

TERÀPIA HORMONAL SUBSTITUTÒRIA EN LA MENOPAUSA: UN COMPLEX PERFIL DE BENEFICIS I RISCOS

Xavier Carné

Cap del Servei de Farmacologia Clínica
Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Su-
nyer (IDIBAPS)
Universitat de Barcelona
Hospital Clínic de Barcelona

Resum

Els estrògens i els progestàgens han estat emprats des de fa més de 60 anys com a tractament simptomàtic de les molèsties relacionades amb la menopausa. En els darrers 20 anys, però, el seu ús ha estat objecte d'un intens debat dins la comunitat científica a causa dels molts dubtes sobre la seva relació benefici-risc. Cal dir que les dades sobre la seva eficàcia provenien, sobretot, d'estudis de disseny observacional. Als anys 90, els Instituts Nacionals de Salut (NIH per les seves sigles en anglès) van endegar als EUA una sèrie d'assaigs clínics amb assignació aleatòria i emmascarats, coneguts com la Women's Health Initiative, que es van aturar prematurament atesos els riscos detectats als estudis. Pels mateixos anys, el National Health Service britànic va promoure un dels estudis de cohorts més grans mai realitzats, el Million Women Study amb la mateixa finalitat. Recentment, s'ha publicat una metanàlisi d'estudis epidemiològics per avaluar un dels darrers dubtes existents sobre la qüestió: el risc d'increment de càncer d'ovari associat amb el seu ús. Avui, finalment, es disposa d'un conjunt de dades de gran qualitat sobre la denominada teràpia hormonal substitutòria (THS) que dibuixen un complex perfil de beneficis i riscos, i que ens permet definir amb més precisió el lloc que la THS pot tenir en la pràctica clínica.

Paraules clau:

Teràpia hormonal substitutòria, menopausa, risc-benefici.

Introducció

Al voltant de la menopausa, el descens fisiològic dels nivells circulants de estrògens i progestàgens pot provocar l'aparició de manifestacions vasomotores, sudoració, canvis en l'estat d'ànim (en alguns casos molt molestos) fins a un 80% de dones, amb una durada mitjana de quatre anys, així com pèrdua de la massa òssia amb risc de fractures^{1,2}. Als anys 40 es va introduir la teràpia hormonal substitutòria amb estrògens i progestàgens en dones postmenopàusiques amb la finalitat de millorar aquestes manifestacions vasomotores i reduir-ne el risc de malalties cròniques relacionades amb l'edat.

En els darrers 20 anys, però, la THS ha estat objecte d'un encès debat en la comunitat mèdica que encara no s'ha tancat. A meitat dels anys 90, disposàvem de diferents estudis clínics amb disseny observacional que suggerien un benefici clínic en la millora de diversos símptomes relacionats amb la menopausa i el seu ús es va popularitzar². No disposem de dades equiparables a Catalunya, però en països com els EUA, a meitat dels anys 90, la THS es va prescriure fins a un 40% de dones postmenopàusiques².

L'any 1991, i com a conseqüència de les normatives legals per incorporar dones i minories en els assaigs clínics, els NIH van endegar als EUA el projecte Women's Health Initiative (WHI), un conjunt d'estudis clínics que consistien en diversos assaigs clínics amb assignació aleatòria i un estudi de cohorts, aquest en un total de 161.808 dones en edats compreses entre els 50 i els 79 anys. L'objectiu del projecte va ser avaluar els efectes de la THS (dos assaigs)^{3,4}, així

com de certes modificacions en la dieta (un assaig)⁵, i també de l'administració de suplementes de vitamina D i calci (un assaig)⁶ sobre el risc de patir malalties cardiovasculars, fractures òssies, càncer de mama i càncer colorectal.

Els assaigs clínics amb THS consistien en dos estudis amb assignació aleatòria, a doble cec emmascarats enfront de placebo que van reclutar durant el període 1993-1998 un total de 16.608 dones no histerectomitzades tractades amb estrògens i progestàgens, i un segon estudi amb estrògens sols en 10.739 dones histerectomitzades^{3,4}. En el primer assaig la progesterona s'administra a fi i efecte de reduir el risc de càncer d'endometri, que s'havia observat en estudis observacionals als anys 70⁷.

Per la mateixa època, un grup d'investigadors de la Universitat d'Oxford, en col·laboració amb el National Health Service (NHS), el Cancer Research UK i el Medical Research Council, van endegar al Regne Unit el Million Women Study (MWS), un estudi de cohorts a més d'un milió de dones d'edat superior als 50 anys que van ser seguides en programes de cribratge de càncer de mama, amb l'objectiu primari d'avaluar la possible relació entre la THS, aquest tipus de càncer i altres càncers ginecològics⁸.

Resultats del Women's Health Initiative

L'any 2002 el National Heart, Lung and Blood Institute dels NIH, promotor i responsable de l'estudi, va aturar prematurament l'estudi d'estrògens i progestàgens atès que es va detectar que, després d'una mitjana de 5,6 anys de seguiment, els riscos de la intervenció ultrapassaven els beneficis³. Dos anys més tard, i després de 7 anys de mitjana de seguiment, l'estudi amb estrògens sols també es va aturar per les mateixes raons⁴. Tanmateix, les dones estudiades es van seguir fins a l'any 2010, a fi de determinar si els resultats observats (tant els beneficis com els riscos) es mantenen un cop aturats els tractaments, després d'una mitjana de 13 anys acumulats de temps de seguiment⁹.

Els resultats inicials publicats el 2002 i el 2004 demostren que els estrògens associats a progestàgens i la monoteràpia amb estrògens sols augmenten el risc d'accident vascular cerebral (AVC), de problemes amb la memòria i demència, de trombosi a les cames i al pulmó, d'incontinència urinària i de problemes a la bufeta biliar^{3,4}. Ambdós tractaments, per contra, redueixen el risc de fractures i de diabetis^{3,4}. La combinació d'estrògens i progestàgens, però no els estrògens sols, augmenten el risc de malaltia coronària i de càncer de mama, mentre que ambdós tractaments tenen un efecte nul en el risc de patir càncer colorectal^{3,4}. L'estudi, però, no tenia poder estadístic

suficient per avaluar el risc associat a esdeveniments de molt baixa freqüència com el càncer d'ovari, associació descrita en estudis observacionals a principi dels anys 2000¹⁰.

Els estudis que avaluaven les modificacions dietètiques (baixa ingesta de greixos) van mostrar una tendència a una disminució del risc de càncer de mama, i també canvis mínims en el risc d'AVC i de malaltia coronària⁵, mentre que els suplementes de calci i vitamina D es relacionaven amb un modest benefici en la preservació de la massa òssia i en la prevenció de les fractures de maluc, a canvi d'un increment del risc de càlculs renals⁶.

El seguiment al llarg de 13 anys, publicat l'any 2013, confirma les troballes inicials observades en el moment de l'aturada dels assaigs⁹. La majoria dels riscos i beneficis detectats es van reduir amb el pas del temps, però persistien en el grup de tractament combinat, amb un balanç de riscos i beneficis més equilibrat en el grup d'estrògens sols⁹. Cap de les intervencions estudiades va modificar la mortalitat per a totes les causes⁹.

Aquests resultats es poden observar en la figura 1, per a les variables primàries; en la figura 2, per a les variables secundàries, i en la figura 3, per als símptomes i signes autoavaluats, tant pel que fa al grup tractat amb estrògens i progestàgens com en el d'estrògens sols⁹.

Resultats del Million Women Study

Les dades d'aquest estudi de cohorts britànic confirmen que les dones tractades amb THS tenen un major risc de patir un càncer de mama que les no tractades, efecte que no es manté si es discontinua el tractament⁸. Aquest risc és major per al tractament combinat que per al tractament estrogènic, i no varia en funció de les dosis emprades, les vies d'administració (oral, transdèrmica o implantat) o les formes (contínua o seqüencial) d'administració⁸.

L'estudi també confirma que les dones postmenopàusiques que no han estat histerectomitzades i reben preparats amb estrògens sols tenen un risc augmentat de càncer d'endometri, i que aquest risc no existeix (o fins i tot podria haver un benefici) si reben el tractament combinat d'estrògens i progestàgens¹¹. L'estudi també mostra que els efectes observats depenen de la massa corporal de la dona¹¹.

El Million Women Study (MWS) mostra un petit increment del risc de càncer d'ovari en dones que utilitzen la THS després d'un seguiment de 5 anys¹². El risc es semblant en les dones que utilitzen estrògens o el tractament combinat, també independentment de la via d'administració.

Figura 1. Resultats de l'assaig WHI durant la fase d'intervenció (adaptat de JAMA. 2013; 310:1353-68)

	Assaig E + P					Assaig E sols					■ E + P vs placebo □ E sols vs placebo Afavoreix teràpia hormonal Afavoreix placebo
	Nre. (%) d'esdeveniments					Nre. (%) d'esdeveniments					
	E + P (n=8.506)	Placebo (n=8.102)	Diferència 10.000PY ^o	HR (95% CI)	P	E (n=5.310)	Placebo (n=5.429)	Diferència 10.000PY ^o	HR (95% CI)	P	
Variàbles primàries											
Malaltia coronària	196 (0,41)	159 (0,35)	6	1,18 (0,95-1,45)	,13	204 (0,55)	222 (0,58)	-3	0,94 (0,78-1,14)	,53	■
Càncer de mama invasiu	206 (0,43)	155 (0,35)	9	1,24 (1,01-1,53)	,04	104 (0,28)	135 (0,35)	-7	0,79 (0,61-1,02)	,07	■
Altres variables i índex global											
AVC	159 (0,33)	109 (0,24)	9	1,37 (1,07-1,76)	,01	169 (0,45)	130 (0,34)	11	1,35 (1,07-1,70)	,01	■
Embolisme pulmonar	87 (0,18)	41 (0,09)	9	1,98 (1,36-2,87)	<.001	52 (0,14)	39 (0,10)	4	1,35 (0,89-2,05)	,15	■
Càncer colorectal	50 (0,10)	75 (0,17)	-6	0,62 (0,43-0,89)	,009	65 (0,17)	58,015	2	1,15 (0,81-1,64)	,44	■
Càncer d'endometri	27 (0,06)	30 (0,07)	-1	0,83 (0,49-1,40)	,49	NA	NA	NA	NA	NA	■
Fractura de maluc	53 (0,11)	75 (0,17)	-6	0,67 (0,47-0,95)	,03	48 (0,13)	74 (0,19)	-6	0,67 (0,46-0,96)	0,3	■
Mortalitat per totes les causes	250 (0,52)	238 (0,53)	-1	0,97 (0,81-1,16)	,76	301 (0,80)	299 (0,77)	3	1,03 (0,88-1,21)	,68	■
Índex global	876 (1,89)	736 (1,68)	20	1,12 (1,02-1,24)	,02	753 (2,08)	755 (2,04)	4	1,03 (0,93-1,13)	,63	■

E: estrògens; P: progestàgens; AVC: accident vascular cerebral; NA: no avaluat; HR: hazard ratio (ràtio de perill); PY: personal year (persones/any); CI: confidence interval (interval de confiança).

Figura 2. Resultats de l'assaig WHI durant la fase de continuació (adaptat de JAMA. 2013; 310:1353-68)

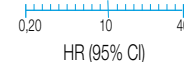
	Assaig E + P					Assaig E sols					■ E + P vs placebo □ E sols vs placebo Afavoreix teràpia hormonal Afavoreix placebo
	Nre. (%) d'esdeveniments					Nre. (%) d'esdeveniments					
	E + P (n=8.506)	Placebo (n=8.102)	Diferència 10.000PY ^o	HR (95% CI)	P	E (n=5.310)	Placebo (n=5.429)	Diferència 10.000PY ^o	HR (95% CI)	P	
Variàbles secundàries											
IAM	168 (0,35)	129 (0,29)	6	1,24 (0,98-1,56)	,07	164 (0,44)	173 (0,45)	-1	0,97 (0,79-1,21)	,81	■
Bypass + ICP	198 (0,42)	200 (0,45)	-3	0,95 (0,78-1,16)	,64	249 (0,68)	255 (0,67)	0	1,00 (0,83-1,19)	,96	■
Trombosi venosa	122 (0,25)	61 (0,14)	12	1,87 (1,37-2,54)	<.001	85 (0,23)	59 (0,15)	7	1,48 (1,06-2,07)	,02	■
Esdeveniments cardiovasculars	786 (1,70)	663 (1,52)	19	1,13 (1,02-1,25)	,02	877 (2,51)	813 (2,24)	27	1,11 (1,01-1,22)	,03	■
Morts cardiovasculars	79 (0,16)	70 (0,15)	1	1,05 (0,76-1,45)	,77	109 (0,29)	112 (0,29)	0	1,00 (0,77-1,31)	,98	■
Càncer de pulmó	78 (0,16)	70 (0,16)	1	1,05 (0,76-1,45)	,78	62 (0,16)	61 (0,16)	1	1,05 (0,74-1,49)	,79	■
Càncer d'ovari	24 (0,05)	16 (0,04)	1	1,41 (0,75-2,66)	,28	NR	NR	NR	NR	NR	■
Tots els càncers	598 (1,27)	543 (1,24)	4	1,02 (0,91-1,15)	,69	399 (1,09)	438 (1,17)	-8	0,93 (0,81-1,07)	,30	■
Morts per càncer	133 (0,28)	111 (0,25)	3	1,10 (0,86-1,42)	,45	126 (0,33)	135 (0,35)	-1	0,96 (0,75-1,22)	,73	■
Fractures vertebrals	56 (0,12)	78 (0,17)	-6	0,68 (0,48-0,96)	,03	44 (0,12)	70 (0,18)	-6	0,64 (0,44-0,93)	,02	■
Totes les fractures	741 (1,61)	903 (2,12)	-51	0,76 (0,69-0,83)	<.001	544 (1,53)	767 (2,14)	-61	0,72 (0,64-0,80)	<.001	■
Probable demència	40 (0,46)	21 (0,23)	23	2,01 (1,19-3,42)	,01	33 (0,44)	22 (0,29)	15	1,47 (0,85-2,52)	,17	■

E: estrògens; P: progestàgens; AVC: accident vascular cerebral; NA: no avaluat; HR: hazard ratio (ràtio de perill); PY: personal year (persones/any); CI: confidence interval (interval de confiança); IAM: infart agut de miocardi; ICP: intervenció coronària percutània; NR: no reportat a causa dels nombres insuficients.

Figura 3. Resultats de l'assaig WHI durant la fase d'intervenció (continuació) (adaptat de JAMA. 2013; 310:1353-68)

	Assaig E + P					Assaig E sols					■ E + P vs placebo □ E sols vs placebo Afavoreix teràpia hormonal Afavoreix placebo
	Nre. (%) d'esdeveniments		Diferència 10.000PY ^a	HR (95% CI)	P	Nre. (%) d'esdeveniments		Diferència 10.000PY ^a	HR (95% CI)	P	
	E + P (n=8.506)	Placebo (n=8.102)				E (n=5.310)	Placebo (n=5.429)				
Variables autoavaluades											
Diabetis	328 (0,72)	373 (0,88)	-16	0,81 (0,70-0,94)	,005	449 (1,34)	527 (1,55)	-21	0,86 (0,76-0,98)	,02	
Malaltia de la bufeta	528 (1,31)	319 (0,84)	47	1,57 (1,36-1,80)	<,001	461 (1,64)	312 (1,06)	58	1,55 (1,34-1,79)	<,001	
Síntomes autoavaluats											
Incontinència urinària	1.021 (16,61)	641 (11,12)	549	1,49 (1,36-1,63)	<,001	773 (22,55)	499 (14,03)	852	1,61 (1,46-1,79)	<,001	
Síntomes vasomotors	46 (16,36)	109 (44,52)	-2.816	0,36 (0,27-1,49)	<,001	52 (29,15)	71 (41,21)	-1205	0,72 (0,54-0,96)	,03	
Sensibilitat mamària	712 (9,08)	173 (2,31)	678	3,93 (3,34-4,63)	<,001	388 (6,22)	160 (3,30)	491	2,48 (2,08-2,97)	<,001	
Dolor reticular	607 (9,84)	810 (13,70)	-386	0,72 (0,65-0,79)	<,001	527 (15,73)	595 (17,33)	-160	0,91 (0,81-1,01)	,07	

E: estrògens; P: progestàgens; AVC: accident vascular cerebral; NA: no avaluat; HR: hazard ratio (ràtio de perill); PY: personal year (persones/any); CI: confidence interval (interval de confiança); HR: hazzard ratio: (ratis de perill); CI: confidence interval (interval de confiança).



Les darreres dades: càncer d'ovari

Un del dubtes que quedaven pendents era el possible increment de risc de càncer d'ovari associat a l'ús de THS¹³, atès que, excepte l'estudi MWS, tots els altres estudis publicats fins llavors eren massa petits per avaluar adequadament l'augment de risc associat a un ús de curta durada en una malaltia de baixa prevalença. És per això que calia una revisió sistemàtica dels estudis epidemiològics existents, revisió que s'ha publicat el mes de maig d'aquest any¹⁴. Es tracta d'una metanàlisi de 52 estudis epidemiològics amb un total de 21.488 dones amb càncer d'ovari provinents de 17 estudis prospectius i 35 estudis retrospectius. L'estudi conclou que l'increment del risc és semblant en dones que van prendre el tractament hormonal durant menys de 5 anys: RR 1,43 (IC al 95%, 1,31 a 1,56). I en les que ho van fer durant més de cinc anys: RR 1,41 (IC al 95%, 1,34 a 1,49)¹⁴. Un cop aturat el tractament, el risc disminueix en el temps, però les dones que l'havien pres com a mínim durant 5 anys encara tenien un risc augmentat 10 anys després: RR 1,10 (IC al 95%, 1,01 a 1,20)¹⁴. El risc és el mateix entre les usuàries d'estrògens sols i les de la combinació, i no es modifica amb l'edat en què es comença el tractament o amb la massa corporal de la dona, l'ús previ d'anticonceptius, consum d'alcohol o tabac, els antecedents d'histerectomia o la història familiar de càncer de mama o ovari¹⁴. Com

comenta l'editorial del BMJ, el risc absolut de patir la malaltia per a una usuària al voltant dels 50 anys d'edat per a un període de 5 anys és d'1 cas nou per cada miler de dones i una mort per càncer d'ovari per cada 1.700 usuàries¹⁵.

Recomanacions

Les candidates al THS serien dones entre 40-59 anys amb símptomes vasomotors moderats a greus que no tinguin historial de càncer de mama, malaltia coronària, historial de tromboembolisme venós o ictus, malaltia hepàtica aguda o persones en risc de patir aquestes complicacions. També es pot emprar en dones que han perdut massa òssia i no tolerin altres opcions per a la prevenció de l'osteoporosi, dones que han patit una menopausa prematura o han perdut la funció ovàrica abans dels 40 anys¹⁶.

El tractament ha de ser el més curt possible i a les dosis efectives més baixes. Sembla que el 17-beta-estradiol transdèrmic presenta un risc menor de tromboembolisme venós i ictus, i per això molts autors el prefereixen. En les dones amb úter intacte, els estrògens s'han d'associar als progestàgens per prevenir la hiperplàsia d'endometri i el carcinoma. Quan els símptomes estan presents a nivell local es recomana tractament vaginal amb estrògens¹⁶.

Conclusions

El WHI i l'MWS constitueixen les millors i més extenses evidències pel que fa als efectes positius i negatius de la utilització de la THS. El WHI i, sobretot, els resultats dels assaigs amb estrògens sols i amb estrògens i progestàgens combinats, tant en la seva fase d'intervenció com en la de postintervenció, així com les dades acumulades d'ambdues fases, constitueixen un moment culminant de la recerca clínica finançada amb fons públics. És altament improbable que mai disposem d'un altre estudi d'intervenció en aquest tema amb una grandària de la mostra i una qualitat semblant. La darrera metanàlisi publicada confirma la troballa de l'MWS, que l'ús del THS implica un augment de risc de patir un càncer d'ovari, així com un augment del risc de mortalitat associada a aquesta patologia.

Els esmentats estudis demostren que la teràpia hormonal substitutòria té un **complex perfil de beneficis i riscos**¹⁷. Si bé l'ús a curt termini d'estrògens sols o de la combinació d'estrògens i progestàgens 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**⁹. Els riscos de la combinació ultrapassen a llarg termini els beneficis, independentment de l'edat de la dona⁹. Tanmateix, el perfil benefici-risc és més favorable en dones joves amb histerectomia prèvia tractades amb estrògens sols⁹.

La publicació d'aquests resultats es va relacionar amb una davallada de l'ús d'aquests medicaments als EUA i a molts països europeus^{18, 19}. Les dades de què es disposen sobre el consum dels medicaments de finançament públic a Catalunya mostren una tendència a la baixa.

Bibliografia

1. Hickey M, Elliott J, Davison SL. Hormone replacement therapy. *BMJ* 2012; 344:e763.
2. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117:1016-37.
3. Rossow JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women Health's Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
4. Anderson GL, Limcher M, Assaf AR, et al. Women's health initiative steering committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-12.
5. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 2006; 295:655-66.
6. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-83.
7. Weiss NS, Szekely DR, Austin DF. Increasing incidence of endometrial cancer in the United States. *N Engl J Med* 1976; 294:1259-62.
8. Beral V, Reeves G, Bull D, et al. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-27.
9. 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.
10. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288:334-41.
11. Beral V, Bull D, Reeves G, et al. Million Women Study. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365:1543-51.
12. Beral V, Bull D, Green J, et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369:1703-10.
13. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302:298-305.
14. 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.
15. Kmietowicz Z. Short term use of HRT increases risk of ovarian cancer, analysis finds. *BMJ* 2015; 350:h840.
16. De Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013;16: 203-4.
17. Nabel EG. The Women's Health Initiative. A victory for women and their health. *JAMA* 2013; 310:1349-50.
18. Usher C, Teeling M, Bennett K. Feely. Effect of clinical trial publicity on HRT prescribing in Ireland. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62:307-10.
19. Watson J, Wise L, Green J. Prescribing of hormone therapy for menopause, tibolone and bisphosphonates in women in the UK between 1991 and 2005. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63:843-9

A un clic...

Harmonització farmacoterapèutica

Informe i dictàmens del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut:

- a) **Enzalutamida.** Tractament de pacients amb càncer metastàtic de pròstata resistent a la castració en els quals la malaltia ha progressat durant o després d'un règim de quimioteràpia basada en docetaxel.

Recomanacions, avaluacions i guies

- a) **Glibenclàmida en diabetis mellitus gestacional.** No es recomana la prescripció de glibenclàmida per al tractament de les dones amb diabetis mellitus gestacional que necessiten tractament farmacològic si es disposa d'insulina o metformina. Recomanacions Essencial.
- b) **Nou Canal Temàtic de Diabetis.** Canal Salut

Seguretat en l'ús de medicaments

- a) **Com afecten els problemes de subministrament la seguretat en l'ús dels medicaments?** Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya.

Data de redacció: **Octubre 2015**

En el proper número: **Anticoagulants orals directes en la prevenció de l'ictus i l'embolia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular.**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica:

Support tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

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, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeuti-ca-bit/>

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

