

EVIDÈNCIA CIENTÍFICA EN QUÈ ES BASEN ELS INDICADORS DE PRESCRIPCIÓ FARMACÈUTICA EN L'INSTITUT CATALÀ DE LA SALUT: IECA-ARA II, ANTIDIABÈTICS NO INSULÍNICS I HIPOLIPEMIANTS

Amelia Troncoso Mariño, farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària.
Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament.
Institut Català de la Salut

Resum

Aquest número és el primer de dos butlletins destinats a descriure de manera resumida l'evidència científica en què es basen alguns dels indicadors de prescripció farmacèutica utilitzats a l'Institut Català de la Salut (ICS) i, alhora, més utilitzats en el sistema sanitari. En aquest primer número es detallen les evidències per als indicadors següents: antihipertensius (en concret, els antagonistes dels receptors de l'angiotensina II o ARA II), antidiabètics no insulínics i hipolipemians.

Amb l'indicador d'ARA II es pretén limitar la prescripció d'aquest grup de fàrmacs, ja que sobre la base de l'evidència disponible, aquest grup es considera només una alternativa als IECA (inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina) en cas de tos. Actualment, els IECA disposen d'un nombre major d'estudis d'eficàcia, més experiència d'ús i una relació entre el benefici i el cost més favorable.

Amb els indicadors d'antidiabètics no insulínics es realitza una selecció de fàrmacs i es trien els fàrmacs que disposen de més dades de la reducció de la morbiditat cardiovascular. La metformina és l'únic antidiabètic oral que ha demostrat disminuir la morbiditat cardiovascular i les sulfonilurees han demostrat disminuir el risc de complicacions microvasculars en pacients amb diabetis mellitus tipus II.

Amb els indicadors d'hipolipemians també es realitza una selecció de fàrmacs i es trien els que disposen de més dades de reducció de la morbiditat cardiovascular. Dins del grup de les estatines, la simvastatina i la pravastatina són les que aporten més evidències d'aquesta reducció. La lovastatina ha demostrat disminuir els episodis coronaris en pre-

venció primària. La colestiramina i el gemfibrozil són la resina i el fibrat, respectivament, que disposen de més evidència en la reducció de la morbiditat cardiovascular.

Paraules clau: indicadors, qualitat, prescripció, antagonistes dels receptors d'angiotensina II, antidiabètics no insulínics, hipolipemians

Introducció

Segons dades del Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat, el nombre de receptes facturades a càrrec del Sistema Nacional de Salut (SNS) a Espanya presenta una tendència ascendent i progressiva. Així, l'any 2011 es van facturar a càrrec de l'SNS més de 970 milions de receptes (increment de l'1,62% respecte de 2010). Espanya és el segon país del món, després dels Estats Units d'Amèrica, amb més consum de medicaments.¹ Això fa necessari introduir mesures en el sistema que assegurin una prescripció de més qualitat i que, a causa de l'àmplia oferta farmacèutica disponible, permetin la selecció dels medicaments més eficaços, segurs i eficients.

Des de la descentralització de les competències en matèria de sanitat l'any 2002, cada comunitat autònoma ha desenvolupat diferents programes específics per avaluar la qualitat de la prescripció farmacèutica,² com ara el disseny d'indicadors d'ús de medicaments. Els indicadors de qualitat de prescripció més utilitzats en les diferents comunitats autònomes són els de selecció, que van dirigits als grups terapèutics que generen més consum i suposen més cost: antihipertensius, hipolipemians, antibiòtics, AINE, antidepressius, antidiabètics i antiulcerosos.²

En aquesta línia, a Catalunya, l'ICS ha desenvolupat diferents iniciatives orientades a modificar els hàbits de prescripció del personal facultatiu, i amb aquest objectiu va dissenyar, ja l'any 1999, l'Estàndard de qualitat de prescripció farmacèutica (EQPF), un con-

junt d'indicadors que intenten mesurar la qualitat de la prescripció farmacèutica en les patologies més prevalents a l'atenció primària.

Aquest és el primer de dos números del *Butlletí d'Informació Terapèutica* (BIT) que descriuran de manera resumida les bases científiques en què se sustenten el disseny dels indicadors i la selecció de fàrmacs realitzats a l'EQPF de l'ICS en alguns dels grups que suposen més impacte en la despesa farmacèutica o que més es consumeixen: els antihipertensius (en concret, els antagonistes dels receptors de l'angiotensina II o ARA II), els antidiabètics no insulínics, els hipolipemians, els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), els antiulcerosos i els antidepressius.

Per a més informació sobre l'EQPF i els arguments científics que sustenten aquests indicadors, podeu consultar els enllaços següents: http://10.80.217.110/intranet_ics/suport-activitat/farmacia_dpo/qualitat.htm i <http://www.gencat.cat/ics/professionals/farmacia.htm>

Objectius dels indicadors de qualitat de la prescripció farmacèutica

Els indicadors de qualitat tenen per objectiu fomentar i prioritzar l'ús dels fàrmacs amb una òptima relació entre el cost i l'efectivitat i reduir la variabilitat en l'abordatge terapèutic de les patologies més prevalents a l'atenció primària. La selecció dels principis actius es fa tenint en compte, principalment, tres criteris: l'eficàcia, la seguretat i l'experiència d'ús; en menor mesura també es tenen en compte criteris com ara l'existència d'especialitats farmacèutiques genèriques, el perfil d'utilització actual dels medicaments o el cost. Els objectius marcats per a cada indicador deixen un marge de maniobra (de fàrmacs no recomanats) per adaptar-se a situacions individuals i a la prescripció realitzada des de l'atenció especialitzada.

Descripció de l'evidència científica per a cada grup

IECA/ARA II

Definició de l'indicador: percentatge d'ARA II prescrits respecte del total de IECA/ARA II prescrits.

La hipertensió arterial és un dels factors de risc més importants de la morbiditat i mortalitat cardiovascular: a l'Estat espanyol la prevalença oscil·la entre un 20% i un 47% de la població major de 20 anys.³

Els fàrmacs modificadors del sistema renina-angiotensina inclouen els IECA, els ARA II i els antagonistes de la renina, aquest últim grup només és aprovat per al tractament de la hipertensió.

Dins dels indicadors de qualitat de prescripció d'antihipertensius, el indicador que limita la prescripció d'ARA II és dels més utilitzats en les diferents comunitats autònomes.²

Les principals indicacions aprovades per a algun dels IECA i els ARA II comercialitzats en aquests moments a Espanya són el tractament de la hipertensió arterial, la insuficiència cardíaca, el postinfart de miocardi, la nefropatia diabètica i la insuficiència renal crònica.⁴

En aquestes indicacions, els IECA haurien de ser, ara per ara, els fàrmacs d'elecció, perquè es disposa d'un nombre major d'estudis d'eficàcia, més experiència d'ús i una relació entre el benefici i el cost més favorable. Els ARA II es consideren una alternativa als IECA en cas de tos.⁵ No obstant això, al llarg dels últims anys l'increment en l'ús dels ARA II ha superat el percentatge esperat segons les dades descrites en la literatura científica d'intolerància als IECA. Per aquest motiu, se'n limita l'ús, a fi de situar-los en el percentatge d'ús que els correspondria com a tractament alternatiu.

Quan s'ha comparat ARA II amb IECA en pacients amb insuficiència cardíaca, cardiopatia isquèmica i prevenció secundària en pacients amb risc cardiovascular elevat no s'han trobat diferències en els resultats cardiovasculars.^{5, 6} Quan s'ha avaluat l'eficàcia de la combinació de IECA i ARA II, només en un assaig realitzat en pacients amb insuficiència cardíaca es va reduir lleugerament la incidència d'alguns episodis cardiovasculars rellevants, però no es va reduir la mortalitat; per a la resta d'indicacions, aquesta combinació no ha mostrat que redueixi la morbimortalitat.⁵

L'avantatge principal dels ARA II enfront dels IECA és la menor incidència de tos. Una revisió sistemàtica de fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina en hipertensió suggereix que aquesta incidència de tos varia d'un 10% en assaigs clínics aleatoris i d'un 2% en estudis observacionals.⁷

- En totes les guies de pràctica clínica del NICE en què hi ha indicat un fàrmac modificador del sistema renina-angiotensina (hipertensió, insuficiència cardíaca, postinfart de miocardi, nefropatia diabètica o insuficiència renal crònica), els IECA són els fàrmacs de primera elecció.⁶
- En les guies de pràctica clínica de l'ICS (insuficiència cardíaca⁸ i hipertensió arterial⁹) tampoc no hi ha recomanacions per usar els ARA II com a fàrmacs de primera línia.
- A l'estudi ONTARGET,⁹ en què s'avalua l'eficàcia de telmisartan vs. ramipril vs. tractament combinat (ramipril més telmisartan) en pacients d'alt risc amb malaltia cardiovascular o diabetis, sense insuficiència cardíaca, el telmisartan va presentar una eficàcia similar al ramipril i el tractament combinat (ramipril més telmisartan) es va associar a un major nombre d'efectes adversos sense que es detectés un increment dels beneficis.

Així doncs, els ARA II són un tractament alternatiu als IECA, ja que no han demostrat ser superiors en cap indicació i, per tant, es continuen considerant de segona línia per als pacients que presenten alguna intolerància als IECA en indicacions en què aquests es consideren fàrmacs de primera línia.

L'aliskirèn, que és un inhibidor selectiu de la renina i el primer fàrmac comercialitzat dins d'aquesta nova família d'antihipertensius, només ha mostrat reduir les xifres de pressió arterial de manera similar als altres antihipertensius i, en el tractament combinat amb altres antihipertensius, ha mostrat un efecte additiu. En relació amb la seva seguretat, actualment, l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) contraindica o no recomana l'ús d'aliskirèn amb IECA o ARA II, després de la interrupció de l'assaig clínic ALTITUDE.¹⁰ En aquest estudi es van observar més casos d'ictus, complicacions renals, hiperpotassèmia i hipotensió en els pacients que van rebre aliskirèn de forma addicional al tractament amb IECA o ARA II.

Finalment, cal tenir en compte també que, pel que fa al cost, els genèrics dels IECA són més barats que els genèrics dels ARA II i aliskirèn a les dosis recomanades.

Antidiabètics no insulínics

Definició de l'indicador: percentatge d'antidiabètics no insulínics recomanats prescrits respecte del total d'antidiabètics no insulínics prescrits (antidiabètics no insulínics recomanats: metformina, glibenclàmida, gliclazida, glimepirida i gliquidona).

La diabetis és una malaltia amb una morbiditat elevada i és una causa important de mortalitat prematura. La prevalença estimada de diabetis al nostre país se situa al voltant d'un 6,5% per a la població entre els 30 i 65 anys, i oscil·la en diversos estudis entre el 6 i el 12%.¹¹

Des de l'any 2000 s'han comercialitzat tres nous grups de fàrmacs no insulínics destinats al tractament de la diabetis mellitus tipus II (DM2): les glitazones, les gliptines i els anàlegs del GLP-1 (pèptid similar al glucagó tipus I).

En el cas de no aconseguir un control adequat de la HbA_{1c} (hemoglobina glucosilada) amb modificacions de l'estil de vida, les principals guies de pràctica clínica de DM2 recomanen l'ús de metformina com a fàrmac de primera línia, tret que hi hagi contraindicació.¹²⁻¹⁴ En el supòsit que els nivells de glucosa en sang tampoc no siguin adequadament controlats amb metformina, es recomana associar un segon antidiabètic oral que tingui un mecanisme d'acció diferent; així, l'associació més recomanada, amb més experiència d'ús i amb una millor relació entre el cost i l'efectivitat, és la metformina i les sulfonilurees.

No obstant això, en els últims anys, segons dades de despesa farmacèutica de l'ICS, la despesa per pacient diabètic ha augmentat de manera significativa: l'any 2011 respecte de l'any 2010, el cost per pacient s'ha incrementat un 28,3% (207,92 €/pacient a l'any 2010 vs. 266,82 €/pacient a l'any 2011), com a conseqüència, principalment, d'introduir nous fàrmacs antidiabètics de més cost i d'usar-los indiscriminadament. Per aquest motiu, s'ha dissenyat un indicador que potencia l'ús de fàrmacs considerats d'elecció en la primera línia de tractament de la DM2 en monoteràpia i en combinació.

La metformina és l'únic antidiabètic oral que ha demostrat disminuir la morbimortalitat cardiovascular.¹⁵ L'estudi UKPDS-34¹⁵ va demostrar que la metformina (vs. dieta) disminueix significativament la HbA_{1c}, la morbiditat, la mortalitat relacionada amb la diabetis i la mortalitat per qualsevol causa en pacients amb sobrepès i diabetis no insulíndependent. Comparada amb la clorpropamida, la glibenclàmida o la insulina, la metformina també va disminuir de manera significativa la incidència d'accident vascular cerebral, la morbiditat associada amb la diabetis i la mortalitat per qualsevol causa.¹⁵

La metformina també és eficaç sobre el control glucèmic en el pacient diabètic sense sobrepès: no produeix hipoglucèmies ni increment de pes; a més, el risc d'acidosi làctica és pràcticament inexistent si es respecten les contraindicacions. Per aquests motius, la metformina es considera el fàrmac de primera elecció en tots els pacients amb DM2.¹³⁻¹⁵

Les sulfonilurees han demostrat reduir el risc de complicacions microvasculars en pacients amb DM2 comparat amb la dieta.¹⁶ La glibenclàmida, la gliclazida d'alliberament modificat i la glimepirida –en aquest ordre– són les sulfonilurees amb més consum a l'Institut Català de la Salut durant l'any 2011 (les tres sulfonilurees són d'acció prolongada-intermèdia), i la gliquidona presenta un avantatge enfront d'altres sulfonilurees ja que és eliminada principalment per via biliar, per la qual cosa pot ser la sulfonilurea més recomanable en pacients amb malaltia renal.

La combinació de metformina amb sulfonilurea mostra descensos de HbA_{1c} equivalents a la suma de cada una per separat.

En aquests últims anys s'han comercialitzat nous fàrmacs per al tractament de la diabetis que, encara que són eficaços en la reducció dels nivells de HbA_{1c}, no han demostrat eficàcia en la reducció de les complicacions micro i macrovasculars de la DM2 ni en la mortalitat. Aquests nous fàrmacs poden tenir un lloc en terapèutica en determinats pacients amb DM2, per exemple quan hi ha risc elevat d'hipoglucèmia, o en aquells altres en els quals l'augment del pes corporal pugui suposar un problema.¹²

A més es desconeix la seguretat d'aquests nous antidiabètics a llarg termini. Així recentment, l'AEMPS ha retirat del mercat la rosiglitazona a causa del seu desfavorable balanç entre el benefici i el risc, i la pioglitazona s'ha associat amb un increment del risc de càncer de bufeta, encara que el balanç entre el benefici i el risc continua sent favorable.¹⁷ En relació amb els inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (DDP4), s'han descrit casos de pancreatitis associats a l'ús d'aquests fàrmacs.¹⁸

Per tant, cal fer una selecció correcta dels pacients que es puguin beneficiar d'aquestes noves teràpies.

Hipolipemians

Definició de l'indicador: percentatge d'hipolipemians recomanats prescrits respecte del total d'hi-

polipemians prescrits (hipolipemians recomanats: simvastatina, pravastatina, lovastatina, gemfibrozil i colestiramina).

Actualment a Espanya, la malaltia cardiovascular constitueix la principal causa de mort i la hipercolesterolèmia és un dels principals factors que la modifiquen;¹⁹ la prevalença de la hipercolesterolèmia a Catalunya és del 16%.²⁰ Durant l'any 2009, les estatines van ser el grup farmacològic amb més facturació a l'Estat espanyol. Per aquests motius i amb l'objectiu de millorar l'ús dels hipolipemians i potenciar l'ús de fàrmacs recomanats es defineix un indicador d'ús d'hipolipemians recomanats.

Actualment disposem de sis grups farmacològics per al tractament de les dislipèmies: les estatines, els fibrats, les resines, l'ezetimiba, l'àcid nicotínic/laropirant i els èsters d'àcids grassos omega-3.

ESTATINES

Les principals guies de pràctica clínica avalen l'ús de les estatines com el tractament d'elecció en la hipercolesterolèmia.²¹⁻²³ Al nostre país hi ha disponibles en aquest moment set estatines: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina i pitavastatina.

En prevenció primària s'han publicat 6 assaigs clínics comparatius amb placebo: WOSCOPS²⁴ amb pravastatina, AFCAPS/TexCAPS²⁵ amb lovastatina, ALLHAT-LLT²⁶ amb pravastatina, ASCOT-LLA²⁷ amb atorvastatina, CARDS²⁸ amb atorvastatina i MEGA Study²⁹ amb pravastatina. La majoria d'aquests estudis han demostrat reduir els episodis coronaris i la pravastatina, a més, ha demostrat disminuir la mortalitat cardiovascular.²⁴ Cap estatina no ha demostrat disminuir la mortalitat total en prevenció primària.

En prevenció secundària es van publicar tres grans estudis: 4S³⁰ amb simvastatina i CARE³¹ i LIPID³² amb pravastatina, en què es va observar una disminució de la morbiditat coronària i, en els estudis 4S30 i LIPID,³² de la mortalitat coronària i total. En assaigs mixtos, la simvastatina i la pravastatina van evidenciar una disminució de la morbimortalitat coronària, i a més la simvastatina va demostrar una disminució de la mortalitat total.²¹

Per tant, la simvastatina i la pravastatina són les dues estatines que aporten més evidències en resultats de morbimortalitat cardiovascular:

- La simvastatina és l'estatina més eficient.
- La pravastatina té un baix potencial d'interacció i es pot considerar el fàrmac d'elecció en pacients que estiguin en tractament amb fàrmacs que podrien interaccionar amb estatines.
- La lovastatina ha demostrat disminuir els episodis coronaris en prevenció primària.²⁵

FIBRATS

Els fibrats es consideren el tractament d'elecció en cas d'hipertrigliceridèmia,²¹ però també poden ser

útils en els casos d'hiperlipèmia mixta (amb hipertrigliceridèmia predominant) o bé si les estatines estan contraindicades o no es toleren.²¹

En prevenció primària, el gemfibrozil va mostrar una disminució de la mortalitat coronària i els infarts no fatals, encara que no es va reduir la mortalitat cardiovascular ni la mortalitat total.³³ En prevenció secundària, el gemfibrozil va demostrar una disminució del nombre d'episodis d'infart agut de miocardi i de la mortalitat coronària.³⁴ Per tant, el gemfibrozil es considera el fibrat d'elecció.

RESINES

Les resines estan indicades en el tractament de la hipercolesterolèmia. La colestiramina és l'única resina que ha demostrat reducció dels episodis coronaris aguts en prevenció primària encara que no es va poder demostrar una reducció de la mortalitat cardiovascular ni de la total.³⁵

EZETIMIBA

Per a l'ezetimiba en monoteràpia, només s'ha demostrat l'eficàcia sobre la modificació del perfil lipídic enfront de placebo. Associada a una estatina i enfront de placebo, es disposen de dades de dos estudis, el SEAS³⁶ i el SHARP,³⁷ en què s'ha avaluat el benefici sobre la morbiditat cardiovascular. Ara bé, les característiques de l'estudi no van permetre conèixer si els beneficis del tractament amb hipolipemians eren deguts a la simvastatina o a l'ezetimiba.

Quant a la seguretat de l'ezetimiba, en l'estudi SEAS es va alertar sobre la possible associació entre l'ús de la combinació de simvastatina i ezetimiba, i l'augment en la incidència de càncer, encara que en estudis posteriors no es va trobar cap increment de càncer amb ezetimiba comparat amb estatines.

ÀCID NICOTÍNIC/LAROPIPRANT

La combinació a dosis fixes d'àcid nicotínic/laropirant està indicat per al tractament de la dislipèmia, especialment en els pacients amb dislipèmia combinada mixta i en els pacients amb hipercolesterolèmia primària. Aquesta combinació no disposa de dades d'eficàcia de reducció de la morbimortalitat, només disposa de resultats en la modificació del perfil lipídic.³⁸

ÈSTERS D'ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3

Els àcids grassos omega-3 estan indicats en cas d'hipertrigliceridèmia endògena i com a tractament adjuvant en prevenció secundària per a pacients que hagin patit un infart de miocardi. En hipertrigliceridèmia, no es disposa de resultats en la reducció de la morbimortalitat cardiovascular. En prevenció secundària de la malaltia cardiovascular, l'administració d'àcid eicosapentaenoic/àcid docosahexaenoic (EPA/DHA) va reduir la morbimortalitat encara que les deficiències metodològiques de l'estudi comprometen la validesa dels resultats.³⁹ En l'estudi JELIS⁴⁰ realitzat en pacients amb hipercolesterolèmia es va observar una reducció de la incidència d'esdeveniments cardiovasculars en els pacients tractats amb

EPA en combinació amb estatina enfront d'estatina sola. Els beneficis només es van observar en el grup de pacients amb prevenció secundària.

Sobre la base d'aquestes dades, no es pot recomanar usar-los en la primera línia del tractament de la hipercolesterolèmia; cal limitar-los a tenir un paper adjuvant en alguns pacients amb dislipèmies mixtes o hipertriglicèridèmia, i prevenció secundària quan s'han exhaurit les altres opcions de tractament.

Conclusions

L'objectiu d'aquests indicadors de qualitat de la prescripció és disminuir la variabilitat en l'abordatge de les principals patologies ateses en atenció primària i fomentar un ús racional i eficient dels medicaments. Així, durant aquests anys, la implantació d'indicadors de qualitat de la prescripció s'ha mostrat eficaç en la contenció de la despesa farmacèutica.

Els indicadors descrits en aquest article poden ser modificats en funció de la nova evidència científica, la situació i l'oferta farmacèutica. Encara que aquests indicadors estan orientats a seleccionar fàrmacs sense tenir en compte el tipus de pacient, en el futur, i amb la millora dels sistemes d'informació, s'ha d'avançar en el disseny d'indicadors que mesurin l'adequació del tractament i que incorporin el diagnòstic o les característiques individuals dels pacients.

Conflicte d'interès:

L'autora declara que no té cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.

Bibliografia

- Sanfèlix-Gimeno G, Peiró S, Meneu R. La prescripció farmacèutica en atenció primària. Informe SESPAS 2012. Gac Sanit. 2012;26(S):41-5.
- Vicens Caldentey C, Sempere Verdú E, Arroyo Aniés MP, Hernández Rodríguez MA, Palop Larrea V, Orueta Sánchez R et al. Variabilidad en la medición de la calidad de prescripción por comunidades autónomas. Aten Primaria. 2010;42(07):380-7.
- Amado Guirado E, Brotons Cuixart C, Dalfó Baqué A, Gibert Llorach E, Pepió Vilaubí JM, Salleras Marcó N. Hipertensió arterial. [en línia] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2003. Guies de pràctica clínica. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/hipertensio/hipertensio.htm>.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [base de dades a Internet]; [data d'accés 29 de febrer de 2012]. Disponible a: <https://botplusweb.portalfarma.com/>.
- Bonet S. Dades d'eficàcia dels IECA, ARA II i la combinació d'ambdós grups de fàrmacs. BIT. 2010;22(2):7-12.
- National Prescribing Centre. Angiotensin-II receptor antagonist: what is the evidence for their place in therapy? MeReC Bulletin 2010;20(2):1-8.
- Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. Ann Intern Med. 2008;148:16-29.
- Verdú Rotellar JM, Pacheco Huergo V, Amado Guirado E, Esgueva de Haro N, López Pareja N, Alemany Vilhès L et al. Insuficiència cardíaca. [en línia] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2008. Guies de pràctica clínica, núm. 12. Disponible a: http://www.gencat.net/ics/professionals/guies/insuf_cardiaca.htm.
- The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547-59.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aliskireno (Rasilez®, Rirprazo®, Rasilez HTC®); conclusiones de la reevaluación del balance beneficio-riesgo. Nota informativa. 17 de febrero de 2012.
- Llave Gomero FJ. Actualización en el manejo de los antidiabéticos orales en atención primaria. Medicina de Familia (And) 2008;8(2):42-55.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008.
- Mata M, Cos FX, Morros R, Diego L, Barrot J, Berengué M et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2. [en línia] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2009. Guies de pràctica clínica i material docent, núm. 15. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/diabetis.htm>.
- Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care. 2006;29(8):1963-72.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998 sep 12;352(9131):854-65.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998 sep 12;352(9131):837-53.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Pioglitazona: resultados de la evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de vejiga. Nota informativa. 21 de julio de 2011.
- Direct Healthcare Professional Communication on the association of saxagliptina (Onglyza®) with serious hypersensitivity reactions and acute pancreatitis. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 8th March 2012.
- Villar Álvarez F, Miques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Lorenzo Piñeres A, Vilaseca Canals J et al. Prevenció cardiovascular en atenció primària. 2001. Aten Primaria. 28(supl 2):13-36.
- Pla de salut de Catalunya 2002-2005. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Direcció General de Salut Pública. Barcelona 2003.
- Baena Díez JM, Barcelo Colomer E, Ciurana Misol R, Franzi Sisó A, García Cerdán MR, Ríos Rodríguez MA et al. Colesterol i risc coronari [en línia]. Barcelona: Institut Català de la Salut, 2009. Guies de pràctica clínica i material docent, núm. 1. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/colesterol/colesterol.htm>.
- Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull N, Robson J et al. Clinical guidelines and evidence review for lipid modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 2011;32:1769-1818.
- Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C, Ross A, Macfarlane P. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med. 1995;333:1301-7.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA. 1998;279:1615-22.
- The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). JAMA. 2002;288:2998-3007.
- Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:1149-58.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial. Lancet. 2004;364:685-96.
- Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet. 2006;368:1155-63.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Lancet. 1994;344:1383-89.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Cole TG, Brown L et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med. 1996;335:1001-9.
- The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med. 1998;339:1349-57.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. N Engl J Med. 1987;317:1237-45.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VAHIT). Arch Intern Med. 2002;162:2597-2604.
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Result.II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA. 1984;251:365-74.
- Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K et al. Intensive Lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008;359:1343-56.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011;377:2181-92.
- Comité d'Avaluació de Nous Medicaments de l'ICS. Informe d'avaluació de l'àcid nicotínic/laropiprant. 2009;4. Disponible a: http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/nicotinico_laropiprant.htm.
- GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevenzione trial. Lancet 1999;354:447-55.
- Yokohama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded, endpoint analysis. Lancet 2007;369:1090-8.



CedimCat ■

Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

<http://www.cedimcat.info/html/ca/cedimcat/doc11017.html>

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir **un pla de medicació personalitzat** per al pacient

Data de redacció: **Febrer 2012**

En el proper número: **Tractament de l'enuresi nocturna**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Carles Constante i Beitia. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M^a José Gaspar, Rosa Madrdejos, Eduardo Mariño, Carlos Martin, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

**El Butlletí d'Informació
Terapèutica és
membre de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS**

