: attitudes toward hormone therapy after the Women’s Health Initiative: a comparison of internists and gynecologists. *J Gen Intern Med* 2005;20:416-8.

61. Butlletí FV, 2008. Novetats legislatives en farmacovigilància. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2008;6:1-2. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v06_n1.pdf
62. Butlletí Groc, 2008. 20 anys de Butlletí Groc. Nous reptes en farmacovigilància. Butlletí Groc 2008;21:5-8. Disponible a: <http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg212.08c.pdf>
63. Butlletí Groc, 2010. Farmacovigilància a Europa: una oportunitat per millorar. Butlletí Groc 2010;23 1-4. Disponible a: <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/ca/bg231.10c.pdf>
64. Butlletí Groc, 2012. Ús prolongat d'inhibidors de la bomba de protons (IBP) i risc de fractures. Butlletí Groc 2012; 25: 5-8. Disponible a: <https://www.icf.uab.es/assets/pdf/productes/bg/ca/bg252.12c.pdf>
65. Butlletí Groc, 2018. "Depakine, l'escàndol. No podia callar" Butlletí Groc 2018;31:1-8. Disponible a: <https://www.academia.cat/files/204-6629-FITXER/ValproatButlletiGroc.pdf>
66. Carné X. Teràpia hormonal substitutòria en la menopausa: un complex perfil de beneficis i riscos. Butl Inf Ter. 2015;26:54-59. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxiu/BIT_v26_n08.pdf
67. Carracedo-Martínez E, Pía-Morandeira A. Impacto de una alerta sanitaria sobre la utilización de ranelato de estroncio Gac Sanit 2010;24:151-153.
68. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) Drug Saf. 2012;35:1127-46.
69. Cereza, G.; Pedrós, C.; García, N.; Laporte, J. R. Topiramate in non-approved indications and acute myopia or angle closure glaucoma. Br. J. Clin. Pharmacol. 2005;60: 578-579.
70. Chen Y, Bedson J, Hayward RA, Jordan KP. Trends in prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: influence of national guidelines in UK primary care. Fam Pract. 2018;35:426-432.
71. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14; 11: CD007978. doi: 10.1002 / 14651858.CD007978.pub2. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007978.pub2/epdf/standard>

- 72.** Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385:1835-42. Disponible a: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)616871/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)616871/abstract)
- 73.** Coxib and Traditional NSAID Trialists' Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials. *Lancet*.2013;382:769–79.
- 74.** de Abajo FJ, Gil MJ, García Poza P, Bryant V, Oliva B, Timoner J, García-Rodríguez LA. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23:1128-38.
- 75.** de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Palop R. Análisis y gestión de riesgos en farmacovigilancia. Organización de la farmacovigilancia en España. En: García AG, Gandía L, eds, *El ensayo clínico en España*. Madrid: Farmaindustria (sèrie científica); 2001
- 76.** de Abajo Iglesias FJ, Madurga Sanz M, Montero Corominas D, Martín-Serrano García G. La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. *G. Rev Pediatr Aten Primaria* 2003; 5: 683-706.
- 77.** De Andrés-Lázaro AM, Miró Andreu O. Contribution of clinical pharmacists to patient's care in the Emergency Department. *Farm Hosp.* 2018;42::217-218.
- 78.** Dusetzina SB, Higashi AS, Dorsey ER, *et al.* Impact of FDA drug risk communications on health care utilization and health behaviors: a systematic review. *Med Care* 2012;50:466-78.
- 79.** Elizondo-López de Landache I, Bracera-Izaguirre L. Influencia de una nota de seguridad emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el uso de los principios activos tópicos pimecrolimus y tacrolimus. *Pharm Care Esp* 2008;10:94-6.
- 80.** EMA, 2012. European Medicines Agency. Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. Procedure no: EMEA/H/A-5(3)/1319. Oct 2012. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-article-53-procedure-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaidscardiovascular_en.pdf
- 81.** ENCePP, 2018. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP). ENCePP Guide on Methodological Standards in

- Pharmacoepidemiology - Annex 2. Guidance on methods for pharmacovigilance impact research. 2018. Disponible a: http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuideAnnex2.shtml
82. Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud. Periodo 2015-2020. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. [consultat 10/11/2018]. Disponible a: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2015/Estrategia%20Seguridad%20del%20Paciente%202015-2020.pdf>
83. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012. Disponible a: https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABO_RDAJE_CRONICIDAD.pdf
84. Estudi APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud; 2008. Disponible a: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2008/APEAS.pdf>
85. Estudi ENEAS. Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización: ENEAS 2005. Madrid: 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible a: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2006/ENEAS.pdf>
86. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985;102(3):319-324.
87. Faber A, Bouvy ML, Loskamp L, *et al.* Dramatic change in prescribing of hormone replacement therapy in The Netherlands after publication of the Million Women Study: a follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:641-7.
88. Figueiras A, Caamaño Isorna F, Gestal Otero JJ.. Metodología de los estudios de utilización de medicamentos en Atención Primaria. *Gaceta Sanitaria*, 14(Supl. 3):7-19
89. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, Marata AM, Magrini N, D'Amico R, Bassi C, Maestri E. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10. Art. No.: CD008536. DOI: 10.1002/14651858.CD008536.pub3
90. Galeote M. Evaluación frustrada de dos intervenciones educativas sobre la prescripción de coxib en un área de salud. *Gac Sanit.* 2005;19:486-91
91. Garcia-Poza P, de Abajo FJ, Gil MJ, Chacon A, Bryant V, Garcia-Rodriguez LA. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and

- paracetamol: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 708–18.
92. Georgi U, Lämmel J, Datzmann T, Schmitt J, Deckert S. Do drug-related safety warnings have the expected impact on drug therapy? A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29:229–251. Disponible a: <https://doi.org/10.1002/pds.4968>
93. Gérvas J, Gavilán E, Jiménez L. Prevención cuaternaria: es posible (y deseable) una asistencia sanitaria menos dañina. *AMF* 2012;8:312-317.
94. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2007 164:1356-1363.
95. Giguère A, Légaré F, Grimshaw J, Turcotte S, Fiander M, Grudniewicz A, Makosso - Kallyth S, Wolf FM, Farmer AP, Gagnon MP. Printed educational materials: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD004398. DOI: 10.1002/14651858.CD004398.pub3.
96. Glassman P. Clinical Pharmacist's Role in Preventing Adverse Drug Events: Brief Update Review; Making Health Care Safer II An Updated Critical Analysis of the Evidence for Patient Safety Practices. 2013; Chapter 4 31-40.
97. Goedecke T, Morales DR, Pacurariu A, Kurz X. Measuring the impact of medicines regulatory interventions systematic review and methodological considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:419-433
98. Gómez-Olivan Leobardo Manuel. Farmacoepidemiología como una herramienta importante del uso racional de los medicamentos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas* 2007;38:42-48.
99. Goyder C, Atherton H, Car M, Heneghan CJ, Car J. Email for clinical communication between healthcare professionals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 20;(2):CD007979. doi: 10.1002/14651858.CD007979.pub3
100. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
101. Gridchyna I, Cloutier AM, Nkeng L, Craig C, Frise S, and Moride Y. Methodological gaps in the assessment of risk minimization interventions: a systematic review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2014;23:572-579.

- 102.** Grimshaw JM, Eccles MP, Lavis JN, Hill SJ, Squires, JE. Knowledge translation of research findings. *Implementation Science* 2012, 7:50. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-7-50>
- 103.** Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004;8:1-84.
- 104.** Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE et al Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335:453-461.
- 105.** Grol R, Berwick DM, Wensing M. On the trail of quality and safety in health care. *BMJ* 2008;336(7635):74-76.
- 106.** Grol R, Grimshaw J. From de best evidence to best practice: effective implementation of change in patients care. *The Lancet* 2003;362:1225-1230.
- 107.** Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003;362:1225-30.
- 108.** Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
- 109.** Guay MP, Dragomir A, Pilon D, et al. Changes in pattern of use, clinical characteristics and persistence rate of hormone replacement therapy among postmenopausal women after the WHI publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:17-27.
- 110.** Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberg EP, et al. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med* 2004;140:184-88.
- 111.** Hanlon JT, Lindblad CI, Gray SL. Can clinical pharmacy services have a positive impact on drug-related problems and health outcomes in community-based older adults? *Am J Geriatr Pharmacother*. 2004 Mar;2(1):3-13. PMID 1555474.
- 112.** Harbin M, Turgeon RD, Kolber MR. MSc Cardiovascular safety of NSAIDs. *Canadian Family Physician Le Médecin de famille canadien* 2014;60:166.
- 113.** Hawton K, Bergen H, Simkin S, et al. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. *BMJ* 2013;346:403.
- 114.** Helfenstein Ulrich Box-Jenkins modelling in medical research. *Statistical Methods in Medical Research*, 1996; 5: 3 - 22

- 115.** Hemminki E, McPherson K. Value of drug-licensing documents in studying the effect of post-menopausal hormone therapy on cardiovascular disease. *Lancet* 2000;355:566-9.
- 116.** Hemminki E, Topo P. Prescribing hormone therapy in menopause and post-menopause. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology* 1997;18:145-57.
- 117.** Hemminki E. Opposition to unpopular research results: Finnish professional reactions to the WHI findings. *Health Policy* 2004;69:283-91.
- 118.** Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use de postmenopausal hormone therapy Annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291:47-53.
- 119.** Hoffman KB, Demakas AR, Dimbil M, Tatonetti NP, Erdman CB. Stimulated reporting: the impact of US food and drug administration-issued alerts on the adverse event reporting system (FAERS). *Drug Saf.* 2014;37:971-980.
- 120.** Hulley S, Fuberg C, Barrwett-Connor E et al. Non cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288:58-66.
- 121.** Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women (HERS). *JAMA* 1998;280:605-13.
- 122.** Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137:273-284.
- 123.** Hunsel F, Gardarsdottir H, Boer A, Kant A. Measuring the impact of pharmacovigilance activities, challenging but important. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:2235-2237.
- 124.** Hurst D. Audit and feedback had small but potentially important improvements in professional practice. *Dent Evid base* 2013;14:8-9.
- 125.** INFAC, 2002. Terapia hormonal sustitutiva ¿aún está indicada? INFAC. *Boletín Servicio Vasco de Salud, Osakidetza* 2002;10:38-39.
- 126.** INFAC, 2018. Valproico y embarazo: un problema para la reflexión INFAC 2018;26:19-26.
- 127.** Informe CANM. Aliskirèn. Nº 17 Diciembre 2008. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/Aliskirèno.htm>.
- 128.** Informe CANM. Aliskirèn/hidroclorotiazida. Nº3 Març 2011 Disponible a: http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/Aliskirèno_HCTZ.htm.
- 129.** Initiative investigators Women's Health Initiative investigators (WHI). "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal

- results from the Women's health initiative randomized controlled trial" JAMA 2002;288:321-333.
- 130.** Isaac T, Weissman JS, Davis RB, Massagli M, Cyrulik A, Sands DZ, Weingart SN. Overrides of medication alerts in ambulatory care. Arch Intern Med. 2009;169:305-11.
- 131.** Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2012; Issue 6. Art. No.: CD000259. DOI: 10.1002/14651858.CD000259.pub3
- 132.** Jin J. Hormone Therapy for Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women. JAMA 2017;318:2265.
- 133.** Juanes A, Garin N, Manges MA, Herrera S, Puig M, Faus MJ, Baena MI. Impact of a pharmaceutical care programme for patients with chronic disease initiated at the emergency department on drug-related negative outcomes: a randomised controlled trial. European Journal of Hospital Pharmacy 2018;25:274-280.
- 134.** Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, et al. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. Arch Intern Med. 2006;166:955-64
- 135.** Kasciūškevičiūtė S, Gumbrevičius G, Vendzelytė A, Ščiupokas A, Petrikonis K, Kaduševičius E. Impact of the World Health Organization Pain Treatment Guidelines and the European Medicines Agency Safety Recommendations on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Lithuania: An Observational Study. Medicina (Kaunas). 2018;54:30..
- 136.** Kulik A, Bykov K, Choudhry NK, and Bateman B T.. Non-steroidal anti-inflammatory drug administration after coronary artery bypass surgery: utilization persists despite the boxed warning. Pharmacoepidemiology and drug safety 2015;24:647-653.
- 137.** Lagarde M. How to do (or not to do) Assessing the impact of a policy change with routine longitudinal data. Health Policy Plan 2012;27:76-83.
- 138.** Landa Aznárez, MC. Utilidad de la THS. Boletín de información terapéutica de Navarra. 2003;11:9-16.
- 139.** Laporte J.R. Els efectes adversos dels medicaments i el seu impacte sobre la salut pública. Primera edició: març del 2018 (Discurs de presentació de Joan-Ramon Laporte com a membre numerari de la Secció de Ciències Biològiques, llegit el dia 23 de maig de 2016)
- 140.** Laporte J.R., Tognoni G. 1983. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2ª ed. Ediciones Científicas y Técnicas, S. A., Madrid, pp. 3-43
- 141.** Laporte JR. Fifty years of pharmacovigilance. Medicines safety and public health. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25:725-732. Disponible a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pds.3967>

- 142.** Lasser KE, Seger DL, Yu DT, et al. Adherence to black box warnings for prescription medications in outpatients. *Arch Intern Med.* 2006;166:338–344.
- 143.** Lin, G., Huang, R., Zhang, J. et al. Clinical and economic outcomes of hospital pharmaceutical care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res* 2020;20: 487 . Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05346-8>
- 144.** Llei 29/2006, de 26 de juliol, de Garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris (BOE núm. 178 de 27 de Juliol de 2006). Última modificació: 25/07/2013. Disponible a: <http://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-200613554consolidado.pdf>.
- 145.** López-Lozano JM, Monnet DL, Yagüe A, Burgos A, Gonzalo N, Campillos P, et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2000; 14:21–31.
- 146.** Lufkin EG, Wahner HW, O’Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogens. *Ann Intern Med* 1992;117:1-9.
- 147.** MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral hormone replacement therapy for general menopausal symptoms (Cochrane review) En: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004* Oxford: Update Software.
- 148.** Majumdar SR, Almasi EA, Stafford RS. Promotion and prescribing of hormone therapy after report of harm by the Women's Health Initiative. *JAMA.* 2004;292:1983-8.
- 149.** Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during intervention and extended post-stopping phases of the Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-67.
- 150.** Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub5.
- 151.** McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011;8:1-18.
- 152.** McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med.*2013;10:1-6.
- 153.** Medical Letter, 2004. Treatment of Menopausal vasomotor symptoms. *The Medical Letter* 2004;46:98-99.
- 154.** Million Women Study Collaborators (MWS) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.

- 155.** Montpart E, Martin MP. El sistema espanyol de farmacovigilancia . *Offarm* 2003;22: 120-8.
- 156.** Morales DR, Morant SV, MacDonald TM, Hallas J, Ernst MT, Pottegard A, Herings RMC, Smits E, Overbeek JA, Mackenzie IS, Doney ASF, Mitchell L, Bennie M, Robertson C, Wei L, Nicholson L, Morris C, Flynn RWV. Impact of EU regulatory label changes for diclofenac in people with cardiovascular disease in four countries: Interrupted time series regression analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;1-12.
- 157.** Morales DR, Morant SV, MacDonald TM, Mackenzie IS, Doney ASF, Mitchell L, Bennie M, Robertson C, Hallas J, Pottegard A, Ernst MT, Wei L, Nicholson L, Morris C, Herings RMC, Overbeek JA, Smits E, Flynn RWV. Impact of EMA regulatory label changes on systemic diclofenac initiation, discontinuation, and switching to other pain medicines in Scotland, England, Denmark, and The Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29:296-305.
- 158.** Mosquera C. Cambios en el uso de la terapia hormonal sustitutiva tras una intervención informativa dirigida a mujeres y prescriptores. *Gac Sanit* 2009;23:100-3.
- 159.** Nabel EG. The Women's Health Initiative. A victory for women and their health. *JAMA* 2013;310:1349-50.
- 160.** Nelson HD, MPH MD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. *Scientific Review. JAMA* 2004;291:1610-1620.
- 161.** Nelson HD, MPH MD. Postmenopausal Estrogen for treatment of hot flashes. Clinical applications. *JAMA* 2004;291:1621-1625.
- 162.** Neyro JL, Cancelo MJ, Quereda F, et al. Relevance of the results of the Womens Health Initiative on the prescription of hormone Therapy in Spain. *Climateric* 2005;8:36-48.
- 163.** Nkeng, L., Cloutier, A., Craig, C. et al. Impact of Regulatory Guidances and Drug Regulation on Risk Minimization Interventions in Drug Safety. *Drug Saf* 2012; 35:535-546.
- 164.** O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, Oxman AD, Odgaard - Jensen J, Kristoffersen DT, Forsetlund L, Bainbridge D, Freemantle N, Davis D, Haynes RB, Harvey E. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD000409. DOI: 10.1002/14651858.CD000409.
- 165.** O'Connor NR. FDA Boxed Warnings: How to Prescribe Drugs Safely. *Am Fam Physician.* 2010; 8:298-303.
- 166.** OMS, 2017. Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge. OMS, 2017. Disponible a: <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>

- 167.** Ortega JA, Rosich I, María Francesca Ortín MF, et al. Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de terapia hormonal sustitutiva. *Prog Obstet Ginecol* 2007;50:689-95.
- 168.** Ostini R, Hegney D, Jackson C, et al. Systematic review of interventions to improve prescribing. *Ann Pharmacother* 2009;14:502–513.
- 169.** Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp* 2000;24:258-66.
- 170.** Otero MJ. Gestión de riesgos a medicamentos. Curso de Formación continuada en farmacoterapia de la SEFH. 2007 Módulo IV :111-151.
- 171.** Palacios S, Calaf J, Cano A, et al. Conferencia de Consenso de la Asociación Española para el estudio de la menopausia. Relevancia de los resultados del estudio WHI para la atención de las mujeres posmenopáusicas en España. *Med Clin* 2003;120:146-147.
- 172.** Palacios S, Ferrer-Barriendos J, Parrilla JJ, et al. Calidad de vida relacionada con la salud de la mujer española durante la perimenopausia y posmenopausia. Desarrollo y validación de la escala Cervantes. *Med Clin* 2004;122:205-211.
- 173.** Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1663-71.
- 174.** Pedrós C, Cereza G, Laporte J.R. Primeras notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los nuevos antiinflamatorios selectivos sobre la ciclooxigenasa-2. *Med. Clín* 2002;118:415-417.
- 175.** Peiró S, Cervera P, Bernal-Delgado E. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en la depresión infantil: un «culebrón» que refleja importantes problemas de seguridad de los medicamentos. *Gac Sanit* 2005;19:401-406.
- 176.** Peiró S, Cervera P, Bernal-Delgado E. El valor de la información y la información como valor. *Gac Sanit* 2006;20:168-170.
- 177.** Peiró S, Cervera P. Desde los AINE recomendados a la recomendación de los AINE. *Gac Sanit* 2005;19:486-9.
- 178.** Pérez Díez C, Valdearcos Enguídanos S. Percepción de los profesionales sanitarios del valor del Farmacéutico de Atención Primaria y de la necesidad de implantar un Servicio de Atención Farmacéutica. *Pharm Care Esp.* 2018;20:132-148.
- 179.** Pérez López J, Faustino R. Tratamiento hormonal de la menopausia: controversias, precisiones y perspectivas *Med Clin* 2003;120:148-55.

- 180.** Piening S, Haaijer-Ruskamp FM, de Vries J, et al. Impact of Safety-Related Regulatory Action on Clinical Practice A Systematic Review. *Drug Saf* 2012;35:373-385.
- 181.** Piening S, Haaijer-Ruskamp FM, de Graeff PA, Straus SMJM, Mol PGM. Healthcare professionals' self-reported experiences and preferences related to direct healthcare professional communications: a survey conducted in the Netherlands. *Drug Saf.* 2012;35:1061-1072.
- 182.** Piening S, Reber KC, Wieringa JE, Straus SMJM, de Graeff PA, Haaijer-Ruskamp FM, and Mol PGM. Impact of Safety-Related Regulatory Action on Drug Use in Ambulatory Care in the Netherlands. *Clinical pharmacology & Therapeutics* 2012; 91: 838-845
- 183.** PPAC 2015. Maneig de la medicació en el pacient crònic: conciliació, revisió, desprescripció i adherència. 2015. Programa de Prevenció i d'Atenció a la cronicitat. Departament de Salut. Disponible a: https://salutweb.gencat.cat/web/.content/ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxius/us_racional_farmacs_global.pdf
- 184.** PREFASEG, 2019. Prescripció Farmacèutica Segura PREFASEG 2019. Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament. ICS. Disponible a: http://portal.ics.intranet.gencat.cat/intranet_ics/media/upload/arxius/farmacia/PREFASEG%202019.pdf
- 185.** Prescrire Rédaction "Hormonothérapie substitutive de la ménopause: des risques cardiovasculaires". *Rev Prescr* 2003;23(235):27-33.
- 186.** Press Quipp, 2017. Menopause 2017 Press Quipp B182. 2.0 May 2017 Disponible a: <https://www.prescquipp.info/media/1468/b182-menopause-20.pdf>
- 187.** Prieto L, Spooner A, Hidalgo-Simon A, Rubino A, Kurz X and Arlett P. Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2012;21:896-899.
- 188.** Programa de prevenció d'errors de medicació. Disponible a: www.errorsmedicacio.org
- 189.** Proyecto MARC. Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014. Disponible a: http://www.seguridadelpaciente.es/resources/documentos/2014/Proyecto_MARC_2014.pdf

- 190.** Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, editor. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press, 1977: 44.
- 191.** Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, editor. Textbook of adverse drug reactions. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1981:11.
- 192.** Rawlins, MD, Thompson, J. W. «Mechanisms of adverse drug reactions». A: Davies, D. M. (dir.). Textbook of adverse drug reactions. 4a ed. Oxford: Oxford University Press, 1991:18-45.
- 193.** RD, 2013. Nou reial decret de farmacovigilància: novetats més rellevants per al professional sanitari. Butlletí de Farmacovigilància 2013;11:1-4. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professional/s/6_publicacions/butlletins/butleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v11_n5.pdf.
- 194.** Reddy KS, Roy A Cardiovascular Risk of NSAIDs: Time to Translate Knowledge into Practice. PLoS Med 2013;10:1-2.
- 195.** Reial Decret 1344/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà. («BOE» 262, d'1-11-2007.). Disponible a: https://www.boe.es/boe_catalan/dias/2007/11/03/pdfs/A04528-04536.pdf
- 196.** Reial Decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà (BOE núm. 179, de 27 juliol 2013). Disponible a: <http://www.boe.es/buscar/pdf/2013/BOE-A-2013-8191-consolidado.pdf>. Consultat Octubre 2014.
- 197.** Rosich I, Soler M, Tomàs R, Crusat MD. Utilización de coxibs: una estrategia de intervención en la atención primaria. Gac Sanit 2005;19:229-34.
- 198.** Rosich I, Soler M. Sobre la evaluación de intervenciones complejas en un mundo real. Gac Sanit 2005;19:87-88.
- 199.** Rossouw JE , Manson JE , Kaunitz AM , Anderson GL . Lessons Learned From the Women's Health Initiative Trials of Menopausal Hormone Therapy Jacques E. Obstet Gynecol. 2013;121:172–176.
- 200.** Roumie CL, Grogan EL, Falbe W, et al. A three-part intervention to change the use of hormone replacement therapy in response to new evidence. Annals of Internal Medicine 2004;141:118-125.

- 201.** Rush JL, Ibrahim J, Saul K, Brodel RT. Improving Patient Safety by Combating Alert Fatigue.. *Journal of Graduate Medical Education*: 2016; 8:620-621.
- 202.** Rymer J, Wilson R, Ballard K. Making decisions about hormone replacement therapy. *BMJ* 2003;326: 322-26.
- 203.** Salvador Rosa A, Moreno Pérez JC, Sonogo D, García Rodríguez LA y De Abajo Iglesias FJ. El Proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria *Aten Primaria* 2002;30:655-661.
- 204.** Sánchez Sánchez, R. Lo que una mujer no necesita. *AMF* 2012;8:617-625.
- 205.** Sanfèlix-Gimeno G, Cervera P, Peiró S, *et al* Effectiveness of safety warnings in atypical antipsychotic drugs. An interrupted timeseries analysis in Spain. *Drug Saf* 2009;32:1075-87.
- 206.** Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther.* 2010;32:667-77.
- 207.** Schiff GD, Galanter WL, Duhig J, Lodolce AE, Koronkowski MJ, Lambert BL. Principles of conservative prescribing. *Arch Intern Med.* 2011;171:1433-1440.
- 208.** SEFAP, 2016. Posicionamiento SEFAP en la gestión farmacoterapéutica integrada. SEFAP, Ed. Ala Oeste. Madrid 2016. <http://www.sefap.org/media/upload/arxius/SEFAP-POSICIONAMIENTO-4.pdf>.
- 209.** SEFAP, 2017. Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. Cartera de servicios del Farmacéutico de atención primaria. 2017 Disponible a: <https://www.sefap.org/wp-content/uploads/2018/01/Cartera-Servicios-FAP-Final.pdf>
- 210.** SEFAP, 2019. Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. Mapa de competencias del Farmacéutico de Atención Primaria. 2019. Disponible a: <https://www.sefap.org/wp-content/uploads/2019/11/Mapa-de-competencias-del-FAP-versio%CC%81n-on-line.pdf>
- 211.** Seguridad del paciente. Medidas mundiales en materia de seguridad del paciente Informe del Director General. 72.ª ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD. OMS, 2019. Disponible a: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_26-sp.pdf.
- 212.** SELF-AUDIT, 2019. Selfaudit de prescripció Alertes de seguretat. Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament. ICS. Disponible a:

http://portal.ics.intranet.gencat.cat/intranet_ics/media/upload/arxius/farmacia/Self_Audit_2017/2019_Self_audit_Alertes%20de%20seguretat%20AEMPS.pdf

- 213.** SIDIAP. Base de dades SIDIAP: Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària. Disponible a: <https://www.sidiap.org/index.php/ca/component/content/category/10-presentacio>
- 214.** Silverstein F.E., G. Faich, J.L. Goldstein, L.S. Simon, T. Pincus, A. Whelton, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-1255
- 215.** Sloeserwij V.M., Hazen A.C.M., Zwart D.L.M., Leendertse A.J., Poldervaart J.M., de Bont A.A., de Gier J.J., Bouvy M.L., de Wit N.J. Effects of non - dispensing pharmacists integrated in general practice on medication - related hospitalisations *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:2321–2331
- 216.** Smith, M. Y., Russell, A., Bahri, P., Mol, P. G. M., Frise, S., Freeman, E., & Morrato, E. H. (2018). The RIMES Statement: A Checklist to Assess the Quality of Studies Evaluating Risk Minimization Programs for Medicinal Products. *Drug Safety*, 2018;41:389-401. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0619-x>
- 217.** Starner CI, Schafer JA, Heaton AH, *et al.* Rosiglitazone and pioglitazone utilization from January 2007 through May 2008 associated with five risk-warning events. *J Manag Care Pharm* 2008;14:523-531.
- 218.** Steinkellner A, Denison S, Eldridge S, Lenzi L, Chen W, Bowlin S. A decade of postmenopausal hormone therapy prescribing in the United States: long-term effects of the Women's Health Initiative. *Menopause* 2012;19:616-21.
- 219.** Steinman MA, Landefeld CS. Overcoming Inertia to Improve Medication Use and Deprescribing. *JAMA* 2018; 320:1867-1869.
- 220.** Stephenson J. FDA orders estrogen safety warnings: agency offers guidance for HRT use. *The Journal of the American Medical Association* 2003;289:537-8.
- 221.** Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:3975-4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>
- 222.** Stuhec, M., Gorenc, K. & Zelko, E. Evaluation of a collaborative care approach between general practitioners and clinical pharmacists in primary care community settings in elderly patients on polypharmacy in Slovenia: a cohort retrospective study

- reveals positive evidence for implementation. *BMC Health Serv Res* 2019; 19: 118.
<https://doi.org/10.1186/s12913-019-3942-3>
- 223.** Tan EC, Stewart K, Elliott RA, George J. Pharmacist services provided in general practice clinics: a systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm.* 2014;10:608-22.
- 224.** Therapeutics Initiative, 2012. Arterial hypertension: don't expose patients to the adverse effects of aliskiren (Rasilez*). Therapeutics Initiative. Clinical Pearls from Prescribe Therapeutics Letter 2012;85:1. Disponible a:
https://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2012/10/85_0.pdf
- 225.** Topol EJ. Failing the Public Health - Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351:1707-9.
- 226.** Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:7086.
- 227.** Turek M, Derzko C. Hormonothérapie substitutive et maladies cardiovasculaires. Dans: consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose. *J Obstet Gynaecol Can* 2001;23:990-997.
- 228.** U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Hormone Therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: Recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 2005;142:855-860.
- 229.** Valiyeva E, Herrmann N, Rochon PA, *et al.* Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: a population-based time-series analysis. *CMAJ* 2008;179:438-46.
- 230.** Valluri S, Zito JM, Safer DJ, Zuckerman IH, *et al.* Impact of the 2004 Food and Drug Administration pediatric suicidality warning on antidepressant and psychotherapy treatment for new-onset depression. *Med Care* 2010;48:947-54.
- 231.** Valuck RJ, Libby AM, Orton HD, Morrato EH, Allen R, Baldessarini RJ. Spillover effects on treatment of adult depression in primary care after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry* 2007;164:1198-1205.
- 232.** Vratsistas-Curto A, McCluskey A, Schurr K. Use of audit, feedback and education increased guideline implementation in a multidisciplinary stroke unit *BMJ Open Quality* 2017;6:1-10. Disponible a:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5699124/pdf/bmjog-2017-000212.pdf>

- 233.** Weatherburn CJ, Guthrie B, Dreischulte T, Morales DR. Impact of medicines regulatory risk communications in the UK on prescribing and clinical outcomes: Systematic review, time series analysis and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2020; 86:698-710. Disponible a:
<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcp.14104>
- 234.** WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289:2663-72.
- 235.** WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:2651-62.
- 236.** WHO, 2016 Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical Classification, Structure and principles
https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
- 237.** WHO, 2016. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical Classification, ATC/DDD Index 2016. Disponible a:
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- 238.** WHO, 2017. Medication Without Harm. Global Patient Safety Challenge World Health Organization, 2017. Disponible a:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255263/WHO-HIS-SDS-2017.6-eng.pdf;jsessionid=A04A3D9AC2715B546B53E4255A498C29?sequence=1>
- 239.** WHO, 2019 The third WHO Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm. World Health Organization 2019. Disponible a:
<https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>
- 240.** Wilkinson JJ, Force RW, Cady PS. Impact of Safety Warnings on Drug Utilization: Marketplace Life Span of Cisapride and Troglitazone. *Pharmacotherapy* 2004;24:978-86.
- 241.** Women's Health Initiative investigators(WHI). Effects of estrogen plus progestin on risk fracture and bone mineral density. *JAMA* 2003;290:1729-38.
- 242.** Women's Health Initiative investigators(WHI). Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. *JAMA* 2003;290:1739-48.
- 243.** Women's Health Initiative investigators.(WHI) Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:3243-53.

- 244.** World Health Organization. 2002. Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Viewpoint Part 1. The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala, Sweden. PPI 2002:5-48.
- 245.** Wysowski DK, Governale LA. Use of menopausal hormones in the United States, 1992 through June, 2003. *Pharmacoepidemiology Drug Safety* 2005;14:171-6. Disponible a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pds.985>

11. ANNEXES

Annex 1. Certificat projecte Tesi doctoral: codi IDIAP 7Z05/004



Josep Basora i Gallisà, director de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol,

CERTIFICA:

Que **Isabel Rosich Martí**, amb DNI 37319308Z del Direcció SAP Alt Penedès-Garraf-Baix Llobregat Nord, participa com *Investigador/a Principal* en el projecte:

Influència de les alertes de seguretat de medicaments sobre la prescripció de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària de salut, finançat per l'entitat: ICS - Institut Català de la Salut, en la convocatòria competitiva 5a Beca per a la capacitat en investigació i realització del doctorat en l'atenció primària, 2004, d'àmbit Autònomic, amb data de resolució 11/04/2005 i codi IDIAP 7Z05/004.

El període d'execució del projecte és de 2005 fins 2007.

Josep Basora i Gallisà
Director de l'IDIAP Jordi Gol

Barcelona, a 10/11/2020

Nº Registre: 15517
IMP-047-CT

Annex 2. Informe del Comitè Ètic d'Investigació Clínica: codi P16/152



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Rosa Morros Pedrós, Presidenta del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'IDIAP Jordi Gol i Gurina.

CERTIFICA :

Que aquest Comitè ha avaluat la *publicació "Impact of an intervention on the prescription of aliskiren after new evidence on safety reported"* amb codi P16/152.

I considera que s'han respectat els requisits ètics i de confidencialitat de les dades i les normes de bona practica clínica vigents.

Barcelona a 4 de novembre de 2016

Annex 3. Informe Aliskirèn 1

ALISKIRÈN

RECOMANACIONS DE REVISIÓ DELS PACIENTS-gener 2012

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) comunica als professionals sanitaris l'inici de la revaluació del balanç benefici-risc d'aliskirèn després de la interrupció de l'assaig clínic ALTITUDE, recomanant, com a mesura de precaució, **NO PRESCRIURE/RETIRAR el tractament amb aliskirèn a pacients diabètics en tractament amb aliskirèn conjuntament amb un inhibidor de l'enzim convertidor de l'angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor d'angiotensina II (ARAII)** i utilitzar un altre alternativa terapèutica diferent a aliskirèn. (Nota informativa, 23 desembre 2011¹). Aliskirèn és un inhibidor de la renina, **indicat pel tractament de la hipertensió arterial**. Es troba disponible a Espanya com a monofàrmac (Rasilez[®], Riprazo[®]) o associat a hidroclorotiazida (Rasilez HTC[®])^{2,3}.

Anàlisi de la situació a l'Alt Penedès i el Garraf (*veure Annex*)

A l'Alt Penedès i al Garraf hi ha en aquests moments **397 pacients en tractament amb aliskirèn dels que 51 (12,8%) no tenen registrat un diagnòstic d'hipertensió arterial** (indicació per a la que ha estat aprovat aquest medicament).

Dels pacients en tractament amb aliskirèn, 205 porten aliskirèn en monoteràpia (sense un IECA o un ARAII), **100 tenen prescrit aliskirèn i ARAII, 54 aliskirèn i un IECA, i 38 aliskirèn més ARAII i IECA**.

Pel que fa als **PACIENTS AMB DIAGNÒSTIC DE DIABETIS MELLITUS** (153, 38,5%), **64 tenen prescrit només aliskirèn, 47 aliskirèn i un ARAII, 27 aliskirèn i un IECA, i 15 aliskirèn més ARA II i IECA**.

RECOMANACIONS de revisió i actuacions a realitzar en els pacients amb prescripció d'aliskirèn segons criteris de SEGURETAT

- 1- Pacients hipertensos amb **diagnòstic de DM i prescripció d'aliskirèn simultània amb un IECA i/o ARAII: RETIRAR ALISKIRÈN** i prescriure una alternativa si cal. Seguiment clínic.
- 2- Pacients hipertensos amb **diagnòstic de DM i prescripció d'aliskirèn no combinat REVISAR la idoneïtat del tractament tenint en compte la situació clínica del pacient i els possibles efectes adversos**.
- 3- Pacients amb diagnòstic d'HTA i prescripció d'aliskirèn **REVISAR la idoneïtat del tractament tenint en compte la situació clínica del pacient i els possibles efectes adversos**.
- 4- Pacients amb prescripció d'aliskirèn **sense diagnòstic d'HTA, REGISTRAR el/els diagnòstics i REVISAR la idoneïtat del tractament**.

Bibliografia

1. Nota de Seguretat AEMPS: ALISKIRENO REVALUACIÓN DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO (23 diciembre 2011) http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_28-2011.htm
2. Informe CANM. Aliskirèn. Nº 17 Diciembre 2008. <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/aliskiren.htm>
3. Informe CANM. Aliskirèn/hidroclorotiazida. Nº3 Març 2011 http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/aliskiren_HCTZ.htm

Isabel Rosich Martí
Unitat de Farmàcia
SAP Alt Penedès-Garraf-Baix Llobregat Nord

Alejandro Allepuz Palau
Unitat de Qualitat Assistencial
SAP Alt Penedès-Garraf-Baix Llobregat Nord

ANNEX: Anàlisi de la prescripció d'aliskirèn

EAP	Pacients amb aliskirèn	Pacients amb HTA	Pacients amb DM	Combinacions dels tractament amb aliskirèn en pacients amb diagnòstic de DM			
				Aliskirèn NO combinat amb ARAII/o IECA	Aliskirèn+ ARAII *	Aliskirèn+ IECA *	Aliskirèn + ARAII+IECA *
EAP 1	16	13	9	3	3	1	2
EAP 2	70	67	30	11	10	8	1
EAP 3	23	22	9	5	2	2	
EAP 4	38	26	13	8	1	1	3
EAP 5	83	70	35	11	14	5	5
EAP 6	18	16	10	4	4	1	1
EAP 7	71	58	22	14	4	4	
EAP 8	42	41	14	3	3	5	3
EAP 9	36	33	11	5	6		
Total	397	346	153	64	47	27	15

* Pacients als quals s'ha de revisar el tractament en la pròxima consulta mèdica:

valorar RETIRAR el tractament amb aliskirèn i utilitzar un altre alternativa terapèutica.

S'aconsella individualitzar el tractament i valorar, l'associació d'un diürètic si la funció renal ho permet, modificar dosi dels que ja esta prenent el pacient o bé un antagonista del calci.

Annex 4. Informe Aliskirèn 2

ALISKIRÈN: ACTUALITZACIÓ DE LES RECOMANACIONS DE REVISIÓ DELS PACIENTS

AMB PRESCRIPCIÓ D'ALISKIRÈN- març 2012

Aliskirèn és un inhibidor de la renina, **indicat per al tractament de la hipertensió arterial**. Es troba disponible a Espanya com a monofàrmac (Rasilez[®], Riprazo[®]), o associat a hidroclorotiazida (Rasilez HTC[®])^{1,2}. L'AEMPS informa als professionals sanitaris de **les conclusions de la revaluació del balanç entre benefici i risc de l'ús d'aliskirèn en associació amb IECA o ARAII**³.

El Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP), comitè científic de l'Agència Europea de Medicaments (EMA), ha revisat les dades disponibles de l'estudi ALTITUDE, així com d'altres estudis i els procedents de notificació espontània de sospites de reaccions adverses. Les dades analitzades mostren **un risc incrementat d'hipotensió, síncope, ictus, hiperpotassèmia i alteracions de la funció renal, incloent-hi insuficiència renal** quan aliskirèn s'utilitza en combinació amb IECA o ARAII, especialment en pacients diabètics o amb alteració de la funció renal. **No es pot excloure aquest risc per a altres pacients.**

Com a conseqüència, s'han introduït **noves restriccions d'ús d'aliskirèn**:

- L'ús d'aliskirèn en combinació amb IECA o ARAII està **contraïndicat en pacients diabètics i en aquells que presenten insuficiència renal moderada o greu.**
- **No se'n recomana l'ús en combinació amb IECA o ARAII per a la resta de pacients.**

RECOMANACIONS de revisió i actuacions que cal fer en els pacients amb prescripció d'aliskirèn segons criteris de SEGURETAT

- 1- Pacients hipertensos amb **diagnòstic de DM i/o insuficiència renal moderada o greu i prescripció d'aliskirèn simultània amb un IECA i/o ARAII: RETIRAR ALISKIRÈN**
- 2- Per a la resta de pacients amb **prescripció d'aliskirèn simultània amb un IECA i/o ARAII:** es recomana **RETIRAR ALISKIRÈN**
- 3- Pacients hipertensos amb **diagnòstic de DM** i prescripció d'aliskirèn **NO combinat: REVISAR** la idoneïtat del tractament tenint en compte la situació clínica del pacient i els possibles efectes adversos.
- 4- Pacients amb **diagnòstic d'HTA** i prescripció d'aliskirèn: **REVISAR** la idoneïtat del tractament tenint en compte la situació clínica del pacient i els possibles efectes adversos.
- 5- Pacients amb prescripció d'aliskirèn sense **diagnòstic d'HTA: REGISTRAR** el/els diagnòstics i **REVISAR** la idoneïtat del tractament.

Bibliografia

1. Informe CANM. Aliskirèn. Núm. 17, desembre de 2008.
<http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/aliskiren.htm>
2. Informe CANM. Aliskirèn/hidroclorotiazida. Núm. 3, març de 2011
http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/aliskiren_HCTZ.htm
3. Nota de seguretat AEMPS: ALISKIRENO CONCLUSIONES DE LA REVALUACIÓN DEL BALANCE BENEFICIO/RIESGO (febrer de 2012)
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_03-2012.pdf

Anàlisi de la situació a l'Alt Penedès i el Garraf

A l'Alt Penedès i al Garraf, hem passat de 397 pacients al gener de 2012 a 192 pacients en tractament amb aliskirèn al març, dels quals 32 (16,7%) no tenen registrat un diagnòstic d'hipertensió arterial (indicació per a la qual ha estat aprovat aquest medicament, al gener eren 51 pacients [12,8%]). Dels pacients en tractament amb aliskirèn:

- 132 porten aliskirèn NO combinat sense incloure a la prescripció activa un IECA o un ARAII (28 diabètics i 104 hipertensos).

- 70 tenen prescrit aliskirèn en combinació amb un ARAII i/o un IECA (21 pacients diabètics i 49 amb hipertensió), als quals està **CONTRAINDICAT O NO RECOMANAT** el tractament combinat.

Anàlisi de la prescripció d'aliskirèn: evolució gener-març de 201

EAP	Pacients amb aliskirèn		DIABÈTICS				No DIABÈTICS			
			Aliskirèn NO combinat amb ARAII i/o IECA		Aliskirèn* + ARAII i/o IECA		Aliskirèn NO combinat amb ARAII i/o IECA		Aliskirèn* + ARAII i/o IECA	
	Gener	Març	Gener	Març	Gener	Març	Gener	Març	Gener	Març
EAP 1	16	11	3	1	6	3	3	5	3	2
EAP 2	70	19	11	2	19	2	26	7	14	8
EAP 3	23	13	5	4	4	0	7	7	6	2
EAP 4	38	26	8	6	5	1	7	8	8	11
EAP 5	83	53	11	6	24	8	20	31	20	18
EAP 6	18	5	4	0	6	2	4	3	2	0
EAP 7	71	49	14	9	8	3	33	32	8	5
EAP 8	42	9	3	0	11	1	11	6	16	2
EAP 9	36	7	5	0	6	1	11	5	12	1
Total	397	192	64	28	89	21	122	104	89	49

* Pacients als quals s'ha de revisar el tractament en la pròxima consulta mèdica, i se'ls HA DE RETIRAR el tractament amb aliskirèn i s'ha d'utilitzar un altra alternativa terapèutica diferent a aliskirèn.

S'aconsella individualitzar el tractament i valorar, l'associació d'un diürètic si la funció renal ho permet, modificar dosi dels antihipertensius que ja esta prenent el pacient o bé un antagonista del calci.

Isabel Rosich Martí
Unitat de Farmàcia
SAP Alt Penedès-Garraf

Alejandro Allepuz Palau
Unitat de Qualitat Assistencial
SAP Alt Penedès-Garraf

Annex 5. Carta genèrica d'informació al pacient sobre alertes de seguretat



Institut Català de la Salut
Servei d'Atenció Primària
 Alt Penedes-Garraf-Baix Llobregat Nord

Benvolgut/uda,

L'Agència Espanyola del Medicament (AEM) ha avaluat recentment els riscos associats a alguns medicaments que vostè està prenent.

Per aquest motiu, el seu metge/essa de família, tenint en compte el seu historial clínic i FARMACOLÒGIC, **ha revisat la idoneïtat dels medicaments que vostè té prescrits, les dosi i les pautes.**

Com a resultat de la revisió, en el seu **Pla de Medicació** consta/en l'**alerta/alertes de seguretat següents:**

- CILOSTAZOL** ⁽¹⁾
- CITALOPRAM o ESCITALOPRAM** ⁽²⁾
- AINES** ⁽³⁾: coxibs (celecoxib, etoricoxib), diclofenac, aceclofenac.
- RALENAT D'ESTRONCI** ⁽⁴⁾
- TRIMETAZIDINA** ⁽⁵⁾
- RALOXIFÈ I BACEDOXIFÈ** ⁽⁶⁾ (fitxa tècnica)
- AGOMELATINA** ⁽⁷⁾
- ALISKIRÈN** ⁽⁸⁾

Aquests tenen associats riscos:

- CARDIOVASCULARS i hemorràgics** ⁽¹⁾.
- CARDIOVASCULARS**, els quals provoquen alteració en l'electrocardiograma (risc major si s'administra conjuntament amb antiarítmics, antipsicòtics, antidepressius tricíclics...) ⁽²⁾.
- Increment del risc d'esdeveniments CARDIOVASCULARS** ⁽³⁾.
- CARDIOVASCULARS** (risc infart miocardi), **TROMBOSI VENOSA i tromboembolisme pulmonar**, sobretot en persones amb antecedents i grans, **així com reaccions al·lèrgiques** ⁽⁴⁾.
- Reaccions adverses NEUROLÒGIQUES** (tremolor, Parkinson, cames inquietes, inestabilitat a la marxa) ⁽⁵⁾.
- TROMBOSI VENOSA i tromboembolisme pulmonar**, sobretot en persones amb antecedents ⁽⁶⁾.
- HEPÀTICS** (insuficiència hepàtica). Es contraindica l'ús en pacients amb valors de transaminases elevats. **No s'ha d'utilitzar en pacients de 75 anys o més** ⁽⁷⁾.
- ICTUS, COMPLICACIONS RENALS HIPERPOTASSÈMIA, HIPOTENSIÓ** ⁽⁸⁾.

El seu metge/essa de família li facilitarà la nota de seguretat que ens ha fet arribar l'AEM o bé la fitxa tècnica, alhora que li comunicarà el canvi més adequat per la seva seguretat tenint en compte el seu historial clínic.

Li recordem que és molt important no automedicar-se amb aquests medicaments.

Atentament,

Metge/essa

Equip d'Atenció Primària

Annex 6. Carta d'informació al pacient sobre riscos dels AINES



Institut Català de la Salut
Servei d'Atenció Primària
Alt Penedes-Garraf-Baix Llobregat Nord

Benvolgut/uda,

L'Agència Espanyola del Medicament (AEM) ha avaluat recentment els riscos associats a alguns medicaments que vostè està prenent, concretament els **ANTIINFLAMATORIS**, que vostè pren per al DOLOR i la inflamació.

El seu metge/essa de família, tenint en compte el seu historial clínic i FARMACOLÒGIC, **ha revisat la idoneïtat d'aquests medicaments que vostè té prescrits, les dosi i les pautes**, ja que tenen molts efectes secundaris i riscos com:

- augment de la **pressió arterial**,
- retenció de líquids, fet que **pot empitjorar una insuficiència cardíaca**,
- augment del risc de patir **insuficiència renal**,
- augment del risc de patir un **infart de miocardi o un ictus**,
- augment del risc de patir **úlcers amb sagnat digestiu**.

Són medicaments que s'haurien de prendre el mínim temps possible i a la menor dosi efectiva possible.

Per aquest motiu, **el seu metge/essa de família** li comunicarà **el canvi més adequat per a la seva seguretat** tenint en compte el seu historial clínic.

Si ho desitja, li facilitarà la nota de seguretat que ens ha fet arribar l'AEM.

Li recordem que és molt important **NO automedicar-se** amb aquests medicaments.

Atentament,

Metge/essa
Equip d'Atenció Primària

Annex 7. Informe de riscos AINE 2013

AINE I SEGURETAT CARDIOVASCULAR: RECOMANACIONS (març de 2013)

Els antiinflamatoris no esteroidals (AINE) són un dels grups de fàrmacs de major consum que, sumats a l'elevada iatrogènia (cardiovascular, gastrointestinal, renal...), que molts pacients amb aquest tractament són polimedicats i a l'edat avançada, poden comportar l'aparició de molts efectes adversos amb un gran impacte sanitari i social.

En relació amb els **efectes adversos cardiovasculars dels AINE**, alguns d'aquests es coneixen des de fa temps, com l'**augment de la pressió arterial i la retenció hídrica que empitjora la insuficiència cardíaca**. Tots aquests problemes venen agreujats per la **nefrotoxicitat dels AINE** i per les **interaccions** potencialment perjudicials des del punt de vista cardiovascular. Els AINE interaccionen amb la majoria d'antihipertensius reduint-ne els efectes hipotensors.

La **seguretat cardiovascular** dels AINE ha estat revisada recentment. Així doncs, el passat mes d'octubre, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) va informar dels resultats de la revisió sobre la **seguretat cardiovascular dels AINE clàssics**¹. La seguretat cardiovascular dels AINE ja s'havia revisat a la Unió Europea l'any 2006 i l'AEM va emetre dos comunicats^{2,3} sobre els riscos dels coxibs i AINE tradicionals. Tot i que la relació entre benefici i risc es va considerar favorable, se'ls va atribuir un potencial augment de risc cardiovascular aterotrombòtic.

El Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA ha finalitzat la revisió d'estudis recents: metanàlisis d'assaigs clínics, estudis observacionals i del projecte independent Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Project (SOS).

Principals resultats:

- **Naproxèn.** S'ha associat a menys risc cardiovascular de tipus aterotrombòtic respecte de la resta d'AINE, i amb un risc gastrointestinal més elevat que el diclofenac i l'ibuprofè.
- **Ibuprofè.** Els resultats globals mostren un lleuger augment de risc cardiovascular comparat amb naproxèn, però inferior que el del diclofenac i el dels coxibs.
- **Diclofenac.** Tindria un risc cardiovascular més elevat comparat amb altres AINE clàssics. El seu risc és similar al dels coxibs, però continua en procés d'avaluació.
- Per a **d'altres AINE clàssics**, no hi ha prou informació disponible per poder descartar o confirmar un augment de risc cardiovascular associat al seu ús.
- Es conclou que el **balanç entre benefici i risc dels AINE clàssics** és manté favorable en les condicions d'ús autoritzades, i es recomana als professionals sanitaris emprar-los a les **dosis més baixes possibles i durant el mínim temps, així com individualitzar el tractament segons el risc cardiovascular i gastrointestinal del pacient**.
- Respecte dels **coxibs**³, les dades continuen indicant un **major risc aterotrombòtic** (principalment, infart de miocardi, incloent-hi ictus i problemes vasculars arterials perifèrics en algun estudi) en comparació amb pacients no tractats. Aquest risc pot suposar, per a la majoria de pacients, uns tres casos extra d'episodis aterotrombòtics per cada mil pacient que reben tractament en un any. Per a la població de pacients amb antecedents de malaltia cardiovascular, encara que en termes relatius el risc és similar, en termes absoluts el risc és major.

Cardiopatia isquèmica-AINE. Els pacients amb infart agut de miocardi tenen un major **risc d'infart recurrent** i mort. El risc de mort va ser major amb dosis més altes, i els efectes nocius són evidents a curt i a llarg termini.

Insuficiència cardíaca-AINE. Tenen un major **risc d'hospitalització** per ICC que els no usuaris d'AINE.

Insuficiència renal-AINE. Es recomana evitar la **triple teràpia AINE +IECA o ARAII+ Diurètic a causa de l'increment de risc d'insuficiència renal aguda**.

Recomanacions d'ús i anàlisi de situació (taula 1)

Tot i la literatura existent sobre els efectes adversos cardiovasculars, i fins i tot sobre el seu impacte en la morbimortalitat, la realitat en el medi ambulatori és que **els AINE se segueixen prescrivint freqüentment i,**

sobretot, en pacients amb risc cardiovascular elevat: diabètics, hipertensos, pacients que reben antiagregació, etc.

En la taula 1, es descriu el grau d'exposició a AINE en el nostre àmbit i la prescripció segons patologia cardiovascular:

D'acord amb les dades de prescripció activa, 10.832 pacients tenen prescrit un AINE, el que representa un 4,72% respecte del total de població i un 13,25% respecte del total de pacients >65 anys. La majoria de tractaments estan prescrits de forma indefinida, sent la prescripció "si cal" només d'un 25,43%. Seria recomanable revisar i reduir al màxim les prescripcions indefinides amb l'objectiu de limitar l'exposició poblacional a AINES.

Observem que un 43% dels pacients tenen registrat el diagnòstic d'hipertensió, un 4,31% presenten història prèvia o activa de patologia cardiovascular, un 1,61% tenen un diagnòstic d'AVC isquèmic, un 1,62 estan diagnosticats d'insuficiència renal, un 1,96 tenen diagnòstic d'ICC i un 2,26 presenten valvulopaties. **El perfil de prescripció a l'e-CAP dels diferents AINE es descriu en la taula 2.** Observem que es possible optimitzar la teràpia en els pacients del nostre àmbit intentant minimitzar els riscos CV i millorant la selecció seguint les recomanacions:

REVISIÓ IDONEÏTAT I SEGURETAT

- Revisar la necessitat valorant la **relació benefici/risc individual** de cada pacient
- S'aconsella valorar retirar el fàrmac i valorar-ne la substitució per un analgèsic. Considerar, abans de prescriure un AINE, si és realment necessari. Valorar primer la prescripció d'un analgèsic.
- Individualitzar el tractament segons el **risc cardiovascular i gastrointestinal**
- Valorar **interaccions: evitar la triple teràpia AINE +IECA o ARAlI+ diürètic.**, per l' **increment de risc d'insuficiència renal aguda**
- Valorar la necessitat de gastroprotecció

REVISIÓ DE LA SELECCIÓ

- Seleccionar els AINE amb millor perfil de seguretat. **Els de menor risc trombòtic són:**
- **Naproxèn (màxim 1.000 mg per dia o menys) o Ibuprofè (màxim 1.200 mg per dia o menys)**
- **Si hi ha risc CV evitar diclofenac i coxibs** (especialment etoricoxib per la seva relació amb crisis hipertensives)

REVISIÓ DE LA DURADA I DOSI

- Revisar i **reduir els tractaments amb AINE crònics, de durada indefinida**
- **Prioritzar prescripció "si cal"**, reduint al màxim el nombre d'envasos
- Utilitzar les **dosís més baixes possibles**, durant el **mínim temps possible**
- En alguns pacients, pot ser útil dosi analgèsica d'ibuprofè: 400mg /12-8 h

INFORMACIÓ AL PACIENT

- **Informar dels riscos** del consum d'AINE AL PACIENT
- **Investigar l'automedicació amb AINE** sobretot en els pacients amb més risc

Bibliografia

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2012/15](#), 22/10/ 2012: SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS AINE TRADICIONALES: CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN DE LOS ÚLTIMOS ESTUDIOS PUBLICADOS
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2006/07](#), 27/09/ 2006. ACTUALIZACIÓN SOBRE LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE LOS AINETRADICIONALES y MEDIDAS REGULADORAS PREVISTAS.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2006/10](#), 26/10/ 2006. ACTUALIZACION SOBRE LOS RIESGOS DE TIPO ATROTROMBOTICO DE LOS COXIBS y AINE TRADICIONALES.

Isabel Rosich Martí
Unitat de Farmàcia
SAP Alt Penedès-Garraf-Baix Llobregat Nord

Alejandro Allepuz Palau
Unitat de Qualitat Assistencial
SAP Alt Penedès-Garraf-Baix Llobregat Nor

Taula 1. Anàlisi de situació: grau d'exposició a AINE per EAP i prescripció segons patologia cardiovascular

PRESCRIPCIÓ D'AINE	EAP 1	EAP 2	EAP 3	EAP 4	EAP 5	EAP 6	EAP 7	EAP 8	TOTAL
TOTAL PACIENTS (%)	811 (3,36%)	1.487 (4,22%)	2.421 (7,77%)	1.183 (5,39%)	781 (3,29%)	1.410 (3,21%)	1.237 (4,96%)	1.508 (6,14%)	10.838 (4,72%)
PACIENTS >65 (%)	367 (9,55%)	488 (11,348%)	1.275 (22,66%)	483 (13,02%)	377 (9,44%)	596 (9,49%)	535 (14,35%)	668 (14,32%)	4.789 (13,25%)
% "SI CAL"	17,63%	36,58%	20,32%	31,45%	34,19%	18,16%	18,59%	29,97%	25,43%
Nº DE PACIENTS AMB PRESCRIPCIÓ AINES segons PÀTOLOGIA CV									
HTA	378	584	1.211	533	358	512	469	615	4.660
ICC	12	20	59	20	29	29	12	30	211
Cardiopatia isquèmica	27	53	127	48	36	62	44	70	467
AVC isquèmic	6	26	48	21	12	27	9	26	175
I.Renal Crònica	10	14	66	12	15	13	15	31	176
Valvulopaties	11	29	65	37	13	33	18	39	245

Taula 2. Nombre de pacients amb prescripció activa a l'e-CAP d'AINE i segons principi actiu

PRINCIPI ACTIU	EAP 1	EAP 2	EAP 3	EAP 4	EAP 5	EAP 6	EAP 7	EAP 8	TOTAL
IBUPROFÈ	384	808	1174	614	458	743	689	812	5.682
DICLOFENAC	136	144	403	131	106	170	148	179	1.417
NAPROXÈN	101	223	228	162	89	200	99	192	1.294
DEXKETOPROFEN, trometamol	39	73	160	59	25	102	64	95	617
ETORICOXIB	28	59	142	57	18	92	54	86	536
CELECOXIB	35	56	158	54	22	50	71	92	538
ACECLOFENAC	34	30	120	56	70	89	53	52	504
INDOMETACINA	33	25	71	41	21	41	24	25	281
NAPROXÈ + ESOMEPRAZOLE	3	37	36	1	3	6	12	12	110
MELOXICAM	7	10	32	12	7	7	13	11	99
NABUMETONA	5	12	3	3	3	5	13	13	57
LORNOXICAM	7	14	1	2	3	5	13	11	56
DICLOFENAC+MISOPROSTOL	1	8	7	1	2	2	3	10	34
DEXIBUPROFEN	2	5	3	3		7	3	4	27
FENILBUTAZONA	1	2	3	1	1	3		2	13
KETOPROFE	1		7			2	2	3	15
PIROXICAM	1	1	1	1		4	3		11
DEXKETOPROFEN		2	3					2	7
MEFENAMIC ACID	1					1			2
TENOXICAM			1						1
EQPF: % AINES RECOMANATS	75,82%	77,87%	70,70%	75,71%	78,86%	72,79%	74,05%	73,89%	74,27%

Annex 8. Informe de riscos AINE 2014

AINE I SEGURETAT CARDIOVASCULAR: RECOMANACIONS (març de 2014)

Els antiinflamatoris no esteroidals (AINE) són un dels grups de fàrmacs de major consum que, sumats a l'elevada iatrogènia (cardiovascular, gastrointestinal, renal...), que molts pacients amb aquest tractament són polimedcats i a l'edat avançada, pot comportar l'aparició de molts efectes adversos amb un gran impacte sanitari i social.

En relació amb els **efectes adversos cardiovasculars dels AINE**, alguns d'aquests es coneixen des de fa temps, com l'**augment de la pressió arterial i la retenció hídrica que empitjora la insuficiència cardíaca**. Tots aquests problemes vénen agreujats per la **nefrotoxicitat dels AINE** i per les **interaccions** potencialment perjudicials des del punt de vista cardiovascular. Els AINE interaccionen amb la majoria d'antihipertensius reduint-ne els efectes hipotensors.

La **seguretat cardiovascular** dels AINE ha estat revisada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM). Va informar dels resultats de la revisió sobre la **seguretat cardiovascular dels AINE clàssics**¹. La seguretat cardiovascular dels AINE ja s'havia revisat a la Unió Europea l'any 2006 i l'AEM va emetre dos comunicats^{2,3} sobre els riscos dels coxibs i AINE tradicionals. Tot i que la relació benefici-risc es va considerar favorable, se'ls va atribuir un potencial augment de risc cardiovascular aterotrombòtic. El Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA ha finalitzat la revisió d'estudis recents: metanàlisis d'assaigs clínics, estudis observacionals i del projecte independent Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Project (SOS).

En l'últim any, l'AEM, ha emes una nova nota informativa sobre els riscos cardiovasculars del **diclofenac**⁴, en la que es conclou que diclofenac presenta riscos similars als Coxibs, especialment quan s'utilitza a dosis altes (150 mg) o quan s'utilitza a llarg termini.

Principals resultats:

- **Naproxèn.** S'ha associat a menys risc cardiovascular de tipus aterotrombòtic respecte de la resta d'AINE, i amb un risc gastrointestinal més elevat que el diclofenac i l'ibuprofè.
- **Ibuprofè.** Els resultats globals mostren un lleuger augment de risc cardiovascular comparat amb naproxèn, però inferior que el del diclofenac i el dels coxibs.
- **Diclofenac.** Tindria un risc cardiovascular més elevat comparat amb altres AINE clàssics, similar al dels coxibs⁴.
- Per a **d'altres AINE clàssics**, no hi ha prou informació disponible per poder descartar o confirmar un augment de risc cardiovascular associat al seu ús.
- Es conclou que el **balanç entre el benefici i el risc dels AINE clàssics** és manté favorable en les condicions d'ús autoritzades, i es recomana als professionals sanitaris emprar-los a les **dosis més baixes possibles i durant el mínim temps, així comi individualitzar el tractament segons el risc cardiovascular i gastrointestinal del pacient**.
- Respecte dels **coxibs**³ les dades continuen indicant un **major risc aterotrombòtic** (principalment infart de miocardi, i incloent-hi ictus i problemes vasculars arterials perifèrics en algun estudi) en comparació amb pacients no tractats.

Cardiopatia isquèmica-AINE. Els pacients amb infart agut de miocardi tenen un major **risc de infart recurrent** i mort. El risc de mort va ser major amb dosis més altes, i els efectes nocius són evidents a curt i a llarg termini.

Insuficiència cardíaca-AIN. Tenen major **risc d'hospitalització** per ICC que els no usuaris d'AINE.

Insuficiència renal-AINE. Es recomana evitar la **triple teràpia AINE + IECA o ARAII + Diürètic**, pel **increment de risc d'insuficiència renal aguda**.

Recomanacions en l'ús dels AINE

Tot i la literatura existent sobre els efectes adversos cardiovasculars, gastrointestinals i fins i tot del seu impacte en la morbimortalitat, la realitat en el medi ambulatori és que **els AINE se segueixen prescrivint**

freqüentment i, sobretot, en pacients amb risc cardiovascular elevat: diabètics, hipertensos, pacients que reben antiagregació, etc.

Al final del document es fa un anàlisi de la situació al nostre àmbit (**taula 1**, que reflexa l'exposició poblacional i la selecció d'AINE; **gràfic 1**, en el que podem veure la reducció de la utilització d'AINE, segons grups de pacients, després de la intervenció portada a terme l'any 2013).

Podem afirmar que **es possible continuar optimitzant la teràpia amb AINE**, en els pacients del nostre àmbit, intentar minimitzar els riscos i millorar la selecció seguint les **recomanacions**:

1. **Utilitzar els AINE** - quan es requereixi un fàrmac - **en patologies on hi hagi un important component inflamatori** (dismenorrea, dolor ossi, metàstasis, artritis, gota ...) **i tractar el dolor amb analgèsics on aquest component no sigui rellevant** (artrosi, cefalees , distensions muscular , esquinços, tendinitis , colze de tennista ...), seguint l'escala analgèsica de l'OMS .

2. **Utilitzar la mínima dosi eficaç i durant el mínim temps possible, evitant, en la mesura del possible, la cronificació del tractament.**

3. **En ancians**, pautar inicialment la meitat de la dosi estàndard i escalar la dosi només en cas de necessitat. La toxicitat dels AINE és dosi -depenent .

4. En relació al punt anterior es recomana **utilitzar dosis estàndard baixes d'AINE** .

Per exemple : **naproxèn ≤ 1.000 mg / dia i ibuprofèn ≤ 1.200 mg / dia** .

5. **Avaluar el risc de toxicitat gastrointestinal del pacient** de forma individual i realitzar la selecció del fàrmac adequat. En aquest sentit, **ibuprofè, diclofenac i celecoxib són els menys gastrolesius**, naproxèn té una gastrolesivitat intermèdia i ketoprofè (i el seu isòmer dexketoprofè) ketorolaco i meloxicam són els més gastrolesius .

6. **Associar, només quan el risc ho faci imprescindible, un protector gàstric** (omeprazol 20 mg / dia és el tractament estàndard , administrat en dejú al matí) .

7. **Avaluar el risc cardiovascular del pacient i realitzar la selecció actuant en conseqüència.**

Evitar, si és possible, **fàrmacs com diclofenac, coxibs, indometacina i meloxicam**, l'ús s'associa a un major risc cardiovascular que naproxèn.

Els pacients amb patologia cardiovascular greu com insuficiència cardíaca, cardiopatia isquèmica, malaltia arterial perifèrica o malaltia cerebrovascular, **han d'evitar utilitzar AINE.**

Els pacients amb certs factors de risc cardiovascular (com hipertensió arterial , hipercolesterolèmia , diabetis o tabaquisme), només han d'utilitzar AINE després d'una acurada consideració entre els **beneficis i riscos.**

8. Valorar la possibilitat d'administrar el fàrmac per **via tòpica**, abans que per una altra via, ja que s'ha observat que l'eficàcia és similar, i es disminueixen els efectes adversos .

9. **Tenir en compte les nombroses interaccions dels AINE** - algunes clínicament rellevants - amb fàrmacs com antihipertensius (IECA / ARA- II i diürètics) corticoides , cumarines , antidepressius ISRS o liti. **Evitar la triple teràpia AINE +IECA o ARAII+ Diürètic**, pel increment de risc insuficiència renal aguda. Es recomana **revisar les duplicitats d'AINE.**

10. Es recomana als professionals **revisar els pacients i valorar periòdicament la necessitat de seguir prenent l'AINE** (semestralment)

Esquema seqüencial:

REVISIÓ IDONEÏTAT I SEGURETAT

- Revisar periòdicament la necessitat valorant la **relació benefici/risc individual** de cada pacient
- S'aconsella valorar retirar el fàrmac i valorar-ne la substitució per un anagèsic. Considerar, abans de prescriure un AINE, si és realment necessari. Valorar primer la prescripció d'un analgèsic
- Individualitzar el tractament segons el **risc cardiovascular i gastrointestinal**
- Valorar **interaccions: evitar la triple teràpia AINE +IECA o ARAlI+ diürètic.**, per l'**increment de risc insuficiència renal aguda**
- Valorar la necessitat de gastroprotecció individualment

REVISIÓ DE LA SELECCIÓ

- Seleccionar els AINE, quan siguin necessaris, amb millor perfil de seguretat. Els de **menor risc trombòtic són:**
- **Naproxèn (màxim 1.000 mg per dia o menys) o Ibuprofè (màxim 1.200 mg per dia o menys)**
- **Si hi ha risc CV evitar diclofenac i coxibs** (especialment etoricoxib per la seva relació amb crisis hipertensives)
- **Si hi ha risc gastrointestinal**, ibuprofè, diclofenac i celecoxib son els menys gastrolessius

REVISIÓ DE LA DURADA I DOSI

- **Evitar cronificació.** Revisar i reduir els tractaments amb AINE crònics, de durada indefinida
- En pacients seleccionats, prioritzar **prescripció "si cal"**, reduint al màxim el nombre d'envasos per període.
- Utilitzar les **dosís més baixes possibles, durant el mínim temps possible**
- En alguns pacients, **pot ser útil dosi analgèsica d'Ibuprofè: 400mg /12-8 h**

INFORMACIÓ AL PACIENT

- **Informar dels riscos** del consum d'AINE AL PACIENT
- **Investigar l'automedicació amb AINE** sobretot en els pacients amb més risc

Bibliografia

4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2012/15](#), 22/10/ 2012: SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS AINE TRADICIONALES: CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN DE LOS ÚLTIMOS ESTUDIOS PUBLICADOS
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2006/07](#), 27/09/ 2006. ACTUALIZACIÓN SOBRE LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE LOS AINETRADICIONALES y MEDIDAS REGULADORAS PREVISTAS.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2006/10](#), 26/10/ 2006. ACTUALIZACION SOBRE LOS RIESGOS DE TIPO ATERTROMBOTICO DE LOS COXIBS y AINE TRADICIONALES.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2013/16 17/06/2013 DICLOFENACO Y RIESGO CARDIOVASCULAR: RESTRICCIONES DE USO

Isabel Rosich Martí

Unitat de Farmàcia

SAP Alt Penedès-Garraf-Baix Llobregat Nord

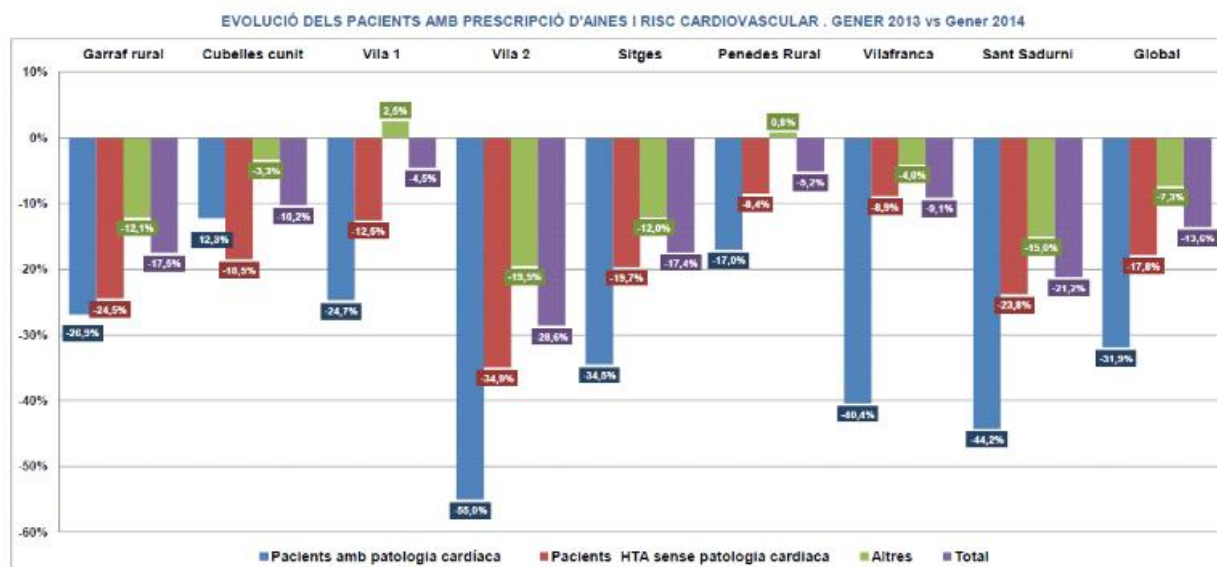
Taula 1. ANÀLISI DE SITUACIÓ AL NOSTRE ÀMBIT

Prescripció i selecció d'AINES per pacient

gener 2014

PRINCIPI ACTIU	EAP CUBELLES - CUNIT	EAP GARRAF RURAL	EAP PENEDÈS RURAL	EAP SANT SADURNI	EAP SITGES	EAP VILAFRANCA	EAP VILANOVA 1	EAP VILANOVA 2	Total general
IBUPROFEN	347	647	1.120	470	347	679	674	537	4.029
NAPROXE SODIC	93	211	269	155	129	203	111	141	1.312
DICLOFENAC SODIC	128	125	308	89	81	109	120	113	1.073
DEXKETOPROFEN, TROMETAMOL	46	68	167	65	18	74	68	79	565
CELECOXIB	23	56	106	31	9	31	62	44	362
ETORICOXIB	16	40	110	29	8	52	34	69	358
ACECLOFENAC	24	21	81	38	29	63	45	23	324
INDOMETACINA	18	28	70	33	17	41	32	21	260
MELOXICAM	8	4	18	7	3	11	7	6	64
NAPROXÉ + ESOMEPRAZOLE	3	6	26	4	1	7	7	8	62
LORNOXICAM	11	8	4			2	10	7	42
DEXIBUPROFEN	1	1	4	2		4		24	36
NABUMETONA	5	6	3	1	2	1	6	4	28
PIROXICAM	1	4				2	3		10
FENILBUTAZONA	2	2	3	1	1	1	1	1	12
KETOPROFE	1		5			1	1		8
MELFENAMIC ACID			2			1			3
TENOXICAM	1		1						2
Total nombre pacients	728	1.227	2.297	933	645	1.282	1.161	1.077	9.370
Nombre de pacients amb AINE rec	568	993	1.697	722	557	991	905	791	7.214
% Recomanats (Ibuprofe i naproxé)	78,02%	80,11%	73,88%	77,38%	86,36%	77,30%	76,63%	73,44%	76,99%
Població	24.118	35.249	31.142	21.948	23.722	43.917	24.935	24.549	229.580
% exposició poblacional	3,02%	3,48%	7,38%	4,25%	2,72%	2,92%	4,74%	4,39%	4,06%
CIPs amb prescripció SI cal	155	530	797	294	272	242	240	281	2811

Gràfic 1. Resultat de la intervenció portada a terme l'any 2013



Annex 9. Informe de riscos AINE març 2015



AINE I SEGURETAT CARDIOVASCULAR: RECOMANACIONS (març de 2015)

Els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) són un dels grups de fàrmacs de major consum que, sumats a l'elevada iatrogènia (cardiovascular, gastrointestinal, renal...), que molts pacients amb aquest tractament són polimedcats i a l'edat avançada, pot comportar l'aparició de molts efectes adversos amb un gran impacte sanitari i social.

En relació amb els **efectes adversos cardiovasculars dels AINE**, alguns d'aquests es coneixen des de fa temps, com l'**augment de la pressió arterial i la retenció hídrica que empitjora la insuficiència cardíaca**. Tots aquests problemes vénen agreujats per la **nefroticitat dels AINE** i per les **interaccions** potencialment perjudicials des del punt de vista cardiovascular. Els AINE interaccionen amb la majoria d'antihipertensius reduint-ne els efectes hipotensors.

La **seguretat cardiovascular** dels AINE ha estat revisada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM). L'AEM va informar sobre dels resultats de la revisió sobre la **seguretat cardiovascular dels AINE clàssics**¹. La seguretat cardiovascular dels AINE ja s'havia revisat a la Unió Europea l'any 2006 i l'AEM va emetre dos comunicats^{2,3} sobre els riscos dels coxibs i AINE tradicionals.

En els últims dos anys, l'AEM, ha emes notes informatives sobre els riscos cardiovasculars de **diclofenac**⁴ i **aceclofenac**⁵ i recentment sobre el risc CV de dosis altes d'**ibuprofè**⁶ i **dexketoprofè**⁶. Diclofenac presenta riscos similars als Coxibs, especialment quan s'utilitza en dosis altes (150 mg) o quan s'utilitza a llarg termini. Respecte de l'aceclofenac, que es metabolitza a diclofenac, s'ha posat de manifest que te perfil similar a diclofenac.

Principals resultats:

- **Naproxè.** S'ha associat a menys risc cardiovascular de tipus aterotrombòtic respecte la resta d'AINE, i amb un risc gastrointestinal més elevat que el diclofenac i l'ibuprofè.
- **Ibuprofè.** Els resultats globals mostren un lleuger augment de risc cardiovascular comparat amb naproxèn, però inferior que el del diclofenac i el dels coxibs.
- **Ibuprofè a dosis altes de 2.400 mg i dexibuprofè a dosis > 1200 mg tenen risc CV. Es recomana no superar la dosi de 1.200 mg/dia d'ibuprofè.**
- **Diclofenac i aceclofenac** tenen un risc cardiovascular més elevat comparat amb altres AINE clàssics, similar al dels coxibs^{4,5}.
- Per a **d'altres AINE clàssics**, la informació disponible és insuficient per poder descartar o confirmar un augment de risc cardiovascular associat al seu ús.
- Es conclou que el **balanç entre el benefici i risc dels AINE clàssics** és manté favorable en les condicions d'ús autoritzades i es recomana als professionals sanitaris emprar-los a les **dosis més baixes possibles i durant el mínim temps, així com individualitzar el tractament segons el risc cardiovascular i gastrointestinal del pacient.**
- Respecte dels **coxibs**³ les dades continuen indicant **un major risc aterotrombòtic** (principalment infart de miocardi, i incloent-hi ictus i problemes vasculars arterials perifèrics en algun estudi) en comparació amb pacients no tractats.

Cardiopatia isquèmica-AINE. Els pacients amb infart agut de miocardi tenen un major **risc de infart recurrent** i mort. El risc de mort va ser major amb dosis més altes, i els efectes nocius són evidents a curt i a llarg termini.

Insuficiència cardíaca-AINE. Tenen un major **risc d'hospitalització** per ICC que els no usuaris d'AINE.

Insuficiència renal-AINE. Es recomana evitar la **triple teràpia AINE +IECA o ARAII+ diürètic**, per l' **increment de risc insuficiència renal aguda**.

Anàlisi de situació al nostre àmbit

L'anàlisi de situació es descriu a la taula 1, que reflexa la selecció d'AINE, la prescripció "si cal" i l'exposició poblacional.

En la **figura 1** podem veure la reducció de la utilització d'AINE després de la intervenció portada a terme l'any 2013 i 2014.

Després de la revisió anual (2013 i 2014) dels pacients en tractament amb prescripció d'un AINE els resultats són:

1. Variació en el % d'exposició a AINE en el grup de pacients amb patologia CV establerta va ser d'un **- 42,8% (-456 pacients)**
2. Variació en el % d'exposició a AINE en el grup de pacients hipertensos sense patologia CV establerta va ser d'un **- 28,8% (-1.132 pacients)**
3. Variació en el % d'exposició a AINE en el grup de tots els altres pacients va ser d'un **- 11,2% (-655 pacients)**

La variació global de la utilització d'AINE per EAP, després de la intervenció portada a terme l'any 2013 i 2014

variació global -20,7% (-2.243 pacients)

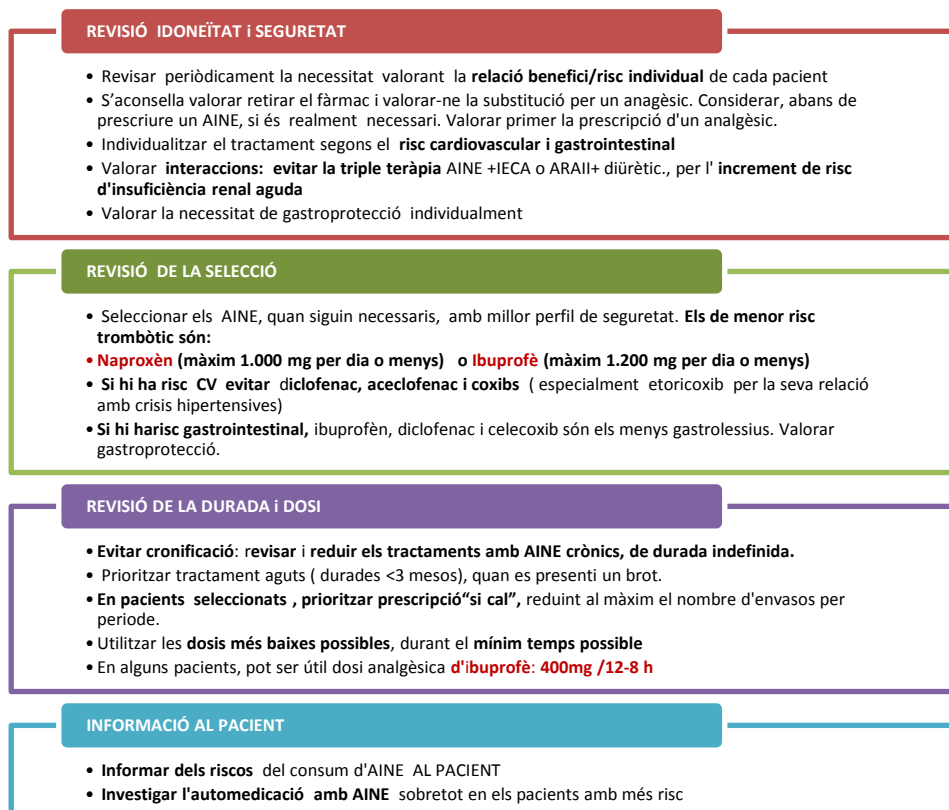
Hem aconseguit reduir l'exposició a AINE en els grups de pacients amb mes risc CV

Es recomana revisar la prescripció periòdicament per continuar minimitzant els riscos als pacients.

Recomanacions en la utilització d'AINE

La revisió dels pacients en tractament amb AINE, amb valoració individual del dolor, es una bona eina de **SEGURETAT i ADEQUACIÓ** És possible continuar optimitzant la teràpia amb AINE en els pacients del nostre àmbit intentant reduir els riscos i millorant la selecció seguint les recomanacions:

Esquema seqüencial:



Bibliografia

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2012/15](#), 22/10/ 2012: SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS AINE TRADICIONALES: CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN DE LOS ÚLTIMOS ESTUDIOS PUBLICADOS
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2006/07](#), 27/09/ 2006. ACTUALIZACIÓN SOBRE LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE LOS AINETRADICIONALES Y MEDIDAS REGULADORAS PREVISTAS.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2006/10](#), 26/10/ 2006. ACTUALIZACION SOBRE LOS RIESGOS DE TIPO ATEROTROMBOTICO DE LOS COXIBS y AINE TRADICIONALES.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2013/16, 17/06/2013 DICLOFENACO Y RIESGO CARDIOVASCULAR: RESTRICCIONES DE USO
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2014/15, 29/09/2014 ACECLOFENACO Y RIESGO CARDIOVASCULAR: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2015/4, 13/04/2015 RIESGO CARDIOVASCULAR DE DOSIS ALTAS DE IBUPROFENO O DEXIBUPROFENO: RECOMENDACIONES DE USO

Isabel Rosich Martí

Unitat de Farmàcia

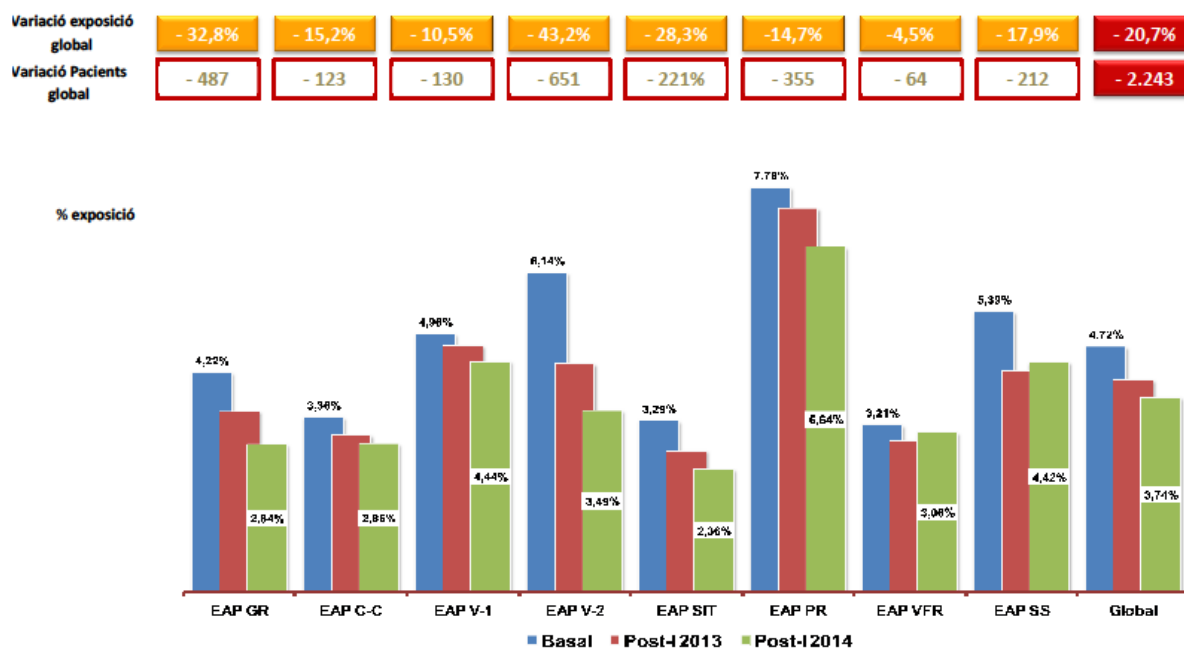
SAP Alt Penedès-Garraf-Baix Llobregat Nord

Taula 1. ANÀLISIS DE SITUACIÓ AL NOSTRE ÀMBIT

Prescripció i selecció d'AINE per EAP (març de 2015)

Principi actiu	EAP 1	EAP 2	EAP 3	EAP 4	EAP 5	EAP 6	EAP 7	EAP 8	TOTAL SAP	%
IBUPROFÈ	323	543	967	491	299	626	619	386	4254	49,49%
NAPROXÈ	80	202	363	210	122	292	139	164	1572	18,29%
DICLOFENAC	96	76	201	56	43	86	96	65	719	8,36%
DEXKETOPROFÈ	58	66	176	62	31	108	67	63	630	7,33%
CELECOXIB	40	31	101	29	9	49	47	43	348	4,06%
ETÓRICOXIB	14	23	97	40	9	77	29	51	340	3,98%
INDOMETACINA	27	20	55	39	20	54	33	21	269	3,13%
ACFCI OFFNAC	21	11	57	27	17	31	39	22	226	2,62%
NAPROXÈ + ESOMEPRAZOLE		10	16	6	1	7	6	11	57	0,66%
MELoxicAM	7	6	14	5	4	5	7	4	52	0,60%
NABUMETONA	7	6	3	1	5	1	9	8	40	0,47%
LORNOXICAM	11	3	3	1			9	8	36	0,41%
DEXIBUPROFÈ	1	1	1	3		5	1	9	21	0,24%
DICLOFENAC+MISOPROSTOL	1		5				2	2	10	0,12%
KETOPROFÈ	1	1	5	1		1	1		10	0,12%
FENILBUTAZONA	1		2			2			5	0,06%
PIROXICAM						1	3		4	0,05%
MEFENAMIC ACID			1			1			2	0,02%
TENOXICAM		2							2	0,02%
Total general	688	1000	2067	971	560	1346	1107	857	8596	
% Pacients amb AINE Recomanats	58,58%	74,50%	64,34%	72,19%	75,18%	68,20%	68,47%	64,18%	67,78%	
% Prescripció "si cal"	28,63%	41,20%	38,41%	40,47%	47,14%	20,80%	24,21%	34,89%	33,82%	
% de Pacients amb prescripció d'AINE	2,85%	2,84%	6,64%	4,42%	2,36%	3,06%	4,44%	3,48%	3,74%	

Figura 1: Variació del % pacients exposats a AINE, segons període basal i postintervenció 2013 i 2014



12. Publicacions relacionades amb la Tesi

12.1. Publicació THS

ARTÍCULOS ORIGINALES

J. Antonio Ortega Martínez^a
 Isabel Rosich Martí^b
 María Francesca Ortín Font^c
 Rosa Tomás Puig^b
 María Soler Cera^d

Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de terapia hormonal sustitutiva

689

Impact of safety alerts on prescription of hormone replacement therapy

^aPrograma d'Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva del Garraf, Institut Català de la Salut, Vilanova i la Geltrú, Barcelona, España.

^bUnitat de Farmàcia, Servei d'Atenció Primària Alt Penedès-Garraf, Institut Català de la Salut, Vilanova i la Geltrú, Barcelona, España.

^cServei Català de la Salut, CS, Regió Sanitària Terres de l'Ebre, Tortosa, Tarragona, España.

^dIastet, Barcelona, España.

Trabajo parcial de la tesis doctoral -Influencia de las alertas de seguridad de medicamentos sobre la prescripción de medicamentos en el ámbito de la atención primaria de salud- (beca predoctoral de la Fundación Jordi Gol i Gurina).

Correspondencia:

Sra. I. Rosich,
 Manuel Marqués, s/n, Vilanova i la Geltrú, Barcelona, España.
 Correo electrónico: irosich.cp.ics@gencat.net

Fecha de recepción: 14/5/2007.

Aceptado para su publicación: 12/9/2007.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto de evidencias científicas y alertas farmacéuticas (período 2002-2004) sobre la prescripción de la terapia hormonal sustitutiva (THS).

Material y método: Estudio observacional retrospectivo donde se han analizado las variaciones en la prescripción de la hormonoterapia realizada por facultativos del servicio de atención primaria (292.000 habitantes). Se ha evaluado la prescripción de la THS según los períodos de las alertas farmacéuticas y se ha estratificado el cambio en la prescripción según períodos preestablecidos. La unidad de medida utilizada fue la dosis diaria definida por 1.000 habitantes/día, en nuestro estudio referida a la población de mujeres (DHD_{mujeres}).

Resultados: Se observó una disminución inmediata del 5,5% en la prescripción de THS tras la publicación de la alerta 2002 que llegó al 29,6% al año de su difusión. La nota informativa 2004 produjo una reducción inicial del 29,8%, que llegó al 56,9% al año. En los ginecólogos, observamos una respuesta más tardía y menos intensa a la alerta 2002 (reducción del 6,6% al año), con una respuesta inicial a la alerta 2004 del 39,4 y del 64,3% al año.

Conclusiones: La respuesta a las alertas de seguridad en la prescripción de THS fue variable según el período estudiado y el colectivo profesional.

PALABRAS CLAVE

Terapia hormonal sustitutiva. Alertas de seguridad. Prescripción.

Prog Obstet Ginecol. 2007;50(12):689-95

Ortega Martínez JA et al. Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de terapia hormonal sustitutiva

690 ABSTRACT

Aim: To evaluate the impact of scientific evidence and pharmaceutical safety alerts on prescription of hormone replacement therapy (HRT) from 2002 to 2004.

Material and method: An observational retrospective study of prescription of HRT was carried out by physicians from a primary care service (292,000 inhabitants). Variations in HRT prescription were evaluated according to publication of safety alerts between 2002 and 2004 and changes in prescription were stratified by pre-established periods. The unit of measure employed was the defined daily dose per 1,000 inhabitants per day (DID). In this study, the DID referred to the female population (DID_{women}).

Results: After the publication of the 2002 alert, HRT prescription immediately decreased by 5.5%. A year after the alert was issued, prescriptions had fallen by 29.6%. After the 2004 safety alert, HRT prescription fell by 29.8 %, reaching a 56.9% decrease after 1 year. Gynecologists showed a later and less intense response to the 2002 alert (6.6% decrease at 1 year) than to the 2004 alert, which produced an initial decrease in prescription of 39.4%, which fell further to 64.3% 1 year later.

Conclusions: Response to the publication of safety alerts on HRT prescription was erratic, depending on the period and the professional group studied.

KEY WORDS

Hormone replacement therapy. Safety alerts. Prescription.

INTRODUCCIÓN

El estudio Women's Health Initiative Investigators (WHI) 2002¹, en el que se valoraba el papel de la terapia hormonal sustitutiva (THS) como medida preventiva sobre la salud de 16.608 mujeres estadounidenses posmenopáusicas sanas con útero intacto, se interrumpió ya que se observó un incre-

mento significativo del riesgo de coronariopatía, ictus, tromboembolia pulmonar y cáncer de mama.

La Agencia Española del Medicamento (AEM), de forma coordinada con el resto de agencias europeas, revisó la evidencia científica derivada del ensayo clínico WHI y emitió un comunicado² (AEM 2002/07) en el que advertía de los probables efectos adversos de la THS. Se recomendaba no utilizar el tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos a largo plazo como prevención de la enfermedad cardiovascular, aunque no se descartaba el beneficio del tratamiento a corto plazo de los síntomas climatéricos.

Posteriormente, nuevas publicaciones confirmaron un incremento de los riesgos de la THS, y la AEM publicó una nueva nota informativa³ (AEM 2004/01) con nuevas recomendaciones más restrictivas sobre el tratamiento de la osteoporosis y de los síntomas climatéricos. Por primera vez, las recomendaciones hacían referencia a todas las especialidades de THS, tanto a los que contenían estrógenos exclusivamente como a los que contenían estrógenos y progestágenos combinados, así como a la tibolona.

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto que las alertas farmacéuticas tuvieron sobre la prescripción de THS después de las distintas comunicaciones de riesgos y beneficios de la THS que se difundieron en la literatura científica, desde el año 2002 hasta el 2004.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo sobre la prescripción de THS en el servicio de atención primaria (SAP) Alt Penedès-Garraf. Este territorio está constituido por 7 áreas básicas de salud (ABS) con cobertura sanitaria a una población total de 212.658 habitantes (padrón de 31 de diciembre de 2004).

Los datos de prescripción de la población estudiada se obtuvieron a través de la aplicación de farmacia del Instituto Catalán de la Salud (ICS). Se monitorizaron todas las prescripciones de THS realizadas por médicos del ICS de nuestro SAP, efectuadas en el modelo de receta oficial de asistencia pública del Servicio Catalán de la Salud (Catsalut) y que fueron facturadas por las oficinas de farmacia, por lo que no se incluyeron en el estudio las recetas privadas. Se consideraron las especialidades far-

Prog Obstet Ginecol. 2007;50(12):689-95

Ortega Martínez JA et al. Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de terapia hormonal sustitutiva

Tabla 1. Variación en la prescripción del THS en dosis diaria definida cada 1.000 mujeres/día para el global del SAP y diferenciada por ABS y ginecólogos del PASSIR. Año 2002

	P1-2002 Abril-junio de 2002	P2-2002 julio-septiembre de 2002	P3-2002 Abril-junio de 2003	Variación Inmediata 2002	Variación tardía 2002
SAP	202,54	191,38	142,57	-5,51	-29,61
ABS 1	204,06	179,41	132,76	-12,08	-34,94
ABS 2	235,39	176,29	183,47	-25,11	-22,06
ABS 3	172,92	144,60	106,56	-16,38	-38,38
ABS 4	180,36	173,68	90,27	-3,70	-49,95
ABS 5	129,29	129,33	121,03	0,05	-6,39
ABS 6	167,80	187,83	121,82	11,94	-27,40
ABS 7	106,66	110,52	69,26	3,61	-35,06
PASSIR	42,20	46,87	39,43	11,07	-6,55

P1-2002: período basal, trimestre anterior a la notificación de la alerta (AEM 2002/07); P2-2002: período postalerta inmediata, trimestre en el que se emitió la alerta (AEM 2002/07); P3-2002: período postalerta tardía, trimestre al año de la comunicación de la alerta (AEM 2002/07); THS: terapia hormonal sustitutiva; variación inmediata: variación observada al comparar los períodos P1-2002/P2-2002; variación tardía: variación observada al comparar los períodos P1-2002/P3-2002.

macéuticas con indicación terapéutica en la menopausa correspondientes a los principios activos estrógeno más progestágeno, estradiol, estrógenos conjugados y tibolona.

Para el análisis sobre el consumo de THS se establecieron períodos trimestrales según las publicaciones de las alertas de seguridad. Se consideró período basal al trimestre anterior a la notificación de la primera alerta (AEM 2002/07) y se le denominó período P1-2002. El segundo período fue la postalerta inmediata (trimestre en el que se emitió la nota informativa) (P2-2002). Finalmente, se estableció el período postalerta tardía (P3-2002), que se correspondía al análisis de la prescripción trimestral al año de su comunicación. Para evaluar el efecto de la segunda alerta farmacéutica (AEM 2004/01) se determinaron períodos similares: período basal (P1-2004), período postalerta inmediata (P2-2004) y período postalerta tardía (P3-2004). Denominamos variación postalerta inmediata a la variación observada al comparar los períodos P1/P2 y variación postalerta tardía al comparar los períodos P1/P3, tanto para la alerta AEM 2002/07 como la AEM 2004/01.

Se monitorizó trimestralmente el consumo de THS en dosis diaria definida (DDD) cada 1.000 mujeres/día (DHD mujeres) total y por principio activo, todo ello para el global del SAP, las ABS y los especialistas de ginecología y obstetricia de atención primaria (PASSIR).

La unidad de medida que se utilizó fue la unidad técnica internacional de medida de consumo de medicamentos. La DDD es un concepto que se aproxima al número de tratamientos diarios de un fármaco o grupo de fármacos establecido a nivel internacional por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que se expresa por 1.000 habitantes/día (DHD), en nuestro estudio referida a la población de mujeres (DHD mujeres).

RESULTADOS

La población inicial media del territorio estudiado era de 184.142 personas, de las cuales 82.738 eran mujeres. Se observó un incremento del 13,3% en la población durante el período de estudio (2001-2004) hasta llegar a 208.576 personas, de las cuales 88.470 eran mujeres (crecimiento del 6,9%).

Al evaluar la prescripción de THS posterior a la primera nota informativa (tabla 1), se observó una disminución inmediata del 5,5% en el primer período postalerta 2002 en el global del SAP. Este descenso alcanzó una reducción del 29,6% al año. A pesar de la solidez de estos resultados, no todas las áreas de salud que componían el SAP tuvieron la misma tendencia. La reducción en el período postalerta inmediata 2002 para el ABS 2 fue del 25,1% (reducción máxima), mientras que, por el contrario, en

Prog Obstet Ginecol. 2007;50(12):689-95

Ortega Martínez JA et al. Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de terapia hormonal sustitutiva

692 **Tabla 2.** Variación en la prescripción de THS en dosis diaria definida 1.000 mujeres/día para el global del SAP y diferenciada por ABS y ginecólogos del PASSIR. Año 2004

	P1-2004 Octubre-diciembre de 2003	P2-2004 Enero-marzo de 2004	P3-2004 Octubre-diciembre de 2004	Variación Inmediata 2004	Variación tardeía 2004
SAP	130,17	93,17	59,11	-28,43	-54,59
ABS 1	113,81	64,43	30,30	-43,39	-73,38
ABS 2	114,16	83,84	61,34	-26,56	-46,26
ABS 3	97,93	91,53	66,29	-6,54	-32,31
ABS 4	90,49	56,96	25,50	-37,05	-71,82
ABS 5	97,81	67,01	50,36	-31,49	-48,51
ABS 6	109,96	93,96	54,41	-14,55	-50,51
ABS 7	76,39	52,31	29,62	-31,52	-61,22
PASSIR	31,79	19,28	11,35	-39,35	-64,31

P1-2004: período basal, trimestre anterior a la notificación de la alerta (AEM 2004/01); P2-2004: período postalerta inmediata, trimestre en el que se emitió la alerta (AEM 2004/01); P3-2004: período postalerta tardeía, trimestre al año de la comunicación de la alerta (AEM 2004/01); THA: terapia hormonal sustitutiva; variación inmediata: variación observada al comparar los períodos P1-2004/P2-2004; variación tardeía: variación observada al comparar los períodos P1-2004/P3-2004.

Tabla 3. Variación en la prescripción de THS por principio activo y en dosis diaria definida cada 1.000 mujeres/día para el global del SAP. Año 2002

Principio activo	P1-2002 Abril-junio de 2002	P2-2002 Julio-septiembre de 2002	P3-2002 Abril-junio de 2003	Variación Inmediata 2002	Variación tardeía 2002
Estrógeno + progestágeno	79,58	74,93	54,27	-5,85	-31,80
Estradiol	116,42	110,27	82,92	-5,28	-28,77
Estrógenos conjugados	0,39	0,47	0,34	18,88	-13,88
Tibolona	6,15	5,71	5,04	-7,12	-18,12
DHD totales	202,54	191,38	142,57	-5,51	-28,62

P1-2002: período basal, trimestre anterior a la notificación de la alerta (AEM 2002/07); P2-2002: período postalerta inmediata, trimestre en el que se emitió la alerta (AEM 2002/07); P3-2002: período postalerta tardeía, trimestre al año de la comunicación de la alerta (AEM 2002/07); THA: terapia hormonal sustitutiva; variación inmediata: variación observada al comparar los períodos P1-2002/P2-2002; variación tardeía: variación observada al comparar los períodos P1-2002/P3-2002.

el área básica 6 no sólo no se produjo una reducción en el consumo, sino un aumento que fue del 11,9%. Se observa un efecto similar en el período postalerta tardeía, en que se observó una reducción del 50% para el ABS 4 y del 6,4% para el ABS 5.

El efecto de la nota informativa del 2004 se refleja en la tabla 2. La reducción inicial en la prescripción fue del 29,8%, y llegó al 56,9% al año. De nuevo, se evidenció una variabilidad entre ABS, con un rango de reducción del 6,5 al 43,4% en la variación postalerta inmediata 2004, y del 32,3 al 73,4% en la variación postalerta tardeía 2004.

Al analizar la prescripción efectuada por los especialistas ginecólogos, observamos que la pres-

cripción de THS, en DHD, se incrementó un 11,1% en el período postalerta inmediata 2002 y respondió a las comunicaciones de riesgos y beneficios de forma tardeía, con una reducción modesta en la prescripción de un 6,6% al año y un 24,7% al año y medio. Las disminuciones experimentadas a partir de la comunicación de la segunda nota informativa fueron del 39,4% para el período postalerta inmediata (P2-2004) y del 64,3% al año (P3-2004) (tablas 1 y 2).

Las variaciones más significativas por principio activo se observaron para el estradiol y el estrógeno más progestágeno, que llegaron a disminuir un 28,8 y un 31,8%, respectivamente, en el P3-2002 (tabla 3)

Prog Obstet Ginecol. 2007;50(12):689-95

Ortega Martínez JA et al. Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de terapia hormonal sustitutiva

Tabla 4. Variación en la prescripción del THS por principio activo y en dosis diaria definida cada 1.000 mujeres/día para el global del SAP. Periodo 2004

Principio activo	P1-2004	P2-2004	P3-2004	Variación	Variación
	Octubre-diciembre de 2003	Enero-marzo de 2004	Octubre-diciembre de 2004	Inmediata 2004	tardía 2004
Estrógeno + progestágeno	43,71	24,62	15,60	-43,67	-64,30
Estradiol	71,78	55,82	32,82	-22,23	-54,27
Estrógenos conjugados	0,30	0,20	0,24	-32,65	-18,92
Tibolona	5,36	4,44	3,52	-17,13	-34,40
DHD totales	121,14	85,08	52,18	-29,77	-56,92

P1-2004: período basal, trimestre anterior a la notificación de la alerta (AEM 2004/01); P2-2004: período postalerta inmediata, trimestre en el que se emitió la alerta (AEM 2004/01); P3-2004: período postalerta tardía, trimestre al año de la comunicación de la alerta (AEM 2004/01); THS: terapia hormonal sustitutiva; variación inmediata: variación observada al comparar los períodos P1-2004/P2-2004; variación tardía: variación observada al comparar los períodos P1-2004/P3-2004.

y un 54,3 y un 64,3%, respectivamente, en el P3-2004 (tabla 4).

DISCUSIÓN

La utilización de hormonoterapia sustitutiva en nuestro ámbito respondió a la comunicación de los riesgos y beneficios de la AEM, aunque de forma variable según la alerta (AEM 2002/07; AEM 2004/01), y según el colectivo de médicos ginecólogos y médicos generales de cada ABS estudiada.

En el global del SAP, la reducción del consumo al año de la primera alerta (2002) fue del 29,6% y de la segunda (2004), del 56,9%. En la interpretación global de estos datos, hay que tener en cuenta que en la alerta 2004 el grado de utilización en el período basal era menor debido al impacto de la primera.

Respecto al impacto de las alertas en el colectivo de ginecólogos de nuestro ámbito, observamos una respuesta tardía y de menor intensidad a la alerta 2002 (reducción del 6,6%). La respuesta a la alerta del 2004 fue similar a la del resto de los profesionales del SAP.

El consumo de THS en nuestro país en mujeres mayores de 40 años se ha estimado, en algunos estudios, como bajo comparado con el de otros países⁴. Este diferente punto de partida podría explicar, en parte, que el impacto de la alerta-2002 a corto plazo fuera modesto respecto a lo sucedido en países como EE. UU., Canadá y Nueva Zelanda. En estos países en los que la prevalencia de utilización de

estos medicamentos era más alta, el efecto de los resultados del estudio WHI fue inmediato: se observaron reducciones más evidentes en la utilización de THS⁵⁻⁸.

Posteriormente al estudio WHI (2002), numerosas publicaciones, artículos científicos y recomendaciones de uso racional se suceden en el ámbito internacional por lo que se explica, en parte, la tendencia progresiva de reducción en el uso de THS.

En un estudio estadounidense que se llevó a cabo en San Francisco⁶ y que tenía como objetivo examinar si los estudios HERS y WHI tuvieron un impacto en el uso de THS en las mujeres posmenopáusticas, se concluyó que los resultados del HERS generaron una disminución del uso de THS del 1% por trimestre, mientras que los resultados del estudio WHI tuvieron como consecuencia una reducción del 18% en la prescripción de estos fármacos. Haas et al⁶ justificaron estas diferencias en la reducción del consumo por el hecho de que los resultados del estudio WHI fueron ampliamente difundidos a la vez que más dirigidos a las mujeres posmenopáusticas.

Hersh et al⁷ observaron que la prescripción de THS después de los resultados del estudio HERS II y WHI empezó a disminuir y alcanzó el nivel más bajo en julio 2003, por lo que se pudo concluir que muchas pacientes o bien interrumpieron el tratamiento o bien disminuyeron las dosis. Wysowski et al⁸ encontraron que el número de prescripciones orales de estrógenos, o combinación de estrógeno más progestágeno, dispensadas a pacientes ambulatorios, de julio de 2002 a junio de 2003, se había re-

Prog Obstet Ginecol. 2007;50(12):689-95

693

Ortega Martínez JA et al. Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de terapia hormonal sustitutiva

694 ducto un 32% y los preparados transdérmicos, un 10%. Guay et al⁹ observaron, después de la publicación del estudio WHI, reducciones mensuales del 28% en las prescripciones de THS.

En España, al igual que en otros países como Finlandia⁹ y Holanda¹⁰, se generó un amplio debate sobre la validez de los resultados del WHI en nuestro entorno. Tanto las agencias reguladoras (AEM) como el panel de expertos de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausa¹¹ analizaron los resultados del estudio. Sus conclusiones iniciales fueron que los datos que se aportaban no debían modificar de forma sustancial la actuación en la prescripción de estos fármacos. Se recomendaba individualizar la prescripción de estos fármacos valorando e informando de sus riesgos y beneficios. Se argumentaba que los resultados sólo eran aplicables al uso de estrógenos en combinación con un progestágeno administrado de forma continua y que era posible que otros tipos de compuestos hormonales, otras dosis y otras pautas de administración de los estrógenos combinados con progestágenos produjesen efectos distintos de los observados en el estudio WHI. Todo ello podría explicar la variabilidad entre ABS, así como el menor impacto observado entre el grupo de ginecólogos. Se observó una variabilidad amplia en la respuesta de las distintas ABS a la comunicación de los riesgos de la THS por la AEM, tanto para el período de respuesta inmediata como para la respuesta tardía. Los rangos de variación fueron importantes en ambos análisis temporales y probablemente condicionados por los mensajes dubitativos de la AEM y de las publicaciones del momento.

Respecto al impacto de las alertas en el colectivo de ginecólogos de nuestro ámbito, observamos una respuesta de menor intensidad a la alerta 2002 que en la del año 2004. La prescripción de THS se incrementó, tras la publicación de la alerta 2002, un 11,9%, posiblemente por las controversias surgidas respecto a la aplicabilidad de los resultados del estudio WHI a la población española. Los resultados de un reciente estudio¹² en el que se pasó una encuesta sobre la relevancia del estudio WHI (noviembre de 2002 a enero de 2003) a más de 3.500 ginecólogos

españoles, aportaron la conclusión de que los ginecólogos encuestados conocían ese estudio y declaraban que estos resultados no podían ser extrapolados a su entorno. Sin embargo, los autores señalaron que, después de su publicación, un 10% de los tratamientos se retiraron, y se limitaron sus indicaciones y se redujo la duración de los tratamientos.

El perfil de utilización de THS en España y, como se observa en nuestro trabajo, por principio activo es diferente del utilizado en EE. UU.⁷, donde los estrógenos equinos conjugados, solos o asociados a progestágenos, eran los más utilizados y los que experimentaron más cambios en la prescripción después de los resultados del estudio WHI. El mayor impacto sobre la prescripción por principio activo en nuestro entorno se observó en los principios activos más utilizados, es decir, las especialidades con estradiol y estrógeno más progestágeno, por vía tanto transdérmica como oral.

En la prescripción de los tratamientos existen múltiples factores (conocimientos, habilidades, experiencia, formación continuada, presión asistencial, población atendida y comorbilidad) que influyen en la implementación de las evidencias, sin olvidar a todos los agentes implicados: médico, paciente, especialistas, expertos, industria, medios de comunicación y organización sanitaria. Todos ellos explicarían la variabilidad observada en función del colectivo profesional de ginecólogos y médicos generales estudiados.

Este trabajo, como cualquier estudio longitudinal, presenta una serie de limitaciones. Además de las limitaciones propias del diseño, hay que tener en cuenta que los datos analizados provienen de la facturación de recetas, a partir de los cuales sólo se puede hacer una estimación de la población expuesta y no de población realmente expuesta. Los datos tampoco aportan información de la indicación, de la dosis empleada ni de la duración de los tratamientos.

Finalmente, creemos que sería muy interesante y conveniente realizar un estudio posterior a éste en el que se valoraran las indicaciones clínicas y la adecuación de los tratamientos con hormonoterapia sustitutiva.

Prog Obstet Ginecol. 2007;50(12):689-95

Ortega Martínez JA et al. Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de terapia hormonal sustitutiva

695

BIBLIOGRAFÍA

1. Women's Health Initiative Investigators (WHI). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
2. Agencia Española del Medicamento. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre riesgos y beneficios del tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos asociados a progestágenos: nuevos datos. Julio 2002. Disponible en: http://www.agemed.es/alertas/seguridad/cort_seguridad.htm
3. Agencia Española del Medicamento. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre restricción de las indicaciones terapéuticas de la terapia hormonal de sustitución. Enero 2004. Disponible en: http://www.agemed.es/alertas/seguridad/cort_seguridad.htm
4. Benet Rodríguez M, Carvajal García-Pardo A, García del Pozo J, Álvarez Requejo A, Vega Alonso T. Tratamiento hormonal sustitutivo en España. Un estudio de utilización. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:4-8.
5. Guay MP, Dragomir A, Pilon D, Moride Y, Perreault S. Changes in pattern of use, clinical characteristics and persistence rate of hormone replacement therapy among postmenopausal women after the WHI publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:17-27.
6. Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberg EP, Kerlikowske K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med*. 2004;140:184-8.
7. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: Annual trends and response to recent evidence. *JAMA*. 2004;291:47-53.
8. Wysowski DK, Governale LA. Use of menopausal hormones in the United States, 1992 through June, 2003. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14:171-6.
9. Faber A, Bouvy ML, Loskamp L, Van de Berg PB, Egberts TC, De Jong-Van den Berg LT. Dramatic change in prescribing of hormone replacement therapy in The Netherlands after publication of the Million Women Study: a follow-up study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:641-7.
10. Hemminki E. Opposition to unpopular research results: Finnish professional reactions to the WHI findings. *Health Policy*. 2004;69:283-91.
11. Palacios S, Calaf J, Cano A, Parrilla B. Conferencia de Consenso de la Asociación Española para el estudio de la menopausa. Relevancia de los resultados del estudio WHI para la atención de las mujeres posmenopáusicas en España. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:146-7.
12. Neyro JL, Canelo MJ, Querreda F, Palacios S. Relevance of the results of the women's health initiative on the prescription of hormone therapy in Spain. *Climacteric*. 2005;8:36-48.

Prog Obstet Ginecol. 2007;50(12):689-95

12.2. Publicació aliskirèn

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2017; 26: 91–96

Published online 16 November 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.4136

ORIGINAL REPORT

Impact of an intervention on the prescription of aliskiren after new evidence on safety reported

Isabel Rosich Martí^{1*}, Alejandro Alepuz¹, Gemma Rodríguez Palomar², Francesca Ortin Font³ and Maria Soler Cera⁴

¹Primary Care Service Alt Penedès-Garraf, Catalan Health Institute, Barcelona, Spain

²Primary Care Service Hospitalet del Llobregat, Catalan Health Institute, Barcelona, Spain

³Health Region of Terres de l'Ebre, Catalan Health Institute, Tarragona, Spain

⁴IASIST, Consulting Services, Barcelona, Spain

ABSTRACT

Purpose The purpose of the study is to analyze the impact of an intervention to disseminate safety alerts on the utilization of Aliskiren added to angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) or an angiotensin-receptor blocker (ARB).

Methods Quasi-experimental design (non-randomized intervention) comparing the utilization of Aliskiren + ACEI or ARB in a primary care area-intervention (PCA-I) with a primary care area-control (PCA-C) following a safety alert.

All physicians were provided with a list of diabetic patients (DM) on Aliskiren + ACEI or ARB. Physicians in the PCA-I received also a non-DM patients list, a report with recommendations and information on the utilization of Aliskiren + ACEI or ARB in their area. Information was obtained from electronic medical records, period from May 2010 to December 2012. Interrupted time series analysis were used to assess the effect of the intervention on the number of patients on Aliskiren + ACEI or ARB.

Results The number of DM receiving Aliskiren + ACEI or ARB at the time of the alert (23 December 2011) was 106 in the PCA-I (91 non-DM) and 45 in the PCA-C (25 non-DM). After the alert, a decrease in the number of patients on Aliskiren + ACEI or ARB was noted at both PCAs, although the average of daily treatments ended was significantly higher in the PCA-I, both in the DM group (slope after alert: -0.81 , 95% CI -0.91 to -0.71 vs. -0.30 , 95% CI -0.37 to -0.22) as well as in the non-DM group (-0.56 , 95% CI -0.67 to -0.45 vs. -0.10 , 95% CI -0.17 to -0.04).

Conclusions The prescription of Aliskiren + ACEI or ARB decreased at both PCAs, albeit such decrease was more significant at the PCA-I. The intervention led to a more expeditious implementation of the safety alert recommendations. Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS—aliskiren; safety alerts; interventions; risk reporting; safety; pharmacoepidemiology

Received 12 April 2016; Revised 30 September 2016; Accepted 23 October 2016

INTRODUCTION

The safety profile of a new drug may vary following the marketing of the product because of increased population exposed or to the prescription of the drug in populations with comorbidities or co-medications different to those originally included in clinical trials. This may lead to the occurrence of adverse drug

reactions that may have not been observed during the development of such drug. For this reason, pharmacovigilance takes on special significance to ensure patient safety. The controversy surrounding anti-inflammatory selective inhibitors of cyclooxygenase-two (Coxibs),¹ namely, Rofecoxib, which was shown to increase cardiovascular risk in the VIGOR² study, exemplifies the importance of stakeholders transparency, and, especially, the pharmaceutical industry and regulatory agencies involved in drug safety.

In the case of Aliskiren, it was the laboratory itself who announced the discontinuation of the ongoing study ALTTITUDE, because of the increase in adverse events in the group treated with Aliskiren compared with placebo.³ Patients in ALTTITUDE were

*Correspondence to: I. Rosich Martí, Miquel Marqués s/n 08800 Vilanova i la Geltrú, Barcelona, Spain. E-mail: irosich.epics@gencat.cat

This manuscript is original and has not been previously published or submitted to other scientific journals. The manuscript is a working part of the doctoral thesis: Influence of drug safety alerts about prescription drugs in the field of primary health care.

randomized to receive Aliskiren or placebo in addition to an angiotensin converting enzyme (ACEI) inhibitor or an angiotensin-receptor blocker (ARB). The action was based on the recommendation of the independent Data Monitoring Committee, after it found an increased risk for non-fatal stroke, renal complications, hyperkalemia, and hypotension in patients taking aliskiren after 18–24 months.³

Aliskiren is a direct renin inhibitor approved for the treatment of hypertension available in Spain as a single agent (Rasilez®, Riprazo®) or associated with hydrochlorothiazide (Rasilez HTC®). In patients with mild-to-moderate hypertension, it reduces blood pressure in a similar way to that of the ACEI or ARB, although at the time of marketing, no data were available on the cardiovascular morbidity and mortality associated with arterial hypertension.^{4,5}

Hence, after discontinuation of clinical trial ALTI-TUDE3, study planned to end after 4 years of follow-up in 2012, and the Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency (EMA) started reviewing the risk-benefit balance of Aliskiren. Pending the final outcome, the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS) notified healthcare professionals the initiation of the reevaluation of the risk-benefit balance (Information notices of 23 December 2011)⁶ and as a precaution recommended not to prescribe drugs with Aliskiren to diabetic patients being treated simultaneously with ACEI or ARB (Aliskiren+ACEI or ARB). Based on the EMA review, the AEMPS issued a new safety alert (Information notices of 17 February 2012),⁷ contraindicating the combined use in diabetic patients and in patients with moderate or severe renal impairment. In the remaining patients, its use was not recommended.

To booster the effect of the safety alerts issued by the AEMPS, we designed a pharmacovigilance intervention to improve risk communication on the utilization of Aliskiren added to angiotensin converting enzyme inhibitor or an angiotensin-receptor blocker (Aliskiren+ACEI or ARB).

The objective of the study was to evaluate the impact of this pharmacovigilance intervention comparing the use of Aliskiren between the primary care centers in the area where the intervention was implemented with another area in which the diffusion of the safety alert was carried out as usual.

MATERIAL AND METHODS

Quasi-experimental design (non-randomized intervention) that compares Aliskiren+ACEI or ARB

prescription in a primary care area in which a specific risk communication strategy of the AEMPS safety alerts was implemented (PCA-intervention) with a control primary care area (PCA-control) in which the communication of AEMPS safety alerts was carried out as usual. Specifically, the study compares the trend over time of the number of patients on Aliskiren+ACEI or ARB after the AEMPS issued its safety alerts.

PCA Alt Penedès-Garraf (the PCA-Intervention) is composed of eight primary care teams (PCTs), (117 family physicians) providing healthcare to a population of 228,579 inhabitants. PCA Hospitalet del Llobregat (the PCA-control) includes 10 PCTs (148 family physicians) covering a population of 217,129 inhabitants.

Information on Aliskiren prescription (prescriber physician, medicine and start and completion dates) and diabetes diagnosis was obtained from the electronic medical records. All patients meeting the inclusion criteria in any of the primary care centers in each of the two areas were included in the study.

An Institutional Ethics Committee An Institutional Ethics Committee reviewed and approved study evaluated and approved the publication.

Identification of patients

Patients were identified through e-CAP, the electronic medical record system from the Catalan Institute of Health. PCAs included in the study (intervention and control) belong to the Catalan Institute of Health. The e-CAP includes among others information on demographics, health problems (codify according to ICD-10), biochemical parameters and information on prescriptions (prescriber physician, medicine and start and completion dates).

All patients from each of the two PCAs with at least one prescription of Aliskiren+ACEI or ARB between 1 May 2010 and 31 December 2012 were identified and included in the study. No patient was excluded. Patients were classified as having a diabetes mellitus (DM) diagnosis according to ICD-10 classification (codes E10-E14). No patient among those prescribed Aliskiren+ACEI or ARB was identified as having a diagnosis of impaired renal function (ICD-10 code: N18, N19).

Standard dissemination of safety alerts in primary care area

Safety alerts are published systematically by the AEMPS in the form of "information notices." The publication of these notices sets in motion what is referred to as "alert network" that acts as a cascade

mechanism: The AEMPS informs the healthcare administrations of the Autonomous Communities that then distribute the information to the numerous health services and professional groups in their scope of competence, who, in turn, inform their healthcare prescribers within their field of competence.

Information notices on Aliskiren were disseminated from the Pharmacy Unit of both PCAs or were emailed to the Directors of the PCTs, and then, these professionals passed the information onto all their staff members, which is the usual way of proceeding. In addition, shortly after, the information was complemented by providing the health professionals with a list of DM patients on Aliskiren+ACEI or ARB.

Intervention in primary care area-intervention

From the Pharmacy Unit of PCA-Intervention, a combined intervention targeting only physicians was carried out which consisted in providing each doctor with the list of DM and non-DM patients on Aliskiren+ACEI or ARB, a report with recommendations for review, current Aliskiren+ACEI or ARB prescriptions in his PCA and PCTs and follow-up of his own prescription. Biochemical parameters (blood pressure, potassium, and serum creatinine) were also added to the information of each specific patient at the same time, and the risk communication strategy was implemented to help decision-making. This information was incorporated in the listings to facilitate the identification of a potential adverse event. The data analyzed by the EMA showed an increased risk of hypotension, syncope, stroke, hyperkalemia and changes in renal function including renal failure, when Aliskiren+ACEI or ARB was used in patients with diabetes or impaired renal function.

The risk communication strategy was implemented after each of the two AEMPS safety alerts (30 January 2012 and 2 April 2012).

Analysis

To analyze the effect of the intervention on prescribing of Aliskiren+ACEI or ARB, an interrupted time series analysis was carried out.⁸

The interrupted time series analysis consists of a linear regression. In our model, the response variable was the total number of patients on Aliskiren+ACEI or ARB each day of the study (N). The independent variables were the following: the date of treatment, which covered the whole study period (b1); a dummy variable to indicate whether the study period correspond to time prior to the alert (value 0) or after

the alert (value 1) (b2); and, a third variable with a value of 0 before the alert and a value of the days that have elapsed after the date of the alert (b3). The period between the first and second alert was not modelled as it was considered that the slope of the curve was constant with no significant change on trend. The two periods analyzed were as follows: 1 May 2010 to 22 December 2011 (pre-alert period) and 23 December 2011 to 30 April 2012 (post-alert period).

The parameter of variable b1 indicates the trend prior to the alert, the parameter of variable b2 indicates the change in trend because of the alert, and the parameter of variable b3 indicates the trend in the number of patients on Aliskiren+ACEI or ARB after the alert.⁹ The regression equation for this model was

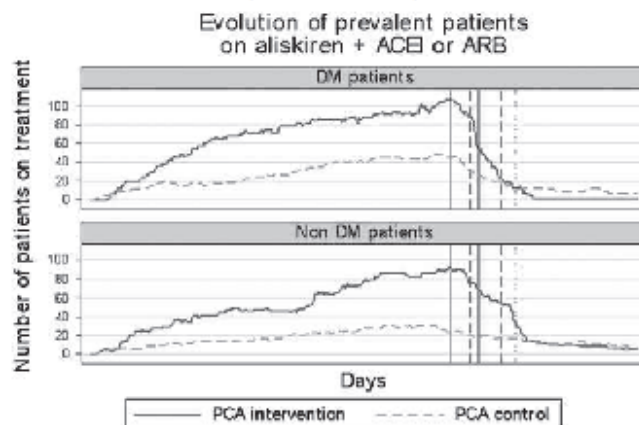
$$N = \text{constant} + b1 \times \text{time} + b2 \times \text{intervention} + b3 \times \text{time after the intervention} + e$$

The regression equation was run for the PCA-Intervention and PCA-Control separately. To analyze the impact of the intervention, the coefficients corresponding to the trend on the number of patients on Aliskiren+ACEI or ARB after the intervention (b3) were compared between PCA-I and PCA-C based on 95% confidence intervals. It was assumed that the basal effect of the alert would correspond to that of the PCA-Control. Coefficients with positive values indicate an increasing number of patients on Aliskiren+ACEI or ARB, while negative values reflect a reduction on the total number of patient on treatment with these drugs. Separate analyses were carried out for patients diagnosed with DM and those without this diagnosis. As already described, no patients with impaired renal function were identified.

With the aim of taking into account the first-order autocorrelation observed when the series was analyzed, the Cochrane-Orcutt estimation method was used. The Durbin-Watson statistic near two indicates whether the effect of the autocorrelation was controlled.¹⁰

RESULTS

The total number of patients diagnosed with DM and treated with Aliskiren+ACEI or ARB at the time of the first alert was 106 at the PCA-Intervention and 45 at the PCA-Control. For non-DM patients, the total number of patients treated at PCA-Intervention and PCA-Control were 91 and 25, respectively.



Alerts as continued lines: 23 Dec 2011 and 17 Feb 2012.
Interruptions as discontinued lines: 30 Jan 2012 and 2 Apr 2012.
Dotted lines: end of the period for the calculation of the tendency from the first alert.
Depicted period: 1 Jan 2012 to 31 Dec 2012.

Figure 1. Evolution of prevalent cases prescribed Aliskiren + angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin-receptor blocker (ARB) in diabetic and non-diabetic patients, at the intervention primary care area (PCA-Intervention) and at the control (PCA-Control).

Figure 1 shows the daily evolution of the total number of patients on Aliskiren+ACEI or ARB in DM and non-DM groups. After the first alert (23 December 2011), a relevant change in the prescribing tendency became evident in the group of DM patients in both PCAs, which in both cases was similar. For non-DM patients, the change in slope was similar to that of DM patients at PCA-Intervention (Figure 1).

When reviewing the number of patients with post-alert active prescription of Aliskiren+ACEI or ARB, statistically significant differences were found in the average daily treatment discontinuation. Treatment discontinuation was more intense at PCA-Intervention

in both DM patients and non-DM patients (Table 1). At the end of the period, the total number of DM and non-DM patients on Aliskiren+ACEI or ARB was one and six respectively at PCA-intervention, and seven and seven, respectively at the PCA-control.

DISCUSSION

Patient exposure to Aliskiren+ACEI or ARB decreased after the safety alert in both PCAs, although the average daily discontinuation of treatment was significantly higher at the PCA-Intervention with respect to the PCA-Control in both DM and non-DM patients.

Table 1. Temporarily interrupted series model for diabetic and non-diabetic patients per PCA

Parameter	DM patients		Non-DM patients	
	PCA-intervention	PCA-control	PCA-intervention	PCA-control
Daily treatments prior to the alert	0.09 (0.07 to 0.11)	0.06 (0.03 to 0.08)	0.11 (0.09 to 0.14)	0.02 (0.00 to 0.04)
Change in the slope after the alert	-1.02 (-2.95 to 0.92)	-0.09 (-1.04 to 0.85)	-1.01 (-2.67 to 0.50)	0.94 (0.13 to 1.75)
Trend after the alert	-0.81 (-0.91 to -0.71)	-0.30 (-0.37 to -0.22)	-0.56 (-0.67 to -0.45)	-0.30 (-0.17 to -0.04)
Durbin-Watson statistic	2.0	2.0	1.9	1.9

PCA = primary care area; DM = diabetic.

Positive values indicate an increasing number of patients on Aliskiren+ACEI or ARB, while negative values reflect a reduction on the total number of patient on treatment with these drugs.

Pre-alert period: between 1 May 2010 and 22 December 2011.

Post-alert period: between 23 December 2011 and 30 April 2012.

The intervention led to a more expeditious implementation of the recommendations related to the safety alert. The evidence that this study provides should encourage the design of interventions that facilitate the active identification of patients that are at an increased risk of adverse events. Information technologies that allow accessing the data available in electronic medical records represent a key aspect in the design of such interventions and may have a relevant impact on patient safety.

There are no published studies available examining the impact of alerts on Aliskiren to enable comparison. However, literature is available on the impact of safety alerts on different drugs or drug classes. Some studies have evaluated the effect of different drug safety alerts both nationally^{11–18} and reviews^{19–28} observing a wide variability in their impact. Two recent systematic reviews^{9,29} agree that the impact of safety alerts is variable influencing the complexity of interventions in prescription as well as the need to improve communication strategies and identify factors associated with rapid and sustained responses to risk communication.

For alerts issued by AEMPS in 2001 on the prescribing of coxibs, an educational intervention about coxibs,^{30,31} which included alerts as further scientific evidence on the risks of these drugs, showed a reduction in the prescription of cox2-inhibitors. Nevertheless, the coincidence in the timing of the issuance of the alert with the educational intervention, in addition to some elements of the design,⁸ limited the causal attribution of the results to one or another circumstance, and therefore, they were owed presumably to an interaction between both types of intervention.³⁰

Focusing on interventions for prescription, several reviews on the impact of interventions on the improvement/optimization of prescribing habits^{32–35} show that these can be positive, and although their impact is moderate on an individual basis, their low cost and possibility of modulation, when backed up by information, provide an enormous potential to prevent drug iatrogenic. The most effective interventions are those that are implemented in combination with other interventions, or those that are individualized, participatory, adjusted to the setting, repeated over time, with appropriate monitoring, or those with good support material.^{32,33}

Regarding the results of our study, we are unclear as to whether the differences observed between the intervention group compared with the control group, regarding how quickly the recommendations were implemented, are clinically relevant. In other words, whether the intervention that was carried out justifies the resources used in its implementation, as well as

the iatrogenia avoided (although the latter is difficult to quantify). In any case, we are talking about risks and patient safety, and although the number of patients exposed to Aliskiren was not very high, we think the results justify the resources invested, assuming that it is best to withdraw or replace a drug that can potentially generate an adverse reaction as early as possible.

The main limitation of the study is that the intervention was not assigned at random, assuming that healthcare prescribers behavior after AEMPS alert would have been similar between PCA-Intervention and PCA-Control in absence of our risk communication strategy. An additional limitation is that the clinical impact of the intervention (measured as avoided adverse reactions) was not assessed, although it seems plausible that a prompt drug discontinuation may have prevented adverse drug reactions. The effect of concomitant interventions independent of the alert or associated with the alert itself (pay per performance quality prescribing indicators) was not examined.

Although few studies examine risk communication, in their review, Dusetzina *et al.*²⁷ suggest that safety communications aimed at subpopulations at risk, repeated or sequential notices, specific safety warnings, clinical monitoring and laboratory tests notices have been associated with better outcomes. Our intervention is in line with such recommendations, noting that the study sparked more expeditious implementation of the recommendations related to safety alerts.

Our study provides information on the feasibility and applicability of risk communication interventions and yields more light on how a different method of risk communication to healthcare prescribers may influence risk prevention in clinical practice. We believe that giving a new complementary approach to drug risk communication needs to focus around the patient, identifying patients at risk and facilitating decision-making to prescribers. This requires the implementation of actions that trigger a change in prescription habits, supported by the latest scientific evidence available.

CONFLICT OF INTEREST

Alejandro Allepuz is currently a Novartis employee, although at the time of the study design, analysis and drafting of the manuscript he was at the Primary Care Service Alt Penedès-Garraf, Catalan Health Institute, Barcelona, Spain. The other authors declare no conflict of interest.

KEY POINTS

- Following the disclosure of new scientific evidence on the effectiveness or risk of a medication, the desirable thing is that such evidence be adopted by professionals as quickly as possible.
- The impact of safety alerts is highly variable. It is necessary to focus on improving communication strategies and identify factors related with rapid and sustained responses to risk communication.
- Risk communication based on repeated or sequential alerts, specific warnings, clinical monitoring, laboratory tests alerts, and identification of the subpopulations at risk have been associated with better outcomes.
- Pro-active intervention in the communication of safety alerts allows for a faster implementation of safety recommendations in drug prescription.
- Giving a new complementary approach to drug risk communications requires focusing action around the patient, identifying patients at risk and facilitating decision-making to the professionals.

ETHICS STATEMENT

The Ethics Committee for Clinical Research IDIAP Jordi Gol i Gurina evaluated and approved the publication (code P16/152).

REFERENCES

1. Topol EJ. Failing the public health – Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1707–1709.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1520–1528.
3. Perving HH, Branner RM, McMurray JJ, et al. Atrial fibrino trial in type 2 diabetes using cardio-renal analysis (ALTTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**: 1663–1671.
4. Informe CANM. Alisiklinib. Nº 17 Diciembre 2008. Available at <http://www.gencat.cat/ccsa/profesionals/medicamentos/Alisiklinib.htm>. [1 January 2012].
5. Informe CANM. Alisiklinib. Informe de actualització. Nº 3 Maig 2011. Available at http://www.gencat.cat/ccsa/profesionals/medicamentos/Alisiklinib_HCTZ.htm. [1 January 2012].
6. Nota de Seguretat AEMPS: alisiklinib: revisió del balanç benefici-riesga (23 desembre 2011). Available at http://www.aemps.gub.es/inf/omni/nota/informatividad/comunicacion/uso/humano/seguridad/2011/NI-3/MIH_26-2011.htm. [2 January 2012].
7. Nota de Seguretat AEMPS: Alisiklinib: Conclusión de la Revisión del balance beneficio-riesgo (Febrero 2012). Available at www.aemps.gub.es/informacion/informacion/comunicacion/uso/humano/seguridad/2012/Inf/MIH_03-2012.pdf. [1 January 2007].
8. Lagarde M. How to do (or not to do) assessing the impact of a policy change with routine longitudinal data. *Health Policy Plan* 2012; **27**: 76–83.
9. Fleming S, Haugler-Runkamp FM, de Vries J, et al. Impact of safety-related regulatory action on clinical practice: a systematic review. *Drug Saf* 2012; **35**: 373–385.
10. Hawton K, Bergen H, Simkin S, et al. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analysis. *BMJ* 2013; **346**: 403.
11. Peiró S, Carvera P. Desde los AINE recomendados a la recomendación de los AINE. *Gac Sanit* 2005; **19**: 486–489.
12. Ortega JA, Rosich I, María Francisco Oñá ME, et al. Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de terapia hormonal sustitutiva. *Prog Obstet Ginecol* 2005; **50**: 689–695.
13. Elizondo-López de Landache I, Bracco-Laguaira L. Influencia de una nota de seguridad emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el uso de los principios activos típicos piroxicama y tiorixama. *Pharm Care Exp* 2008; **10**: 94–96.
14. Mosquera C. Cambios en el uso de la terapia hormonal sustitutiva tras una intervención informativa dirigida a mujeres y prescripciones. *Gac Sanit* 2009; **23**: 100–103.
15. Santillán-Gimeno G, Carvera P, Peiró S, et al. Effectiveness of safety warnings in atypical antipsychotic drugs. An interrupted time series analysis in Spain. *Drug Saf* 2009; **32**: 1075–1087.
16. Carrasco-Martínez E, Pía-Moneda A. Impacto de una alerta sanitaria sobre la utilización de metilato de estroncio. *Gac Sanit* 2010; **24**: 151–153.
17. Peiró S, Carvera P, Bernal-Delgado E. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en la depresión infantil: un «calentón» que refleja importantes problemas de seguridad de los medicamentos. *Gac Sanit* 2005; **19**: 401–406 ISSN 0213-9111.
18. Peiró S, Carvera P, Bernal-Delgado E. El valor de la información y la información como valor. *Gac Sanit* 2006; **20**: 168–170 ISSN 0213-9111.
19. Wilkinson JJ, Frewer RW, Culy PS. Impact of safety warnings on drug utilization: mark-up: a life span of cPCC: it is not just a warning. *Pharmacoepidemiology* 2004; **24**: 978–986.
20. Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberg EP, et al. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med* 2004; **140**: 184–188.
21. Herth AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; **291**: 47–53.
22. Wyrowski DK, Goverule LA. Use of menopausal hormones in the United States, 1992 through June, 2003. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; **14**: 171–176.
23. Faber A, Bouvy ML, Leekamp L, et al. Dramatic change in prescribing of hormone replacement therapy in The Netherlands after publication of the million women study: a follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; **60**: 641–647.
24. Hermsink E. Opposition to unpopular research results: Finnish professional reactions to the WHI findings. *Health Policy* 2004; **69**: 283–291.
25. Guay MP, Desgrosse A, Pilon D, et al. Changes in pattern of use, clinical characteristics and persistence rate of hormone replacement therapy among postmenopausal women after the WHI publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; **16**: 17–22.
26. Vafayeva E, Hermans N, Rochon PA, et al. Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: a population-based time-series analysis. *CMAJ* 2008; **179**: 438–446.
27. Sterne CI, Schaefer JA, Hutton AH, et al. Rosiglitazone and pioglitazone utilization from January 2007 through May 2008 associated with five risk-warning events. *J Manag Care Pharm* 2008; **14**: 523–531.
28. Valeri S, Zito JM, Soler DJ, Zuckerman BH, et al. Impact of the 2004 Food and Drug Administration pediatric initially warning on antidepressant and psychotherapy treatment for new-onset depression. *Med Care* 2010; **48**: 947–954.
29. Danchin SB, Hignault AS, Dorey ER, et al. Impact of FDA drug risk communications on health care utilization and health behaviors: a systematic review. *Med Care* 2012; **50**: 466–478.
30. Rosich I, Soler M, Tomás R, et al. Utilización de coxibe: una estrategia de intervención en la atención primaria. *Gac Sanit* 2005; **19**: 229–34.
31. Rosich I, Soler M. Sobre la evaluación de intervenciones complejas en un mundo real. *Gac Sanit* 2005; **19**: 87–88.
32. Gómbasz JM, Thomas RE, MacLennan G, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004; **8**: 1–84.
33. Oatini R, Hayslip D, Jackson C, et al. Systematic review of interventions to improve prescribing. *Ann Pharmacother* 2009; **14**: 502–513.
34. Ivers N, Jamali G, Flottorp S, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (Issue 6 Art. No.: CD000259). doi:10.1002/14651858.CD000259.pub3
35. Harst D. Audit and feedback had small but potentially important improvements in professional practice. *Dist Evid base* 2013; **14**: 8–9.

12.3. Publicació AINE (Publicació intervenció educativa coxibs)

ORIGINALES

Utilización de coxibs: una estrategia de intervención en la atención primaria

Isabel Rosich^a / Maria Soler^a / Rosa Tomás^a / Dolores Crusat^b

^aServei d'Atenció Primària Alt Penedès Garraf, Institut Català de la Salut, Vilanova i la Geltrú, Barcelona, España.

^bServei d'Atenció Primària, Laboratoris, Institut Català de la Salut, Vilanova i la Geltrú, Barcelona, España.

(Prescription of cyclooxygenase-2 inhibitors: an intervention strategy in primary care)

Resumen

Objetivo: Evaluar una intervención dirigida a mejorar la prescripción de antiinflamatorios no esteroides (AINE), fundamentalmente del grupo de los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (coxibs).

Sujetos y métodos: Estudio de intervención antes-después individual para médicos altamente prescriptores y grupal para el resto. Los datos sobre prescripción se obtuvieron del aplicativo de farmacia del Institut Català de la Salut. El período preintervención se comparó con el postintervención inmediato (que coincidió con la publicación de una alerta farmacológica sobre los efectos secundarios de los coxibs) y tardío. Se controlaron el gasto de coxibs, la dosis diaria definida (DDD) por 1.000 habitantes/día (DHD), el porcentaje DHD coxibs/total AINE, el porcentaje de AINE recomendados/total AINE, y el coste medio diario de la DDD de AINE.

Resultados: La reducción media mensual del gasto en coxibs fue de 19.480 €/mes en el período postintervención inmediato y de 18.555 €/mes en el tardío. La disminución de la DHD de coxibs fue del 35,4% ($p < 0,001$), y fue estable en el tiempo. El porcentaje de AINE recomendados/total se incrementó un 14% a corto plazo y un 17% a largo plazo, mientras que el coste medio diario se redujo un 10,1 y 11,2%. La disminución de DHD de coxibs en los médicos entrevistados fue del 39,5% en el período inmediato y del 42,2% en el tardío, frente al 19,4 y al 12,4% en la intervención grupal.

Conclusiones: La intervención educativa se asoció con una mejora en la prescripción de AINE, aunque la coincidencia con la alerta de seguridad limita la atribución causal a ésta.

Palabras clave: Coxibs. Intervención. Alertas de seguridad. Atención primaria.

Abstract

Objective: To evaluate an intervention designed to rationalize prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), especially cyclooxygenase-2 inhibitors (COXIBs).

Subjects and methods: We performed a before-after intervention study. Face-to-face educational outreach visits were conducted in general practitioners who were heavy prescribers and group intervention for the remaining. Data on prescribing habits were obtained from the pharmacy database of the Catalan Health Institute. The pre-intervention period (period 1) was compared with the immediate postintervention period (period 2, which coincided with the publication of a safety alert on the adverse effects of COXIBs) and the late postintervention period (period 3). The data monitored were: a) expenditure due to COXIBs; b) consumption in daily defined doses (DDD) per 1,000 inhabitants/day (DHD); c) the percentage of COXIBs/total NSAIDs and the percentage of recommended NSAIDs/total NSAIDs, and d) the mean daily cost of DHD of NSAIDs.

Results: The mean monthly reduction in expenditure on COXIBs was 19,480 €/month in period 2 and was 18,555 €/month in period 3. The percentage of reduction in DHD of COXIBs was 35.4% ($p < 0.001$), which remained stable throughout the study. The percentage of recommended NSAIDs/total NSAIDs increased 14% in the short term and 17% in the long term while the mean daily cost was reduced by 10.1% and 11.2%. The decrease in DHD of COXIBs in the face-to-face intervention group was 39.5% in period 2 and was 42.2% period 3 compared with 19.4% and 12.4% in the group intervention.

Conclusions: The educational intervention was associated with improvements in prescription of NSAIDs, although some of the improvement was probably due to the safety alert issued during the study period.

Key words: COXIBs. Intervention. Safety alerts. Primary care.

Introducción

El aumento del número de fármacos disponibles en el arsenal terapéutico en los últimos tiempos no ha supuesto una verdadera innovación, pero ha incrementado la variabilidad en la prescripción farmacéutica entre los profesionales de la atención primaria (AP)¹⁻³. La información científica disponible sobre un nuevo fármaco es con frecuencia limitada, los

Correspondencia: María Soler Cera. Servei d'Atenció Primària Alt Penedès Garraf.
Manuel Marqués, s/n. 08800 Vilanova i la Geltrú, Barcelona, España.

Comeo electrònic: msoler.op.ics@gencat.net

Recibido: 13 de abril 2004.

Aceptado: 3 de marzo de 2005.

Rosich I, et al. Utilización de coxibs: una estrategia de intervención en la atención primaria

datos publicados de eficacia y seguridad muy reducidos y, en ocasiones, son parciales o presentan sesgos. Todo ello, junto con la ausencia de comparaciones entre el nuevo fármaco y los ya disponibles, dificulta la toma de decisiones sobre prescripción en los profesionales y contribuye a explicar parte de la variabilidad^{4,5}.

En la bibliografía científica se muestra que la formación basada en estrategias educativas es la mejor manera de influir positivamente en la prescripción realizada por los médicos de AP. Las estrategias educativas o intervenciones más efectivas son las combinadas, individualizadas, participativas, repetidas en el tiempo, con un seguimiento adecuado y con buen material de soporte⁶. Los métodos educativos, personalizados cara a cara y dirigidos hacia un problema concreto son los más efectivos para modificar los hábitos de prescripción^{6,11}. Los métodos activos han tenido sistemáticamente más éxito que los pasivos, aunque en ambos tipos de intervención se pueden identificar profesionales que responden y otros que no¹². Por ello, y por la falta de estudios que evalúen la relación coste-efectividad de ambos métodos en la influencia en la prescripción, actualmente se utilizan métodos activos y pasivos combinados con el *feedback* informativo.

Hace pocos años se comercializaron 2 nuevos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (coxibs) y distintos ensayos clínicos evaluaron su eficacia, así como los efectos secundarios a corto plazo¹³⁻¹⁵. La importante promoción de estos fármacos por parte de la industria farmacéutica favoreció una rápida penetración en el mercado de rofecoxib y celecoxib, que a los pocos meses de su comercialización llegaron a representar el 22% de la prescripción total de AINE.

El objetivo de este trabajo es el de evaluar el impacto de una intervención informativo-educativa dirigida a la racionalización de la prescripción de celecoxib y rofecoxib, así como determinar el impacto de mejora de la calidad de la prescripción sobre el grupo de AINE.

Sujetos y métodos

El Servicio de Atención Primaria Alt Penedès Garraf (SAP) abarca las comarcas del Alt Penedès, Garraf y la población costera de Cunit. Pertenece al ámbito Costa de Ponent del Institut Català de la Salut (ICS). La población total adscrita (padrón de 2002) es de 194.907 habitantes, con toda la red de centros reformada desde el año 2001. El SAP engloba 7 áreas básicas de salud (ABS) con una población atendida (visitada más de 3 veces en los últimos 2 años y con al menos 1 visita en el último año) de 161.979 personas, el 83% de la población empadronada. De las 7 ABS, 3 son rurales y 4 son urbanas. En ellas trabajan un total de 77 médicos generales (58 con modelo reformado y 19 no reformado).

Entre septiembre y octubre del año 2001 se realizó en este SAP un estudio de intervención antes-después sobre la prescripción de AINE, principalmente coxibs, que fue individualizada cara a cara para los médicos altamente prescriptores (responsables del 78% del gasto farmacéutico generado por la prescripción de coxibs) y grupal para el resto de profesionales¹⁶. La intervención coincidió en el tiempo con una advertencia de la Agencia Española del Medicamento en la que se hablaba de los riesgos cardiovasculares de estos fármacos¹⁷.

En la intervención individualizada, el responsable de farmacia y el director del SAP realizaron una entrevista semiestructurada y personalizada de 15-20 min de duración a 39 médicos de AP, a los que se entregó: a) un documento elaborado por el ICS¹⁸ con diseño similar al de la industria farmacéutica; b) hojas de evaluación de nuevos medicamentos elaboradas por el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del ICS; c) publicaciones sobre los efectos adversos¹³⁻¹⁵, así como la alerta de la Agencia Española del Medicamento sobre los efectos secundarios de estos antiinflamatorios¹⁷; y d) información de indicadores de calidad de la prescripción individualizados. El responsable de farmacia, en una sesión grupal de los equipos de atención primaria, realizó la intervención y aportó la documentación al grupo.

Los datos de prescripción de coxibs se obtuvieron a través de la aplicación de farmacia del ICS. Se consideró período preintervención el comprendido entre enero de 2001 y abril de 2001 y se comparó con un período postintervención inmediato (noviembre-diciembre de 2001) y con un período tardío (enero-abril de 2002). Se controlaron: a) el gasto (media mensual) en coxibs: envases, precio de venta al público (PVP) y precio de venta líquido (PVL); b) consumo de coxibs en dosis diaria definida (DDD) por cada 1.000 habitantes y día (DHD); c) indicadores de selección de AINE: porcentaje de DHD coxibs/DHD total AINE y el porcentaje de AINE recomendados (ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno) (DHD de los principios activos seleccionados/DHD total AINE), y d) coste tratamiento medio diario (CTD) de la DHD de AINE.

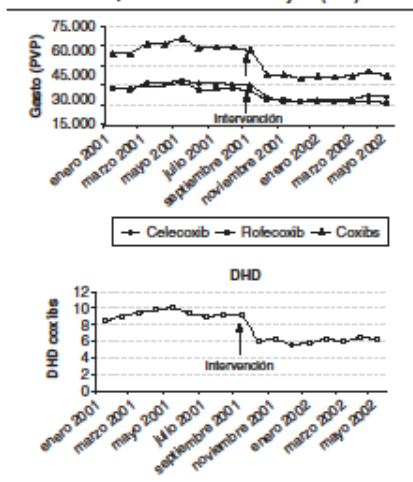
Las comparaciones de los porcentajes se han realizado mediante la prueba de la χ^2 . Para las variables cuantitativas se utilizó el test de la *t* de Student, ya que se ajustaban a criterios de normalidad. En todos los casos se estableció un nivel alfa del 5% con formulación bilateral. Para su cálculo se utilizaron los programas estadísticos SPSS 10 y Epiinfo versión 6.

Resultados

En la figura 1 se muestra la evolución del consumo de coxibs desde enero de 2001 hasta mayo del 2002 en PVP y DHD. Se detectó una reducción en el consumo en el período noviembre-diciembre de 2001 que se mantu-

Rosich I, et al. Utilització de coxibs: una estratègia de intervenció en la atenció primària

Figura 1. Evolució del consum de celecoxib, rofecoxib i total de coxibs en preu venda públic (PVP) i en dosis diària definida per cada 1.000 habitants i dia (DHD).



vo estable durant el temps controlat. Expressada en mitjana mensual de coxibs en PVL, esta reducció fou de 19.480 €/mes en el període postintervenció immediat i de 18.555 €/mes en el període postintervenció tardia, passant del 2,1 al 1,2% en el total del gasto de farmacia.

La prescripció de los diferentes equipos de atención primaria se describe en la tabla 1 para los periodos preintervención, y postintervención inmediata y tardía. Destaca la variabilidad entre los diferentes equipos

para cada uno de los indicadores. El área básica de salud (ABS) número 6, un equipo no reformado en el período preintervención, partía de indicadores de la prescripción de coxibs, DHD de coxibs y porcentaje de coxibs respecto el total de AINE más altos que el resto de ABS.

En la tabla 2 se resumen las variaciones a corto y a largo plazo para cada uno de los indicadores estudiados. Cabe destacar la significativa reducción de la utilización de coxibs (en DHD) en el global del SAP (35,4%), estable en el tiempo y estadísticamente significativa en todas las ABS ($p < 0,001$), a excepción de la ABS 2. Hay que señalar, además, la variabilidad de este indicador (rango $-57,26$ a $0,87$). El porcentaje de AINE recomendados/total AINE se incrementó hasta un 14% a corto plazo y un 17% a largo plazo, y el indicador CTD se redujo notablemente (un 10,1 y un 11,2%) en el global del SAP.

Los resultados por período, agrupados según el tipo de intervención y diferenciando la red reformada de la no reformada, se pueden observar en las tablas 3 y 4. Destaca la importante disminución de las DHD de coxibs en el grupo de entrevistados (el 39,5% en el período postintervención inmediato y el 42,2% en el período tardío). En la intervención grupal se observó una reducción en el consumo, aunque de menor magnitud (el 19,4 y el 12,4%, respectivamente).

Discusión

La coincidencia en el tiempo de la publicación de la alerta de la Agencia Española del Medicamento¹⁷ (septiembre de 2001) y la realización de la intervención sobre la prescripción de coxibs en el SAP (septiembre-octubre de 2001) limitan la evaluación de la efectividad de la intervención realizada ya que, previsiblemente, la disminución de la prescripción en este grupo de fármacos, la mejora en la selección de AINE y la dismi-

Tabla 1. Periodos preintervención (enero-abril 2001), postintervención inmediata (noviembre-diciembre 2001) y postintervención tardía (enero-abril 2002): valores de los indicadores de prescripción controlados para el global del servicio de atención primaria y por áreas básicas de salud

	DHD coxibs	% Coxibs/ total AINE	% AINE recomendados	CTD (€)	DHD coxibs	% Coxibs/ total AINE	% AINE recomendados	CTD (€)	DHD coxibs	% Coxibs/ total AINE	% AINE recomendados	CTD (€)
SAP	9,125	22,33	49,59	0,623	5,897	15,66	56,66	0,560	6,16	14,10	57,78	0,553
ABS 1	5,487	16,38	59,82	0,564	3,649	11,13	68,67	0,503	3,792	8,67	69,11	0,496
ABS 2	8,068	16,03	56,22	0,530	8,138	17,21	54,99	0,546	7,892	14,45	58,49	0,537
ABS 3	7,987	16,17	56,70	0,523	4,752	10,64	63,26	0,476	5,317	9,55	63,96	0,473
ABS 4	10,828	30,88	39,54	0,716	4,628	15,04	55,85	0,551	5,174	15,39	54,25	0,561
ABS 5	8,141	26,60	44,19	0,681	5,168	18,44	52,19	0,606	6,950	21,66	52,40	0,595
ABS 6	18,896	31,91	37,83	0,719	11,557	21,54	48,02	0,638	12,137	20,92	47,27	0,646
ABS 7	7,226	20,76	48,10	0,649	4,416	14,02	54,58	0,578	4,531	12,03	57,05	0,554

ABS: Área Básica de Salud; SAP: Servicio de Atención Primaria; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DHD: dosis diaria definida por cada 1.000 habitantes y día; DHD coxibs: dosis diaria definida de celecoxib + rofecoxib por cada 1.000 habitantes y día; % coxibs/total AINE: DHD celecoxib + rofecoxib/total DHD de AINE; % AINE recomendados: DHD de diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno/DHD total AINE; CTD: coste del tratamiento medio de la dosis diaria definida de AINE.

Rosich I, et al. Utilización de coxibs: una estrategia de intervención en la atención primaria

Tabla 2. Variación de los indicadores de prescripción controlados para el global del servicio de atención primaria y por áreas básicas de salud a corto y largo plazo después de la intervención

	Variación a corto plazo				Variación a largo plazo			
	DHD coxibs	% Coxibs/ total AINE	% AINE recomendado	CTD	DHD coxibs	% Coxibs/ total AINE	% AINE recomendado	CTD
SAP	-35,38	-29,87	14,24	-10,11	-32,45	-36,87	16,52	-11,24
ABS 1	-33,50	-32,05	14,79	-10,82	-30,89	-47,06	15,53	-12,06
ABS 2	0,87	7,36	-2,19	3,02	-4,66	-9,84	4,04	1,32
ABS 3	-40,50	-34,20	11,57	-8,99	-33,43	-40,96	12,80	-9,56
ABS 4	-57,26	-51,30	41,25	-23,04	-52,22	-50,16	37,20	-21,65
ABS 5	-36,52	-30,68	18,10	-11,01	-14,62	-18,57	18,58	-12,63
ABS 6	-38,18	-32,50	26,94	-11,27	-35,08	-34,43	24,95	-10,15
ABS 7	-38,89	-32,47	13,47	-10,94	-37,30	-42,03	18,61	-14,64

ABS: Área Básica de Salud; SAP: Servicio de Atención Primaria; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DHD: dosis diaria definida por cada 1.000 habitantes y día; DHD coxibs: dosis diaria definida de celecoxib + rofecoxib por cada 1.000 habitantes y día; % coxibs/total AINE: DHD celecoxib + rofecoxib/total DHD de AINE; % AINE recomendados: DHD de diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno/DHD total de AINE; CTD: coste del tratamiento medio de la dosis diaria definida de AINE.

nución del coste tratamiento-día y su mantenimiento a largo plazo se produjo por la interacción entre la intervención y la nota informativa de la Agencia.

La prescripción farmacéutica de un profesional se encuentra influida por múltiples condicionantes: condiciones en las que se realiza la visita, tiempo disponible para cada paciente, población atendida, relación entre el profesional y la industria farmacéutica⁴, y otros. La publicación de una alerta de seguridad de medicamentos, en este caso la de los coxibs¹⁷, probablemente también puede modificar la prescripción de los profesionales, aun-

que pocos estudios han valorado su impacto. En un trabajo realizado en 1987 en el que se estudió el efecto de las comunicaciones de una alerta farmacéutica, se observó un descenso del consumo de propoxifeno (AINE) del 8% anual inmediatamente posterior a la alerta que no se mantenía con el tiempo si no se hacía hincapié de forma sistemática¹⁸. En otro trabajo más reciente, en el que se evaluó el impacto de las diversas alertas de seguridad sobre la prescripción de cisaprida en niños, se observó que se necesitaron varias alertas de seguridad para disminuir la prescripción¹⁹⁻²⁰.

Tabla 3. Valores medios (DE) de los indicadores de prescripción controlados según el grupo de médicos intervenidos en sesión grupal y entrevista individual para los periodos preintervención y postintervención

Intervención	DHD AINE	DHD coxibs	% Coxibs/ total AINE	% AINE recomendados	CTD (€)
	Medio (DE)	Medio (DE)	Medio (DE)	Medio (DE)	Medio (DE)
Periodo preintervención (enero-abril 2001)					
Sesión EAP	48,30 (24,5)	7,69 (6,2)	15,72 (6,9)	59,07 (11,7)	0,53 (0,09)
Entrevista	50,80 (17,7)	13,81 (6,5)	27,93 (11,4)	46,80 (10,0)	0,67 (0,09)
Médico RR	52,52 (20,7)	12,23 (6,0)	23,57 (6,7)	50,00 (8,8)	0,64 (0,08)
Médico RNR	48,57 (13,2)	15,86 (6,9)	33,57 (13,9)	42,65 (10,1)	0,71 (0,08)
Periodo postintervención inmediata (noviembre-diciembre 2001)					
Sesión EAP	45,30 (21,1)	6,20 (5,9)	12,83 (7,5)	61,00 (14,2)	0,51 (0,10)
Entrevista	44,51 (11,4)	8,36 (4,0)	19,25 (8,7)	52,27 (10,5)	0,60 (0,08)
Médico RR	45,39 (11,0)	7,77 (3,6)	17,34 (6,5)	56,30 (9,4)	0,57 (0,08)
Médico RNR	43,37 (12,2)	9,12 (4,4)	21,74 (10,5)	47,06 (9,9)	0,63 (0,08)
Periodo postintervención tardía (enero-abril 2002)					
Sesión EAP	53,13 (25,7)	6,70 (5,7)	12,59 (7,2)	62,82 (13,0)	0,51 (0,10)
Entrevista	50,96 (13,9)	7,99 (3,7)	16,29 (8,0)	53,10 (11,2)	0,58 (0,08)
Médico RR	53,09 (14,9)	6,96 (2,8)	13,45 (5,4)	57,27 (10,3)	0,55 (0,08)
Médico RNR	48,21 (12,3)	9,32 (4,3)	19,95 (9,4)	47,71 (0,3)	0,62 (0,06)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; SAP: servicio de atención primaria; ABS: área básica de salud; EAP: equipo de atención primaria; DE: desviación estándar; DHD: dosis diaria definida cada 1.000 habitantes y día; DHD coxibs: dosis diaria definida de celecoxib + rofecoxib cada 1.000 habitantes y día; % coxibs/total AINE: DHD celecoxib + rofecoxib/total DHD de AINE; % AINE recomendados: DHD de diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno/DHD total de AINE; CTD: coste del tratamiento medio de la dosis diaria definida de AINE; RNR: red no reformada; RR: red reformada.

Rosich I, et al. Utilització de coxibs: una estratègia de intervenció en la atenció primària

Tabla 4. Variación de los indicadores de prescripción controlados según el grupo de médicos intervenidos en sesión grupal y entrevista individual para los periodos postintervención

	DHD AINE	DHD coxibs	% Coxibs/total AINE	% AINE recomendados	CTD (€)
Variación a corto plazo					
Sesión EAP	-6,21	-19,40	-18,37	3,28	-3,69
Entrevista	-12,38	-39,49	-31,06	11,70	-11,17
Médico RR	-13,57	-36,47	-26,44	12,60	-11,48
Médico RNr	-10,71	-42,51	-35,24	10,33	-10,88
Variación a largo plazo					
Sesión EAP	9,99	-12,93	-19,90	6,35	-3,63
Entrevista	0,32	-42,16	-41,68	13,47	-13,12
Médico RR	1,08	-43,07	-42,92	14,53	-13,75
Médico RNr	-0,75	-41,25	-40,46	11,85	-12,38

EAP: equipo de atención primaria; AINE: antiinflamatorios no esteroides; EAP: equipo de atención primaria; DHD: dosis diaria definida cada 1.000 habitantes y día; DHD coxibs: dosis diaria definida de celecoxib + rofecoxib cada 1.000 habitantes y día; % coxibs/total AINE: DHD celecoxib + rofecoxib/total DHD de AINE; % AINE recomendados: DHD de diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno/DHD total AINE; CTD: coste del tratamiento medio de la dosis diaria definida de AINE; RNr: red no reformada; RR: red reformada.

Aunque el impacto global de la intervención y de la alerta farmacéutica en el consumo de coxibs puede considerarse positivo, encontramos un ABS (ABS 4) con un nivel de reducción del porcentaje de consumo de coxibs respecto al total de AINE del 51,3% a corto plazo, y un ABS (ABS 2) donde no se produjo reducción del consumo a corto plazo, sino todo lo contrario. Las características de las 2 áreas difieren de manera sustancial, así como también sus puntos de partida, que oscilaban del 30,9% para el ABS 4 en el porcentaje de coxibs al 16,0% en el ABS 2. Los resultados de nuestro trabajo ponen de manifiesto, además, una amplia variabilidad entre profesionales, con algunos que mejoran su prescripción y otros que no.

En el diseño del estudio no se consideró la disponibilidad de un grupo control, alejado de la intervención, con quien comparar los resultados, lo que aumenta las dificultades para establecer conclusiones referidas al efecto propio de la intervención. Todos los profesionales estudiados trabajaban en el mismo ámbito, por lo que a todos ellos, de una forma directa o indirecta, les llegó información sobre la intervención realizada. Además, hay que tener en cuenta que los 2 grupos de intervención (cara a cara frente a grupal) se crearon con criterios de consumo y no mediante asignación aleatoria, aspecto que conlleva limitaciones añadidas para evaluar la intervención. Estos elementos del diseño (coincidencia temporal con la Alerta de la Agencia de Medicamentos, ausencia de grupo control y asignación no aleatoria a las

modalidades de intervención) limitan ostensiblemente las conclusiones sobre la efectividad de la intervención y sobre qué tipo de intervención es más efectiva.

El descenso en el consumo de coxibs en otras zonas del Sistema Nacional Sanitario²¹ fue aún mayor con la implementación de los sistemas de validación a partir del mes de julio de 2002. El mantenimiento del impacto observado en el período de intervención tardía (enero-abril 2002) y, por lo tanto, previo a la validación sanitaria podría deberse a los recordatorios periódicos que complementaron la intervención, al feedback informativo de los primeros resultados y a la inclusión de éstos en la información anual comparativa entre profesionales^{6,12,18}, así como a la influencia de la alerta de seguridad. Figueiras et al¹⁰ compararon los efectos de 2 estrategias de intervención y concluyeron que una intervención educacional basada en una entrevista personalizada con los médicos de atención primaria mejoraba más los estándares de prescripción y durante un período superior que la intervención grupal. Bernal-Delgado et al²² compararon los efectos sobre la prescripción en 3 grupos de médicos: un primer grupo recibió la información a través de una entrevista personalizada, en un segundo grupo se realizó una intervención grupal y un tercer grupo en el que no se realizó ningún tipo de intervención. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de envases de AINE a pesar de que se observó una clara disminución de los fármacos no recomendados. Nuestro estudio sugiere que la reducción de la prescripción de coxibs fue superior en los médicos entrevistados que en los que recibieron información de forma grupal aunque, y como ya se ha señalado, los grupos no eran comparables, ya que fueron categorizados en función de su consumo de coxibs. La efectividad de la intervención a base de una entrevista personal se ha analizado en otros trabajos realizados en grupos farmacológicos, como los antibióticos²³ y las benzodiazepinas²⁴.

En grupos terapéuticos como los AINE es complejo mantener una prescripción racional y de calidad. Además, implementar cambios en la prescripción es, en muchas ocasiones, difícil, especialmente cuando parte de ésta se encuentra inducida por especialistas. Cordón et al²⁵ destacan que el porcentaje de prescripción inducida respecto al total realizado por el médico de atención primaria oscila entre el 24,5 y el 46,4%. En este mismo sentido, Montero et al²⁶ concluyeron que la prescripción de coxibs, en términos relativos, era 3 veces mayor en la atención especializada que en la atención primaria y que, además, su incorporación a las pautas farmacológicas era más rápida.

En resumen, la intervención educativa realizada se asoció con una disminución de la prescripción de coxibs, la mejora en la selección de AINE y la disminución –mantenida a largo plazo– del coste de tratamiento por día. La coincidencia con la alerta de la Agencia de

Rosich I, et al. Utilització de coxibs: una estratègia de intervenció en la atenció primària

Medicamentos y algunos elementos del diseño limitan las posibilidades de atribución causal de estos resultados a la intervención educativa que, previsiblemente, se debieron a la interacción entre ambos tipos de intervención.

Bibliografía

- Aspiazu M, García L. Factores condicionantes del gasto en farmacia en los centros de atención primaria de un área de salud. *Aten Primaria*. 2002;29:84-9.
- Jones MI, Greenfield SM, Bradley CP. Prescribing new drugs: qualitative study of influences on consultants and general practitioners. *BMJ*. 2001;323:1-7.
- García Lirio MA, Cabeza Barrens J, Rodríguez Espejo M, Alegre del Rey E, Rabadán Asensio A. Adopción de los nuevos medicamentos por los médicos prescriptores. El médico innovador. *Aten Primaria*. 2000;25:22-8.
- Mengibar Torres F.J. Gasto farmacéutico en atención primaria reformada: implicación de las actividades formativas en el ahorro en farmacia. *Gac Sanit*. 2000;14:277-86.
- García-Sempere A, Peiró S. Gasto farmacéutico en atención primaria: variables asociadas y asignación de presupuestos de farmacia por zonas de salud. *Gac Sanit*. 2001;15:32-40.
- Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freeman N, Harvey EL. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
- Soumerai SB, McLaughlin TJ, Avorn J. Quality assurance for drug prescribing. *Qual Assur Health Care*. 1990;2:37-58.
- Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA*. 1995;274:700-5.
- Braybrook S. Changing prescribing in practice. A review of the evidence. *GP prescribing support. A resource document and guide for the New NHS*. London: National Prescribing Center; 1998.
- Figueiras A, Sastre I, Tato F, Rodríguez C, Lado E, Caamaño F, et al. One-to-one versus group sessions to improve prescription in primary care: a pragmatic randomized controlled trial. *Med Care*. 2001;39:158-67.
- Grimshaw JM, Shiran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Gilli R, et al. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. *Med Care*. 2001;39:2-45.
- Braybrook S, Walker R. Influencing NSAID prescribing in primary care using different feedback strategies. *Pharm World Sci*. 2000;22:39-46.
- Kaplan-Machits B, Klostermeyer BS. The cyclooxygenase-2 inhibitors: safety and effectiveness. *Ann Pharmacother*. 1999;33:979-88.
- Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group*. *Gastroenterol*. 1999;117:776-83.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA*. 2000;284:1247-55.
- Institut Català de la Salut. Arguments per millorar l'ús dels nous medicaments. Els coxibs a debat. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2001.
- Agencia Española del Medicamento. Nota informativa de la Agencia Española del medicamento sobre riesgos cardiovasculares de celecoxib y rofecoxib. Septiembre 2001 (Ref: 2001/09).
- Soumerai SB, Avorn J. Predictors of physician prescribing change in an educational experiment to improve medication use. *Med Care*. 1987;25:210-21.
- Wilkinson JJ, Foroe RW, Cady PS. Impact of safety warnings on drug utilization: marketplace life span of cispripide and troglitazone. *Pharmacother*. 2004;24:978-86.
- De la Porte M, Reith D, Tilyard M. Impact of safety alerts upon prescribing of cispripide to children in New Zealand. *NZ Med J*. 2002;115:24U.
- Libro de ponencias de la SEFAP. VIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacólogos de Atención Primaria. Málaga, 22-24 de octubre de 2003. p. 135 y 165.
- Bernal-Delgado E, Galeote-Mayor M, Pradas-Arnal F, Peiró-Moreno S. Evidence based educational outreach visits: effects on prescriptions on non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:853-8.
- De Santis G, Harvey KJ, Howard D, Mashford ML, Moulds RF. Improving the quality of antibiotic prescription patterns in general practice. The role of educational intervention. *Med J Aust*. 1994;160:502-5.
- De Burgh S, Mant A, Mattick RP, Donnelly N, Hall W, Bridges-Webb C. A controlled trial educational visiting to improve benzodiazepine prescribing in general practice. *Aust J Public Health*. 1995;18:142-8.
- Cordón Granados F, García Vicente JA. Prescripción inducida, ¿excusa o realidad? *Aten Primaria*. 1998;22:9-21.
- Montero Fernández MJ, Rodríguez Alcalá FJ, Vallés Fernández N, López de Castro F, Esteban Tudela M, Cordero García B. ¿Desde qué nivel asistencial se prescriben los inhibidores de la ciclooxigenasa 2? *Aten Primaria*. 2002;30:363-7.

13. Aportacions a Jornades i Congressos

13.1. Comunicacions orals

Impacto de las alertas de seguridad sobre la prescripción de terapia hormonal substitutiva

Autors: Ortega JA, [Rosich I](#), Ortín MF, Tomas R, Soler M.

Comunicació oral, presentada XXXI Congreso Nacional SEGO 2007. Granada

Prescripción de Aliskireno ¿responde a las evidencias de seguridad después de una intervención?

Autors: [I. Rosich Martí](#), C. Gallardo Sanchez, H. Palacin Piquero, M. Perona Pagan, J. Vidal Royo, A. Gimenez Alvarez

Comunicació oral, presentada a XII Jornada de Farmacovigilancia. 2013. Santa Cruz de Tenerife

Estrategia en farmacovigilancia centrada en el paciente: prevención, resolución, comunicación.

Autors: [I. Rosich Martí](#), C. Gallardo Sanchez, H. Palacin Piquero, M. Perona Pagan, J. Vidal Royo, A. Gimenez Alvarez

Comunicació oral, VI Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico 2014 Sevilla Junta de Andalucía. Conserjería de Salud. SEMFYC . SEMI

Plan de minimización de riesgos y uso seguro de los medicamentos: de la teoría a la práctica

Autors: [Rosich Martí I](#), Crusat Sabaté D, Gallardo Sanchez C.I, Ayllon Muñoz J.A, Lago Ayala MT, Garcia Jordan M.J.

Comunicació oral, presentada al XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial y XVI Jornadas de la Asociación de Calidad Asistencial del Principado de Asturias. 2015.

Estrategia de mejora continua en la utilización de AINE centrada en la seguridad del paciente

Autors: [I. Rosich Martí](#), C. Gallardo Sanchez, J. Ayllon Muñoz, M. Perona Pagan, H. Palacin Piquero, J. Vidal Royo

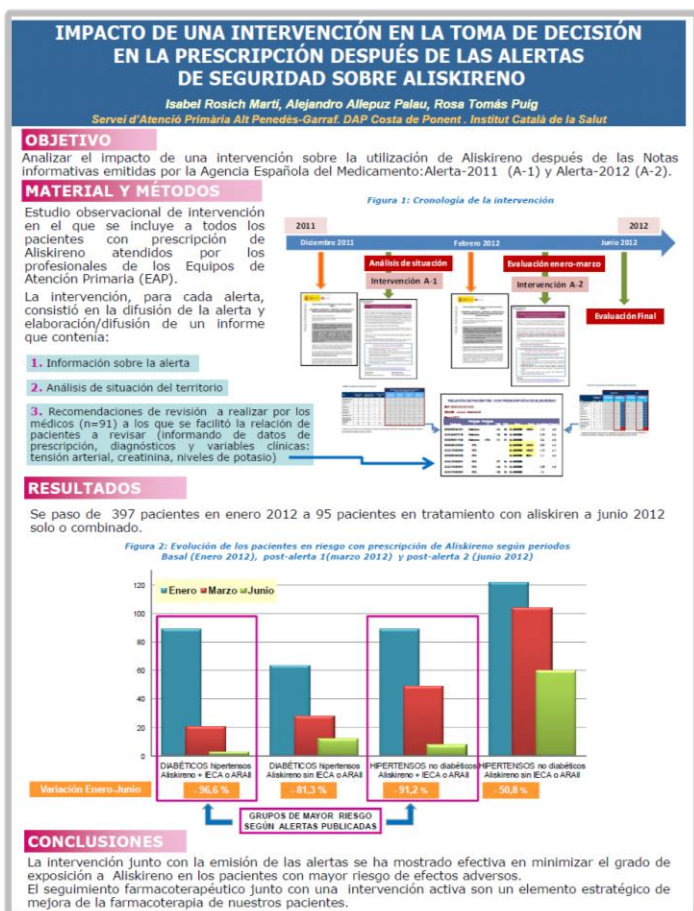
Comunicació oral, presentada al VI Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Valladolid, 2015

Menys és més: minimitzar els riscos per a maximitzar l'adequació i la seguretat farmacològica

Autors: [I. Rosich Martí](#), D. Crusat Sabaté , O. Mateo Romanos , M. Perez Herrera, E. Mestres Moreno, M. Torremorell Nuñez, E. Chirveches Perez, S. Ventureira Rodriguez, M.F. Ortín Font, C.I. Gallardo Sanchez, J.A. Ayllon Muñoz , H. Palacín Piquero , J. Vidal

Comunicació oral, presentada XVIII Jornada de la Societat Catalana de Qualitat Assistencial celebrada a Viladecans, el dia 17 de juny de 2016.

13.2. Comunicacions pòster



Impacto de una intervención en la toma de decisión en la prescripción después de las alertas de seguridad sobre Aliskireno.

Autors: [Isabel Rosich Martí](#), [Alejandro Allepuz Palau](#), [Rosa Tomás Puig](#).

Comunicació pòster, presentat al XVII Congrés SEFAP, 2012

Estratègia en farmacovigilància centrada en el pacient: difusió, suport a la decisió, resolució, comunicació.

Autors: [Isabel Rosich Martí](#), [Alejandro Allepuz Palau](#), [Rosa Tomás Puig](#).

Comunicació pòster, presentat al IV Jornada del Pla de Salut de Catalunya Sitges, 2014

Estratègia de millora continua en la utilització d'AINE centrada en la seguretat del pacient

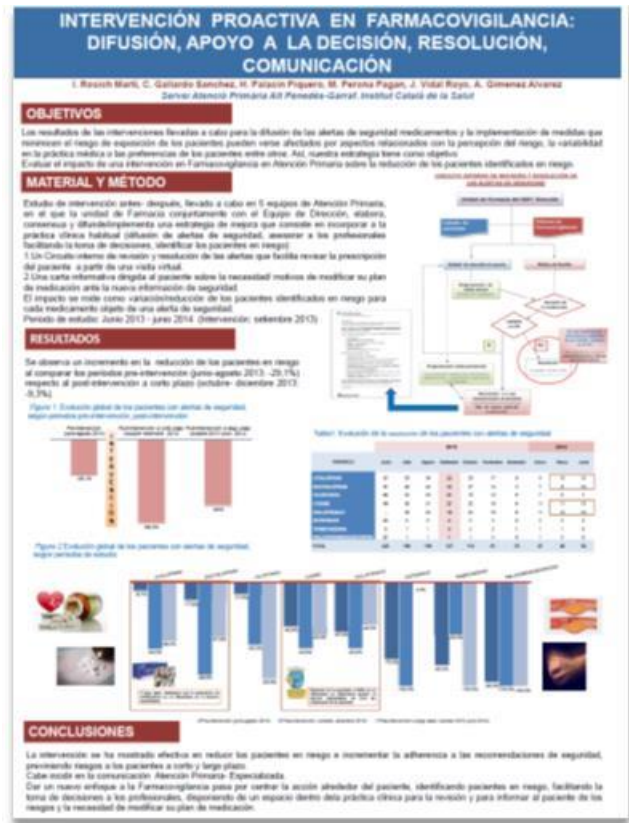
Autors: [I. Rosich Martí](#), [E. Mestres Moreno](#), [M. Torremorell Nuñez](#), [M. Pérez Herrera](#), [M. Navarro Pujol](#), [H. Palacin Piquero](#), [J.M. Vidal Royo](#), [J. Gago Rius](#), [J. Sanglas Arrieta](#), [M.J. García Jordán](#)

Comunicació pòster, presentat a IV Jornada del Pla de Salut de Catalunya Sitges, novembre 2014.

Intervención proactiva en farmacovigilancia: difusión, apoyo a la decisión, resolución, comunicación

Aurors: [I Rosich Martí](#), C. Gallardo Sanchez, H. Palacin Piquero, M. Perona Pagan, J. Vidal Royo, A. Gimenez Alvarez

Pòster presentat al XIX Congreso Nacional de la SEFAP. Mérida, 2014.



Implementant coneixement en farmacovigilància: estratègia de millora continua en la utilització d'AINE

Autors: [Rosich Martí](#), M. Perez Herrera, E. Mestres Moreno, M. Torremorell Nuñez, M. Navarro Pujol, E. Chirveches Perez, O. Mateo Romanos, J. Gago Rius, J. Sanglas Arrieta, C. Gallardo Sanchez, J. Ayllon Muñoz, M. Perona Pagan, H. Palacin Piquero, J. Vidal Royo, A. Barcena Rodriguez, S. Ventureira Rodriguez, M. Porteros Hernandez, MJ Garcia Jordan, D. Crusat Sabaté

Pòster presentat a la Jornada de la Societat Catalana de Qualitat Assistencial. Juny 2015.

ENSURING QUALITY MANAGEMENT IN DRUG PRESCRIPTION AT PRIMARY CARE

Autors: Gemma Puig Ponsico, [Isabel Rosich Martí](#), Mònica Torremorell Núñez, Esther Diaz Salcedo, Cristina Gallardo Sánchez, Margarita Navarro Pujol, Mar Pérez Herrera, Herminia Palacín Piquero, Josep Maria Vidal Royo, Miquel Perona Pagán

Comunicació e-pòster, presentat al 20th Wonca Europe 2015 Istanbul Conference which held in Istanbul October 22-25, 2015.

V Jornada del Pla de salut de Catalunya

PLA DE MINIMITZACIÓ DE RISCOS I ÚS SEGUR DELS MEDICAMENTS: DE LA TEORIA A LA PRÀCTICA

Rosich Martí I, Crusat Sabaté D, Gallardo Sanchez C I, Mateo Romanos O, Gatell Carbo A, Ventureira Rodriguez S, Ayllon Muñoz JA, Palacin Piquero H, Lago Ayala MT, Garcia Jordan MJ. Email: rosich.is@genot.cat

Introducció
 La qualitat i seguretat del pacient és un repte de tot el sistema sanitari i un dels més rellevants en el procés d'ús segur dels medicaments.

Objectius
 Descriure el Procediment de Minimització de Riscos (PMR) i analitzar l'impacte de les intervencions realitzades en aplicació del PMR: 1. Revisió de pacients amb prescripció d'ANEs, dirigida a millorar la seva adequació i seguretat en la prescripció. 2. Revisió de pacients amb incidències de seguretat en prescripció identificades mitjançant SELF-AUDIT-seguretat.

Material i mètodes
 Aplicació del PMR, que contempla un circuit específic de revisió i resolució de problemes de seguretat.

Resultats

Intervenció ANEs
 Controlat anual dels pacients exposats a ANEs. Categoriem segons risc:

Risc	2015	2016
Alta	100	100
Medi	100	100
Baixa	100	100

Intervenció SELF-AUDIT
 Controlat dels pacients identificats en risc amb incidències de seguretat preferibles:

Risc	2015	2016
Alta	100	100
Medi	100	100
Baixa	100	100

Conclusions
 Les intervencions realitzades, en aplicació del PMR, pràcticament, han permès influir en reduir riscos, prevenció i resolució d'errors de medicació, prevenció i reducció de RASA, la seva severitat i impacte sobre el pacient. Informar i comunicar als professionals, identificar els pacients segons risc/condicions clíniques preferibles, revisar els tractaments farmacològics en cada pacient, avaluació contínua del risc, potencial, seguiment i feedback als professionals, informar el pacient i coordinació territorial amb tots els proveïdors són els punts clau.

Organitza:
 Generalitat de Catalunya Departament de Salut
 Institut Català de la Salut Servei d'Atenció Primària Alt Penedes-Garraf Baix Llobregat Nord

Pla de minimització de riscos i ús segur dels medicaments: de la teoria a la pràctica

Autors: [Rosich Martí I](#), Crusat Sabaté D, Gallardo Sanchez C.I, Mateo Romanos O, Gatell Carbo A, Ventureira Rodriguez S, Ayllon Muñoz JA, Palacin Piquero H, Lago yala MT, Garcia Jordan MJ

Comunicació pòster, presentat a la V Jornada del Pla de Salut de Catalunya, Sitges 2015. (experiència premiada amb el reconeixement de qualitat metodològica- 2017).

V Jornada del Pla de salut de Catalunya

IMPLEMENTANT CONEIXEMENT EN FARMACOVIGILANCIA: ESTRATÈGIA DE MILLORA CONTÍNUA EN LA UTILITZACIÓ D'AINES

Rosich Martí I, Gallardo Sanchez CI, Mateo Romanos O, Perez Herrera M, Mestres Moreno E, Torremorell Nuñez M, Chirveches Perez E, Ayllon Muñoz JA, Palacin Piquero H, Garcia Jordan MJ. Email: rosich.ip.ics@gencat.cat

Introducció
 En el nostre àmbit d'influència, reduir riscos, implementar mesures de minimització de riscos es una PRIORITAT, en aquest sentit s'han posat en marxa diferents intervencions prioritzant aspectes de seguretat, entre elles sobre els AINEs.

Objectius
 Analitzar l'impacte d'una intervenció de millora contínua dirigida a optimitzar/ millorar l'adequació i seguretat en la prescripció d'AINES en aplicació d'un pla de minimització de riscos específic.

Material i mètodes
 Estudi d'intervenció abans-després, de periodicitat anual, sobre els metges del Servei d'Atenció Primària Alt Penedes-Garraf (117 metges, 8 EAP, cobertura sanitària 228.696 pacients). Es van identificar els pacients amb interje assignat amb prescripció d'AINES, segons dades de prescripció activa dels períodes basal, gener 2013, post-intervenció 2013 (PI-2013, gener 2014) i post-intervenció 2014 (PI-2014, gener 2015). Els pacients van ser categoritzats/prioritzats segons risc.

INTERVENCIÓ
 La intervenció (març 2013 i 2014) va consistir en facilitar a cada metge:
 1. Relació de pacients amb prescripció d'AINES segons risc
 2. Informe de riscos
 3. Recomanacions de revisió
 4. Anàlisi de situació per EAP

Resultats
 Els pacients amb prescripció d'AINES (10.839) es van reduir en un 20,7% després de les dues intervencions (2.243 pacients) un 13,8% el 2013 i un 8,3% el 2014, observant-se major reducció en els grups de més risc (Gràfica 1, Taula 1).

Conclusions
 La intervenció ha estat eficaç en reduir el grau d'exposició a AINEs especialment en els pacients de més risc, previalment evitant iatrogènia.
 Informar/comunicar als riscos potencials als professionals facilitant la presa de decisions informades, identificar els pacients segons risc i condicions clíniques predefinides, revisar els tractaments, avaluació contínua del risc potencial, seguiment i feedback als professionals, i informar el pacient són punts clau.

Gràfica 1. Evolució dels pacients exposats a AINEs segons grup de risc (percentatge)

Grup de risc	Pre-Intervenció (2013)	Post-Intervenció 2013 (2014)	Post-Intervenció 2014 (2015)
Grup 1 (Alts riscos)	47,7%	32,7%	28,2%
Grup 2 (Risc mitjà)	42,2%	49,2%	50,8%
Grup 3 (Bassos riscos)	10,1%	18,1%	21,0%

Taula 1. Grau d'exposició potencial a AINEs: nombre pacients (%) segons període d'estudi i grup de risc

PACIENTS EXPOSATS	Grup 1 (Alts riscos)	Grup 2 (Risc mitjà)	Grup 3 (Bassos riscos)	Total
Basal	1.880 (16,9%)	3.929 (37,1%)	3.940 (36,9%)	9.749 (47,2%)
Post 2013	721 (6,32%)	3.228 (31,4%)	4.419 (42,26%)	8.368 (40,2%)
Post 2014	609 (5,27%)	2.787 (26%)	5.190 (49,73%)	8.586 (40,74%)

Generalitat de Catalunya
 Departament de Salut

Institut Català de la Salut
 Servei d'Atenció Primària
 Alt Penedes-Garraf-Baix Llobregat Nord

Implementant coneixement en farmacovigilancia: estratègia de millora contínua en la utilització d'aine

Autors: Rosich Martí I, Gallardo Sanchez CI, Mateo Romanos O, Perez Herrera M, Mestres Moreno E, Torremorell Nuñez M, Chirveches Perez E, Ayllon Muñoz JA, Palacin Piquero H, Garcia Jordan MJ.

Comunicació pòster, presentat a la V Jornada del Pla de Salut de Catalunya, Sitges 2015.

Implementando conocimiento en farmacovigilancia: estrategia de mejora continua en la utilización de antiinflamatorios no esteroidales

Autors: Rosich Martí I, Gallardo Sanchez C.I, Crusat Sabaté D, Mateo Romanos O, Puig Ponsico G, Garcia Jordan M.J.

Comunicació Pòster, presentat al XX Congreso SEFAP Santiago de Compostela, Octubre 2015

MINIMIZAR LOS RIESGOS PARA OPTIMIZAR LA ADECUACIÓN Y SEGURIDAD FARMACOLÓGICA: UN OBJETIVO PRIORITARIO

Rosich Martí I, Crusat Sabaté D, Gallardo Sanchez C.I, Mateo Romanos O, Ramirez Tarruella D, Ortín Font M.F.

XXI Congreso SEFAP, Granada, Octubre 2016

OBJETIVOS
 Desarrollar el procedimiento de minimización de riesgos (PUR): elaborado y analizar su impacto en las intervenciones prioritarias:
 1. Optimizar la adecuación/seguridad en la prescripción de Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) a partir de una intervención de mejora continua.
 2. Revisión de pacientes con incidencias de seguridad identificadas mediante la herramienta SELF-AUDIT.

MATERIAL Y MÉTODO
 Un PUR es elaborado y consensuado por un equipo multidisciplinar de profesionales, mediante reuniones de trabajo (Figura 1).
 (I) farmacológico de atención primaria lidera y coordina este equipo así como las intervenciones priorizadas.
 (II) AINES: Estudio de intervención antes-después. Se identificaron pacientes >65 años, con prescripción de AINEs, según datos de prescripción activa. Períodos: basal, post-intervención 2013, 2014 y 2015. Pacientes se categorizaron según riesgo: Grupo 1, pacientes con patología cardiovascular y/o renal (CVR); Grupo 2, hipertensos en patología CVR; Grupo 3, todos los demás.
 Intervención anual: facilitar a cada médico relación de pacientes con AINEs según riesgo, informe riesgo, recomendaciones de revisión y análisis de situación. Variable principal: % exposición a AINEs.
 2. SELF-AUDIT: Estudio intervención antes-después. Se revisan incidencias de seguridad según criterios predefinidos anualmente (2014 y 2015): 1. Alergias, 2. Duplicidades, 3. Farmacodosis, intervención: reeducación/formación y seguimiento del sistema de evaluación de atención por etapas. Variable: variación incidencias.

RESULTADOS
Intervención AINEs
 Situación: de los pacientes expuestos a AINEs, según grupo de riesgo y período.
 Gráfico de barras que muestra la exposición a AINEs por grupo de riesgo y período (Basal, 2013, 2014, 2015).
 Situación: de los pacientes identificados con incidencias de seguridad prioritarias.
 Gráfico de líneas que muestra la evolución de las incidencias de seguridad prioritarias (Alergias, Duplicidades, Farmacodosis) en los períodos Basal, 2013, 2014 y 2015.

CONCLUSIONES
 Creación de un PUR facilita el desarrollo de una farmacovigilancia proactiva en beneficio de los pacientes.
 Las intervenciones realizadas, en aplicación de PUR, han permitido incrementar la adecuación de la prescripción y, previsiblemente, influir en reducir riesgos, prevención y resolución de errores de medicación, prevención/reducción de reacciones adversas, su severidad e impacto sobre el paciente.

Minimizar los riesgos para optimizar la adecuación y seguridad farmacológica: un objetivo prioritario

Autors: Rosich Martí I, Crusat Sabaté D, Gallardo Sanchez C.I, Mateo Romanos O, Ramirez Tarruella D, Ortín Font M.F.

Comunicació Pòster presentat, al XXI Congreso SEFAP. Granada, octubre 2016.

Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskiren després de la comunicació de noves evidències de seguretat.

Autors: Isabel Rosich Martí, Alejandro Allepuz Palau, Gemma Rodriguez Palomar, Francesca Ortín Font, Maria Soler Cera

Comunicació pòster, presentat a la X Jornada IDIAP. 20è Aniversari. Ara que tinc 20 anys: recerca viscuda i per viure a l'Atenció Primària. 2016.

IMPACTE D'UNA INTERVENCIÓ SOBRE LA PRESCRIPCIÓ D'ALISKIREN DESPRÉS DE LA COMUNICACIÓ DE NOVES EVIDÈNCIES DE SEGURETAT

Isabel Rosich Martí, Alejandro Allepuz Palau, Gemma Rodriguez Palomar, Francesca Ortín Font, Maria Soler Cera

X Jornada IDIAP. 20è Aniversari. Ara que tinc 20 anys: recerca viscuda i per viure a l'Atenció Primària

OBJECTIUS
 Analitzar l'impacte d'una intervenció, centrada en la eficaç comunicació d'alertes de seguretat, sobre la utilització d'Aliskiren en comparació amb un estabridor de tensió convertidor d'angiotensina (ECA) en un hospital de primària (IDAP).

DISENY
 Estudi d'intervenció que compara la utilització d'Aliskiren+ECA vs ARAII en un servei d'atenció primària (SAP) respecte a un control (SAP-C) respecte d'una alerta de seguretat, a partir d'una comunicació de noves evidències de seguretat, sobre la utilització d'Aliskiren+ECA vs ARAII, mitjançant recomunicacions de riscos, amb el suport de l'equip de seguretat de la prescripció. Les dades es van obtenir de la història clínica (2012 - desembre 2015). L'efecte es va analitzar segons mètode de sèries temporals interrompudes utilitzant dos models: un model de tendència de pacients en tractament sense el tractament.

RESULTATS
 Figura 1: Casos prescripció d'aliskiren amb què s'equivaldament (ARAII, ECA, o ARAII + ECA) Pacients sense SA.
 Gràfic de línia que mostra la tendència de la prescripció d'aliskiren amb què s'equivaldament (ARAII, ECA, o ARAII + ECA) en pacients sense SA des del 2012 fins al 2015, comparant el grup d'intervenció (SAI) i el grup de control (SAP control).

Figura 2: Casos prescripció d'aliskiren amb què s'equivaldament (ARAII, ECA, o ARAII + ECA) Pacients sense SA.
 Gràfic de línia que mostra la tendència de la prescripció d'aliskiren amb què s'equivaldament (ARAII, ECA, o ARAII + ECA) en pacients sense SA des del 2012 fins al 2015, comparant el grup d'intervenció (SAI) i el grup de control (SAP control).

APLICABILITAT I IMPACTE
 L'efecte sobre informació sobre la toxicitat i activitat d'aquests tipus d'intervencions, de com una diferent comunicació de riscos de professionals potria incidir en la prevenció de riscos en la pràctica clínica, representant tenir un treballador que permetria pot generar noves alertes farmacològiques, errors, etc., han proporcionat evidència de la funció del treballador en la prevenció de riscos. És tracta d'implementar accions que quedi a un nivell en la prescripció guiada per les últimes evidències científiques.

CONCLUSIONS
 La prescripció d'Aliskiren + ECA vs ARAII va disminuir en ambdós SAP encara que de forma més pronunciada en el SAP - Intervenció. La intervenció va provocar una major reducció en la implementació de les recomunicacions orientades a l'atenció de seguretat.

13.3. Altres reconeixements

L'experiència: PLA DE MINIMITZACIÓ DE RISCOS I ÚS SEGUR DELS MEDICAMENTS: DE LA TEORIA A LA PRÀCTICA

Certificat de Reconeixement que acredita la Qualitat Metodològica del procés d'avaluació i l'impacte positiu generat en el marc de la organització

Agència de qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQUAS). Departament de Salut



Grup de treball de Qualitat i Seguretat en l'ús segur dels medicaments. SAP Alt Penedès-Garraf:

Isabel Rosich Martí, Dolors Crusat Sabate, Cristina Isabel Gallardo Sanchez, Olga Mateo Romanos, Anna Gatell Carbo, Susana Ventureira Rodriguez, J.Antoni Ayllon Muñoz, Herminia Palacin Piquero, Maite Lago Ayala, M.Jesus Garcia Jordan, Dolors Ramirez Tarruella, Sandra Pequeño Saco, Miquel Perona Pagan.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

INFLUÈNCIA DE LES ALERTES DE SEURETAT DE MEDICAMENTS SOBRE LA PRESCRIPCIÓ EN L'ÀMBIT DE L'ATENCIÓ PRIMÀRIA DE SALUT

Isabel Rosich Martí

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

INFLUÈNCIA DE LES ALERTES DE SEURETAT DE MEDICAMENTS SOBRE LA PRESCRIPCIÓ EN L'ÀMBIT DE L'ATENCIÓ PRIMÀRIA DE SALUT

Isabel Rosich Martí