

EVIDENCIA CIENTÍFICA EN EL QUE SE BASAN LOS INDICADORES DE PRESCRIPCIÓN FARMACÉUTICA EN EL INSTITUT CATALÀ DE LA SALUT: IECA-ARA II, ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS E HIPOLIPEMIANTES

Amelia Troncoso Mariño, farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria.
Unidad de Coordinación y Estrategia del Medicamento. Institut Català de la Salut

Resumen

Este número es el primero de dos boletines destinados a describir de manera resumida la evidencia científica en que se basan algunos de los indicadores de prescripción farmacéutica utilizados en el Institut Català de la Salut (ICS) y, al mismo tiempo, más utilizados en el sistema sanitario. En este primer número se detallan las evidencias para los indicadores siguientes: antihipertensivos (en concreto, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II o ARA II), antidiabéticos no insulínicos e hipolipemiantes.

Con el indicador de ARA II se pretende limitar la prescripción de este grupo de fármacos, ya que sobre la base de la evidencia disponible, este grupo se considera sólo una alternativa a los IECA (inhibidores del enzima conversor de la angiotensina) en caso de tos. Actualmente, los IECA disponen de un número mayor de estudios de eficacia, más experiencia de uso y una relación entre el beneficio y el coste más favorable.

Con los indicadores de antidiabéticos no insulínicos se realiza una selección de fármacos y se eligen los fármacos que disponen de más datos de la reducción de la morbilidad cardiovascular. La metformina es el único antidiabético oral que ha demostrado disminuir la morbilidad cardiovascular y las sulfonilureas han demostrado disminuir el riesgo de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo II.

Con los indicadores de hipolipemiantes también se realiza una selección de fármacos y se eligen los que disponen de más datos de reducción de la morbilidad cardiovascular. Dentro del grupo de las estatinas, la simvastatina y la pravastatina son las que aportan más evidencias de esta reducción. La lovastatina ha demostrado disminuir los episodios coronarios en prevención primaria. La colestiramina y el gemfibrozilo son la resina y el fibrato, respectivamente, que disponen de

más evidencia en la reducción de la morbilidad cardiovascular.

Palabras clave: indicadores, calidad, prescripción, antagonistas de los receptores de angiotensina II, antidiabéticos no insulínicos, hipolipemiantes

Introducción

Según datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, el número de recetas facturadas a cargo del Sistema Nacional de Salud (SNS) en España presenta una tendencia ascendente y progresiva. De esta manera, en el año 2011 se facturaron a cargo del SNS más de 970 millones de recetas (incremento del 1,62% respecto a 2010). España es el segundo país del mundo, después de los Estados Unidos de América, con más consumo de medicamentos.¹ Ésto hace necesario introducir medidas en el sistema que aseguren una prescripción de más calidad y que, a causa de la amplia oferta farmacéutica disponible, permitan la selección de los medicamentos más eficaces, seguros y eficientes.

Desde la descentralización de las competencias en materia de sanidad en el año 2002, cada comunidad autónoma ha desarrollado diferentes programas específicos para evaluar la calidad de la prescripción farmacéutica,² como el diseño de indicadores de uso de medicamentos. Los indicadores de calidad de prescripción más utilizados en las diferentes comunidades autónomas son los de selección, que van dirigidos a los grupos terapéuticos que generan más consumo y suponen más coste: antihipertensivos, hipolipemiantes, antibióticos, AINE, antidepresivos, antidiabéticos y antiulcerosos.²

En esta línea, en Catalunya, el ICS ha desarrollado diferentes iniciativas orientadas a modificar los hábitos de prescripción del personal facultativo, y con este objetivo diseñó, ya en el año 1999, el Estándar de calidad de prescripción farmacéutica (EQPF), un conjunto de indicadores que intentan medir la calidad de la prescripción farmacéutica en las patologías más prevalentes en la atención primaria.

Éste es el primero de dos números del Boletín de Información Terapéutica (BIT) que describirán de manera resumida las bases científicas en que se sustentan el diseño de los indicadores y la selección de fármacos realizados en el EQPF del ICS en algunos de los grupos que suponen más impacto en el gasto farmacéutico o que más se consumen: los antihipertensivos (en concreto, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II o ARA II), los antidiabéticos no insulínicos, los hipolipemiantes, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los antiulcerosos y los antidepresivos.

Para más información sobre el EQPF y los argumentos científicos que sustentan estos indicadores, pueden consultar los enlaces siguientes: http://10.80.217.110/intranet_ics/suport-activitat/farmacia_dpo/qualitat.htm y <http://www.gencat.cat/ics/professionals/farmacia.htm>

Objetivos de los indicadores de calidad de la prescripción farmacéutica

Los indicadores de calidad tienen por objetivo fomentar i priorizar el uso de los fármacos con una óptima relación entre el coste y la efectividad y reducir la variabilidad en el abordaje terapéutico de las patologías más prevalentes en la atención primaria. La selección de los principios activos se hace teniendo en cuenta, principalmente, tres criterios: la eficacia, la seguridad y la experiencia de uso; en menor medida también se tienen en cuenta criterios como la existencia de especialidades farmacéuticas genéricas, el perfil de utilización actual de los medicamentos o el coste. Los objetivos marcados para cada indicador dejan un margen de maniobra (de fármacos no recomendados) para adaptarse a situaciones individuales y en la prescripción realizada desde la atención especializada.

Descripción de la evidencia científica para cada grupo

IECA/ARA II

Definición del indicador: porcentaje de ARA II prescritos respecto del total de IECA/ARA II prescritos.

La hipertensión arterial es uno de los factores de riesgo más importantes de la morbilidad i mortalitat cardiovascular: en el Estado español la prevalencia oscila entre un 20% y un 47% de la población mayor de 20 años.³

Los fármacos modificadores del sistema renina-angiotensina incluyen los IECA, los ARA II y los antagonistas de la renina, este último grupo sólo es aprobado para el tratamiento de la hipertensión.

Dentro de los indicadores de calidad de prescripción de antihipertensivos, el indicador que limita la prescripción de ARA II es de los más utilizados en las diferentes comunidades autónomas.²

Las principales indicaciones aprobadas para algún de los IECA y los ARA II comercializados en estos mo-

mentos en España son el tratamiento de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, el post-infarto de miocardio, la nefropatía diabética y la insuficiencia renal crónica.⁴

En estas indicaciones, los IECA habrían de ser, actualmente, los fármacos de elección, ya que se dispone de un número mayor de estudios de eficacia, más experiencia de uso y una relación entre el beneficio y el coste más favorable. Los ARA II se consideran una alternativa a los IECA en caso de tos.⁵ A pesar de esto, a lo largo de los últimos años el incremento en el uso de los ARA II ha superado el porcentaje esperado según los datos descritos en la literatura científica de intolerancia a los IECA. Por este motivo, se limita el uso, con la finalidad de situarlos en el porcentaje de uso que les correspondería como tratamiento alternativo.

Cuando se ha comparado ARA II con IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y prevención secundaria en pacientes con riesgo cardiovascular elevado no se han encontrado diferencias en los resultados cardiovasculares.^{5,6} Cuando se ha evaluado la eficacia de la combinación de IECA y ARA II, sólo en un ensayo realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca se redujo ligeramente la incidencia de algunos episodios cardiovasculares relevantes, pero no se redujo la mortalidad; para el resto de indicaciones, esta combinación no ha mostrado que reduzca la morbimortalidad.⁵

La ventaja principal de los ARA II frente de los IECA es la menor incidencia de tos. Una revisión sistemática de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina en hipertensión sugiere que esta incidencia de tos varía de un 10% en ensayos clínicos aleatorios y de un 2% en estudios observacionales.⁷

- En todas las guías de práctica clínica del NICE en que hay indicado un fármaco modificador del sistema renina-angiotensina (hipertensión, insuficiencia cardíaca, post infarto de miocardio, nefropatía diabética o insuficiencia renal crónica), los IECA son los fármacos de primera elección.⁶
- En las guías de práctica clínica del ICS (insuficiencia cardíaca⁸ e hipertensión arterial⁹) tampoco no hay recomendaciones para usar los ARA II como fármacos de primera línea.
- En el estudio ONTARGET,⁹ donde se evalúa la eficacia de telmisartán vs. ramipril vs. tratamiento combinado (ramipril más telmisartán) en pacientes de alto riesgo con enfermedad cardiovascular o diabetes, sin insuficiencia cardíaca, el telmisartán presentó una eficacia similar al ramipril y el tratamiento combinado (ramipril más telmisartán) se asoció a un mayor número de efectos adversos sin que se detecte un incremento de los beneficios.

Así pues, los ARA II son un tratamiento alternativo a los IECA, ya que no han demostrado ser superiores en ninguna indicación y, por tanto, se continúan considerando de segunda línea para los pacientes que presentan alguna intolerancia a los IECA en indicaciones en que estos se consideran fármacos de primera línea.

El aliskirén, que es un inhibidor selectivo de la renina y el primer fármaco comercializado dentro de esta nueva familia de antihipertensivos, sólo ha mostrado reducir las cifras de presión arterial de manera similar a los otros antihipertensivos y, en el tratamiento combinado con otros antihipertensivos, ha mostrado un efecto aditivo. En relación con su seguridad, actualmente, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) contraindica o no recomienda el uso de aliskirén con IECA o ARA II, después de la interrupción de el ensayo clínico ALTITUDE.¹⁰ En este estudio se observaron más casos de ictus, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión en los pacientes que recibieron aliskirén de forma adicional al tratamiento con IECA o ARA II.

Finalmente, hay que tener en cuenta también que, en lo que se refiere al coste, los genéricos de los IECA son más baratos que los genéricos de los ARA II y aliskirén a las dosis recomendadas.

Antidiabéticos no insulínicos

Definición del indicador: porcentaje de antidiabéticos no insulínicos recomendados prescritos respecto del total de antidiabéticos no insulínicos prescritos (antidiabéticos no insulínicos recomendados: metformina, glibenclamida, gliclazida, glimepirida y gliquidona).

La diabetes es una enfermedad con una morbilidad elevada y es una causa importante de mortalidad prematura. La prevalencia estimada de diabetes en nuestro país se sitúa alrededor de un 6,5% para la población entre los 30 y 65 años, y oscila en diversos estudios entre el 6 y el 12%.¹¹

Desde el año 2000 se han comercializado tres nuevos grupos de fármacos no insulínicos destinados al tratamiento de la diabetes mellitus tipo II (DM2): las glitazonas, las gliptinas y los análogos del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo I).

En caso de no conseguir un control adecuado de la HbA_{1c} (hemoglobina glucosilada) con modificaciones del estilo de vida, las principales guías de práctica clínica de DM2 recomiendan el uso de metformina como fármaco de primera línea, salvo que haya contraindicación.¹²⁻¹⁴ En caso que los niveles de glucosa en sangre tampoco no sean adecuadamente controlados con metformina, se recomienda asociar un segundo antidiabético oral que tenga un mecanismo de acción diferente; así, la asociación más recomendada, con más experiencia de uso y con una mejor relación entre el coste y la efectividad, se la metformina y las sulfonilureas.

A pesar de esto, en los últimos años, según datos de gasto farmacéutico del ICS, el gasto para paciente diabético ha aumentado de manera significativa: el año 2011 respecto del año 2010, el coste por paciente se ha incrementado un 28,3% (207,92 €/paciente al año 2010 vs. 266,82 €/paciente al año 2011), como consecuencia, principalmente, de introducir nuevos fármacos antidiabéticos de más coste y de usarlos indiscriminadamente. Por este motivo, se ha diseñado un indicador que potencia el uso de

fármacos considerados de elección en la primera línea de tratamiento de la DM2 en monoterapia i en combinación.

La metformina es el único antidiabético oral que ha demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular.¹⁵ El estudio UKPDS-34¹⁵ demostró que la metformina (vs. dieta) disminuye significativamente la HbA_{1c}, la morbilidad, la mortalidad relacionada con la diabetes y la mortalidad por cualquier causa en pacientes con sobrepeso y diabetes no insulínica. Comparada con la clorpropamida, la glibenclamida o la insulina, la metformina también disminuyó de manera significativa la incidencia de accidente vascular cerebral, la morbilidad asociada con la diabetes y la mortalidad por cualquier causa.¹⁵

La metformina también es eficaz sobre el control glucémico en el paciente diabético sin sobrepeso: no produce hipoglucemias ni incremento de peso; además, el riesgo de acidosis láctica es prácticamente inexistente si se respetan las contraindicaciones. Por estos motivos, la metformina se considera el fármaco de primera elección en todos los pacientes con DM2.¹³⁻¹⁵

Las sulfonilureas han demostrado reducir el riesgo de complicaciones microvasculares en pacientes con DM2 comparado con la dieta.¹⁶ La glibenclamida, la gliclazida de liberación modificada y la glimepirida –en este orden– son las sulfonilureas con más consumo en el Institut Català de la Salut durante el año 2011 (las tres sulfonilureas son de acción prolongada-intermedia), y la gliquidona presenta una ventaja frente a otras sulfonilureas ya que es eliminada principalmente por vía biliar, por lo que puede ser la sulfonilurea más recomendable en pacientes con enfermedad renal.

La combinación de metformina con sulfonilurea muestra descensos de HbA_{1c} equivalentes a la suma de cada una por separado.

En estos últimos años se han comercializado nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes que, aunque son eficaces en la reducción de los niveles de HbA_{1c}, no han demostrado eficacia en la reducción de las complicaciones micro y macrovasculares de la DM2 ni en la mortalidad. Estos nuevos fármacos pueden tener un lugar en terapéutica en determinados pacientes con DM2, por ejemplo cuando hay riesgo elevado de hipoglucemia, o en aquellos otros en que el aumento del peso corporal pueda suponer un problema.¹²

Además se desconoce la seguridad de estos nuevos antidiabéticos a largo plazo. Así recientemente, la AEMPS ha retirado del mercado la rosiglitazona a causa de su desfavorable balance entre el beneficio y el riesgo, y la pioglitazona se ha asociado con un incremento del riesgo de cáncer de vejiga, aunque el balance entre el beneficio y el riesgo continúa siendo favorable.¹⁷ En relación con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), se han descrito casos de pancreatitis asociados al uso de estos fármacos.¹⁸

Por tanto, hay que hacer una selección correcta de los pacientes que se puedan beneficiar de estas nuevas terapias.

Hipolipemiantes

Definición del indicador: porcentaje de hipolipemiantes recomendados prescritos respecto del total de hipolipemiantes prescritos (hipolipemiantes recomendados: simvastatina, pravastatina, lovastatina, gemfibrozil y colestiramina).

Actualmente en España, la enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de muerte y la hipercolesterolemia es uno de los principales factores que la modifican;¹⁹ la prevalencia de la hipercolesterolemia en Catalunya es del 16%.²⁰ Durante el año 2009, las estatinas fueron el grupo farmacológico con más facturación en el Estado español. Por estos motivos y con el objetivo de mejorar el uso de los hipolipemiantes y potenciar el uso de fármacos recomendados se define un indicador de uso de hipolipemiantes recomendados.

Actualmente disponemos de seis grupos farmacológicos para el tratamiento de las dislipemias: las estatinas, los fibratos, las resinas, la ezetimiba, el ácido nicotínico/laropirant y los ésteres de ácidos grasos omega-3.

ESTATINAS

Las principales guías de práctica clínica avalan el uso de las estatinas como el tratamiento de elección en la hipercolesterolemia.²¹⁻²³ En nuestro país hay disponibles en este momento siete estatinas: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina.

En prevención primaria se han publicado 6 ensayos clínicos comparativos con placebo: WOSCOPS²⁴ con pravastatina, AFCAPS/TexCAPS²⁵ con lovastatina, ALLHAT-LLT²⁶ con pravastatina, ASCOT-LLA²⁷ con atorvastatina, CARDS²⁸ con atorvastatina y MEGA Study²⁹ con pravastatina. La mayoría de estos estudios han demostrado reducir los episodios coronarios y la pravastatina, además, ha demostrado disminuir la mortalidad cardiovascular.²⁴ Ninguna estatina no ha demostrado disminuir la mortalidad total en prevención primaria.

En prevención secundaria se publicaron tres grandes estudios: 4S³⁰ con simvastatina y CARE³¹ y LIPID³² con pravastatina, en que se observó una disminución de la morbilidad coronaria y, en los estudios 4S³⁰ y LIPID,³² de la mortalidad coronaria y total. En ensayos mixtos, la simvastatina y la pravastatina evidenciaron una disminución de la morbimortalidad coronaria, i además la simvastatina demostró una disminución de la mortalidad total.²¹

Por tanto, la simvastatina y la pravastatina son las dos estatinas que aportan más evidencias en resultados de morbimortalidad cardiovascular:

- La simvastatina es la estatina más eficiente.
- La pravastatina tiene un bajo potencial de interacción y se puede considerar el fármaco de elección

en pacientes que estén en tratamiento con fármacos que podrían interaccionar con estatinas.

- La lovastatina ha demostrado disminuir los episodios coronarios en prevención primaria.²⁵

FIBRATOS

Los fibratos se consideran el tratamiento de elección en caso de hipertrigliceridemia,²¹ pero también pueden ser útiles en los casos de hiperlipemia mixta (con hipertrigliceridemia predominante) o bien si las estatinas están contraindicadas o no se toleran.²¹

En prevención primaria, el gemfibrozilo mostró una disminución de la mortalidad coronaria y los infartos no fatales, aunque no se redujo la mortalidad cardiovascular ni la mortalidad total.³³ En prevención secundaria, el gemfibrozilo demostró una disminución del número de episodios de infarto agudo de miocardio y de la mortalidad coronaria.³⁴ Por tanto, el gemfibrozilo se considera el fibrato de elección.

RESINAS

Las resinas están indicadas en el tratamiento de la hipercolesterolemia. La colestiramina es la única resina que ha demostrado reducción de los episodios coronarios agudos en prevención primaria aunque no se pudo demostrar una reducción de la mortalidad cardiovascular ni de la total.³⁵

EZETIMIBA

Para la ezetimiba en monoterapia, sólo se ha demostrado la eficacia sobre la modificación del perfil lipídico frente de placebo. Asociada a una estatina y frente placebo, se disponen de datos de dos estudios, el SEAS³⁶ y el SHARP,³⁷ en que se ha evaluado el beneficio sobre la morbilidad cardiovascular. Ahora bien, las características del estudio no permitieron conocer si los beneficios del tratamiento con hipolipemiantes eran debidos a la simvastatina o a l'ezetimiba.

En cuanto a la seguridad de la ezetimiba, en el estudio SEAS se alertó sobre la posible asociación entre el uso de la combinación de simvastatina y ezetimiba, y el aumento en la incidencia de cáncer, aunque en estudios posteriores no se encontró ningún incremento de cáncer con ezetimiba comparado con estatinas.

ÁCIDO NICOTÍNICO/LAROPIRANT

La combinación a dosis fijas de ácido nicotínico/laropirant está indicado para el tratamiento de la dislipemia, especialmente en los pacientes con dislipemia combinada mixta y en los pacientes con hipercolesterolemia primaria. Esta combinación no dispone de datos de eficacia de reducción de la morbimortalidad, sólo dispone de resultados en la modificación del perfil lipídico.³⁸

ÉSTERES DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos grasos omega-3 están indicados en caso de hipertrigliceridemia endógena y como tratamiento adyuvante en prevención secundaria para pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio. En hipertrigliceridemia, no se dispone de resultados en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. En prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular,

la administración de ácido eicosapentaenoico/ácido docosahexaenoico (EPA/DHA) redujo la morbimortalidad aunque las deficiencias metodológicas del estudio comprometen la validez de los resultados.³⁹ En el estudio JELIS⁴⁰ realizado en pacientes con hipercolesterolemia se observó una reducción de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares en los pacientes tratados con EPA en combinación con estatina frente a estatina sola. Los beneficios sólo se observaron en el grupo de pacientes con prevención secundaria.

Sobre la base de estos datos, no se puede recomendar usarlos en la primera línea del tratamiento de la hipercolesterolemia; hay que limitarlos a tener un papel adyuvante en algunos pacientes con dislipemias mixtas o hipertrigliceridemia, y prevención secundaria cuando se han agotado las otras opciones de tratamiento.

Conclusiones

El objetivo de estos indicadores de calidad de la prescripción es disminuir la variabilidad en el abordaje de las principales patologías atendidas en atención primaria y fundamentar un uso racional y eficiente de los medicamentos. De esta forma, durante estos años, la implantación de indicadores de calidad de la prescripción se ha mostrado eficaz en la contención del gasto farmacéutico.

Los indicadores descritos en este artículo pueden ser modificados en función de la nueva evidencia científica, la situación y la oferta farmacéutica. Aunque estos indicadores están orientados a seleccionar fármacos sin tener en cuenta el tipo de paciente, en el futuro, y con la mejora de los sistemas de información, se tiene que avanzar en el diseño de indicadores que midan la adecuación del tratamiento y que incorporen el diagnóstico o las características individuales de los pacientes.

Conflicto de interés:

La autora declara que no tiene ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.

Bibliografía

- Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Meneu R. La prescripción farmacéutica en atención primaria. 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. Hipertensión arterial. [en línea] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2003. Guías de práctica clínica. Disponible en: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/hipertensio/hipertensio.htm>.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [base de datos en Internet]; [fecha de acceso 29 de febrero de 2012]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>.
- Bonet S. Datos de eficacia de los IECA, ARA II y la combinación de los dos grupos de fármacos. 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 Vilhies L et al. Insuficiencia cardíaca. [en línea] Barcelona: Institut Català

de la Salut, 2008. Guías de práctica clínica, núm. 12. Disponible en: http://www.gencat.net/ics/professionals/guies/insuf_cardiaca.htm.

9. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547-59.

10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aliskireno (Rasilez®, R-prazo®, Rasilez HTC®): conclusiones de la reevaluación del balance beneficio-riesgo. Nota informativa. 17 de febrero de 2012.

11. Llave Gomero FJ. Actualización en el manejo de los antidiabéticos orales en atención primaria. Medicina de Familia (And) 2008;8(2):42-55.

12. 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.

13. Mata M, Cos FX, Morros R, Diego L, Barrot J, Berengué M et al. Abordaje de la diabetes mellitus tipo 2. [en línea] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2009. Guías de práctica clínica y material docente, núm. 15. Disponible en: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/diabetis.htm>.

14. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care. 2006;29(8):1963-72.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Lorenzo Piques A, Vilaseca Canals J et al. Prevención cardiovascular en atención primaria. 2001. Aten Primaria. 28(supl 2):13-36.

20. Plan de salud de Catalunya 2002-2005. Generalitat de Catalunya. Departamento de Sanidad y Seguridad Social. Dirección General de Salud Pública. Barcelona 2003.

21. Baena Díez JM, Barcelo Colomer E, Ciurana Misol R, Franzi Sisó A, García Cerdán MR, Ríos Rodríguez MA et al. Colesterol y riesgo coronario [en línea]. Barcelona: Institut Català de la Salut, 2009. Guías de práctica clínica y material docente, núm. 1. Disponible en: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/colesterol/colesterol.htm>.

22. 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.

23. European Association of 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. Rossebø 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.

37. 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.

38. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del ICS. Informe de evaluación del ácido nicotínico/laropiprant. 2009;4. Disponible en: http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/nicotinico_laropiprant.htm.

39. 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.

40. Yokohama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et al. Effects of eicosapentanoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded, endpoint analysis. Lancet 2007;369:1090-8.

Visita la web:

www.cedimcat.info



CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Haga su suscripción del BIT en formato electrónico

- **CIM virtual.** Servicio "on line" de consultas sobre medicamentos para profesionales
- **Buscador de medicamentos** con más de 7.500 medicamentos, y herramienta para construir **un plan de medicación personalizado** para el paciente

Fecha de redacción: **Febrero 2012**

En el próximo número: **Tratamiento de la enuresis 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

Comité científico: 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 Madrdejós, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretaria tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

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

ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud 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.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

El Butlletí d'Informació Terapèutica es miembro de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

