

# Argumentari de l'índex de qualitat de la prescripció farmacèutica (IQF)

**Servei Català de la Salut**

**Gerència del Medicament**

**Versió 2023**

30 de maig de 2023

**Direcció o coordinació:** Gerència del Medicament del Servei Català de la Salut (CatSalut)

**Autors o redactors:**

- Lídia Blanco. Divisió d'Ús Racional del Medicament de la Gerència del Medicament del CatSalut
- Thais de Pando. Divisió de Prestacions Farmacèutiques, Gerència del Medicament del CatSalut
- Montse Gasol. Divisió d'Ús Racional del Medicament de la Gerència del Medicament del CatSalut
- Andrea Molina. Divisió de Prestacions Farmacèutiques, Gerència del Medicament del CatSalut
- Agnès Montoya. Divisió d'Ús Racional del Medicament de la Gerència del Medicament del CatSalut
- Roser Vives. Divisió d'Ús Racional del Medicament de la Gerència del Medicament del CatSalut

**Alguns drets reservats**

© 2023, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



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

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

**Edita:**

Servei Català de la Salut

Pendent de correcció lingüística

**Edició 2023:**

Barcelona, maig de 2023

**URL:** <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/proveidors-del-medicament/catsalut-entitats-proveidores/index-qualitat-prescripcio-farmaceutica-IQF/>

## Índex

1. Introducció .....	4
2. Utilització de medicaments biosimilars .....	5
3. Hiperprescripció d'AINE i d'altres medicaments per a patologies musculoesquelètiques .....	8
4. Hiperprescripció de fàrmacs d'acció lenta sobre els símptomes de l'artrosi (SYSADOA).....	11
5. Hiperprescripció d'antiulcerosos.....	14
6. Hiperprescripció de benzodiazepines i fàrmacs relacionats .....	17
7. Hiperprescripció d'antibacterians d'ús sistèmic.....	20
8. Hiperprescripció d'antiespasmòdics urinaris .....	23
9. Utilització d'antihipertensius recomanats .....	26
10. Utilització d'inhibidors de la bomba de protons recomanats .....	31
11. Utilització de medicaments per a l'osteoporosi recomanats .....	33
12. Utilització d'hipocolesterolemians recomanats.....	36
13. Utilització d'antidepressius de primera elecció recomanats.....	39
14. Utilització d'antidepressius no ISRS de segona elecció recomanats.....	42
15. Utilització de fàrmacs recomanats en pacients amb diagnòstic de diabetis mellitus tipus 2 amb tractament amb un hipoglucemiant no insulínic. ....	44
16. Utilització de combinacions recomanades de dos d'hipoglucemians no insulínics en pacients amb diagnòstic de diabetis mellitus tipus 2 .....	47
17. Utilització de medicaments broncodilatadors de primera línia recomanats en pacients amb diagnòstic d'MPOC .....	53

## 1. Introducció

L'índex de qualitat de la prescripció farmacèutica (IQF) és una eina de gestió del CatSalut que permet mesurar de manera quantitativa i qualitativa la prescripció farmacològica efectuada pels professionals sanitaris de l'atenció primària, comunitària i especialitzada.

L'IQF inclou tres tipus d'indicadors de prescripció que es descriuen a continuació:

- **Indicadors universals:** l'objectiu és potenciar estratègies adreçades a garantir l'ús racional dels medicaments d'una forma general.

Des de l'any 2019 s'hi inclouen tres blocs d'indicadors: 1) utilització de nous medicaments sense valor terapèutic afegit amb alternatives terapèutiques més adequades (MATMA, fàrmacs categoritzats com a D per part del Programa d'harmonització farmacoterapèutica [PHF] del CatSalut); 2) seguiment de certs medicaments de prescripció majoritària per l'atenció especialitzada categoritzats com a C per part del PHF del CatSalut, i 3) utilització de medicaments biosimilars (i excepcionalment de genèrics).

- **Indicadors de prevalença:** l'objectiu és mesurar el grau d'utilització de determinats grups de fàrmacs amb l'objectiu d'evitar la hiperprescripció o la infraprescripció a nivell poblacional. Tots els indicadors d'aquest tipus inclosos a l'IQF són d'hiperprescripció.
- **Indicadors de selecció:** l'objectiu és promoure l'ús dels fàrmacs més eficaços, segurs i eficients mitjançant la prioritització de fàrmacs d'elecció en determinades patologies. S'inclouen a l'IQF indicadors de selecció de fàrmacs de primera elecció i d'alternatives a la primera elecció.

L'IQF s'empra per a la fixació d'objectius basats en valors d'assoliment de diferents indicadors. D'aquesta manera es pretén incentivar l'ús dels fàrmacs prioritzats a partir de criteris d'ús racional i eficiència, evitar prescripcions inadequades i reduir la variabilitat en l'abordatge farmacoterapèutic de les patologies més prevalents, realitzant comparacions entre territoris o centres (*benchmarking*). L'IQF també permet concretar i comunicar de manera clara i concisa quines són les millors pràctiques de la prescripció, establir els seus nivells d'assoliment i fixar objectius de millora. D'altra banda, la introducció de l'IQF en els contractes de gestió és una eina per fomentar la implantació de la política farmacèutica i del medicament del CatSalut.

**L'objectiu d'aquest document és descriure els arguments considerats, així com les fonts bibliogràfiques utilitzades (cerca bibliogràfica fins a finals de març de 2023), per a l'elaboració dels indicadors de promoció de l'ús de biosimilars, d'hiperprescripció i de selecció de l'IQF 2023.**

No s'hi inclouen els argumentaris dels indicadors de medicaments sense valor terapèutic afegit amb alternatives terapèutiques més adequades ni de medicaments per a pacients que han exhaurit altres alternatives, atès que la inclusió de medicaments en aquestes llistes depèn de les avaluacions del Programa d'harmonització farmacoterapèutica que es poden consultar al [web del CatSalut](#).

Per a més informació sobre la puntuació i els punts de tall de cada indicador, es pot consultar el document de l'índex de qualitat de la prescripció farmacèutica 2023.

## 2. Utilització de medicaments biosimilars

### 2.1. Descripció de l'indicador

Numerador	Insulina glargina biosimilar	A10AE04 <sup>a</sup>
	Enoxaparina biosimilar	B01AB05 <sup>b</sup>
	Teriparatida	H05AA02 <sup>c</sup>
Denominador	Insulina glargina	A10AE04
	Insulina detemir	A10AE05
	Insulina degludec	A10AE06
	Enoxaparina	B01AB05
	Dalteparina	B01AB04
	Nadroparina	B01AB06
	Tinzaparina	B01AB10
	Bemiparina	B01AB12
	Teriparatida	H05AA02

a S'inclouen només els medicaments biosimilars (amb data 30.01.2023, estan comercialitzades Abasaglar® i Semglee®).

b S'inclouen només els medicaments biosimilars (amb data 30.01.2023, estan comercialitzades Enoxaparina Lexadren, Enoxaparina Rovi, Inhixa® i Hepaxane®).

c \*S'inclouen només els medicaments biosimilars (amb data 30.01.2023, estan comercialitzades Livogiva®, Movymia®, Sondelbay®, Terrosa® i) i genèrics (amb data 30.01.2023, està comercialitzada Duratil®).

### 2.2. Breu argumentari sobre la utilització de medicaments biosimilars

Un medicament biosimilar és un medicament biològic que es desenvolupa perquè sigui el més semblant possible a un medicament biològic ja comercialitzat (original o medicament de referència) un cop exhaurit el període de protecció de patent.

Els biosimilars són medicaments biològics de qualitat, eficàcia i seguretat provades. Tenen l'avantatge que es comercialitzen a un preu inferior perquè el programa de desenvolupament és menys complex i requereixen menys estudis que l'original, ja que s'aprofita la informació i l'experiència generada amb el medicament de referència. No obstant això, són necessaris estudis comparatius per demostrar la biosimilitud amb el medicament original en l'estructura química, l'activitat biològica, l'eficàcia, la seguretat i la immunogenicitat.

Recentement, la EMA ha emès un comunicat sobre la justificació per la qual els medicaments biosimilars aprovats a la unió europea poden considerar-se intercanviables amb els productes de referència. En aquests context, la comissió farmacoterapèutica del SISCAT recomana als centres

proveïdors que fomentin l'ús de medicaments biosimilars ([Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT](#)).

La introducció de biosimilars al mercat contribueix a fomentar la sostenibilitat del sistema sanitari, especialment en el context actual en el qual els medicaments biològics han aportat grans avenços en el tractament de moltes malalties, però que a la vegada tenen un preu molt alt i suposen un percentatge elevat de la despesa total en medicaments. La disponibilitat de medicaments biosimilars augmenta la competència i afavoreix que disminueixi el cost d'aquests fàrmacs, incloent-hi el del medicament de referència. Abaratint el mercat, els biosimilars permeten millorar l'accés als tractaments biològics en facilitar que més pacients es puguin beneficiar del tractament amb un cost global similar i, de forma indirecta, també contribueixen a fomentar la investigació de nous productes innovadors i l'accés a aquests productes.

La introducció del biosimilar de la insulina glargina va provocar que el medicament de referència disminuís també el preu i, actualment, totes les insulines glargina tenen el mateix cost anual. La glargina biosimilar ja porta uns anys al mercat i la seva introducció està sent lenta. Al denominador s'han inclòs a més de la insulina glargina, altres insulines d'acció perllongada, per tal d'evitar el desplaçament a aquestes altres menys eficients.

El preu del biosimilar de l'enoxaparina és igual al del medicament de referència per a la majoria de presentacions, i en algunes és lleugerament inferior. L'enoxaparina biosimilar es va comercialitzar a finals del 2018. El fet que siguin tractaments aguts i generalment de durada curta en facilita l'ús. Al denominador s'han inclòs a més de l'enoxaparina les altres heparines de baix pes molecular per tal d'evitar el desplaçament a aquestes altres menys eficients.

La teriparatida és el fragment actiu de l'hormona paratiroidal i està disponible per al tractament de l'osteoporosi des de 2003. Un cop expirada la patent, se n'han comercialitzat de biosimilars i, atès que es tracta d'una molècula que és un fragment de l'hormona paratiroidal de només 34 aminoàcids, també se n'han comercialitzat de genèrics, que no s'han fabricat amb tecnologia d'ADN recombinant, sinó per síntesi pèptica, i per aquest motiu no es consideren medicaments biològics. Els genèrics/biosimilars de teriparatida estan disponibles des de 2017. Cal destacar que hi ha disponible una teriparatida fabricada per síntesi pèptica que no és genèrica ni biosimilar (Tetridar®) que no s'ha considerat en el numerador per tal de no fomentar-ne l'ús. La introducció del biosimilar de la teriparatida va provocar que el medicament de referència disminuís també el preu i actualment totes les teriparatides tenen el mateix cost anual. Atès que es considera un fàrmac de prescripció principalment per part dels especialistes, no s'inclou la teriparatida en el càlcul del subindicador per als EAP.

El percentatge d'utilització de biosimilars en recepta a Catalunya ha anat augmentant en els darrers anys. En aquest context, i com a continuïtat amb les mesures iniciades l'any 2018, un dels objectius del CatSalut per al 2023 és seguir amb les polítiques que fomentin l'ús dels biosimilars.

L'objectiu d'aquest indicador és potenciar la utilització dels medicaments biosimilars en recepta. La implantació de polítiques que fomentin la prescripció de biosimilars no se centra només en el possible estalvi a curt termini quan el biosimilar té un preu inferior, sinó que també pretén incentivar el desenvolupament i la introducció de biosimilars en la pràctica clínica per facilitar un mercat diversificat i atractiu a la inversió industrial.

Els biosimilars/genèrics dels tres principis actius inclosos a l'indicador ja porten uns anys al mercat, per la qual cosa s'han assignat uns punts de tall segons uns percentils calculats a partir dels resultats obtinguts en les AGA i en les diferents línies assistencials assistencials (EAP i hospitals) durant l'any 2022.

Per a més informació sobre els medicaments biosimilars i per obtenir bibliografia sobre aquest tema, es recomana consultar el [document informatiu](#) elaborat per la Gerència del Medicament del CatSalut. Així mateix, també s'ha realitzat un [document informatiu per a pacients](#).

### 3. Hiperprescripció d'AINE i d'altres medicaments per a patologies musculoesquelètiques

#### 3.1. Descripció de l'indicador

<b>Antiinflamatoris i antireumàtics no esteroidals</b>	M01A*
<b>Metamizole</b>	N02BB02
S'inclouen les combinacions a dosis fixes ibuprofèn/codeïna (N02AJ08) i dexketoprofèn/tramadol (N02AJ14).	
*S'exclouen sulfat de condroitina (M01AX25), diacereïna (M01AX21) i glucosamina (M01AX05) atès que se'n fa seguiment a l'indicador específic d'hiperprescripció de SYSADOA.	

SYSADOA: fàrmacs d'acció lenta sobre els símptomes de l'artrosi

#### 3.2. Breu argumentari sobre la hiperprescripció d'AINE i d'altres medicaments per a patologies musculoesquelètiques

Els antiinflamatoris no esteroidals (AINE) són un grup heterogeni de fàrmacs amb propietats analgèsiques, antiinflamatòries i antipirètiques, àmpliament utilitzats en situacions agudes i cròniques, tant per a prescripció mèdica com per a automedicació, i és un dels grups farmacoterapèutics més prescrits en el nostre entorn. En els darrers anys, el seu consum ha anat disminuint tal com s'ha constatat a l'informe de l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) sobre la utilització d'AINE en el període 2013-2016, en el qual es va detectar una disminució del seu consum del 12,1% (43,12 DHD el 2013 a 37,89 DHD el 2016).<sup>1</sup> L'any 2016, els principis actius més utilitzats van ser l'ibuprofèn (36,1% del total del consum), seguit pel naproxèn (22,6%) i l'etoricoxib (9,5%).<sup>1</sup> Aquí, a Catalunya, també es disposa de dades que mostren que durant el període 2009-2014 el consum d'AINE va disminuir un 16,7%.<sup>2</sup> La disminució en l'ús d'AINE en aquests últims anys sembla coincidir amb la publicació de diferents alertes de seguretat<sup>3-7</sup> i amb la implantació de mesures per promoure'n l'ús racional.<sup>8</sup> Les dades de consum actuals són similars a les descrites per al conjunt de països de l'OCDE, en els quals la mitjana va ser de 39,8 DHD l'any 2019.<sup>9</sup>

En els darrers anys s'ha posat els AINE en el punt de mira pel risc d'esdeveniments adversos relacionats amb isquèmia cardiovascular. Tanmateix, els AINE s'han relacionat amb molts altres efectes adversos que inclouen les hemorràgies gastrointestinals, la malaltia renal aguda i crònica, la insuficiència cardíaca, la hipertensió, l'hepatotoxicitat o les reaccions d'hipersensibilitat greus.

L'hemorràgia digestiva alta és, amb diferència, la reacció adversa greu més freqüent dels AINE. Malgrat que els coxibs tenen una incidència més baixa d'hemorràgia digestiva, també n'incrementen el risc.<sup>10</sup> Pel que fa als efectes adversos cardiovasculars (CV), els AINE poden afavorir l'aparició o la descompensació de la insuficiència cardíaca per retenció de líquids. A més, els coxibs s'han associat amb un augment del risc de patir esdeveniments trombòtics (infart agut de miocardi, accident cerebrovascular), per la qual cosa estan contraindicats en pacients amb patologia CV establerta.<sup>3</sup> Els AINE no selectius també s'associen a un lleuger increment del risc aterotrombòtic, sobretot amb l'ús de dosis elevades durant períodes de temps prolongats.<sup>4</sup> Per una banda, el diclofenac i l'aceclofenac no estan recomanats en pacients amb patologia CV greu, com la insuficiència cardíaca (NYHA II-IV), la cardiopatia isquèmica, la malaltia arterial perifèrica o la malaltia cerebrovascular.<sup>5,6</sup> D'altra banda, amb l'avaluació de la seguretat d'ibuprofèn i dexibuprofèn



es va constatar que l'augment del risc CV depenia de la utilització de dosis elevades, i es van establir recomanacions d'ús per a pacients amb malaltia CV.<sup>7</sup>

En resum, la toxicitat dels AINE és dosiddependent, es relaciona amb el tipus d'AINE i el risc és més elevat en els pacients d'edat avançada i/o amb comorbiditats renals i CV. Es recomana utilitzar els AINE a la dosi mínima eficaç, durant el mínim temps possible i s'han d'evitar en la mesura que sigui possible en persones amb insuficiència renal i malaltia CV establerta.

El consum de metamizole ha augmentat els darrers anys.<sup>11</sup> Està autoritzat per al tractament del dolor agut postoperatori, posttraumàtic, còlic, neoplàstic i per a la febre alta que no respon a antitèrmics. Les principals limitacions d'aquest fàrmac són la manca d'evidència d'eficàcia més enllà del tractament del dolor agut i les reaccions adverses hematològiques, ja que augmenta el risc d'agranulocitosi que pot ser greu. Per aquest motiu no es troba comercialitzat en molts països.<sup>12</sup> Amb relació al risc d'agranulocitosi, es va publicar una nota de seguretat el 2018 en el context d'un increment de les notificacions d'agranulocitosi a Espanya de forma paral·lela a l'augment del consum del fàrmac. La nota estableix les recomanacions següents: utilitzar-lo només per a tractaments curts (7 dies com a màxim) i amb la dosi mínima eficaç; si és necessari un tractament més prolongat, s'han de realitzar controls hematològics periòdics, vigilar l'aparició de simptomatologia relacionada amb l'agranulocitosi, evitar en pacients amb antecedents d'hipersensibilitat, reacció hematològica, tractament immunosupressor o altres tractaments que puguin produir agranulocitosi, i tenir especial precaució en pacients d'edat avançada o en població que no es pugui realitzar controls (població flotant).<sup>13</sup> D'altra banda, l'Agència Europea del Medicament (EMA) ha fet una revisió de la dosi màxima diària i de la utilització durant l'embaràs o la lactància. Arran de la revisió, recomana que en pacients a partir de 15 anys la dosi diària no superi els 4 grams (1 gram en dosi única) per via oral i els 5 grams per via parenteral. Així mateix, no es recomana l'ús de metamizole en el tercer trimestre de l'embaràs ni durant la lactància.<sup>14</sup>

Tenint en compte tot l'anterior, i tot i que en els últims anys el consum d'aquests fàrmacs ha disminuït, l'objectiu d'aquest indicador és seguir promovent un ús racional dels AINE i dels medicaments per a patologies musculoesquelètiques. Això implica la utilització prudent d'aquests fàrmacs, a les dosis més baixes eficaces i durant el menor temps possible (evitar els tractaments crònics i considerar la prescripció a demanda), i la revaluació periòdica de la idoneïtat de mantenir el tractament. Així mateix, s'ha d'evitar, en general, l'ús d'AINE en pacients amb malaltia CV o renal crònica.

### 3.3. Bibliografia

1. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en España durante el periodo 2013-2016. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2017 [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiinflamatorios-AINEs-periodo-2013-2016.pdf>
2. Madrideo R, Diego L. Estan canviant les pautes d'utilització dels analgèsics opioides? Butlletí d'Informació Terapèutica. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. 26 (6). 2015;26.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Nota informativa. [Internet]. 2005. [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/docs/NI\\_2005-05\\_antiinflamatorios\\_COX\\_2.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/docs/NI_2005-05_antiinflamatorios_COX_2.pdf)

4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. Nota informativa. [Internet]. 2012 [consultamaig 2023]. p. 1-4. Disponible a:  
[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH\\_FV\\_15-2012.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_15-2012.pdf)
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. Nota informativa [Internet]. 2013 [consulta: maig 2023]. Disponible a:  
[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2013/ni-muh\\_fv\\_16-2013-diclofenaco/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2013/ni-muh_fv_16-2013-diclofenaco/)
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Aceclofenaco y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Nota informativa. [Internet]. 2014 [consulta: maig 2023]. Disponible a:  
[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh\\_fv\\_15-aceclofenaco/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh_fv_15-aceclofenaco/)
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso. Nota informativa [Internet]. 2015 [consulta: maig 2023]. Disponible a:  
[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2015/ni-muh\\_fv\\_04-ibuprofeno-dexibuprofeno/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2015/ni-muh_fv_04-ibuprofeno-dexibuprofeno/)
8. Recomanació Essencial. AINE en malaltia cardiovascular, renal crònica o insuficiència hepàtica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015. [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a:  
[http://essencialsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/essencial/fitxes\\_cercador/2015/AINE\\_diferents\\_malalties/essencial\\_AINE\\_cardiovascular\\_renal\\_hepatica\\_aquas2015.pdf](http://essencialsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/essencial/fitxes_cercador/2015/AINE_diferents_malalties/essencial_AINE_cardiovascular_renal_hepatica_aquas2015.pdf)
9. Pharmaceutical market. OECD Health Statistics (database) [Internet]. [consulta: 24 febrer 2022]. Disponible a:  
[https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/data/oecd-health-statistics/oecd-health-data-pharmaceutical-market\\_data-00545-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/data/oecd-health-statistics/oecd-health-data-pharmaceutical-market_data-00545-en)
10. Solomon DH, Husni ME, Libby PA, Yeomans ND, Lincoff AM, Lüscher TF, et al. The Risk of Major NSAID Toxicity with Celecoxib, Ibuprofen, or Naproxen: A Secondary Analysis of the PRECISION Trial. *Am J Med.* 2017;130:1415-1422.e4.
11. Essencial. Recomanació Essencial. Metamizole en el tractament de la febre i del dolor agut. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020. [Internet]. [consulta: maig 2023]. p. 1-11. Disponible a: [http://essencialsalut.gencat.cat/ca/detalls/Article/metamizol\\_febre\\_dolor](http://essencialsalut.gencat.cat/ca/detalls/Article/metamizol_febre_dolor)
12. Kötter T, Da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-associated adverse events: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:1-18.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Metamizol y riesgo de agranulocitosis. Nota informativa. [Internet]. 2018 [consulta: maig 2023]. Disponible a:  
[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI\\_MUH\\_FV-15-2018-metamizol-agranulocitosis.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-15-2018-metamizol-agranulocitosis.pdf)
14. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA recommends aligning doses of metamizole medicines and their use during pregnancy and breastfeeding. EMA/191666/2019. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2019 [consulta: maig 2023]. Disponible a:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-ema-recommends-aligning-doses-metamizole-medicines-their-use-during\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-ema-recommends-aligning-doses-metamizole-medicines-their-use-during_en.pdf)

## 4. Hiperprescripció de fàrmacs d'acció lenta sobre els símptomes de l'artrosi (SYSADOA)

### 4.1. Descripció de l'indicador

Glucosamina	M01AX05
Diacereïna	M01AX21
Sulfat de condroitina	M01AX25
Glucosamina + sulfat de condroitina	M01CX95

### 4.2. Breu argumentari sobre la hiperprescripció de fàrmacs d'acció lenta sobre els símptomes de l'artrosi (SYSADOA)

Els fàrmacs d'acció lenta sobre els símptomes de l'artrosi o SYSADOA són la glucosamina, el sulfat de condroitina i la diacereïna (actualment no finançada). Estan autoritzats en el nostre entorn i s'utilitzen com a tractament per a l'alleujament dels símptomes de l'artrosi lleu i moderada.

El seu consum, que s'havia incrementat molt durant el període 2000-2012, ha disminuït durant l'última dècada i, a Catalunya, l'any 2022 va ser de 2,29 DHD. Tot i això, segueix tenint un impacte econòmic considerable. A Espanya, els SYSADOA estan disponibles com a medicaments amb recepta, tot i que la glucosamina i el sulfat de condroitina també estan disponibles com a complements alimentaris. En altres països, es troben generalment com a medicaments sense recepta o nutricèutics.

L'artrosi és una malaltia osteoarticular degenerativa molt freqüent que representa una de les causes principals de discapacitat, dolor i pèrdua de qualitat de vida. Les mesures no farmacològiques (exercici físic, pèrdua de pes, ortesi, higiene postural, etc.) són el pilar fonamental per al tractament de l'artrosi. El tractament farmacològic (AINES tòpics o orals, tractament intraarticular amb corticoesteroides, etc.) no ha demostrat modificar la progressió de la malaltia, però és útil durant els períodes més simptomàtics. La cirurgia de recanvi articular es pot considerar en l'artrosi de genoll i maluc per a pacients que no responen al tractament i quan la malaltia té un impacte en la qualitat de vida molt alt.<sup>1-3</sup>.

La utilitat dels SYSADOA per al tractament dels símptomes de l'artrosi i la seva eficàcia quant a la modificació de la malaltia ha estat qüestionada des de fa molts anys. Actualment, moltes de les guies de pràctica clínica no en recomanen l'ús.<sup>1-3</sup> Aquestes recomanacions estan sustentades pels resultats dels assaigs clínics més recents que han mostrat que no hi ha diferències respecte a placebo en la millora dels símptomes i/o en les mesures radiològiques de l'espai intraarticular<sup>4-11</sup> o que, si aquestes existeixen, són mínimes i d'una rellevància clínica dubtosa.<sup>12-17</sup> Les conclusions de les metaanàlisis són similars. A més, també conclouen que hi ha una correlació entre la qualitat dels estudis i els resultats obtinguts, de manera que els estudis de més qualitat presenten resultats negatius d'eficàcia, mentre que els estudis que apunten a un efecte beneficiós són de qualitat baixa.<sup>18-23</sup>

Pel que fa la seguretat d'aquests fàrmacs, cal destacar que, si bé la glucosamina i la condroitina sulfat tenen en general un bon perfil de seguretat, la diacereïna presenta alguns problemes pels quals s'ha restringit el seu ús en pacients majors de 65 anys, atès el risc associat de diarrea greu, i en pacients amb malaltia hepàtica o amb antecedents d'aquesta.<sup>24</sup>

Tenint en compte tot el que s'ha exposat anteriorment, i malgrat que en els últims anys el consum d'aquests fàrmacs ha disminuït, l'objectiu d'aquest indicador és seguir promovent la seva desprescripció, així com limitar l'inici de nous tractaments amb fàrmacs SYSADOA.

### 4.3. Bibliografia

1. Nacional Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis : care and management. Clinical guideline [Internet]. 2014. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/resources/osteoarthritis-care-and-management-pdf-35109757272517>
2. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res.* 2020;72(2):149-62.
3. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2014;22(3):363-88. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>
4. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, et al. Clinical efficacy and safety over two years use of glucosamine, chondroitin sulfate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: a GAIT report. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(8):1459-64.
5. Railhac J-J, Zaim M, Saurel A-S, Vial J, Fournie B. Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2012;31(9):1347-57. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2022-4>
6. Durmus D, Alayli G, Bayrak IK, Canturk F. Assessment of the effect of glucosamine sulfate and exercise on knee cartilage using magnetic resonance imaging in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled clinical trial. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2012;25:275-84.
7. Armagan O, Yilmazer S, Calisir C, Ozgen M, Tascioglu F, Oner S, et al. Comparison of the symptomatic and chondroprotective effects of glucosamine sulphate and exercise treatments in patients with knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2015;28:287-93.
8. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: A multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):37-44.
9. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015;74(5):851 LP - 858. Disponible a: <http://ard.bmj.com/content/74/5/851.abstract>
10. Roman-Blas JA, Castañeda S, Sánchez-Pernaute O, Largo R, Herrero-Beaumont G, Blanco FJ, et al. Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Co. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):77-85.
11. Pelletier JP, Raynauld JP, Beaulieu AD, Bessette L, Morin F, de Brum-Fernandes AJ, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: A 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2016;18(1):1-12. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1149-0>
12. Tío L, Orellana C, Pérez-García S, Piqueras L, Escudero P, Juarranz Y, et al. Efecto del condroitín sulfato en la sinovitis de pacientes con artrosis de rodilla. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017;149(1):9-16. Disponible a: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775317300696>
13. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: The ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1537-43.

14. Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyère O, Reginster JY. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2013;21(1):22-7. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.09.017>
15. Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: A randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):982-9.
16. Petersen SG, Beyer N, Hansen M, Holm L, Aagaard P, MacKey AL, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2011;92(8):1185-93. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2011.03.009>
17. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, Kolo F, Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3383-91.
18. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Bürgi E, Bürgi U DP, P J. Meta-analysis: Chondroitin for Osteoarthritis of the Knee or Hip. *Ann Intern Med* [Internet]. 2007;146(8):580-90. Disponible a: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00009>
19. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2008;24(11):3029-35. Disponible a: <https://doi.org/10.1185/03007990802434932>
20. Lee YH, Woo J-H, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2009;30(3):357. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0969-5>
21. Bartels EM, Bliddal H, Schøndorff PK, Altman RD, Zhang W, Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthr Cartil*. 2010;18(3):289-96.
22. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: Network meta-analysis. *BMJ*. 2010;341(7775):711.
23. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;1:CD005614.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Diacereína: restricciones de uso tras la reexaminación de la información [Internet]. 2014 [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH\\_FV\\_03-2014-diacereina.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_03-2014-diacereina.pdf)

## 5. Hiperprescripció d'antiulcerosos

### 5.1. Composició de l'indicador

Fàrmacs per a l'úlceres pèptica i el reflux gastroesofàgic

A02B

S'inclouen les combinacions a dosis fixes naproxèn/esomeprazole (M01AE52) i misoprostol/diclofenac (M01AB55).

### 5.2. Breu argumentari sobre la hiperprescripció d'antiulcerosos

El consum d'antiulcerosos (inhibidors de la bomba de protons [IBP], antihistamínics H2 i altres) s'ha incrementat en els darrers anys. Aquest fet s'ha constatat en l'informe de 2021 de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) sobre la utilització de medicaments antiulcerosos a Espanya, en el qual s'ha descrit un increment del consum d'antiulcerosos que ha passat de 122,19 DHD l'any 2010 a 132,94 DHD l'any 2021, dels quals 130,98 DHD corresponen al grup dels IBP.<sup>1</sup> En un informe anterior es va descriure un increment del 300% entre els anys 2000 i 2012, provocat per l'augment del 500% en el consum dels IBP.<sup>2</sup> Dades de Catalunya van quantificar el consum d'antiulcerosos en 112,2 DHD el 2014<sup>3</sup>, amb un increment fins a 121,72 DHD el 2022. Aquestes dades de consum contrasten amb les del conjunt de països de l'OCDE, on la mitjana va ser de 76 DHD l'any 2019.<sup>4</sup>

Els IBP estan indicats en el tractament de l'úlceres gàstrica i duodenal benigna, així com per al tractament de l'*Helicobacter pylori*, com a part del tractament erradicatiu. També estan indicats en el tractament i la prevenció de les recidives de la malaltia per reflux gastroesofàgic (MRGE), la síndrome de Zollinger-Ellison i en la profilaxi de l'úlceres gàstrica o duodenal en pacients tractats amb AINE i risc de sagnat augmentat (excepte rabeprazole). En tots aquests casos, els IBP es consideren la primera opció farmacològica.<sup>5,6</sup>

Diferents estudis en poblacions del nostre entorn han conclòs que aquest consum elevat es deu a un ús inadequat dels IBP. En aquests estudis, els factors que més es van relacionar amb l'ús inadequat van ser els següents: edat avançada, major nombre de medicaments i tractament concomitant amb AINE, antiagregants o anticoagulants.<sup>7,8</sup> S'ha establert, per tant, que hi ha un ús elevat d'IBP per a la prevenció de les molèsties gàstriques en pacients que reben polimedicació, on no estaria indicat. Segons dades de la Central de Resultats de l'Observatori de Salut de Catalunya, el percentatge de pacients > 65 anys amb una prescripció d'antiulcerosos sense justificació farmacològica va ser d'un 23,9% l'any 2018.<sup>9</sup> Addicionalment, dades d'altres països han evidenciat una sobreutilització de les dosis altes dels IBP.<sup>10</sup>

Tot i que es considera que els IBP són medicaments segurs i ben tolerats, estudis recents indiquen que l'exposició prolongada es pot associar a efectes adversos greus, com malalties renals, cardiovasculars o neoplàsies gastrointestinals.<sup>11,12</sup> Aquests poden ser importants atesa l'àmplia i prolongada exposició poblacional actual. Entre les reaccions adverses descrites, destaca un augment modest del risc de fractures, que s'ha quantificat en estudis observacionals per a la fractura de maluc (RR 1,22; IC 95% 1,15 a 1,31), vertebral (RR 1,49; IC 95% 1,31 a 1,68) i de qualsevol localització (RR 1,30; IC 95% 1,16 a 1,45); el risc de fractura consta en la fitxa tècnica dels IBP i les agències reguladores n'han fet la comunicació.<sup>13,14</sup> També s'han relacionat amb la infecció i colitis per *Clostridium difficile* com a factor de risc independent per a la recurrència, i amb un risc augmentat

de pneumònia comunitària (RR 1,49; IC 95% 1,16 a 1,92).<sup>15,16</sup> També s'han descrit dèficits nutricionals, tant de vitamina B12 com de magnesi. La hipomagnesèmia va ser objecte d'una nota de seguretat per part de l'AEMPS, i s'ha relacionat amb durades llargues de tractament (> 1 any), mentre que el risc s'incrementa amb la utilització de les dosis més altes d'IBP.<sup>17,18</sup>

Quan s'utilitzen aquests medicaments a llarg termini, els aspectes de seguretat descrits poden modificar la relació benefici-risc establerta als assaigs clínics. En aquest sentit, es recomana reavaluar periòdicament la necessitat de continuar el tractament amb un IBP per evitar-ne la cronificació, com per exemple, en els pacients en tractament durant més de sis mesos sense símptomes i en els quals la indicació no sigui clara, o en els pacients que hagin completat el període de tractament d'una úlcera pèptica no complicada o d'erradicació de l'*Helicobacter pylori*. En aquells pacients que han rebut, com a mínim, quatre setmanes de tractament per a la MRGE lleu o moderada amb resolució dels símptomes, es recomana reduir a la menor dosi efectiva i intentar, almenys un cop l'any, retirar el tractament.<sup>19-21</sup> Així mateix, com a recomanació general, els pacients amb dosis altes de manteniment de l'IBP són candidats a valorar una reducció de la dosi.

Si es considera la retirada d'un IBP, aquesta s'ha de fer de forma gradual per evitar l'efecte rebot. Es pot realitzar mitjançant la reducció esglaonada de la dosi, l'augment de l'interval d'administració o la combinació d'ambdues estratègies. Per a la primera opció, es recomana reduir la dosi diària un 50% i mantenir-la durant una setmana; s'ha de repetir el procés fins a la dosi més baixa disponible, que s'ha de mantenir una setmana més abans de suspendre el tractament. Per a la segona opció, es recomana mantenir la mateixa dosi amb un interval primer de 48 hores i, posteriorment, cada 72 hores, fins a la seva retirada.<sup>19</sup>

L'objectiu d'aquest indicador és promoure, mitjançant un indicador de taxa d'exposició poblacional, un ús racional dels antiulcerosos, especialment dels IBP, per reduir la seva sobreutilització. Això implica la utilització dels fàrmacs en les situacions en les quals estan realment indicats, així com l'ús de les dosis més baixes eficaces durant el menor temps possible.

### 5.3. Bibliografia

1. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2021 [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>
2. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012. U/AUL/V1/15012014. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2014 [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>
3. Recomanació Essencial. Fàrmacs antiulcerosos en els pacients en tractament amb AINE. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a: [http://essencialsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/essencial/fitxes\\_cercador/2017/antiulcerosos\\_AINE/essencial\\_antiulcerosos\\_aine\\_aguas2017.pdf](http://essencialsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/essencial/fitxes_cercador/2017/antiulcerosos_AINE/essencial_antiulcerosos_aine_aguas2017.pdf)
4. Pharmaceutical market. OECD Health Statistics (database) [Internet]. [consulta: 24 febrer 2022]. Disponible a: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/data/oecd-health-statistics/oecd-health-data-pharmaceutical-market\\_data-00545-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/data/oecd-health-statistics/oecd-health-data-pharmaceutical-market_data-00545-en)
5. Feldman M, Das S. NSAIDs (including aspirin): Primary prevention of gastroduodenal toxicity. In: UpToDate, Rose BD, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2017.

6. Barrera Linares E, Gómez Suárez E, Parramón Ponz M, Pascual Pérez JM, Revilla Pascual E, Ruiz García A, et al. Criterios de selección de inhibidores de la bomba de protones. Madrid: Conselleria de Sanitat, Servei Madrileny de Salut; 2011. [Internet]. 2014 [consulta: maig 2023]. p. 1-20. Disponible a: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application/pdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DN3\\_01\\_2012.PDF&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352883657847&ssbinary=true](http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application/pdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DN3_01_2012.PDF&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352883657847&ssbinary=true)
7. Ramirez E, Lei SH, Borobia AM, Piñana E, Fudio S, Muñoz R, et al. Overuse of PPIs in patients at admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. *Curr Clin Pharmacol*. 2010;5:288-97.
8. Martín-Echevarría E, Pereira Juliá A, Torralba M, Arriola Pereda G, Martín Dávila P, Mateos J, et al. [Assessing the use of proton pump inhibitors in an internal medicine department]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100:76-81.
9. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Central de Resultats. Àmbit d'atenció primària. Taules, dades 2018. Indicadors de salut comunitària. Observatori del Sistema de Salut de Catalunya. 2019;274.
10. Hálfðánarson ÓÖ, Pottegård A, Björnsson ES, Lund SH, Ogmundsdóttir MH, Steingrímsson E, et al. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818777943-1756284818777943.
11. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152:706-15.
12. Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: Cohort study. *BMJ*. 2019;365.
13. Liu J, Li X, Fan L, Yang J, Wang J, Sun J, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life Sci*. 2019;218:213-23.
14. Informe mensual. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): riesgo de fracturas óseas. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2012. [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2012/marzo/informe-marzo/>
15. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:1-18.
16. D'Silva KM, Mehta R, Mitchell M, Lee TC, Singhal V, Wilson MG, et al. Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27: 697-703.
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP). *Nota Inf Segur los Medicam*. 2011;1-3.
18. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e17788.
19. Madrideojos R. Inhibidors de la bomba de protons i el balanç risc-benefici. *Butll Inf Ter*. 2013;24:7-11.
20. Inhibidores de la bomba de protones: Recomendaciones de uso. INFAC, información farmacoterapéutica. Osakidetza. [Internet]. 2016 [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones\\_informes\\_estudio/es\\_pub/adjuntos/Inhibidores\\_de\\_la\\_Bomba\\_de\\_Protones\\_Recomendaciones\\_mayo\\_2016.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/Inhibidores_de_la_Bomba_de_Protones_Recomendaciones_mayo_2016.pdf)
21. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017;63:354-64.



## 6. Hiperprescripció de benzodiazepines i fàrmacs relacionats

### 6.1. Composició de l'indicador

<b>Ansiolítics: benzodiazepines</b>	N05BA
<b>Hipnòtics i sedants: benzodiazepines i fàrmacs relacionats amb les benzodiazepines</b>	N05CD, N05CF
<b>Clonazepam</b>	N03AE01

### 6.2. Breu argumentari sobre la hiperprescripció de benzodiazepines i fàrmacs relacionats

El consum d'ansiolítics i hipnòtics s'ha incrementat notablement en els darrers anys. Aquest fet es va constatar en l'informe de 2021 de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) sobre la utilització de medicaments ansiolítics i hipnòtics a Espanya<sup>1</sup>, que va mostrar un increment del consum d'aquests fàrmacs en els darrers anys, que ha passat de 82,6 DHD el 2010 a 92,4 DHD el 2021. Aquestes dades de consum contrasten amb les del conjunt de països de l'OCDE, on la mitjana de DHD va ser de 50,4 DHD l'any 2020.<sup>2</sup> A Catalunya, el 2022 el consum de benzodiazepines i fàrmacs Z va ser de 85,68 DHD.

Les benzodiazepines (BDZ) i els anomenats fàrmacs-Z (zolpidem i zopiclona) exerceixen la seva acció mitjançant un efecte agonista dels receptors GABA del sistema nerviós central. Les BDZ produeixen una diversitat d'efectes, com ansiolític, sedant, hipnòtic, relaxant muscular i anticonvulsiu.<sup>3</sup> La zopiclona i el zolpidem estan autoritzats per al tractament a curt termini de l'insomni greu, debilitant o angoixant per al pacient.<sup>4</sup>

Les reaccions adverses de les BDZ són ben conegudes i consisteixen principalment en sedació, mareig, descoordinació motora i reducció de la memòria i la concentració. La depressió respiratòria i cardiovascular poden ocórrer a causa de l'acumulació dels fàrmacs en el teixit adipós. A més, poden produir dependència i símptomes d'abstinència en tractaments a llarg termini.<sup>3</sup> Pel que fa al zolpidem i la zopiclona, inicialment es van desenvolupar per minimitzar els desavantatges de seguretat de les BDZ. No obstant això, l'evidència comparativa i l'experiència d'ús determinen que no hi ha diferències clínicament rellevants entre les BDZ i els fàrmacs-Z en l'efectivitat, la seguretat ni en el potencial d'abús i dependència.<sup>4</sup> En relació amb la seguretat del zolpidem, es va publicar una nota informativa l'any 2014 on s'advertia de les reaccions adverses relacionades amb la disminució de l'atenció l'endemà de la presa del medicament i se'n limitava la dosi recomanada en persones grans o amb malaltia hepàtica a 5 mg al dia.<sup>5</sup>

Cal destacar el risc elevat de reaccions adverses amb conseqüències greus en els pacients d'edat avançada, com per exemple la sedació excessiva, l'atàxia, les alteracions cognitives i les caigudes, que poden incrementar-se fins a tres vegades en aquesta població. Una metaanàlisi va suggerir que la magnitud dels beneficis en pacients majors de 60 anys amb insomni podria no justificar els riscos, atès l'augment de dues a cinc vegades en el risc de problemes cognitius o psicomotrius.<sup>6,7</sup>

D'acord amb les guies de pràctica clínica, el tractament d'elecció per a l'insomni és la teràpia cognitivoconductual i les intervencions farmacològiques es poden considerar quan aquesta no és

efectiva.<sup>8-11</sup> En aquests casos, els fàrmacs d'elecció són les BDZ i fàrmacs relacionats, que han demostrat ser igualment efectius. El tractament ha de ser a curt termini ( $\leq 4$  setmanes) i preferentment amb BDZ amb una semivida d'eliminació curta.<sup>8</sup> No es recomana el tractament a llarg termini atesa la manca d'evidència i el risc de reaccions adverses<sup>12</sup> però, si s'utilitzen, és essencial fer una reavaluació periòdica acurada del balanç benefici-risc del tractament.<sup>8,9</sup> Pel que fa al tractament inicial dels trastorns d'ansietat, els antidepressius són el grup farmacològic d'elecció després de les intervencions psicològiques. L'ús de BDZ queda reservat com a tractament adjuvant quan es requereix una resposta ràpida (crisi d'ansietat o fins a obtenir l'efecte del tractament amb antidepressius) i s'han de retirar a curt termini.<sup>13,14,15</sup>

Malgrat totes les recomanacions, l'any 2022, a Catalunya, el 17,5% de la població major de 18 anys van tenir una prescripció activa de BDZ o fàrmac-Z, essent més freqüent en dones (22,6%) que en homes (12,2%). El 95% de les prescripcions van ser de BDZ i el 5% de fàrmacs Z.

La suspensió de forma sobtada de BDZ i dels fàrmacs-Z pot causar símptomes d'abstinència o rebot. Aquest risc augmenta amb l'exposició al fàrmac (durada de tractament llarga i dosi alta) i amb l'ús d'aquells que presenten una semivida més curta. Tot i que la pauta de descens s'ha d'individualitzar, en general es recomana disminuir la dosi total diària un 10-25% a intervals d'unes 2-3 setmanes fins a suspendre el tractament. Si apareixen símptomes d'abstinència durant el descens, s'ha de mantenir la mateixa dosi durant més temps abans de continuar el procés de retirada.<sup>16</sup>

L'objectiu d'aquest indicador és, mitjançant un indicador de taxa d'exposició poblacional, promoure un ús racional i reduir la sobreutilització de BDZ i fàrmacs relacionats, atès que són fàrmacs amb risc de reaccions adverses i potencial d'abús, sobretot en tractaments prolongats, que a més poden ocasionar tolerància i dependència.

### 6.3. Bibliografia

1. Informe de utilització de medicaments. Utilització de medicaments ansiolítics e hipnòtics en España. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Gener 2021 [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes-ansioliticos-hipnoticos/>
2. Pharmaceutical market. OECD Health Statistics (database) [Internet]. [consulta: 3 maig 2023]. Disponible a: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/data/oecd-health-statistics/oecd-health-data-pharmaceutical-market\\_data-00545-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/data/oecd-health-statistics/oecd-health-data-pharmaceutical-market_data-00545-en)
3. Sarangi A, McMahon T, Gude J (June 21, 2021) Benzodiazepine Misuse: An Epidemic Within a Pandemic. Cureus 13(6): e15816. DOI10.7759/cureus.15816.
4. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia (TA77). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2004. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta77/resources/guidance-on-the-use-of-zaleplon-zolpidem-and-zopiclone-for-the-shortterm-management-of-insomnia-pdf-2294763557317>
5. Nota informativa. Zolpidem (Dalparan®, Stilnox®, Zolpidem EFG®): Riesgo de somnolencia al día siguiente. Ref. 5/2014. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH\\_FV\\_05-2014-zolpidem.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_05-2014-zolpidem.pdf)
6. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. BMJ. 2005;331(7526):1169-0.

7. Díaz-Gutiérrez MJ, Martínez-Cengotitabengoa M, Sáez de Adana E, Cano AI, Martínez-Cengotitabengoa MT, Besga A, et al. Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: A systematic review. *Maturitas*. 2017;101:17-22.
8. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groseelj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700.
9. Sociedad Española del Insomnio. Pautas de actuación y seguimiento. *Insomnio*; 2016. Disponible a: <http://www.guiasalud.es/egpc/insomnio/completa/index.html>.
10. Morin CM, Inoue Y, Kushida C, Poyares D, Winkelman J. Guidelines Commite Members Endorsement of European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia by the World Sleep Society. *Sleep Med*. 2021;81:124 – 126. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667998/>
11. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. UETS No 2007/5-1; Pla de Qualitat per al Sistema Nacional de Salut del Ministeri de Sanitat i Política Social. Unitat d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries. 2009. Disponible a: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_465\\_Insomnio\\_Lain\\_Entr\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_465_Insomnio_Lain_Entr_compl.pdf)
12. Essencial. Benzodiazepines per a l'insomni en gent gran. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2014. Disponible a: [https://essencialsalut.gencat.cat/ca/detalls/Article/benzodiazepines\\_insomni](https://essencialsalut.gencat.cat/ca/detalls/Article/benzodiazepines_insomni)
13. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management (CG113). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113>
14. García-Herrera Pérez Bryan JMa, Hurtado Lara MaM, Nogueras Morillas EV, Bordallo Aragón A MAJ. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada basada en el modelo de atención por pasos en Atención Primaria y en Salud Mental. Málaga: Hospital Regional de Málaga. Servei Andalus de Salut; 2015. Disponible a: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/listadodetalle.asp?idp=621>
15. Essencial. Tractament prolongat amb benzodiazepines en persones adultes amb trastorns d'ansietat. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2022. Disponible a: [https://essencialsalut.gencat.cat/ca/detalls/Article/tractament\\_benzodiazepines\\_ansietat\\_adults](https://essencialsalut.gencat.cat/ca/detalls/Article/tractament_benzodiazepines_ansietat_adults)
16. Villén Romero N, Troncoso Mariño A. Com i quan cal fer una reducció gradual de la dosi dels medicaments? *Butll Inf Ter*. 2015;26(7):45-53.

## 7. Hiperprescripció d'antibacterians d'ús sistèmic

### 7.1. Composició de l'indicador

---

Antibacterians d'ús sistèmic

J01

---

### 7.2. Breu argumentari sobre la hiperprescripció d'antibacterians

L'ús d'antibacterians és la principal causa de la pressió selectiva que impulsa les resistències.<sup>1</sup> Els problemes de resistència en el nostre entorn s'han relacionat amb bacteris grampositius, com l'*Streptococcus aureus* resistent a meticil·lina (MRSA) i l'*Streptococcus pneumoniae* amb susceptibilitat disminuïda a penicil·lina i resistència a macròlids, així com també amb bacteris gramnegatius, com la *Pseudomona Aureginosa*, l'*Acinetobacter baumannii* i els enterobacteris, que poden generar resistència a gairebé tots els antibiòtics. En relació amb els enterobacteris, destaquen l'*Escherichia coli* i l'*Klebsiella pneumoniae* amb resistència a cefalosporines de tercera generació.<sup>1</sup> La presència de resistències repercuteix negativament en els pacients i s'ha constatat que els que tenen infeccions per microorganismes resistents requereixen una atenció més especialitzada i costosa, i presenten un major risc de complicacions i mort.<sup>2</sup> Així doncs, millorar l'ús dels antibacterians és un aspecte fonamental que pot contribuir a reduir les resistències i les seves conseqüències en els pacients.

Un dels aspectes per optimitzar l'ús d'antibacterians sobre el que cada vegada hi ha més evidència és la reducció de les durades habituals dels tractaments, la qual cosa permet reduir l'aparició de reaccions adverses, el risc de selecció de resistències i els costos. Els tractaments curts estan indicats en la majoria d'infeccions no complicades tractades a l'atenció primària, com són la infecció del tracte urinari, la pneumònia adquirida en la comunitat, l'exacerbació de la malaltia pulmonar obstructiva crònica, l'otitis mitjana aguda (> 2 anys), la sinusitis aguda bacteriana no complicada, la cel·lulitis i l'erisipela.<sup>3,4</sup>

La major part del consum d'antibacterians a Espanya, igual que en altres països, es produeix en l'àmbit de l'atenció primària que representa pràcticament el 90% del total.<sup>5</sup> D'altra banda, el 85% d'aquest consum és per tractar infeccions respiratòries. A diferència d'altres països, l'ús d'antibacterians en el nostre entorn té un fort caràcter estacional i es concentra en els mesos de novembre a febrer, coincidint amb el període de màxima prevalença d'infeccions respiratòries, encara que moltes d'aquestes són virals i, per tant, no tributàries de tractament antibacterià.<sup>1,6</sup> A més, s'ha descrit la utilització d'antimicrobians per a infeccions localitzades que, en pacients sense comorbiditats, es poden curar espontàniament sense tractament. Tot plegat contribueix al fet que els estudis mostrin que una tercera part de les prescripcions d'antibacterians són inadequades.<sup>7</sup>

Segons dades de l'European Surveillance of Antibiotic Consumption network (ESAC-Net), el consum d'antibacterians a escala europea durant l'any 2018 es trobava al voltant de les 20 DHD.<sup>8</sup> L'informe més recent de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) destaca que més de la meitat de les soques d'*Escherichia coli* i més d'un terç de les de *Klebsiella pneumoniae* que s'identifiquen són resistents a la combinació de diferents grups d'antibacterians. Es destaca també l'elevat percentatge de soques d'*Escherichia coli* resistent a cefalosporines de tercera generació i de *Klebsiella pneumoniae* resistent a carbapenems. La resistència a carbapenems també és freqüent

entre *Pseudomona aureginosa* i algunes espècies d'*Acinetobacter*. L'informe de l'ECDC destaca un augment rellevant de soques d'*Enterococcus faecium* resistents a vancomicina, del 10,5% el 2015 fins al 18,3% el 2019. Per contra, el nombre de soques MRSA ha disminuït lleugerament entre els anys 2019 i 2020, seguint la tendència decreixent dels darrers anys. Durant el mateix període, s'ha observat també una reducció de les soques d'*Streptococcus Pneumoniae* resistents a penicil·lina i macròlids.<sup>9,10</sup>

A Espanya, les dades mostren que el consum d'antibacterians en l'àmbit de l'atenció primària ha disminuït des de 2017 fins a 2019 de 25,00 a 23,3 DHD, la qual cosa suposa una continuació en la tendència decreixent des de 2016 (25,86 DHD). L'any 2020, les DHD van ser molt més baixes (18,2 DHD) la qual cosa estaria relacionada amb la pandèmia per coronavirus SARS-CoV-2. Caldrà esperar dades posteriors per veure si aquesta tendència decreixent es confirma. No obstant això, les DHD d'antibacterians a Espanya dels darrers anys continuen sent superiors a la mitjana europea.<sup>12,13</sup> Concretament, el 2020 es van reportar 11,8 DHD per als antibacterians betalactàmics, 3,7 DHD per a les combinacions de penicil·lina (incloent-hi els inhibidors de la betalactamasa), 2,3 DHD per a penicil·lines d'ampli espectre, 1,88 DHD per als macròlids i 1,78 DHD per al grup de quinolones. Pel que fa a les resistències en l'àmbit espanyol, les dades de l'any 2020 mostren que els percentatges més elevats es troben entre les espècies d'*Acinetobacter* resistents a carbapenems (61,5%), seguit de les de MRSA (23,3%), d'*Streptococcus Pneumoniae* resistent a macròlids (22,2%) o penicil·lina (20,2%), de *Pseudomona aureginosa* resistent a carbapenems (16,6%), d'*Escherichia coli* resistent a cefalosporines de tercera generació (14,1%) i de *Klebsiella pneumoniae* resistent a carbapenems (4,7%).<sup>14</sup>

Davant d'aquesta situació d'increment de les resistències a escala global, el Parlament Europeu va establir un Pla d'acció i va sol·licitar als estats membres que elaboressin i implementessin estratègies o plans per contenir el desenvolupament de resistències als antibacterians.<sup>15</sup> En aquest context, s'han elaborat diferents documents, com la guia europea per a l'ús prudent d'antimicrobians en la salut humana que inclou, entre les accions a dur a terme pels sistemes de salut, l'estudi de la prevalença del consum d'antibacterians.<sup>16</sup> A Espanya, en el Pla estratègic i d'acció per reduir el risc de selecció i disseminació de la resistència als antibacterians (PRAN), una de les línies estratègiques estableix el monitoratge del consum d'antibacterians.<sup>17</sup> Finalment, el Pla de salut de Catalunya 2021-2025 inclou també un objectiu específic dins de l'estratègia 2 d'entorns saludables per reduir la resistència als antibacterians, promovent el seu ús adequat en el Sistema de Salut de Catalunya.<sup>18</sup> Aquesta estratègia s'alinea amb el PRAN, amb l'objectiu prioritari de disminuir la resistència microbiana, tot promovent l'ús apropiat dels antibiòtics en tots els àmbits sanitaris.

Ateses les dades d'exposició a antimicrobians i l'increment de les resistències en el nostre entorn, l'objectiu d'aquest indicador, que mesura la taxa d'exposició poblacional, és promoure'n un ús racional i reduir el grau d'exposició poblacional a antimicrobians, en línia amb l'estratègia de seguretat dels pacients del Departament de Salut (PROA Cat) i els plans nacional i europeu sobre el control de resistències a antimicrobians. Això implica una selecció adequada dels pacients amb indicació de tractament antimicrobià, així com l'ús dels antibacterians recomanats amb les dosis i durades de tractament adequades.

### 7.3. Bibliografia

1. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365(9459):579-87.
2. Organisation for Economic Co-operation and Development (OCDE). Antimicrobial resistance. Policy insights. 2016. Disponible a: <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Policy-Insights-November2016.pdf>
3. Mòdol Deltell JM, Álvarez Martins M, Giménez Pérez M. Durada del tractament antibiòtic: es pot escurçar amb seguretat. *Butll Inf Ter*. 2018;29(6):37-43.
4. Duración de la antibioterapia: desmontando mitos. *INFAC, información farmacoterapéutica*. Osakidetza. 2019;27(2):11-6.
5. Direcció General d'Assegurament i Planificació Sanitària. Ministeri de Sanitat i Consum. Agència d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries. Institut de Salut Carlos III. Ministeri de Sanitat i Consum. Resistència microbiana: ¿Qué hacer? Informe del panel de expertos. *Rev Esp Salud Pública*. 1995;69(6):445-61.
6. Picazo JJ, Pérez-Cecilia E, Herreras A, Grupo DIRA en Atención Primaria. [Respiratory infections outside the hospital. DIRA study]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21(8):410-6.
7. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA*. 2016;315(17):1864.
8. Rovertson J, Vlahovic-Palcevski V, Iwamoto K, Diaz Högberg L, Godman B, Monnet DL, et al. Variations in the Consumption of Antimicrobial Medicines in the European Region, 2014-2018: Findings and Implications from ESAC-Net and WHO Europe. *Front Pharmacol*. 2021; 2:639207.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 - 2020 data [Internet]. 2022 [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Anual Epidemiological Report for 2019 [Internet]. 2019 [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2019>
11. Schroeck JL, Ruh CA, Sellick JA, Ott MC, Mattappallil A, Mergenhagen KA. Factors Associated with Antibiotic Misuse in Outpatient Treatment for Upper Respiratory Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(7):3848-52.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso. Nota informativa [Internet]. 2018 [consulta: 1 maig 2023]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI\\_MUH\\_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.pdf?x71215](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.pdf?x71215)
13. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN). Mapas de consumo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2020 [consulta: 5 juliol 2021]. Disponible a: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de-consumo>
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. 2019 [consulta: 1 març 2022]. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>
15. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2015. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>
16. European Commission. EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human Health. 2017. Disponible a: [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr\\_guidelines\\_prudent\\_use\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_guidelines_prudent_use_en.pdf)
17. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN). Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2022 [consulta: 1 març 2022]. Disponible a: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es>
18. Pla de salut de Catalunya 2021-2025. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021. Disponible a: <https://salutweb.gencat.cat/web/.content/ departament/pla-de-salut/pla-de-salut-2021-2025/pla-salut-catalunya-2021-2025.pdf>

## 8. Hiperprescripció d'antiespasmòdics urinaris

### 8.1. Composició de l'indicador

Antiespasmòdics urinaris

G04BD

S'inclou la combinació a dosis fixes solifenacina/tamsulosina (G04CA53).

### 8.2. Breu argumentari sobre la hiperprescripció d'antiespasmòdics urinaris

El consum d'antiespasmòdics urinaris a Catalunya s'ha incrementat, amb un creixement anual d'un 2-3% mantingut en els últims anys. L'any 2022 es va quantificar un ús de 9,1 DHD d'antiespasmòdics urinaris. Les dades també mostren una variabilitat territorial molt elevada, amb DHD que oscil·len des de 4,4 DHD a 12,3 DHD. Per als antiespasmòdics urinaris, no es disposa de dades del conjunt de països de l'OCDE.

La incontinència urinària (IU) és un símptoma d'ompliment que es defineix com la pèrdua involuntària d'orina produïda durant la fase d'ompliment de la bufeta. L'estudi EPICC va estimar que la prevalença a Espanya és del 53,7% entre les persones  $\geq 65$  anys.<sup>1</sup>

Els antiespasmòdics urinaris són fàrmacs autoritzats per al tractament dels símptomes (freqüència urinària i/o urgència urinària i/o incontinència urinària d'urgència) que poden produir-se en la síndrome de bufeta hiperactiva (SBH) en adults.<sup>2</sup> Els principals antiespasmòdics són els anticolinèrgics i els agonistes adrenèrgics  $\beta 3$ . Hi ha disponibles set anticolinèrgics: desfesoterodina, fesoterodina, oxibutinina, propiverina, solifenacina, tolterodina i trospi. L'agonista adrenèrgic  $\beta 3$  disponible és el mirabegró.<sup>2</sup>

Els fàrmacs amb més experiència d'ús són els anticolinèrgics. L'eficàcia és molt modesta i es desconeix la rellevància clínica dels resultats a llarg termini ja que, en general, els assaigs aleatoritzats disponibles tenen una durada curta i la resposta a placebo és alta.<sup>3</sup> Els resultats dels assaigs clínics han mostrat reduccions mitjanes de 0,7-1,4 episodis d'urgència urinària/dia, 0,4-0,8 episodis d'incontinència urinària/dia i 0,6-1,2 miccions/dia respecte a placebo.<sup>3</sup> No s'ha pogut establir de forma consistent una efectivitat superior d'uns fàrmacs anticolinèrgics davant dels altres.<sup>3</sup>

Les reaccions adverses més freqüents dels anticolinèrgics són les de tipus perifèric, sobretot la sequedat de boca i el restrenyiment. També poden aparèixer visió borrosa, mareig, nàusees i dispèpsia, entre d'altres. Les reaccions adverses a nivell central més freqüents són la confusió i la desorientació, tot i que també s'han comunicat casos d'agitació, al·lucinació o deliri, i el risc de patir-les s'incrementa amb l'edat.<sup>3</sup> El tractament a llarg termini amb anticolinèrgics s'ha associat amb un increment del risc de caigudes i de deteriorament cognitiu, especialment quan s'utilitza més d'un fàrmac amb activitat anticolinèrgica en persones grans.<sup>4,5</sup> S'ha de tenir en compte la càrrega anticolinèrgica de cada pacient.

El mirabegró ha mostrat resultats d'una magnitud similar, tot i que en un estudi no es va demostrar la no inferioritat davant de solifenacina.<sup>3</sup>

Les principals reaccions adverses del mirabegró són la taquicàrdia, la cefalea, el mareig, les infeccions del tracte urinari i els efectes adversos gastrointestinals. Cal destacar que, en el període postcomercialització, s'ha contraindicat l'ús de mirabegró en pacients amb hipertensió greu no controlada i que cal fer un seguiment de la pressió arterial durant el tractament, sobretot en pacients amb hipertensió.<sup>2,6</sup>

No hi ha una evidència consistent que mostri que el tractament farmacològic sigui superior al tractament no farmacològic, que consisteix en l'adopció de mesures higienicodietètiques i en l'aprenentatge de tècniques conductuals (micció pautaada i entrenament dels músculs del sòl pelvià). A les **Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la incontinència urinària**, s'hi descriuen quines són les mesures no farmacològiques.<sup>3</sup>

El maneig inicial recomanat per al tractament de la IU és el tractament no farmacològic, que s'ha de considerar quan amb les mesures no farmacològiques no s'assoleix una millora adequada dels símptomes. Abans d'iniciar qualsevol tractament farmacològic, s'ha de valorar la repercussió de la IU en la qualitat de vida dels pacients i/o dels cuidadors mitjançant l'ús de qüestionaris validats, així com la relació benefici-risc d'iniciar el tractament. També cal valorar si el pacient ha estat adherent al tractament no farmacològic. En gent gran, s'ha de tenir en compte el diagnòstic situacional per adequar els objectius terapèutics.<sup>3</sup>

Després d'instaurar un tractament, es recomana revisar-lo de forma precoç. A partir de les quatre setmanes se'n pot valorar la tolerabilitat i, entre les vuit i les dotze setmanes, l'efectivitat, i s'ha de preguntar per l'adherència al tractament en cada visita. Si no s'ha assolit una resposta adequada, es pot considerar augmentar-ne la dosi malgrat augmentar el risc de patir efectes adversos, canviar de fàrmac (evidència limitada) o suspendre el tractament. Si en 8-12 setmanes de tractament no existeix benefici, s'hauria de suspendre atès que no s'espera que hi hagi un efecte beneficiós per al pacient.<sup>6,7</sup>

L'objectiu d'aquest indicador és promoure, mitjançant un indicador de taxa d'exposició poblacional, un ús racional dels antiespasmòdics urinaris, fàrmacs amb una eficàcia modesta i no exempts de problemes de seguretat, especialment en la població d'edat avançada, amb múltiples comorbiditats i polimedicada. Es recomana utilitzar aquests medicaments quan no s'assoleix una millora adequada amb les mesures no farmacològiques emprades durant almenys 6-12 setmanes, i també considerar la seva retirada en aquells pacients en els quals no s'observa un benefici a les 8-12 setmanes.

### 8.3. Bibliografia

1. Martínez Agulló E, Ruiz Cerdá JL, Gómez Pérez L, Ramírez Backhaus M, Delgado Oliva F, Rebollo P, et al. [Prevalence of urinary incontinence and hyperactive bladder in the Spanish population: results of the EPICC study]. *Actas Urol Esp.* 2009;33(2):159-66.
2. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador para profesionales sanitarios [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
3. Andrés AM de, Aguilera C, Alsina M, Bernal S, Carrizo G, Errando C, et al. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la incontinència urinària. Barcelona: Servei Català de la Salut; 2021. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/art-pauta-incontinencia-urinaria#bloc1>
4. Coupland CAC, Hill T, Dening T, Morriss R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med.* 2019;179(8):1084-93.



5. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, West JD, Farlow MR, Unverzagt FW, et al. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurol.* 2016;73(6):721-32.
6. European Association of Urology (EAU): EAU Guidelines on Urinary Incontinence in adults. [Internet]. 2020 [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://uroweb.org/eau-guidelines/discontinued-topics/urinary-incontinence#1>
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management (NG123) [Internet]. abril 2019 [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng123>

## 9. Utilització d'antihipertensius recomanats

### 9.1. Composició de l'indicador

Numerador	<b>Tiazides i diürètics tiazídics:</b> hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida	C03AA03, C03BA04, C03BA11
	<b>IECA:</b> captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril, trandolapril	C09AA01, C09AA02, C09AA03, C09AA04, C09AA05, C09AA10
	<b>Blocadors dels canals de calci:</b> amlodipina	C08CA01
	<b>Betablocadors adrenèrgics:</b> atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol	C07AB03, C07AB07, C07AG02, C07AB02
	S'inclouen les combinacions a dosis fixes: atenolol/clortalidona (C07CB03), atenolol/hidroclorotiazida/amilorida (C07DB01), bisoprolol/hidroclorotiazida (C07BB07), captopril/hidroclorotiazida (C09BA01), enalapril/hidroclorotiazida (C09BA02), hidroclorotiazida/amilorida (C03EA01), lisinopril/hidroclorotiazida (C09BA03), perindopril/amlodipina (C09BB04), perindopril/indapamida (C09BA04), perindopril/amlodipina/indapamida (C09BX01), ramipril/amlodipina (C09BB07), ramipril/hidroclorotiazida (C09BA05), ramipril/bisoprolol (C09BX05), ramipril/amlodipino/hidroclorotiazida (C09BX03) i verapamil/trandolapril (C09BB10).	
Denominador	<b>Antihipertensius</b>	C02
	<b>Diürètics</b>	C03
	<b>Betablocadors adrenèrgics</b>	C07
	<b>Blocadors dels canals de calci</b>	C08
	<b>Fàrmacs que actuen en el sistema renina-angiotensina</b>	C09
	S'exclouen bumetanida (C03CA02), carvedilol/ivabradina (C07FX06), diltiazem (C08DB01), eplerenona (C03DA04), espironolactona (C03DA01), furosemida (C03CA01), furosemida/triamterè (C03EB01), guanfacina (C02AC02), nimodipina (C08CA06), propranolol (C07AA05), sacubitril/valsartan (C09DX04), sotalol (C07AA07) i verapamil (C08DA01).	

IECA: inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina

### 9.2. Breu argumentari sobre la utilització dels antihipertensius recomanats

La hipertensió arterial (HTA) és un factor de risc de malaltia cardíaca, cerebrovascular i renal. El tractament es fonamenta en mesures dietètiques i canvis d'estil de vida, i en fàrmacs antihipertensius. La decisió d'iniciar un antihipertensiu depèn dels valors de pressió arterial i del risc cardiovascular de cada pacient. La majoria de pacients acaba necessitant un tractament combinat amb antihipertensius amb mecanismes d'acció diferents.<sup>1,2</sup>

Les principals guies de pràctica clínica recomanen com a tractaments d'elecció, en monoteràpia o en combinació, les **tiazides i els diürètics tiazídics**, els inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (**IECA**), els antagonistes dels receptors tipus 1 de l'angiotensina II (**ARA-II**) i els **blocadors dels canals de calci**, atès que són els grups de fàrmacs que han demostrat reduir la

pressió arterial i la morbiditat i mortalitat cardiovascular.<sup>1,3,4</sup> Una revisió Cochrane que inclou pacients amb HTA primària moderada-greu va concloure amb una qualitat de l'evidència alta que el tractament de primera línia amb tiazides a dosis baixes reduïa la mortalitat (RR 0,89; IC 95% 0,82 a 0,97), els esdeveniments cardiovasculars totals, els ictus i la cardiopatia coronària. Tot i que els IECA i els blocadors dels canals de calci podrien tenir una efectivitat similar, l'evidència en aquests grups va ser d'una qualitat més baixa.<sup>5</sup> Pel que fa als **betablocadors**, si bé el seu ús com a primera línia ha estat qüestionat, han demostrat ser eficaços sobretot en pacients amb un esdeveniment coronari recent, i la guia de la Societat Europea de Cardiologia els segueix recomanant en pacients amb insuficiència cardíaca, angina, fibril·lació auricular o després d'un infart de miocardi.<sup>1</sup> Els betablocadors també es recomanen com a alternativa als IECA o ARA-II en dones joves hipertenses amb desig gestacional.<sup>1</sup>

L'objectiu d'aquest indicador és promoure l'ús dels fàrmacs antihipertensius recomanats, per la qual cosa s'han inclòs al numerador principis actius de quatre dels cinc grups prioritzats per les guies de pràctica clínica (tiazides i diürètics tiazídics, IECA, blocadors dels canals de calci i betablocadors). No s'ha inclòs cap ARA-II com a recomanat perquè els IECA es consideren d'elecció al disposar d'una evidència més sòlida en la reducció de la mortalitat.

En una metaanàlisi de Van Vark *et al.*,<sup>6</sup> els IECA es van associar a una reducció del 10% de la mortalitat per qualsevol causa en una població majoritàriament hipertensa (HR 0,90; IC 95% 0,84 a 0,97), mentre que per als ARA-II no es va demostrar aquesta reducció (HR 0,99; IC 95% 0,94 a 1,04). Així mateix, en la insuficiència cardíaca i en la nefropatia diabètica, els ARA-II tampoc no han demostrat ser superiors als IECA.<sup>7-9</sup> Per tant, i tenint en compte també que tenen en general un cost superior, els ARA-II són una alternativa als IECA quan aquests no es toleren, sobretot per la tos. Pel que fa a la tos per IECA, en una metaanàlisi de pacients amb patologia cardiovascular es va concloure que només un terç dels casos de tos en pacients tractats amb IECA es deuen al fàrmac, mentre que la resta estan provocats per altres causes associades a les comorbiditats dels pacients. En aquesta metaanàlisi també s'observa que la incidència de tos varia segons la patologia subjacent, i que és més freqüent en els pacients amb insuficiència cardíaca i menys en els pacients hipertensos.<sup>10</sup>

Pel que fa a la seguretat dels antihipertensius, en dos estudis observacionals en població danesa es va detectar un increment del risc de càncer cutani no melanocític en pacients en tractament prolongat amb tiazides. L'AEMPS va publicar una nota informativa en la qual es recomana informar els pacients perquè limitin l'exposició solar, utilitzin fotoprotecció adequada i comuniquin al metge l'aparició de lesions sospitoses noves a la pell o canvis en les ja existents.<sup>11</sup> En un únic estudi observacional es va identificar un increment del risc de càncer de pulmó en pacients tractats amb IECA comparat amb el tractament amb ARA-II, si bé el mateix estudi conclou que es requereixen més estudis amb seguiment a llarg termini i les agències reguladores no han emès cap alerta de seguretat en aquest sentit.<sup>12</sup>

Amb tots aquests fàrmacs, el benefici del tractament de l'HTA continua superant els riscos, però s'ha de tenir en compte que qualsevol fàrmac comporta un risc. S'ha de valorar i individualitzar la necessitat de tractament per a cada pacient i flexibilitzar els objectius terapèutics en la població d'edat avançada més fràgil.

Encara que, en general, les guies de pràctica clínica d'HTA no realitzen prioritització de fàrmacs dins d'un mateix grup, un dels objectius de l'IQF és prioritzar, sempre que sigui possible, algun principi

actiu de cada família considerant criteris d'eficàcia en la reducció de la pressió arterial, evidència en la disminució de la morbiditat i mortalitat cardiovascular, seguretat, experiència d'ús, conveniència i cost. A continuació s'exposen les consideracions principals sobre els principis actius recomanats:

- IECA. Es recomanen els IECA (captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril,trandolapril) que han demostrat en assaigs clínics un benefici en la prevenció d'esdeveniments cardiovasculars.
- BloCADORS dels canals de calci. Amlodipina és considerada el fàrmac d'elecció, ja que és el que disposa de més dades provinents d'estudis i més experiència d'ús, així com per criteris d'eficiència.
- Betablocadors adrenèrgics. Es recomanen els betablocadors que han demostrat una disminució de la morbimortalitat cardiovascular (atenolol, bisoprolol, carvedilol i metoprolol). No s'inclou el nebivolol, ja que no es disposa de cap estudi a llarg termini que avaluï l'impacte en la morbiditat i mortalitat cardiovascular en pacients amb HTA.<sup>13</sup> En insuficiència cardíaca, no ha demostrat reduir la mortalitat en població general.<sup>7</sup>

Els punts de tall establerts per a aquest indicador deixen marge per a la utilització de fàrmacs diferents als recomanats, per exemple, en pacients amb HTA resistent, en grups especials, com les embarassades, o en pacients amb intolerància o contraindicació als principis actius prioritzats.

Al numerador de l'indicador, s'hi inclouen també les combinacions a dosis fixes entre fàrmacs antihipertensius recomanats. S'hi inclouen les combinacions d'amilorida amb hidroclorotiazida, tot i que amilorida és un diürètic estalviador de potassi no considerat d'elecció, perquè l'objectiu d'associar els dos diürètics és poder contrarestar la hipopotassèmia associada a la tiazida.

S'exclouen de l'indicador els fàrmacs que comparteixen grup terapèutic ATC amb els antihipertensius, però que no estan indicats per al tractament HTA i els que, tot i estar indicats, s'utilitzen majoritàriament en altres indicacions (vegeu la taula següent). Així mateix, tampoc estan inclosos els fàrmacs d'ús hospitalari.

Fàrmac	Justificació d'exclusió de l'indicador
<b>Bumetanida</b>	Indicada per al tractament de l'edema associat a insuficiència cardíaca congestiva, cirrosi hepàtica i malaltia renal, incloent-hi la síndrome nefròtica.
<b>Carvedilol/ivabradina</b>	Indicada per al tractament simptomàtic de l'angina de pit crònica estable i de la insuficiència cardíaca crònica amb disfunció sistòlica.
<b>Diltiazem</b>	Tot i estar indicat per a l'HTA, s'utilitza majoritàriament en pacients amb fibril·lació auricular, insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció preservada i angina de pit.
<b>Eplerenona</b>	Indicada per al tractament de la insuficiència cardíaca i la disfunció ventricular esquerra.

<b>Fàrmac</b>	<b>Justificació d'exclusió de l'indicador</b>
<b>Espironolactona</b>	Tot i estar indicada per a l'HTA (fàrmac de segona línia), és l'antagonista de l'aldosterona d'elecció en pacients amb insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció deprimida. <sup>7</sup> A més, també s'utilitza en hiperaldosteronisme.
<b>Furosemida</b>	Tot i estar indicada per a l'HTA, és el diürètic d'elecció per a pacients amb insuficiència cardíaca amb símptomes de congestió i retenció hidrosalina. <sup>7</sup>
<b>Guanfacina</b>	Indicada per al tractament del trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH) en infants quan els estimulants no són adequats.
<b>Nimodipina</b>	Indicada per a la prevenció del deteriorament neurològic provocat per vasoespasmes cerebrals secundaris a una hemorràgia subaracnoidal.
<b>Propranolol</b>	Tot i estar indicat per a l'HTA, el seu ús majoritari és en altres indicacions, com la migranya, la profilaxi de l'hemorràgia gastrointestinal superior en pacients amb hipertensió portal i varius esofàgiques o el tremolor essencial.
<b>Sacubitril/valsartan</b>	Indicat per al tractament de la insuficiència cardíaca crònica simptomàtica amb fracció d'ejecció reduïda.
<b>Sotalol</b>	Indicat per al tractament d'arrítmies ventriculars i supraventriculars.
<b>Verapamil</b>	Tot i estar indicat per a l'HTA, s'utilitza majoritàriament en pacients amb fibril·lació auricular, insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció preservada i angina de pit.

### 9.3. Bibliografia

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
2. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e596-e646.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115.
4. Hypertension in adults: diagnosis and management. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); agost 2019. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>
5. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane database Syst Rev*. 2018;4:CD001841.
6. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brughts JJ, Fox K, Mourad J-J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J*. 2012 Aug 2;33(16):2088–97.

7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
8. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la insuficiència cardíaca crònica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/pautes/insuficiencia\\_cardiaca/pautes\\_insuficiencia\\_cardiaca\\_phfapc\\_catsalut.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/insuficiencia_cardiaca/pautes_insuficiencia_cardiaca_phfapc_catsalut.pdf)
9. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia renal crònica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/pautes/malaltia\\_renal/MALATIA-RENAL-CRONICA\\_Definitiva.pdf.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/malaltia_renal/MALATIA-RENAL-CRONICA_Definitiva.pdf.pdf)
10. Vukadinović D, Vukadinović AN, Lavall D, Laufs U, Wagenpfeil S, Böhm M. Rate of Cough During Treatment With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. Clin Pharmacol Ther. 2018 Jan 13.
11. Hidroclorotiazida: el uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico. Ref 13/2018. Nota informativa. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Internet]. octubre 2018 [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI\\_MUH\\_FV-13-2018-HCTZ.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-13-2018-HCTZ.pdf)
12. Hicks BM, Filion KB, Yin H, Sakr L, Udell JA, Azoulay L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. BMJ. 2018;363:k4209.
13. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD002003.

## 10. Utilització d'inhibidors de la bomba de protons recomanats

### 10.1. Composició de l'indicador

Numerador	Omeprazole	A02BC01
Denominador	Inhibidors de la bomba de protons	A02BC
	S'inclou la combinació a dosis fixes naproxèn/esomeprazole (M01AE52).	

### 10.2. Breu argumentari sobre la utilització dels inhibidors de la bomba de protons recomanats

Els inhibidors de la bomba de protons (IBP) són fàrmacs que actuen inhibint de manera irreversible l'enzim H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa de les cèl·lules parietals de la mucosa gàstrica. Inhibeixen la secreció àcida basal i la resultant de l'estímul de la bomba d'H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. Actualment, hi ha 5 IBP comercialitzats: omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole i esomeprazole.<sup>1</sup>

Els IBP estan indicats en el tractament de l'úlcerà gàstrica i duodenal benigna, així com per al tractament de l'*Helicobacter pylori*, com a part del tractament erradicatiu. També estan indicats en el tractament i la prevenció de les recidives de la malaltia per reflux gastroesofàgic (MRGE), la síndrome de Zollinger-Ellison i en la profilaxi de l'úlcerà gàstrica o duodenal en pacients tractats amb antiinflamatoris no esteroïdals i risc de sagnat augmentat (excepte rabeprazole). En tots aquests casos, els IBP es consideren la primera opció farmacològica.<sup>2,3</sup>

Les principals guies de pràctica clínica i revisions disponibles conclouen amb un nivell d'evidència alt que no existeixen diferències rellevants en termes d'eficàcia i seguretat entre els diferents IBP quan són utilitzats a dosis equipotents.<sup>2-5</sup> Aquestes conclusions deriven d'assaigs comparatius entre IBP en pacients adults, tant amb MRGE com amb úlcerà pèptica. En relació amb l'MRGE, 26 assaigs clínics aleatoritzats (ACA) en 23.789 pacients van mostrar que esomeprazole no era significativament diferent d'altres IBP per a la majoria de les variables analitzades (temps fins a la primera resolució dels símptomes, mortalitat, esdeveniments adversos [EA] greus, retirada per EA i pacients amb almenys un EA). Igualment, en 13 ACA en 7.532 pacients, el lansoprazole no va ser significativament diferent d'altres IBP en variables de resultat similars. Pel que fa a l'úlcerà pèptica, es va concloure que esomeprazole (6 ACA, 1.753 pacients) i lansoprazole (19 ACA, 3.649 pacients) no eren significativament diferents d'altres IBP en termes d'erradicació d'*Helicobacter pylori*, alleujament de l'acidesa, alleugeriment del dolor epigàstric, mortalitat, EA greus, retirada per EA i pacients amb almenys un EA.<sup>6</sup>

L'objectiu d'aquest indicador és **promoure l'ús d'omeprazole**, l'IBP recomanat atesa la major experiència d'ús respecte a la resta del grup, incloent-hi l'experiència a llarg termini, i per un criteri d'eficiència. Atenent a les mateixes consideracions, diversos documents del nostre entorn també prioritzen l'ús d'omeprazole davant dels altres principis actius del grup.<sup>7,8</sup>

El percentatge d'utilització d'omeprazole ja és actualment elevat i la variabilitat entre territoris és baixa. En aquest context, i per mantenir els resultats assolits, s'ha establert, independentment dels percentils, un valor del 90% a partir del qual s'obtenen tots els punts de l'indicador. Aquest punt de tall deixa marge per a la utilització d'altres IBP en pacients amb intolerància o contraindicació a l'omeprazole o per a pacients seleccionats en els quals es considera que requereixen tractament amb un altre IBP.

### 10.3. Bibliografia

1. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador para profesionales sanitarios [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
2. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati, R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 2022;117:27–56.
3. Fashner J, Gitu AC. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease and H. pylori Infection. American Family Physician 2015; 91(4): 236-242.
4. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. (CG184). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184>
5. Gralnek IM, Dumonceau J-M, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015;47:1-46.
6. Comparative effectiveness of proton pump inhibitors. Therapeutics Letter. Vancouver: Therapeutics Initiative (British Columbia University). 2016. Disponible a: <http://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2016/06/99.pdf>
7. Guía farmacoterapéutica de referencia para la prescripción en receta. Sistema Sanitari Públic d'Andalusia. Octubre 2016. Disponible a: [http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosAcc.asp?pagina=gr\\_farmacia\\_11](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosAcc.asp?pagina=gr_farmacia_11)
8. Inhibidores de la bomba de protones: Recomendaciones de uso. INFAC, información farmacoterapéutica. Osakidetza. [Internet]. 2016 [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones\\_informes\\_estudio/es\\_pub/adjuntos/Inhibidores\\_de\\_la\\_Bomba\\_de\\_Protones\\_Recomendaciones\\_mayo\\_2016.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/Inhibidores_de_la_Bomba_de_Protones_Recomendaciones_mayo_2016.pdf)



## 11. Utilització de medicaments per a l'osteoporosi recomanats

### 11.1. Composició de l'indicador

Numerador	Alendronat	M05BA04
	Alendronat + vitamina D (5.600 UI)	M05BB03
Denominador*	Bifosfonats (monoteràpia i combinacions)	M05BA, M05BB
	Denosumab	M05BX04
	Teriparatida	H05AA02
	Moduladors selectius dels receptors estrogènics: raloxifè i bazedoxifè	G03XC01, G03XC02
	Romosozumab	M05BX06

\*No s'inclouen els fàrmacs que no tenen indicació per a l'osteoporosi.

### 11.2. Breu argumentari sobre la utilització dels medicament per a l'osteoporosi recomanats

L'osteoporosi és una malaltia òssia caracteritzada per una resistència disminuïda de l'os. Es deu a un dèficit de la densitat mineral òssia, a una alteració en la microarquitectura de l'os, o a tots dos factors, i ocasiona una fragilitat major i una predisposició més alta a patir fractures.<sup>1-3</sup>

L'objectiu principal del tractament és reduir el risc de fractura. A part de les mesures preventives d'estil de vida i de les intervencions per prevenir les caigudes, es disposa de diferents fàrmacs amb la indicació autoritzada per a l'osteoporosi: el calci i la vitamina D, la majoria dels bifosfonats, els moduladors selectius dels receptors estrogènics, la teriparatida, el denosumab i el romosozumab.

Tots els fàrmacs no disposen de la mateixa evidència científica ni s'han realitzat assaigs clínics per al tractament de tots els tipus de fractura. A la taula següent, es detalla la qualitat de l'evidència de cada fàrmac en la reducció dels diferents tipus de fractura.<sup>1-2</sup>

Fàrmac	Fractura vertebral	Fractura no vertebral	Fractura de maluc
Alendronat	+	+	+
Risedronat	+	+	+
Ibandronat	+	+*	NA
Zoledrònic	+	+	+
Denosumab	+	+	+
Teriparatida	+	+	NC
Romosozumab	+	NC	NC
Raloxifè	+	NC	NC

+: el fàrmac ha demostrat reduir el tipus de fractura; NA: no avaluat, no es disposa d'evidència en la reducció del tipus de fractura; NC: no cocloent, l'evidència disponible no permet extreure conclusions confirmatòries. \*En anàlisis *post hoc* de subgrups de pacients.

En general, les guies de pràctica clínica<sup>1-6</sup> que prioritzen alguna família de fàrmacs recomanen com a fàrmacs de primera elecció els **bifosfonats orals** per la seva eficàcia, cost i evidència i experiència a llarg termini. En pacients amb contraindicació als bifosfonats orals es recomanen el denosumab o els bifosfonats endovenosos,<sup>1,2,3,5,7,8</sup> segons les característiques del pacient. La teriparatida, el romosozumab i els moduladors selectius dels receptors estrogènics (raloxifè i bazedoxifè) es reserven habitualment per a situacions concretes.

Romozozumab és un nou fàrmac de recent comercialització per al tractament de la osteoporosi postmenopàusica en dones amb un alt risc de fractura. El finançament de romozozumab en el Sistema Nacional de Salut està restringit mitjançant visat a dones amb una densitat mineral òssia (DMO)  $\leq -3,0$  i elevat risc de fractura que hagin experimentat una fractura osteoporòtica major en els darrers 24 mesos, prèviament tractades amb bifosfonats o amb contraindicació a aquests, i que tenen un risc cardiovascular baix o moderat<sup>9</sup>.

Encara que la majoria de guies de pràctica clínica no fan una prioritització de fàrmacs dins d'un mateix grup, un dels objectius de l'IQF és prioritzar, sempre que sigui possible, algun principi actiu de cada família considerant criteris d'eficàcia en la reducció de les fractures, el perfil de seguretat, l'experiència d'ús, la conveniència i el cost.

Per al tractament de l'osteoporosi, **l'alendronat es considera com a fàrmac de primera elecció**, atesa l'àmplia evidència en la reducció de tots els tipus de fractures, la major experiència d'ús i el menor cost respecte als altres bifosfonats.<sup>10-14</sup> La resta de bifosfonats es recomanen com a alternativa a l'alendronat, per exemple, en casos d'intolerància digestiva, considerant que en el cas d'ibandronat l'evidència en la reducció de fractures no vertebrals no és robusta.

Al numerador de l'indicador s'inclouen també les presentacions d'alendronat que contenen la dosi recomanada de vitamina D (800 UI/dia que corresponen a 5.600 UI/setmana). Tot i que no hi ha consens sobre la idoneïtat de suplementar sempre amb calci i vitamina D, a la majoria d'assaigs clínics sí que es donaven els suplementes de forma rutinària, per la qual cosa la majoria de les guies els recomanen si no es pot assegurar que amb la dieta s'assoleixen els requeriments necessaris.<sup>1-3,5-7</sup>

Els punts de tall establerts deixen marge per a la utilització d'altres bifosfonats o de fàrmacs d'altres famílies, per exemple, en cas d'intolerància digestiva a l'alendronat, tot i una administració correcta, en pacients amb fracàs terapèutic amb alendronat, problemes de deglució, insuficiència renal greu, problemes reiterats d'adherència o pacients seleccionats amb fractures vertebrals reiterades, en els quals es consideri adequat iniciar algun altre tipus de tractament.

S'exclouen de l'indicador els fàrmacs d'ús hospitalari, com el zoledrònic i les presentacions de bifosfonats només indicats en la malaltia de paget (risedronat 30 mg).

### 11.3. Bibliografia

1. J. Compston, A. Cooper, C. Cooper, N. Gittoes, C. Gregson, N. Harvey, et al. (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos. 2017; 12(1): 43. Actualització 2019. Disponible a:  
<https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG%20Guideline%202017%20July%202019%20Final%20Update%20290719.pdf>
2. Kanis Ja, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019; 30(1):3-44
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures (SIGN 142). 2021. Disponible a: <https://www.sign.ac.uk/media/1812/sign-142-osteoporosis-v3.pdf>
4. Bisphosphonates for treating Osteoporosis (TA464). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA464>
5. SemFYC. Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas de la semFYC. Osteoporosis. Manejo: prevención, diagnóstico y tratamiento. 2014. Disponible a: [https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2016/03/Libro\\_Osteoporosis14\\_Def.pdf](https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2016/03/Libro_Osteoporosis14_Def.pdf)
6. Naranjo A, Díaz Del Campo P, Aguado MP, Arboleya L, Casado E, Castañeda S, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. Reumatol Clin. 2018 Nov 22. pii: S1699-258X(18)30218-3.
7. Sociedad española de investigación ósea y del metabolismo mineral (SEIOMM). Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. 2014. Disponible a: <http://seiomm.org/guias-clinicas/>
8. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016. Endocr Pract. 2016 Sep 2;22(Suppl 4):1-42.
9. Romosozumab per al tractament de l'osteoporosi greu en dones postmenopàusiques. Informe tècnic d'avaluació del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada. Programa d'harmonització Farmacoterapèutica. Servei Català de la Salut. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/romosozumab-osteoporosi>
10. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004;350:1189-99.
11. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 2006;296:2927-38.
12. Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. Bone. 2014 Jan;58:126-35.
13. Albert SG, Reddy S. Clinical evaluation of cost efficacy of drugs for treatment of osteoporosis: a meta-analysis. Endocr Pract. 2017 Jul;23(7):841-856.
14. Dictamen de la Comissió d'Avaluació Econòmica i d'Impacte Pressupostari (CAEIP) del CatSalut sobre les recomanacions farmacològiques, d'acord amb criteris de cost-efectivitat, per al tractament de l'osteoporosi postmenopàusica a Catalunya. Servei Català de la Salut. 2014.

## 12. Utilització d'hipocolesterolemians recomanats

### 12.1. Composició de l'indicador

<b>Numerador</b>	<b>Estatines:</b> simvastatina, pravastatina, atorvastatina (40 mg, 60 mg i 80 mg)	C10AA01, C10AA03, C10AA05*
<b>Denominador</b>	<b>Estatines</b> (monoteràpia i combinacions)	C10AA, C10BA, C10BX
	<b>Ezetimiba</b>	C10AX09
S'exclou la combinació a dosis fixes AAS/ramipril/atorvastatina 40 mg (Trinomia®) i la combinació a dosis fixes ezetimiba/atorvastatina 80 mg.		

\*S'inclouen només les presentacions amb atorvastatina 40 mg, 60 mg i 80 mg.

### 12.2. Breu argumentari sobre la utilització dels hipocolesterolemians recomanats

La malaltia cardiovascular (CV) és molt prevalent en els països desenvolupats i s'associa a una morbiditat i mortalitat elevada. La presència de malalties CV està fortament relacionada amb l'estil de vida. Així doncs, el tabaquisme, l'obesitat, la pressió arterial elevada, les dislipèmies i la diabetis *mellitus* són els principals factors de risc CV. D'entre les dislipèmies, destaca especialment la hipercolesterolèmia.<sup>1</sup>

L'objectiu del tractament de la hipercolesterolèmia és la prevenció de la morbimortalitat CV. En general, la recomanació és que l'estratègia de maneig es dugui a terme tenint en compte l'estimació del risc CV individual conjuntament amb els nivells de colesterol LDL (C-LDL) i la situació clínica del pacient. Encara que s'ha observat una relació entre una reducció del C-LDL i una disminució dels esdeveniments CV, no hi ha consens entre les diferents guies de pràctica clínica sobre si el tractament s'ha de guiar per una xifra objectiu de C-LDL.<sup>1-4</sup>

En el tractament de la hipercolesterolèmia, quan les mesures no farmacològiques sobre l'estil de vida del pacient no són suficients, les **estatives** són el tractament farmacològic d'elecció tant en prevenció primària com en prevenció secundària.<sup>1-4</sup>

Actualment, hi ha set estatives comercialitzades: simvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina i pitavastatina. D'acord amb la intensitat amb la qual redueixen el C-LDL, aquestes s'han classificat en tres grups:<sup>3</sup> intensitat alta (reducció > 50%, per exemple, atorvastatina 40-80 mg/dia), intensitat moderada (reducció 30-50%, per exemple, simvastatina 20-40 mg/dia o pravastatina 40 mg/dia) i intensitat baixa (reducció < 30%, per exemple simvastatina 10 mg/dia o pravastatina 10-20 mg/dia).

Algunes guies recomanen utilitzar les estatives a les dosis màximes tolerades fins a assolir l'objectiu de C-LDL i no fan cap prioritització entre les diferents estatives disponibles.<sup>1,3</sup> En el nostre entorn, la guia de pràctica clínica del Sistema Nacional de Salut recomana per a pacients en prevenció primària una estatina d'intensitat baixa o moderada sense explicitar quina estatina, mentre que en prevenció secundària recomana la utilització de simvastatina, atorvastatina i pravastatina, davant d'altres estatives de comercialització més recent, com la rosuvastatina i la pitavastatina, atès que són les que han demostrat reducció de la morbiditat i mortalitat CV en prevenció secundària.<sup>2</sup> La

guia de l'Institut Català de la Salut (ICS) prioritza principalment la simvastatina com a estatina d'intensitat baixa-moderada i l'atorvastatina com a estatina d'intensitat alta.<sup>4</sup>

A l'IQF es **prioritza l'ús de simvastatina i pravastatina** com a estatines d'intensitat baixa-moderada i **d'atorvastatina a dosis altes** com a estatina d'intensitat alta atenent principalment a la major evidència en variables CV finals, tant en prevenció primària com en secundària, així com a l'experiència d'ús.

Com a opcions de tractament alternatiu a les estatines en cas de contraindicació o intolerància, o com a tractament complementari a aquestes quan no s'assoleix l'objectiu terapèutic, es disposa d'altres hipolipemians, principalment l'ezetimiba, les resines d'intercanvi iònic i els fibrats.<sup>1-3</sup> Els fibrats estan recomanats sobretot en casos d'hiperlipidèmia mixta, hipertriglicèridèmia aïllada o intolerància a les estatines, i l'ús de resines es reserva per a casos molt concrets, atesos els problemes relacionats amb la pauta d'administració. L'indicador se centra en el tractament de la hipercolesterolèmia i, per aquest motiu, inclou només les estatines i l'ezetimiba.

L'ezetimiba no es considera un fàrmac de primera línia per al tractament de la hipercolesterolèmia i hauria de ser utilitzada únicament en pacients en els quals no siguin efectives, o estiguin contraindicades, altres alternatives d'ús preferent. En prevenció primària i en monoteràpia no hi ha evidència que l'ezetimiba disminueixi la morbimortalitat CV, i en prevenció secundària, afegida a simvastatina 40 mg, ha mostrat una reducció modesta del nombre d'esdeveniments CV sense diferències en la mortalitat respecte al tractament amb simvastatina en monoteràpia.<sup>5</sup> Tenint en compte que l'evidència en termes de reducció d'esdeveniments CV és superior per a les estatines que per a l'ezetimiba, es recomana prioritzar l'estratègia d'optimitzar la dosi de l'estatina abans que afegir l'ezetimiba al tractament hipocolesterolemiant.

En el càlcul dels punts de tall s'ha aplicat una metodologia diferent per a l'atenció especialitzada i per a les àrees de gestió assistencial (AGA) i equips d'atenció primària (EAP). En aquestes darreres s'ha establert un valor del 80% a partir del qual s'obtenen tots els punts de l'indicador, d'acord amb la bibliografia disponible d'intolerància o resposta insuficient a les estatines, en comptes de calcular els punts de tall basats en percentils. En el cas de l'atenció especialitzada, s'han establert els punts de tall amb percentils perquè la variabilitat en els resultats de l'indicador és més elevada i el percentatge d'utilització de les estatines recomanades és més baix, probablement degut al tipus de pacients que es visiten, que solen ser de més risc. D'aquesta manera, l'indicador deixa marge per a la utilització de fàrmacs diferents als recomanats (ezetimiba o altres estatines) en pacients amb intolerància, contraindicació (per exemple, per interaccions o funció renal) o resposta insuficient a les estatines prioritzades.

Les combinacions a dosis fixes s'inclouen al denominador o numerador en funció de si contenen, o no, algun fàrmac no recomanat. Així mateix, cal fer alguna consideració:

- Pel que fa al policomprimit d'àcid acetilsalicílic, ramipril i atorvastatina, hi ha diferents presentacions en funció de la dosi d'atorvastatina i de ramipril. Aquesta combinació està indicada en prevenció secundària cardiovascular, en la qual es recomana generalment la utilització d'estatines d'intensitat alta. Per tant, les presentacions amb 20 mg d'atorvastatina (estatina d'intensitat moderada) no estan prioritzades i s'inclouen al denominador. Quant a les que contenen 40 mg d'atorvastatina, tot i ser combinacions pertinents, en incloure tres fàrmacs no es consideren combinacions recomanades des d'un punt de vista poblacional,

sinó dirigides a un grup de pacients. Per aquest motiu, i per no promoure el sobretractament, no s'inclouen al numerador i s'han exclòs de l'indicador.

- La combinació pravastatina/fenofibrat, tot i que conté fàrmacs prioritzats, s'inclou al denominador atès que la combinació d'estatines i fibrats no és una associació d'elecció per al seu ús generalitzat, ja que augmenta el risc de miopatia<sup>1</sup> i s'ha de reservar per a pacients seleccionats i amb hipertrigliceridèmia, sempre després de valorar el balanç benefici-risc.

### 12.3. Bibliografia

1. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. Revista Española de Cardiología. 2020;73(5):403.e1-403.e70.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Ministerio de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat. OSTEBA; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
3. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018 Nov 3. pii: S0735-1097(18)39033-8.
4. Esteve Lafuente E, Fayet Pérez A, et al. Guia de lípids i risc cardiovascular [En línia] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2021. Disponible a: [http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/Guia\\_lipids\\_i\\_risc\\_cardiovascular.pdf](http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/Guia_lipids_i_risc_cardiovascular.pdf)
5. Ezetimiba/simvastatina en el tractament de la hipercolesterolèmia i prevenció secundària d'esdeveniments cardiovasculars. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articulos/ezetimiba-simvastatina->

### 13. Utilització d'antidepressius de primera elecció recomanats

#### 13.1. Composició de l'indicador

<b>Numerador</b>	<b>Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina:</b> fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina	N06AB03, N06AB04, N06AB05, N06AB06
<b>Denominador</b>	<b>Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina</b>	N06AB
	<b>Altres antidepressius</b>	N06AX

S'exclou la trazodona (N06AX05) i la presentació de bupropió de Zyntabac®.

#### 13.2. Breu argumentari sobre la utilització dels antidepressius de primera elecció recomanats

La composició d'aquest indicador es basa en les recomanacions de les [Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults](#) publicades l'any 2014, la Guia NICE del 2020 i en els resultats d'una metaanàlisi en xarxa publicada l'any 2018.<sup>1-3</sup>

La depressió major és una síndrome en la qual predominen els símptomes afectius (tristesia patològica, decaïment, irritabilitat, sensació subjectiva de malestar i impotència davant de les exigències de la vida) encara que, en grau major o menor, també hi estan presents els símptomes de tipus cognitiu, volitiu o, fins i tot, somàtic; per tant, es podria parlar d'una afectació global de la vida psíquica, amb especial èmfasi en l'esfera afectiva.<sup>1,2,4</sup>

Els objectius principals del tractament de la depressió major són assolir la remissió completa dels símptomes, prevenir les recurrències i reduir el risc de suïcidi.<sup>1</sup>

De forma general no es recomana l'ús de fàrmacs en pacients amb depressió major lleu sense factors de risc addicionals, en els quals està indicat el tractament amb mesures no farmacològiques. En pacients amb depressió major moderada o greu, els fàrmacs antidepressius són el tractament de primera línia, que es recomana combinar amb intervencions psicològiques.<sup>1,2,4</sup>

Els fàrmacs de primera elecció en el tractament de la depressió major moderada o greu són els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS).<sup>1,2</sup> Si no s'obté resposta o aquesta és insuficient, s'ha de considerar el canvi a un ISRS diferent o a un antidepressiu de diferent grup farmacològic. Altres opcions preveuen la combinació de dos antidepressius o la potenciació del tractament combinant-lo amb altres fàrmacs.<sup>1</sup>

Els ISRS són els fàrmacs d'elecció ja que són els antidepressius amb més evidència, amb el millor balanç benefici-risc, amb experiència d'ús molt àmplia i amb el cost més baix entre els antidepressius de segona generació.<sup>1,2,4,5</sup> Així mateix, els ISRS són els antidepressius d'elecció en dones embarassades (sertralina o citalopram), durant l'al·letament (sertralina o paroxetina) i en els pacients d'edat avançada (excepte paroxetina i fluoxetina). També són l'opció de tractament recomanada en pacients amb comorbiditats com demència, malaltia de Parkinson, diabetis *mellitus* o trastorns convulsius.<sup>1</sup>

No hi ha diferències significatives en l'assoliment de la remissió o el manteniment de la resposta o l'assoliment de la remissió entre els diferents ISRS.<sup>2-5</sup> D'entre els ISRS disponibles, s'han prioritzat la fluoxetina, la paroxetina, el citalopram i la sertralina atenent a criteris d'eficiència.<sup>1</sup> La selecció inicial entre ells hauria de tenir en compte el perfil de reaccions adverses, les interaccions i les comorbiditats del pacient.<sup>2</sup>

Escitalopram no s'ha prioritzat per criteris d'eficiència, ja que les diferències en eficàcia i seguretat respecte dels altres ISRS prioritzats no es consideren rellevants i el seu cost és major.<sup>2</sup> Quant a fluvoxamina, no es prioritza perquè té un perfil d'interaccions i de seguretat pitjor.

Pel que fa a la seguretat s'associen amb nàusees, vòmits, diarrea i malestar gastrointestinal sobretot a l'inici del tractament. Altres efectes adversos són l'insomni, la somnolència, la disfunció sexual, la cefalea, l'ansietat, l'agitació, l'augment del risc de sagnat (especialment en gent gran i tractament concomitant amb AINE) i la hiponatrèmia.

En pacients amb patologia cardíaca, la sertralina es considera el tractament d'elecció.<sup>1,2,4,5</sup> Tant el citalopram com l'escitalopram s'han associat a risc de prolongació de l'interval QT de manera dependent de la dosi. Per al citalopram es recomana que la dosi màxima diària sigui de 40 mg (20 mg en pacients més grans de 65 anys o amb disfunció hepàtica), mentre que per a l'escitalopram es recomana una dosi màxima de 10 mg/dia en pacients més grans de 65 anys.<sup>6,7</sup>

D'altra banda, el citalopram, l'escitalopram i la sertralina tenen menor potencial d'interaccions que altres ISRS. Finalment, pel que fa a la retirada, la paroxetina, degut a la seva semivida d'eliminació curta, té un risc més alt de símptomes de discontinuació, fet que pot dificultar la seva suspensió. En canvi, la fluoxetina és de semivida llarga i els símptomes de retirada poden ser menors.<sup>1,2,4,5</sup>

En aquest indicador s'exclou el consum d'antidepressius tricíclics, que són una alternativa als ISRS en determinades situacions, atès que s'utilitzen en altres patologies, com el tractament del dolor neuropàtic, i no es disposa d'informació a la recepta electrònica sobre les indicacions d'ús.<sup>8</sup> De manera semblant, s'exclou la trazodona per la dificultat d'identificar el seu ús com a antidepressiu respecte d'altres usos.<sup>4,9</sup> Moclobemida, igual que la resta d'IMAO, també s'exclou del denominador atès que és un fàrmac d'última línia d'ús excepcional en pacients de difícil maneig. També s'exclou la presentació de bupropió amb indicació per al tractament de la dependència a la nicotina (Zyntabac®).

### 13.3. Bibliografia

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014. (Programa d'harmonització farmacoterapèutica). [Internet]. 2014 [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/pautes/depressio-major/pauta\\_depressio\\_major\\_PHFAPC.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/depressio-major/pauta_depressio_major_PHFAPC.pdf)
2. National Institute for health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: treatment and management [NG222] [Internet]. 2022 [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
3. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2018;02/21. 2018;391:1357-66.



4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://portal.quiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_534\\_Depresion\\_Adulto\\_Avaliat\\_compl.pdf](https://portal.quiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl.pdf)
5. Osakidetza. Tratamiento de la depresión en atención primaria. [Internet]. Vol. 25, INFAC. 2017 [consulta: maig 2023]. p. 01-11. Disponible a: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2017/es\\_def/adjuntos/INFAC-Vol-25-n-1\\_antidepressivos.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-25-n-1_antidepressivos.pdf)
6. Nota informativa. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. MUH (FV) 19/2011. Madrid (Espanya): Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS). 2011 [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_19-2011.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_19-2011.pdf)
7. Nota informativa. Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. MUH (FV) 23/2011. Madrid (Espanya): Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS). 2011. [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_23-2011.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_23-2011.pdf)
8. Abordatge del dolor crònic no oncològic. Regió Sanitària Barcelona. Servei Català de la Salut, Departament de Salut. 2016 [Internet]. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut\\_territori/barcelona/produccio\\_cientifica/2016/document-abordatge-DCNO-marc-2016.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut_territori/barcelona/produccio_cientifica/2016/document-abordatge-DCNO-marc-2016.pdf)
9. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer. Barcelona. 2016. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. [Internet]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articulos/malaltia-alzheimer>

## 14. Utilització d'antidepressius no ISRS de segona elecció recomanats

### 14.1. Composició de l'indicador

Numerador	Venlafaxina	N06AX16
Denominador	Altres antidepressius	N06AX
	S'exclou la trazodona (N06AX05) i la presentació de bupropió de Zyntabac®.	

### 14.2. Breu argumentari sobre la utilització dels antidepressius no ISRS de segona elecció recomanats

La composició d'aquest indicador es basa en les recomanacions de les [Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults](#) publicades l'any 2014.<sup>1</sup>

Tal com es descriu a l'argumentari de l'indicador sobre la "Utilització d'antidepressius de primera elecció recomanats", si amb el tractament amb un ISRS no s'obté resposta o aquesta és insuficient, s'ha de considerar el canvi a un ISRS diferent o a un antidepressiu de diferent grup farmacològic.<sup>1-4</sup>

Els inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina (IRSN o duals) són els medicaments d'elecció per a pacients que no assoleixen una resposta adequada després de ser tractats amb dos ISRS diferents o si no toleren els ISRS.<sup>1</sup>

Els antidepressius clàssics, tot i ser fàrmacs eficaços, no es consideren fàrmacs recomanats en segona línia degut al seu perfil de seguretat i potencial d'interaccions. Tanmateix, els tricíclics sí que podrien constituir una alternativa en determinades situacions als IRSN. En canvi, els inhibidors de la monoamino-oxidasa (IMAO) es reserven per a pacients amb depressió resistent i en termes absoluts el seu ús és anecdòtic en comparació amb altres antidepressius.<sup>5</sup> Altres antidepressius de segona generació (mianserina, mirtazapina, trazodona, maprotilina, reboxetina, bupropió, agomelatina, tianeptina, vortioxetina) no han mostrat ser més eficaços ni més segurs que els antidepressius d'elecció, per la qual cosa també es consideren alternatives de tractament per a determinats pacients no responsius.<sup>4</sup>

Els fàrmacs duals es recomanen en segona línia perquè presenten una eficàcia i un perfil de seguretat similar als ISRS, tot i que amb una freqüència de discontinuació per reaccions adverses superior que per a la majoria d'ISRS.<sup>3,4,6,7</sup> Degut a la seva acció noradrenèrgica, a dosis elevades poden provocar més efectes cardíacs cardiovasculars que els ISRS (hipertensió o prolongació de l'interval QT). Altres efectes adversos descrits són les nàusees, els mareigs, la cefalea i la hiponatremia. El cost dels fàrmacs duals és superior al dels ISRS.<sup>1</sup>

D'entre els IRSN disponibles, s'ha prioritzat la venlafaxina atenent a criteris d'eficiència.<sup>1</sup> Venlafaxina és l'IRSN amb més experiència d'ús, amb un consum que ha incrementat d'1,1 DHD el 2000 fins a 8,6 DHD el 2013 a l'Estat espanyol, comparat amb la duloxetina que va tenir un consum de 5,6 DHD el 2013.<sup>5</sup> Duloxetina és un fàrmac dual que no ha mostrat avantatges en eficàcia davant d'altres

antidepressius i que té un cost més elevat que venlafaxina.<sup>7</sup> Desvenlafaxina és un metabòlit actiu de la venlafaxina amb resultats d'eficàcia no consistents davant de placebo (escala de Hamilton), que no ha mostrat avantatges respecte a venlafaxina i que té un cost superior.<sup>8</sup>

En aquest indicador no es monitora el consum d'antidepressius tricíclics, atès que s'utilitzen en altres patologies, com el tractament del dolor neuropàtic, i no es disposa d'informació a la recepta electrònica sobre les indicacions d'ús.<sup>9</sup> De manera semblant, s'exclou la trazodona per la dificultat d'identificar el seu ús com a antidepressiu respecte d'altres usos.<sup>3,10</sup> Els IMAO (moclobemida) tampoc s'inclouen al denominador, ja que es reserven per a pacients amb depressió resistent. Igual que a la resta d'indicadors, l'establiment dels punts de tall per a l'indicador té en compte la individualització del tractament i que un percentatge de pacients pot requerir tractaments diferents als considerats d'elecció. També s'exclou la presentació de bupropió amb indicació per al tractament de la dependència a la nicotina (Zyntabac®).

### 14.3. Bibliografia

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014. (Programa d'harmonització farmacoterapèutica [Internet]. 2014 [consulta: maig 2023]. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/phf\\_apc/p\\_rotocols/Depressio\\_major/Pauta\\_Depressio-Major\\_PHFAPC\\_CatSalut\\_2014.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/p_rotocols/Depressio_major/Pauta_Depressio-Major_PHFAPC_CatSalut_2014.pdf)
2. National Institute for health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: treatment and management [NG222] [Internet]. 2022 [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_534\\_Depresion\\_Adulto\\_Avaliat\\_compl.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl.pdf)
4. Osakidetza. Tratamiento de la depresión en atención primaria. [Internet]. Vol. 25, INFAC. 2017 [consulta: maig 2023]. p. 01-11. Disponible a: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2017/es\\_def/adjuntos/INFAC-Vol-25-n-1\\_antidepressivos.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-25-n-1_antidepressivos.pdf)
5. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos antidepressivos en España durante el periodo 2000-2013. U/AD/V1/14/01/2015. Madrid (Espanya): Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS). 2015. [Internet]. [consulta: maig 2023]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepressivos-2000-2013.pdf>
6. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux LJ, Van Noord M, et al. Second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression: an update of the 2007 Comparative effectiveness review. Number 46. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) No. 12-EHC012-EF. December 2011. Rockville (MD); 2011.
7. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet (London, England). 2018;02/21. 2018;391:1357-66.
8. Desvenlafaxina. Tractament del trastorn depressiu major en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015. [Internet]. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/desvenlafaxina-depressio-major>
9. Abordatge del dolor crònic no oncològic. Regió Sanitària Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. 2016 [Internet]. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/catsalut\\_territori/barcelona/produccio\\_cientifica/2016/document-abordatge-DCNO-marc-2016.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/catsalut_territori/barcelona/produccio_cientifica/2016/document-abordatge-DCNO-marc-2016.pdf)
10. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer. Barcelona. 2016. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. [Internet]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/malaltia-alzheimer>

## 15. Utilització de fàrmacs recomanats en pacients amb diagnòstic de diabetis mellitus tipus 2 amb tractament amb un hipoglucemiant no insulínic.

### 15.1. Composició de l'indicador

Numerador	Nombre de pacients amb diagnòstic de DM2 amb prescripció d'un HNI i que aquest és la metformina
Denominador	Nombre de pacients amb diagnòstic de DM2 amb prescripció d'un HNI
Fórmula	Numerador / denominador x 100

DM2: diabetis mellitus tipus 2; HNI: hipoglucemiant no insulínic.

ATC considerats en el numerador i el denominador

Numerador	Metformina	A10BA02
Denominador	Hipoglucemiant no insulínics	A10B

### 15.2. Breu argumentari sobre la utilització de fàrmacs recomanats en pacients amb diagnòstic de diabetis mellitus tipus 2 amb tractament amb un hipoglucemiant no insulínic.

L'objectiu d'aquest indicador és promoure l'ús de metformina en els pacients amb diagnòstic de diabetis mellitus tipus 2 (DM2) tractats amb un hipoglucemiant no insulínic (HNI). Com a unitat de mesura, s'utilitzen els pacients amb prescripcions vigents.

La composició d'aquest indicador es basa en les recomanacions de les [Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2](#) (versió 3, 2021).<sup>1</sup> Al web del CatSalut es poden consultar tant el document de les pautes com l'argumentari.

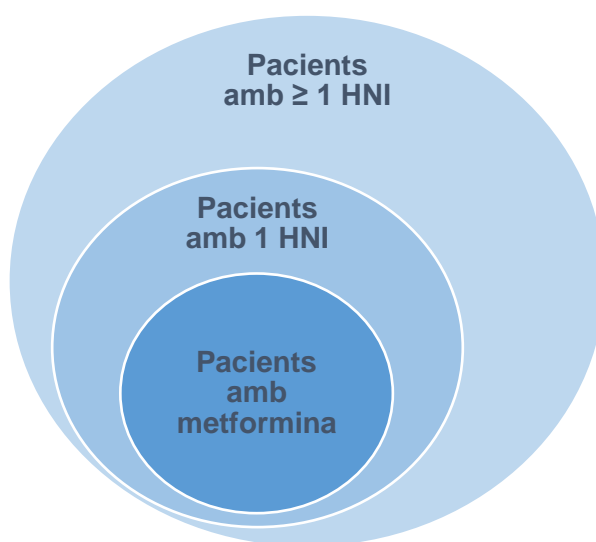
La diabetis *mellitus* tipus 2 (DM2) és una malaltia crònica associada a una elevada morbiditat i mortalitat i representa un dels principals factors de risc cardiovascular. El maneig inicial del pacient amb DM2 és el tractament no farmacològic, que té un paper fonamental en tot el curs de la malaltia. Es recomana iniciar tractament farmacològic en els primers 6 mesos des del diagnòstic, si es descarta poder aconseguir l'objectiu terapèutic amb les mesures dietètiques i els canvis d'estil de vida.<sup>1</sup>

Actualment, la **metformina** és el fàrmac d'elecció per a l'inici del tractament farmacològic, per la seva eficàcia alta en la reducció de l'HbA1c, l'efecte sobre el risc cardiovascular observat a l'estudi UKPDS, l'efecte neutre sobre el pes corporal, el risc quasi nul d'hipoglucèmies, el perfil de seguretat ben establert, l'àmplia experiència d'ús i el cost baix.<sup>1</sup> Tanmateix, pot produir intolerància gastrointestinal i està contraindicada en pacients amb insuficiència renal i hepàtica greu.<sup>1-6</sup>

La comercialització de nous tractaments hipoglucemiants ha obert el ventall de possibilitats farmacològiques i ha causat que, en general, les guies de pràctica clínica tendeixin a recomanar la individualització del tractament en funció de les comorbiditats del pacient. Algunes d'aquestes guies també recomanen l'ús de combinacions de fàrmacs de forma precoç en pacients amb malaltia cardiovascular establerta, malaltia renal crònica o obesitat,<sup>2-6</sup> Tanmateix, aquestes estratègies d'inici precoç de combinacions no es contemplen a les pautes d'harmonització atès que no es troben recolçades per evidència sòlida.

En un estudi d'utilització de medicaments i resultats en salut en població amb DM2 a Catalunya,<sup>7</sup> que va recollir dades de l'any 2015 al 2020, es va observar que el percentatge de pacients tractat amb un únic HNI va anar disminuint i es va observar una tendència a un increment progressiu en el nombre de fàrmacs utilitzats per pacient. El cost per pacient tractat amb HNI també ha augmentat substancialment en el mateix període i gairebé s'ha duplicat al 2021 respecte del 2015. No obstant, aquests increments no s'han vist reflectits en una millora dels paràmetres de control glucèmic de la DM2 (mitjana HbA1c i pacients amb HbA1c  $\leq$  7%) al llarg del mateix període. Tenint en compte aquest context, s'ha establert que l'assoliment del subindicador de selecció de metformina estigui vinculat a un percentatge mínim d'un 45% de pacients que tinguin prescripció només d'un HNI del total de pacients amb DM2 amb prescripció d'HNI. Aquest punt de tall establert és menor a la mitjana actual per a Catalunya, que és d'un 50%, i deixa marge suficient per al tractament dels pacients en els que, sigui adequat el tractament amb més d'un HNI.

A més, l'objectiu estàndard que s'ha establert per a aquest subindicador de selecció de metformina (76% per a les AGA i de 77 per als equips d'atenció primària) deixa marge per a la utilització de fàrmacs diferents en pacients amb intolerància o contraindicació a la metformina. Per al càlcul d'aquest indicador només es tindran en compte els pacients amb diagnòstic de DM2, per tal que no s'inclouin els pacients tractats amb ISGLT2 per altres condicions, com la insuficiència cardíaca o la malaltia renal crònica. A la figura següent es mostra gràficament la descripció de l'indicador.



### 15.3. Bibliografia

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; versió 3, 2021. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/diabetis-mellitus-tipus-2#pautes-d-harmonitzacio-farmacoterapeutica>
2. Fundación RedGDPS (Red de grupos de estudio de la diabetes en la atención primaria de la salud). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la redGDPS. 2018. Disponible a: [http://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/Guia\\_DM2\\_web.pdf](http://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/Guia_DM2_web.pdf)
3. Algoritmo de tratamiento de la red DM2. RedGDPS 2020. Disponible a: <https://redgedaps.blogspot.com/p/recomendaciones-redgdps.html>
4. Type 2 diabetes in adults: management (NG28). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015. Actualització 2022. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
5. American Diabetes Association (ADA). Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes - 2023. Diabetes Care. 2023 ;46 (Supplement\_1):S140-S157. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9810476/pdf/dc23S009.pdf>
6. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. Endocrine Practice 2023; 29:305-40. Disponible a: <https://www.endocrinepractice.org/action/showPdf?pii=S1530-891X%2823%2900034-4>
7. Informe d'utilització de medicaments i d'avaluació de resultats en salut en diabetis mellitus tipus 2 Servei Català de la Salut Departament de Salut Generalitat de Catalunya 2022. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-seguiment-resultats/>

## 16. Utilització de combinacions recomanades de dos d'hipoglucemiants no insulínics en pacients amb diagnòstic de diabetis mellitus tipus 2

### 16.1. Composició de l'indicador

Numerador	Nombre de pacients amb diagnòstic de DM2 amb prescripció de combinacions recomanades de 2 HNI
Denominador	Nombre de pacients amb diagnòstic de DM2 amb prescripció de combinacions de 2 HNI (A10B)
Fórmula	Numerador / denominador x 100

DM2: diabetis mellitus tipus 2; HNI: hipoglucemiant no insulínic.

Es consideren combinacions recomanades les següents:

- Metformina+gliclazida (A10BA02+A10BB09)
- Metformina+glimepirida (A10BA02+A10BB12)
- Metformina+glipizida (A10BA02+A10BB07)
- Metformina+canagliflozina (A10BA02+A10BK02)
- Metformina+dapagliflozina (A10BA02+A10BK01)
- Metformina+empagliflozina (A10BA02+A10BK03)
- Metformina+repaglinida (A10BA02+A10BX02)

Combinacions a dosis fixes:

- canagliflozina/metformina (A10BD16)
- dapagliflozina/metformina (A10BD15)
- empagliflozina/metformina (A10BD20)

### 16.2. Breu argumentari sobre la utilització de combinacions recomanades de dos d'hipoglucemiants no insulínics en pacients amb diagnòstic de diabetis mellitus tipus 2

L'objectiu d'aquest indicador és promoure l'ús de les combinacions de dos hipoglucemiants no insulínics (HNI) recomanades en pacients amb diagnòstic de diabetis mellitus tipus 2 (DM2).

La composició d'aquest indicador es basa en les recomanacions de les [Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2](#) (versió 3, 2021).<sup>1</sup> Al web del CatSalut es poden consultar tant el document de les pautes com l'argumentari. L'any 2021 es va actualitzar l'algorisme de tractament d'aquestes pautes com a conseqüència del resultat de la reavaluació dels inhibidors del cotransportador de sodi i glucosa tipus 2 (SGLT2) en el tractament de la DM2.<sup>2</sup>

Segons aquestes pautes, les **sulfonilurees** es consideren el tractament preferent com a segon esglau de tractament, afegits a la metformina, atès que és la combinació amb major experiència d'ús i millor relació de cost-efectivitat.<sup>1</sup> La comercialització de nous tractaments hipoglucemiants ha obert el ventall de possibilitats farmacològiques que ha fet que, actualment, les guies de pràctica

clínica tendeixin a recomanar la individualització del tractament en funció de les comorbiditats del pacient. Algunes d'aquestes guies recomanen l'ús de fàrmacs diferents a les sulfonilurees en pacients amb malaltia cardiovascular establerta, malaltia renal crònica (MRC) o obesitat.<sup>3-7</sup> Tanmateix, totes inclouen les sulfonilurees com una opció a tenir en compte, sempre que no hi hagi cap contraindicació.<sup>3-7</sup> La tria del tractament ha de considerar la utilització d'alternatives clínicament vàlides, però entre aquestes, també s'han de tenir en compte en termes poblacionals els criteris de cost-eficiència i de sostenibilitat de la prestació sanitària. En aquest context, les sulfonilurees representen una alternativa vàlida clínicament i presenten una bona relació de cost-efectivitat, per la qual cosa, esdevenen prioritàries com a primera opció en combinació amb metformina. No obstant això, existeixen algunes situacions en les quals el tractament amb una sulfonilurea no es considera adequat.

Les sulfonilurees estan contraindicades en insuficiència renal greu (filtrat glomerular [FG] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i insuficiència hepàtica (IH) greu. D'altra banda, i atès que la hipoglucèmia és la principal reacció adversa, també estan contraindicades en pacients amb alt risc d'hipoglucèmies i en treballadors on el mínim risc no sigui acceptable (conductors de grans vehicles o de maquinària pesada). Per consens d'experts, s'han identificat les situacions següents com d'alt risc: antecedents d'hipoglucèmies greus, deteriorament cognitiu rellevant i/o depressió major, pacients d'edat avançada pluripatològics amb discapacitats i IMC ≤ 18,5 kg/m<sup>2</sup>.<sup>1</sup> La glibenclàmida té un risc d'hipoglucèmia més alt que la resta del grup, per la qual cosa es recomana escollir entre **gliclazida, glimepirida o glipizida**.<sup>1</sup>

A més de les sulfonilurees, seguint les recomanacions de les pautes i de les altres guies de tractament publicades recentment, es consideren combinacions recomanades de dos HNI basades en metformina i un ISGLT2 o repaglinida, segons el perfil del pacient i les seves comorbiditats.<sup>1-7</sup>

La **repaglinida** és un fàrmac amb un mecanisme d'acció i una eficàcia similar a les sulfonilurees. Per això es considera una bona alternativa a aquestes en pacients amb FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, alimentació erràtica o hiperglucèmies postprandials. Es recomana precaució en IH moderada i està contraindicada en IH greu.

Els **ISGLT2** (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina i ertugliflozina) tenen una eficàcia moderada en la reducció de l'HbA1c i s'han associat a una lleugera disminució del pes corporal i de la pressió arterial sistòlica i tenen un risc d'hipoglucèmia baix. L'eficàcia dels ISGLT2 en la reducció de l'HbA1c disminueix en insuficiència renal moderada i probablement és nul·la en la greu.

En pacients diabètics les reaccions adverses més freqüents dels ISGLT2 són les infeccions genitourinàries i les relacionades amb la diüresi osmòtica i la depleció de volum, així que cal tenir precaució en pacients d'edat avançada. El risc d'hipoglucèmia és baix, però augmenta quan es combinen amb insulina o amb una sulfonilurea. A més, tal com exigeixen els organismes reguladors, la seguretat cardiovascular dels ISGLT2 ha estat demostrada en estudis específics.<sup>2</sup> Finalment, el perfil de seguretat presenta encara algunes incerteses, com indiquen les alertes de seguretat generades per les agències reguladores (cetoacidosis diabètica<sup>8</sup>, infeccions urinàries greus<sup>9</sup>, major risc d'amputacions no traumàtiques de les extremitats inferiors<sup>10</sup>, dany renal agut<sup>11</sup> o risc de gangrena de *Fournier*<sup>12</sup>).

Més enllà de l'efecte hipoglucemiant, en pacients amb nefropatia diabètica amb un FG > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminúria, canagliflozina i dapagliflozina afegides al tractament amb inhibidors



del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA) han demostrat reduir de manera significativa una variable combinada de progressió de la malaltia renal i la mort per causa cardiovascular o renal.<sup>2</sup> Empagliflozina també disposa d'un estudi amb resultats similars<sup>13</sup> tot i que la indicació encara no està aprovada ni finançada i ertugliflozina no disposa d'estudis específics amb variables renals.<sup>2</sup> Per això, segons els acords del PHF, es recomana afegir CANA o DAPA en pacients amb DM2 i malaltia renal crònica (MRC), a més del tractament amb ISRAA.<sup>2</sup>

La seguretat cardiovascular dels ISGLT2 ha estat demostrada en estudis específics.<sup>2</sup> A més, els estudis recents amb dapagliflozina i empagliflozina en pacients amb insuficiència cardíaca (IC) amb i sense DM2, han demostrat la seva eficàcia en la reducció d'una variable combinada de mort cardiovascular (CV) i hospitalitzacions per IC.<sup>2,14-16</sup>

D'acord amb tota l'evidència disponible, en la darrera actualització de l'algorisme de les pautes d'harmonització, es van considerar **canagliflozina**, **dapagliflozina** i **empagliflozina** com als fàrmacs preferents quan existeix contraindicació a sulfonilurees, en teràpia doble, en pacients tractats amb metformina i control glucèmic inadequat.<sup>1,17</sup> Pel que fa a l'ertugliflozina, l'avaluació per part del PHF va concloure que no es podien identificar situacions en les quals l'ús d'ertugliflozina sigui prioritari, atès que no ha demostrat valor afegit respecte als altres ISGLT2 i té menys experiència d'ús.<sup>17</sup>

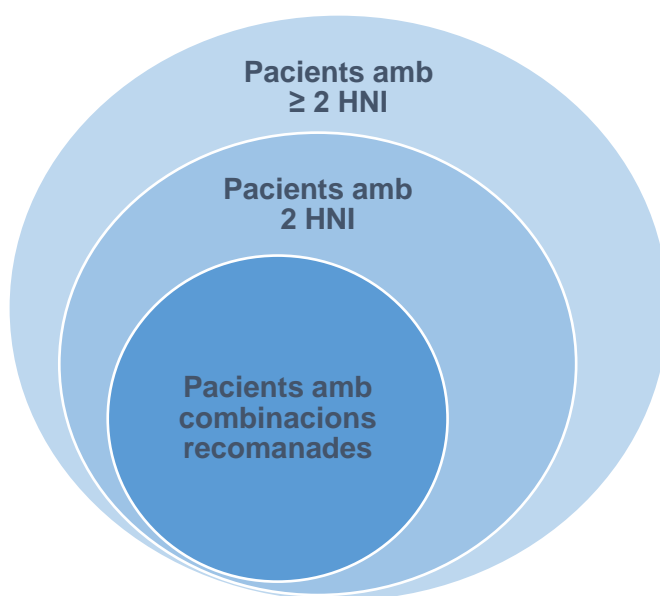
Pel que fa a altres alternatives no incloses al numerador:

- IDPP4: tenen una eficàcia en la reducció de l'HbA1c moderada i, en general, un bon perfil de seguretat amb risc baix d'hipoglucèmies. El seu efecte sobre el pes és neutre. Pel que fa a la seguretat cardiovascular, la sitagliptina i la linagliptina han demostrat no incrementar el risc d'esdeveniments cardiovasculars respecte a placebo en estudis prospectius aleatoritzats.<sup>18,19</sup> Per a la vildagliptina només es disposa de metaanàlisis i estudis observacionals i, si bé aquests han conclòs que és segura, no s'ha realitzat un assaig clínic específic de seguretat cardiovascular.<sup>20,21</sup> L'FDA ha alertat sobre l'increment del risc d'hospitalització per insuficiència cardíaca amb la saxagliptina (diferències estadísticament significatives) i l'alogliptina (diferències no estadísticament significatives).<sup>22</sup> Atès que actualment hi ha disponibles altres fàrmacs amb evidència robusta sobre els seus beneficis CV i renals, els IDPP4 no estarien prioritzats en les situacions en les que les SU no siguin adequades. Tanmateix, el fet que els IDPP4 es toleren bé, fa que puguin ser fàrmacs a considerar en alguns grups específics de pacients i quan l'ús de les altres alternatives no sigui adequat.
- Pioglitazona: té una eficàcia en la reducció de l'HbA1c alta, disminueix la resistència a la insulina i pot presentar beneficis en el perfil lipídic. Cal tenir present però que la pioglitazona pot produir retenció hídrica, dany hepàtic i augmentar la incidència dels símptomes d'insuficiència cardíaca, per la qual cosa està contraindicada en pacients amb qualsevol grau d'IC. A més, s'ha associat amb un augment del risc de càncer de bufeta urinària i de fractures òssies.<sup>23</sup> Atès que actualment hi ha disponibles altres fàrmacs amb evidència robusta sobre els seus beneficis CV i renals, pioglitazona no estaria prioritzada en les situacions en les que les SU no siguin adequades. Tanmateix, el seu ús es pot considerar quan l'ús de les altres alternatives no sigui adequat.

- ARGLP-1: tenen una eficàcia en la reducció de l'HbA1c alta i també han demostrat reduir el risc d'esdeveniments CV majors en pacients amb DM2 i malaltia cardiovascular establerta o factors de risc CV. A més, tenen un efecte significatiu sobre el pes. El seu cost és superior al de tots els altres HNI i al de les insulines basals. El seu ús en l'àmbit del CatSalut està restringit al subgrup de pacients, tractats amb dos hipoglucemiants, control glucèmic inadequat i IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> quan la insulinització no es considera apropiada.<sup>24</sup> Per tots aquests motius no s'inclouen en cap de les combinacions del numerador d'aquest indicador.

En un estudi d'utilització de medicaments i resultats en salut en població amb DM2 a Catalunya,<sup>25</sup> que va recollir dades de l'any 2015 al 2020, es va observar una tendència a un increment progressiu en el nombre de fàrmacs utilitzats per pacient. L'any 2020, un 15,6% dels pacients estan tractats amb una combinació de tres fàrmacs hipoglucemiants i un 3,5% amb més de tres. El cost per pacient tractat amb HNI també ha augmentat substancialment en el mateix període i gairebé s'ha duplicat al 2021 respecte del 2015. No obstant, aquests increments no s'han vist reflectits en una millora dels paràmetres de control glucèmic de la DM2 (mitjana HbA1c i pacients amb HbA1c  $\leq 7\%$ ) al llarg del mateix període. En aquest context i per tal de promoure l'optimització dels tractaments en front de les triple o quàdruples teràpies, l'assoliment d'aquest indicador està vinculat a un percentatge mínim de pacients amb prescripció de 2 HNI del total de pacients amb DM2 amb prescripció de 2 o més HNI, que s'ha establert en 61% per a AGA i EAP i en 46% per a AE. Aquests percentatges són menors a la mitjana actual per a Catalunya, que és d'un 66% i a la mitjana per a AE, que és d'un 58% i deixa marge suficient per als pacients en els que, sigui adequat el tractament amb 3 o més HNI.

A més, l'objectiu per al subindicador de selecció de combinacions recomanades (47% per a AGA, 46% per a equips d'atenció primària i 50% per a l'atenció especialitzada) s'han establert a partir de la situació basal en AGA, EAP i AE i, per tant, es té en compte la individualització del tractament i que, en un percentatge de pacients són adequats tractaments diferents als considerats d'elecció. Per al càlcul d'aquest indicador només es tindran en compte els pacients amb diagnòstic de DM2, per tal que no s'inclouin els pacients que tractats amb ISGLT2 per altres condicions, com la insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció reduïda o la MRC. A la figura següent es mostra gràficament la descripció de l'indicador.



### 16.3. Bibliografia

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; versió 3, 2021. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/diabetis-mellitus-tipus-2#pautes-d-harmonitzacio-farmacoterapeutica>
2. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (ISGLT2) i ISGLT2/metformina per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; versió 3, 2021. Disponible a: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/4141/inhibidors\\_cotransportador\\_sodi-glucosa\\_tipus2\\_ISGLT2\\_ISGLT2\\_metformina\\_tractament\\_diabetis\\_mellitus\\_tipus2\\_2021.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/4141/inhibidors_cotransportador_sodi-glucosa_tipus2_ISGLT2_ISGLT2_metformina_tractament_diabetis_mellitus_tipus2_2021.pdf?sequence=4&isAllowed=y)
3. Fundación RedGDPS (Red de grupos de estudio de la diabetes en la atención primaria de la salud). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la redGDPS. 2018. Disponible a: [http://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/Guia\\_DM2\\_web.pdf](http://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/Guia_DM2_web.pdf)
4. Algoritmo de tratamiento de la red DM2. RedGDPS 2020. Disponible a: <https://redgedaps.blogspot.com/p/recomendaciones-redgdps.html>
5. Type 2 diabetes in adults: management (NG28). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015. Actualització 2022. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
6. American Diabetes Association (ADA). Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes - 2023. *Diabetes Care*. 2023 ;46 (Supplement\_1):S140-S157. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9810476/pdf/dc23S009.pdf>
7. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocrine Practice* 2023; 29:305-40. Disponible a: <https://www.endocrinepractice.org/action/showPdf?pii=S1530-891X%2823%2900034-4>.
8. Nota informativa. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. MUH (FV) 2/2016. Madrid (Espanya): Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS); 2016. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH\\_FV\\_02-qliflozinas.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_02-qliflozinas.pdf)
9. Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2016. Disponible a: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>
10. Nota informativa. Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. MUH (FV) 1/2017. Madrid (Espanya): Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS); 2017. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH\\_FV\\_01-canagliflozina.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.pdf)
11. Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin and dapagliflozin. U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2016. Disponible a: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>
12. Cartas de seguridad a los profesionales sanitarios. Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 - iSGLT2- (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina): riesgo de gangrena de Fournier (fascitis necrotizante perineal). Madrid (Espanya): Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS). 2019. Disponible a: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/2019-1-21-iSGLT2.pdf>
13. the EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36331190; PMCID: PMC7614055.
14. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383:1413-24. Disponible a: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
16. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;385:1451-61. Disponible a: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
17. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús dels inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (ISGLT2) i ISGLT2/metformina en diabetis

*mellitus* tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; versió 3, 2021.

Disponible a:

[https://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes\\_compactis/Diabetis-DM2/acord-cft-siscat-isqlt2-dm2-versio-3-abril-2021.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes_compactis/Diabetis-DM2/acord-cft-siscat-isqlt2-dm2-versio-3-abril-2021.pdf)

18. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–42.
19. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. *JAMA.* 2019;321(1):69.
20. Williams R, de Vries F, Kothny W, Serban C, Lopez-Leon S, Chu C, et al. Cardiovascular safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A European multi-database, non-interventional post-authorization safety study. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19(10):1473–8.
21. McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17(11):1085–92.
22. Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2016. Disponible a: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>
23. Fitxes tècniques de medicaments. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
24. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1 (ARGLP1) per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes\\_compactis/Diabetis-DM2/docs-compactis-ARGLP1-DM2/informe-tec-CAMAPCE-ARGLP1-DM2.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes_compactis/Diabetis-DM2/docs-compactis-ARGLP1-DM2/informe-tec-CAMAPCE-ARGLP1-DM2.pdf)
25. Informe d'utilització de medicaments i d'avaluació de resultats en salut en diabetis mellitus tipus 2 Servei Català de la Salut Departament de Salut Generalitat de Catalunya 2022. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-seguiment-resultats/>

## 17. Utilització de medicaments broncodilatadors de primera línia recomanats en pacients amb diagnòstic d'MPOC

### 17.1. Composició de l'indicador

Numerador	Formoterol	R03AC13
	Salmeterol	R03AC12
	Bromur de tiotropi	R03BB04
Denominador	Fàrmacs adrenèrgics inhalats	R03A
	Altres agents inhalats per a patologies obstructives de les vies respiratòries	R03B

S'exclouen el salbutamol (R03AC02), la terbutalina inhalada (R03AC03), l'ipratropi (R03BB01) i les combinacions a dosis fixes salbutamol/ipratropi (R03AL02) i salbutamol/beclometasona (R03AK13).

### 17.2. Breu argumentari sobre la utilització de medicaments broncodilatadors de primera línia recomanats en pacients amb diagnòstic d'MPOC

La composició d'aquest indicador es basa en les recomanacions de les [Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica](#) publicades l'any 2018. Al web del CatSalut es poden consultar tant el document de les pautes com l'argumentari. En el punt 4 de l'argumentari (medicaments recomanats) es detallen els arguments considerats i les fonts bibliogràfiques utilitzades per a la prioritització de medicaments dins de cada grup terapèutic.

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) és un trastorn respiratori freqüent que es pot prevenir i tractar, caracteritzat per símptomes persistents i limitació crònica del flux aeri, i causat principalment pel tabac. La dispnea és el símptoma principal, i pot anar acompanyada d'altres símptomes, com la tos crònica, amb expectoració o sense. Els pacients també poden presentar exacerbacions o aguditzacions, que es defineixen com un empitjorament agut dels símptomes respiratoris que va més enllà de les variacions diàries i que requereix tractament addicional.<sup>1</sup>

L'estudi EPISCAN-II, publicat l'any 2021, va estimar una prevalença de l'MPOC a l'Estat espanyol del 12% en població de 40-80 anys. L'estudi mostra una variabilitat interregional substancial, i la màxima prevalença és a Catalunya, amb una prevalença total del 17,3% total, de l'11,9% en dones i del 22,7% en homes. Aquesta prevalença augmenta amb l'edat.<sup>2</sup>

La base del tractament farmacològic de l'MPOC són els **broncodilatadors inhalats**, dels quals hi ha disponibles dues classes: els agonistes beta-2-adrenèrgics i els antagonistes muscarínics o anticolinèrgics. Es troben disponibles dos beta-2-adrenèrgics d'acció curta o SABA: salbutamol i terbutalina, i cinc d'acció llarga o LABA: formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol i vilanterol (no comercialitzat en monoteràpia). Dels antagonistes muscarínics d'acció curta o SAMA només hi ha disponible el bromur d'ipratropi, i dels d'acció llarga o LAMA n'hi ha quatre: bromur de tiotropi, de glicopirroni, d'acilidini i d'umeclidini. Els broncodilatadors d'acció llarga (LABA o LAMA) són el primer esglau de tractament per als pacients amb símptomes persistents i que necessiten tractament de

forma regular, ja que permeten un major control dels símptomes que els d'acció curta i milloren la funció pulmonar, la capacitat d'exercici i la qualitat de vida.<sup>1,3</sup>

De forma general, es recomana iniciar el tractament sempre que sigui possible amb un broncodilatador en monoteràpia, i escalar el tractament en cas de persistència d'exacerbacions i/o no millora dels símptomes. La monoteràpia amb LAMA és d'elecció davant de la monoteràpia amb LABA en pacients exacerbadors, mentre que en pacients sense antecedents d'exacerbacions no hi ha evidències de superioritat d'una classe enfront de l'altra. En cas de necessitar doble teràpia, generalment es considera que la combinació d'un LABA i un LAMA és d'elecció davant de la combinació d'un LABA i un corticoide inhalat (CI). Pel que fa als CI, no s'han d'emprar en monoteràpia en pacients amb MPOC i el seu ús es reserva per a pacients exacerbadors i per a pacients amb fenotip mixt (ACO).<sup>1,3</sup>

Així doncs, i d'acord amb les recomanacions, s'inclouen al numerador de l'indicador els medicaments que contenen un sol LABA o LAMA prioritzat, classificat amb una categoria A (Medicaments d'elecció en primera línia) a les pautes d'harmonització. Aquests principis actius són el formoterol, el salmeterol i el bromur de tiotropi.<sup>1</sup>

Formoterol i salmeterol són els LABA per als quals es disposa de més experiència d'ús en pacients amb MPOC. Ambdós han demostrat, enfront de placebo, millorar la funció pulmonar i la qualitat de vida, així com reduir les exacerbacions moderades i greus. A les dosis habituals són els LABA amb un cost menor i estan disponibles en diversos dispositius, tant inhaladors de cartutx pressuritzat com de pols seca.<sup>4</sup> Per aquests motius, se'ls ha assignat la categoria A (Medicaments d'elecció en primera línia) i s'han inclòs en el numerador de l'indicador. Quant a l'indacaterol, tot i que també ha demostrat reduir les exacerbacions davant de placebo, a les pautes se li ha assignat la categoria B (Medicament d'elecció en segona línia o recomanat en un subgrup de pacients) per criteris d'eficiència.

Respecte als LAMA, a les pautes es recomana el bromur de tiotropi. És el LAMA que disposa de més experiència d'ús i ha demostrat, enfront de placebo, millorar la funció pulmonar i la qualitat de vida, a més de reduir les exacerbacions de qualsevol gravetat i les greus, per la qual cosa a les pautes consta amb la categoria A (Medicaments d'elecció en primera línia). En un estudi de quatre anys de durada, va mostrar millores en funció pulmonar i en qualitat de vida respecte a placebo que es van mantenir al llarg del temps, i es va associar amb una reducció de les exacerbacions de qualsevol gravetat. El bromur de tiotropi disposa de presentacions genèriques, és el LAMA que té un cost més baix i està disponible en inhaladors de boira fina i de pols seca.<sup>4</sup> Per a la resta de LAMA comercialitzats es desconeix l'eficàcia en la reducció de les exacerbacions.

L'objectiu d'aquest indicador és promoure l'ús dels principis actius recomanats com a primera línia del tractament de l'MPOC a les pautes d'harmonització, així com potenciar l'ús del tractament amb un broncodilatador en monoteràpia sempre que sigui possible.

Per al càlcul d'aquest indicador només es tindran en compte els pacients amb diagnòstic d'MPOC, excloent-hi els que tenen un diagnòstic d'asma (patró mixt d'MPOC-asma).

Cal destacar que els punts de tall establerts per a aquest indicador deixen marge per a la utilització d'altres LABA i LAMA que siguin necessaris, per exemple, pel tipus de dispositiu inhalador, així com d'altres estratègies terapèutiques també recomanades a les pautes, com les combinacions en

pacients que requereixen tractament amb una LABA i un LABA o els CI conjuntament amb broncodilatadors en pacients exacerbadors.

### 17.3. Bibliografia

1. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articulos/malaltia-pulmonar-obstructiva-cronica>
2. Soriano J, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña J, García-Río F et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. Archivos de Bronconeumología. 2021;57(1):61-69.
3. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. Arch Bronconeumol. 2022;58(1):69-81.
4. Argumentari dels aspectes clau de les pautes d'harmonització farmacoterapèutica del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/pautes/malaltia-pulmonar-obstructiva-cronica/argumentari\\_pautes\\_harmonitzacio\\_malaltia\\_pulmonar\\_obstructiva\\_cronica.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/malaltia-pulmonar-obstructiva-cronica/argumentari_pautes_harmonitzacio_malaltia_pulmonar_obstructiva_cronica.pdf)