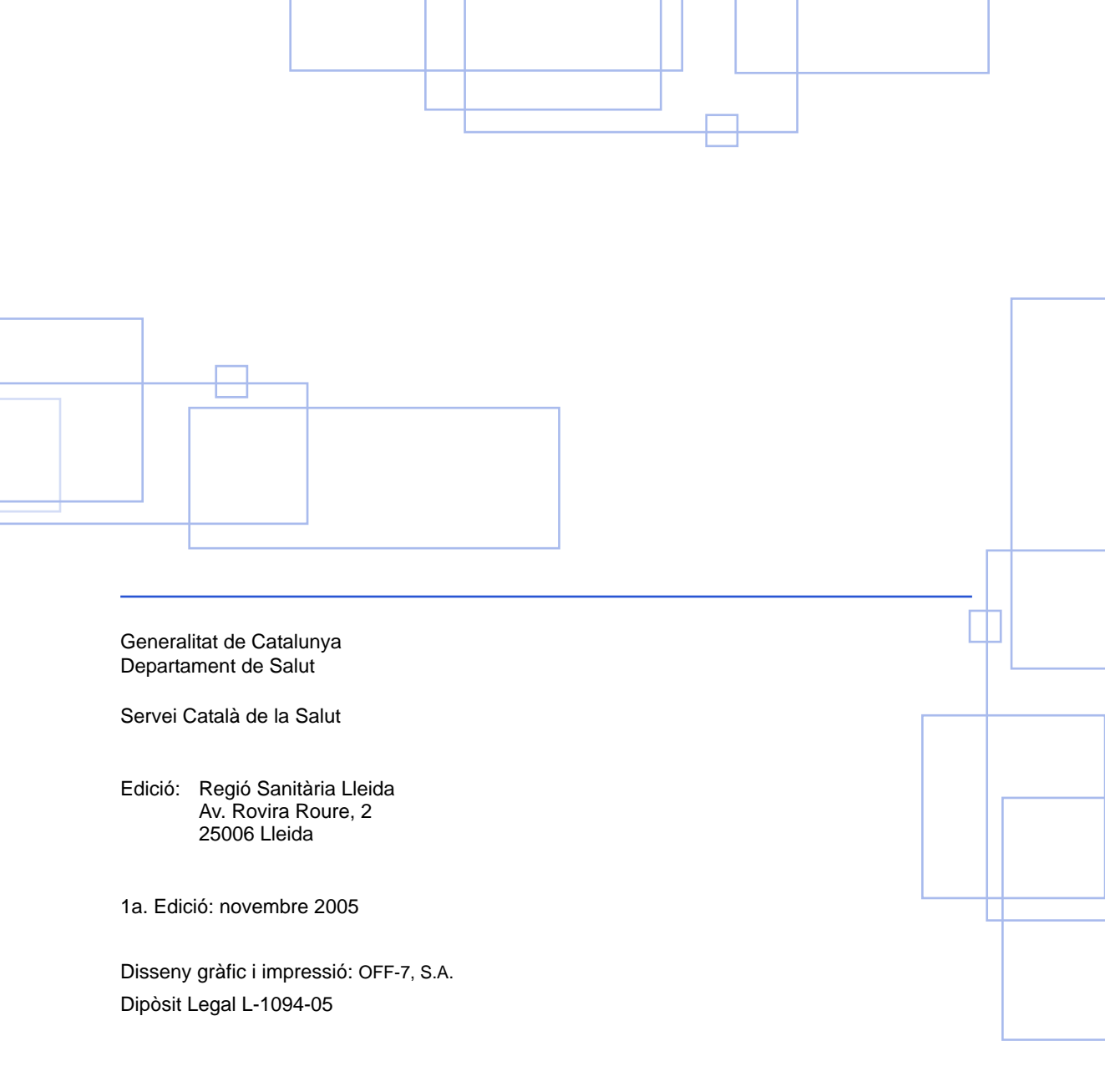




Guia Farmacoterapèutica i d'Intercanvi Terapèutic

– Atenció Especialitzada – Atenció Primària



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Servei Català de la Salut

Edició: Regió Sanitària Lleida
Av. Rovira Roure, 2
25006 Lleida

1a. Edició: novembre 2005

Disseny gràfic i impressió: OFF-7, S.A.
Dipòsit Legal L-1094-05

Presentació

Em plau presentar-vos la “Guia Farmacoterapèutica i d'Intercanvi Terapèutic. Atenció Primària i Atenció Especialitzada”.

Aquesta Guia ha estat impulsada per la Comissió Farmacoterapèutica de la Regió Sanitària Lleida i ha estat elaborada per professionals sanitaris de diferents nivells assistencials.

Tenint en compte l'ampli arsenal terapèutic existent avui dia i per tal d'oferir als nostres pacients la millor teràpia possible, és necessari identificar aquells fàrmacs amb més evidència científica i millor perfil de seguretat.

Per aquest motiu, l'objectiu de la Guia és seleccionar els fàrmacs més idonis de determinats grups terapèutics i informar de l'equivalència terapèutica dels fàrmacs no seleccionats.

Aquesta Guia pretén ser una eina útil en la pràctica assistencial dels professionals mèdics, tant de l'atenció primària com de l'especialitzada.

Vull agrair a tots els autors i col·laboradors l'esforç realitzat en l'elaboració d'aquesta Guia i vull animar a tots els facultatius a participar en l'actualització de les properes edicions.

Sebastià Barranco Tomàs
Gerent Regió Sanitària Lleida

Introducció

L'any 1993 es va crear la Comissió Farmacoterapèutica de la Regió amb l'objectiu de millorar la qualitat de la prescripció farmacoterapèutica, identificant aquelles àrees susceptibles de millora.

Després d'alguns anys sense funcionament, a finals de l'any 2004, es va reconstituir la comissió. L'actual comissió està constituïda per metges i farmacèutics, tant de l'atenció especialitzada com de l'atenció primària. L'objectiu fonamental d'aquesta nova comissió és la de millorar la coordinació en la prescripció farmacèutica entre els dos nivells assistencials (Atenció Especialitzada i Atenció Primària).

Per tal d'aconseguir aquest objectiu la comissió ha decidit promoure una guia de consultes externes hospitalària-atenció primària, en l'elaboració de la qual han participat professionals sanitaris amb experiència adequada en els grups terapèutics prioritzats per la comissió. Així per cada grup terapèutic s'han format grups de treball constituïts per un metge internista, metges especialistes del grup de medicaments a estudiar, metges de primària, farmacèutics d'hospital i farmacèutics de primària, coordinats per un membre de la comissió. L'objectiu d'aquests grups de treball és seleccionar els medicaments més idonis dins de cada grup terapèutic.

Per tal d'ajudar als metges de l'atenció primària i l'especialitzada en l'adaptació de les seves prescripcions als medicaments seleccionats en la guia, s'ha inclòs un apartat d'intercanvi terapèutic, en el qual s'informa dels medicaments que són terapèuticament equivalents. És fonamental tenir en compte les característiques particulars de cada pacient, que poden desaconsellar l'intercanvi terapèutic (al·lèrgia, alteracions de la funció renal, fracàs dels principis actius seleccionats, embaràs, lactància, etc.).

Metodologia

La comissió farmacoterapèutica ha prioritzat els grups terapèutics que s'utilitzen per les patologies més prevalents.

Els grups de treball han seleccionat assaigs clínics o estudis de qualitat contrastada de l'àrea terapèutica a estudiar. Una vegada identificats aquests estudis han aplicat criteris d'eficàcia, seguretat, experiència d'ús i cost/efectivitat per tal de seleccionar els medicaments més idonis (de primera elecció), així com la selecció d'altres principis actius adequats en determinades indicacions (medicaments recomanats en situacions especials). En els casos en que el grup de treball solament hagi arribat a consens en els principis actius amb igual eficàcia, seguretat i experiència d'ús, ha estat la comissió la que, aplicant el criteri de cost/efectivitat, ha seleccionat els fàrmacs.

D'altra banda, s'ha inclòs un apartat d'intercanvi terapèutic en el qual s'informa de l'equivalència en dosis i posologia entre els principis actius no seleccionats a la guia i els seleccionats. Aquest apartat s'ha desenvolupat en base a la bibliografia disponible i/o l'experiència d'ús dels professionals sanitaris del grup de treball.

Estructura de la Guia

La guia està estructurada en diferents apartats:

1. Introducció: Es fa un resum del grup.

2. Selecció de principis actius:

2.1. Principis actius recomanats de primera elecció.

2.2. Principis actius recomanats en situacions especials.

De cada principi actiu seleccionat s'informa de:

- Nom principi actiu
- Indicacions
- Posologia habitual
- Efectes adversos rellevants
- Interaccions significatives
- Observacions

3. Intercanvi terapèutic.

Comissió de farmàcia de la Regió Sanitària Lleida

President: Sebastià Barranco Tomàs; Gerent Regió Sanitària Lleida.

Secretària: Judit Cirera; Unitat de Farmàcia, Servei Català de la Salut, Lleida.

Vocals:

- Inés Cruz; metge de família, Tècnic de Salut d'Àmbit d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Lleida.
- Jordi Domènech; Unitat de Farmàcia, Servei Català de la Salut, Lleida.
- Leonardo Galvan; Unitat de Farmàcia. Atenció Primària, Servei Català de la Salut, Lleida.
- Alfredo Jover; Medicina Interna, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Institut Català de la Salut, Lleida.
- Daniel Manso; Vicesecretari del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Lleida i vocal d'oficina de farmàcia.
- Amparo Molina; Unitat de Farmàcia. Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Lleida.
- Montserrat Navarro; Cap de Servei de Farmàcia, Hospital de Santa Maria, Gestió de Serveis Sanitaris, Lleida.
- Carme Peleato; Cap de Secció d' Inspecció d' Assistència Sanitària, Lleida.
- Ramon Piñol; Director de Sectors. Servei Català de la Salut, Lleida.
- Esther Ribes; Unitat de Farmàcia. Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Lleida.
- Oscar Sacristan; Medicina Interna, Hospital de Santa Maria, Gestió de Serveis Sanitaris, Lleida.
- Joan Antoni Schoenenberger; Cap de Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Institut Català de la Salut, Lleida.
- Catalina Serna; Directora , Servei d'Atenció Primària, Urgell Segarra Noguera Pla d'Urgell, Institut Català de la Salut, Lleida.
- Marcos Serrano; Director, Servei de Geriatria i Atenció Sociosanitària. Hospital de Santa Maria, Gestió de Serveis Sanitaris, Lleida.

Lleida, 2005



Nota dels Autors

Tot i el rigor científic i l'esforç que s'ha fet per a una correcta elaboració d'aquesta Guia, es recomana al lector consultar la informació donada per les autoritats sanitàries i pels propis laboratoris farmacèutics fabricants dels productes mencionats.

No ens podem fer responsables de les conseqüències que podrien derivar-se de qualsevol error que hagués pogut passar inadvertit.

Antiàcids, antiulcerosos i protectors de la mucosa gàstrica

Grup de treball

Coordinació del grup antiàcids, antiulcerosos i protectors de la mucosa gàstrica:

- Amparo Molina; Unitat de Farmàcia. Atenció Primària; Institut Català de la Salut, Lleida.
- Judit Cirera; Unitat de Farmàcia, Servei Català de la Salut, Lleida.

Vocals:

- Juan Buenestado; Digestiu, Hospital Universitari Arnau de Vilanova; Institut Català de la Salut, Lleida.
- Alfredo Jover; Medicina Interna, Hospital Universitari Arnau de Vilanova; Institut Català de la Salut, Lleida.
- Àngel Mena; Digestiu, CAP II Prat de la Riba; Institut Català de la Salut, Lleida.
- Miquel Miralbés; Digestiu, Hospital de Santa Maria; Gestió de Serveis Sanitaris, Lleida.
- Francisco I. Torres Bondia; Servei de Farmàcia, Hospital de Santa Maria; Gestió de Serveis Sanitaris, Lleida.

Antiàcids, antiulcerosos i protectors de la mucosa gàstrica

El tractament de les lesions de la mucosa gàstrica o duodenal es basa en contrarestar la secreció àcida o en protegir la mucosa gàstrica. Els principals grups de fàrmacs que s'utilitzen amb aquesta finalitat són els antiàcids, els antiulcerosos i els protectors de la mucosa gàstrica.

Els antiàcids engloben una gran varietat de compostos inorgànics amb un mecanisme d'acció que consisteix en neutralitzar l'àcid gàstric. Aquest grup de fàrmacs ha quedat relegat a un segon terme i s'utilitza normalment en el tractament simptomàtic de la hiperacidesa.

Els antiulcerosos o antisecretors inhibeixen la secreció d'àcid gàstric per diferents mecanismes d'acció. Dintre d'aquest grup de fàrmacs trobem els antihistamínics H₂ i els inhibidors de la bomba de protons (IBP).

Els protectors de la mucosa gàstrica mostren una eficàcia antiulcerosa inferior a la dels antiulcerosos, a excepció del misoprostol, el qual es pot utilitzar en la profilaxi primària de la gastropatia per AINE quan hi ha intolerància als IBP.

Els membres del present grup de treball han conclòs que tots els IBP tenen la mateixa eficàcia. Per tant, seguint criteris d'eficiència, la Comissió Farmacoterapèutica de la Regió Sanitària Lleida ha seleccionat el fàrmac recomanat en el grup d'IBP.



1. 1. Antiàcids

1.1.1. Antiàcid recomanat de primera elecció

PRINCIPI ACTIU	ALMAGAT	
INDICACIONS	Episodis puntuals de pirosi i com a mesura inicial en el tractament del reflux gastroesofàgic lleu.	
POSOLOGIA HABITUAL	ADULTS Oral: 1-1,5 g entre 30 min i 1 h després dels àpats i abans de dormir. Dosi màxima: 4-9 g/dia.	NENS >6 anys Oral: administrar la meitat de la dosi d'adults.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Diarrea o restrenyiment en tractaments de llarga durada.	
INTERACCIONS RELLEVANTS	Redueix l'absorció de captopril, digoxina, isoniazida, ferro, quinolones, sal-licilats, ...Per evitar la interacció es recomana espaiar 2 h, com a mínim, l'administració d'ambdós fàrmacs.	
OBSERVACIONS	No prendre amb llet. Nivell de seguretat a l'embaràs: Categoria B de la FDA. (Veure annex I)	



1.1.2. Antiàcid recomanat en situacions especials

PRINCIPI ACTIU	ALGELDRAT	
SITUACIÓ ESPECIAL	Hiperfosfatèmia a la insuficiència renal crònica.	
POSOLOGIA	ADULTS Oral: 450-900 mg 4 vegades al dia entre menjades i abans de dormir.	NENS Oral: 50-150 mg/kg/24 h repartits cada 4-6 h.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Restrenyiment i gust terròs.	
INTERACCIONS RELLEVANTS	Redueix l'absorció de captopril, digoxina, isoniazida, ferro, quinolones... Per evitar la interacció es recomana espaiar 2 h, com a mínim, l'administració d'ambdós fàrmacs.	
OBSERVACIONS	No prendre amb llet. Nivell de seguretat a l'embaràs: Categoria B de la FDA. (Veure annex I)	

1. 2. Antiulcerosos

1.2.1. Antihistamínic H2 de primera elecció

PRINCIPI ACTIU	RANITIDINA	
INDICACIONS	<p>Tractament de la millora simptomàtica del reflux lleu sense esofagitis.</p> <p>Tractament previ a una endoscòpia per tal de no obtenir falsos negatius en la determinació de l'<i>Helicobacter pylori</i>.</p> <p>Tractament a demanda de la pirosi degut al seu efecte més immediat (formulació efervescent).</p> <p>Tractament en persones que no toleren els inhibidors de la bomba de protons degut als seus efectes adversos (fonamentalment cefalees i/o diarrees).</p>	
POSOLOGIA HABITUAL	<p>ADULTS</p> <p>Oral: 150 mg/12 h o 300 mg/24h (nit).</p> <p>En insuficiència renal greu (aclarament creatinina < 20 ml/minut) utilitzar la meitat de la dosi.</p>	<p>NENS</p> <p>Oral: en úlcera pèptica de 2 mg/kg a 4 mg/kg dues vegades al dia. Màxim 300 mg/dia.</p>
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	<p>Confusió i desorientació en persones d'edat avançada.</p>	
INTERACCIONS RELLEVANTS		
OBSERVACIONS	<p>La biodisponibilitat augmenta amb l'administració amb aliments.</p> <p>Nivell de seguretat a l'embaràs: Categoria B de la FDA. (Veure annex I)</p>	

1.2.2. Inhibidor de la bomba de protons de primera elecció

PRINCIPI ACTIU	OMEPRAZOL
INDICACIONS i POSOLOGIA	<p>Tractament d'úlcera duodenal: 20 mg/dia oral durant 2-4 setmanes.</p> <p>Tractament d'úlcera gàstrica: 20 mg/dia oral durant 4-8 setmanes.</p> <p>Tractament d'úlcera duodenal, gàstrica o erosions gastroduodenals per AINE: 20 mg/dia oral durant 4 setmanes.</p> <p>Prevenció d'úlcera duodenal, gàstrica o erosions gastroduodenals per AINE: 20 mg/dia oral.</p> <p>Eradicació <i>Helicobacter pylori</i>*: 20 mg/12h oral durant 1 setmana.</p> <p>Tractament malaltia per reflux gastroesofàgic (MRGE) (amb o sense esofagitis): 20 mg/dia oral durant 4-8 setmanes. Si MRGE greu es pot augmentar a 40 mg/dia oral durant 8 setmanes.</p> <p>Manteniment MRGE: 20 mg/dia oral.</p> <p>Síndrome de Zollinger-Ellison: dosi inicial de 60 mg/dia oral, segons resposta es pot augmentar fins 120 mg/dia (per dosis >80 mg/dia fraccionar la dosi en 2 vegades/dia).</p> <p>NENS: l'experiència en nens és reduïda.</p>
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Cefalea, diarrea.
INTERACCIIONS RELLEVANTS	<p>L'omeprazol disminueix el metabolisme de:</p> <p>Diazepam (disminució del seu metabolisme en un 25-50%).</p> <p>Fenitoïna.</p>
OBSERVACIONS	<p>Els IBP són els fàrmacs d'elecció en el tractament de l'úlcera pèptica, eradicació de <i>H. pylori</i>, MRGE, síndrome Zollinger-Ellison i gastroprotecció.</p> <p>L'omeprazol s'ha d'administrar preferentment 30 min abans de l'esmorzar, empassant les càpsules senceres, sense triturar ni mastegar. Si el malalt té dificultats per empassar, les càpsules es poden obrir i el seu contingut es pot suspendre en un líquid lleugerament àcid (ex. suc de fruites). En un màxim de 30 min. el malalt ha de prendre la suspensió sense mastegar ni triturar.</p> <p>En el cas de prendre l'omeprazol cada 12 h, es recomana 30 min abans d'esmorzar i 30 min abans de sopar.</p> <p>Nivell de seguretat a l'embaràs: Categoria C de la FDA. (Veure annex I)</p> <p>No té utilitat en refluxos biliars en pacients gastrectomitzats.</p>

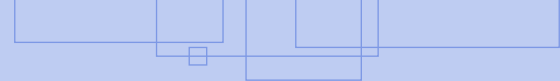
* Pautes d'eradicació de l'*Helicobacter pylori* recomanades (durada del tractament 7 dies)

1a elecció Triple Teràpia	OMEPRAZOL 20 mg/12 h + CLARITROMICINA 500 mg/12 h + AMOXICIL-LINA 1g/12 h
En al·lèrgics a penicil·lins Triple Teràpia	OMEPRAZOL 20 mg/12 h + CLARITROMICINA 500 mg/12 h + METRONIDAZOL 500 mg/12 h

1. 3. Protectors de la mucosa gàstrica

1.3.1. Protectors de la mucosa gàstrica en situacions especials

PRINCIPI ACTIU	MISOPROSTOL
SITUACIÓ ESPECIAL	Gastroprotecció en malalts que prenen AINE i no toleren els inhibidors de la bomba de protons.
POSOLOGIA	ADULTS: Oral: 200 mcg/6 h.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Diarrea.
INTERACCIONS RELLEVANTS	
OBSERVACIONS	Fàrmac que té millor grau d'evidència en la reducció de la incidència de complicacions gastrointestinals clínicament significatives en pacients d'alt risc en tractament amb AINE. Nivell de seguretat a l'embaràs: Categoria X de la FDA. (Veure l'annex I)



PRINCIPI ACTIU	SUCRALFAT
SITUACIÓ ESPECIAL	Gastritis biliar. Reflux biliar enteroesofàgic (pacients gastrectomitzats).
POSOLOGIA	1 g 4 vegades al dia, 1 h abans dels àpats i abans de dormir.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	
INTERACCIONS RELLEVANTS	Redueix l'absorció de fenitoïna, fluoroquinolones, levotiroxina... Per evitar la interacció es recomana espaiar 2h, com a mínim, l'administració d'ambdós fàrmacs.
OBSERVACIONS	No recomanat en nens. Nivell de seguretat a l'embaràs: Categoria B de la FDA. (Veure l'annex I)

2.1. Antiàcids

Els antiàcids orals són intercanviables entre ells excepte en malalts amb insuficiència renal crònica que necessiten reduir la hiperfosfatèmia, en aquest cas el fàrmac d'elecció és l'ALGELDRAT.

2.2. Antihistamínics H₂

EQUIVALÈNCIA TERAPÈUTICA

ANTI-HISTAMINIC H ₂ no recomanat de primera elecció	Medicament recomanat
Cimetidina oral 400 mg/12h	Ranitidina oral 150 mg/12 h
Famotidina oral 40 mg/24 h (nit)	Ranitidina oral 300 mg/24 h (nit)
Nizatidina oral 300 mg/24 h (nit)	Ranitidina oral 300 mg/24 h (nit)
Roxatidina oral 150 mg/24 h (nit)	Ranitidina oral 300 mg/24 h (nit)

2.3. Inhibidors de la bomba de protons

EQUIVALÈNCIA TERAPÈUTICA

INDICACIÓ IBP	IBP no recomanat de primera elecció	Medicament recomanat
Tractament d'úlcers gàstrics i duodenal	Lansoprazol oral 30 mg/dia ↔ Pantoprazol oral 40 mg/dia ↔ Rabeprazol oral 20 mg/dia	Omeprazol oral 20 mg/dia
Tractament d'úlcers per AINE	Lansoprazol oral 30 mg/dia ↔ Esomeprazol oral 20 mg/dia	Omeprazol oral 20 mg/dia
Prevenició d'úlcers per AINE	Lansoprazol oral 30 mg/dia ↔ Pantoprazol oral 20 mg/dia ↔ Esomeprazol oral 20 mg/dia	Omeprazol oral 20 mg/dia
Eradicació <i>Helicobacter pylori</i> (teràpia triple)	Lansoprazol oral 30 mg/12h ↔ Pantoprazol oral 40 mg/12h ↔ Rabeprazol oral 20 mg/12h ↔ Esomeprazol oral 20 mg/12h	Omeprazol oral 20 mg/12h
Tractament MRGE	Lansoprazol oral 30 mg/dia ↔ Pantoprazol oral 40 mg/dia ↔ Rabeprazol oral 20 mg/dia ↔ Esomeprazol oral 20 mg/dia	Omeprazol oral 20 mg/dia
Manteniment MRGE	Lansoprazol oral 15 mg/dia ↔ Pantoprazol oral 20 mg/dia ↔ Rabeprazol oral 10-20 mg/dia ↔ Esomeprazol oral 20 mg/dia	Omeprazol oral 20 mg/dia
Síndrome de Zollinger-Ellison	Lansoprazol oral 60 mg/dia ↔ Pantoprazol oral 80 mg/dia ↔ Rabeprazol oral 60 mg/dia	Omeprazol oral 60 mg/dia

Bibliografia

1. Flórez J. Farmacología Humana, 4ª ed. Barcelona: Masson, 2003
2. Catálogo Especialidades Farmacéuticas: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2005
3. Espona M, Villalobos S, Villar Ruiz JA. Guía Farmacoterapéutica. Institut Municipal d'Assistència Sanitària, 6ª ed. Barcelona: Servicios de Farmacia IMAS, 2003
4. Inhibidores de la bomba de protones. Indicaciones y diferencias de significación clínica. Bit (Boletín de información terapéutica, servei de salut de les illes balears) 2003;3(2)
5. Guia de pràctica clínica: Dispèpsia- H pylori. 2001 Institut Català de la Salut. Disponible a www.gencat.net/ics/professionals
6. Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments de l'Institut Català de la Salut: Rabeprazol 2002. Disponible en www.gencat.net/ics/professionals/farmacia.htm
7. Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments de l'Institut Català de la Salut: Esomeprazol 2003. Disponible en www.gencat.net/ics/professionals/farmacia.htm
8. Rostom A, Dube ©, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevención de las úlceras gastroduodenales inducidas por AINE (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd)
9. Aspectos prácticos sobre la anticoagulación oral. Bit (Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra) 2000; 8(1)
10. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2001. Programa de Elaboración de Guías de Práctica clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada:1
11. Delgado O, Puigventós F. Programa de equivalentes terapéuticos. Hospital Universitari Son Dureta, 3ª ed. Palma de Mallorca: Hospital Universitari Son Dureta, 2001.
12. Font I, López E. Guía para el intercambio terapéutico. Hospital Universitari La Fe, 1ª ed. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria Sanitat. Hospital "La Fe", 2004.
13. Anagasta®, Famotidina Bexal®, Lansoprazol Alter®, Nexium mups®, Omeprazol Esteve®, Pariet®, Ranitidina Alter®, Zarocs®. Consulta de ficha técnica de una especialidad farmacéutica. Ministerio de Sanidad y Consumo. Subsecretaría de Sanidad. Agencia Española del Medicamento. CONSAEM versión 1.0.2005. Ref Type: Electronic Citation.

Antiinflamatoris no esteroïdals (AINE)

Grup de treball

Coordinació del grup dels AINE:

- Esther Ribes, Unitat de Farmàcia. Atenció Primària; Institut Català de la Salut, Lleida.
- Judit Cirera, Unitat de Farmàcia, Servei Català de la Salut, Lleida.

Vocals:

- Pilar Capdevila; Servei de Farmàcia, Hospital de Santa Maria; Gestió de Serveis Sanitaris, Lleida.
- Antonio Gómez Ribelles; Traumatologia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova; Institut Català de la Salut, Lleida.
- Sergi Ordoñez; Reumatologia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova; Institut Català de la Salut, Lleida.
- Gemma Ortiz; Medicina de Família i Comunitària, Centre Salut Rambla Ferran; Institut Català de la Salut, Lleida.
- Francesc Pallisó; Traumatologia, Hospital de Santa Maria; Gestió de Serveis Sanitaris, Lleida.
- Lluís Rosselló; Reumatologia, Hospital de Santa Maria; Gestió de Serveis Sanitaris, Lleida.
- Oscar Sacristan; Medicina interna, Hospital de Santa Maria; Gestió de Serveis Sanitaris, Lleida.

Els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) són un grup de fàrmacs que es caracteritzen per les seves accions analgèsica, antiinflamàtoria i antipirètica. Per tant, són fàrmacs que s'utilitzen en el tractament de processos, tant aguts com crònics, que cursen amb dolor i/o inflamació.

El nombre d'AINE comercialitzat és elevat, això fa que sigui convenient la selecció d'un nombre reduït de fàrmacs en base a la seva eficàcia, seguretat i experiència d'ús.

El principal factor limitant en l'ús d'aquest grup de fàrmacs és la seva toxicitat. Els efectes adversos més importants són les alteracions gastrointestinals, les alteracions renals, l'augment de xifres tensionals, la retenció de líquids, els fenòmens d'hipersensibilitat, les reaccions hematològiques i l'hepatotoxicitat (1). Les alteracions gastrointestinals són les més freqüents. La seva gravetat és variable, poden anar des d'efectes adversos lleus com pirosi, gastritis, dispèpsia, dolor abdominal, diarrea o restrenyiment, fins a efectes adversos greus com erosió o úlcera gàstrica i/o duodenal que pot produir hemorràgia o perforació (1).

Els factors de risc associats a l'aparició de complicacions gastrointestinals durant el tractament amb AINE són (2):

- Història prèvia d'úlcera o complicacions gastrointestinals.
- Edat avançada (>65 anys).
- Teràpia concomitant amb anticoagulants o glucocorticoides orals.
- Presència de comorbiditat greu (com malaltia cardiovascular, renal o hepàtica greu, diabetis i hipertensió).
- Dosis altes d'AINE durant períodes perllongats.
- Teràpia concomitant amb àcid acetilsalicílic a dosis baixes per prevenció cardiovascular.

Els pacients que presenten aquests factors de risc són candidats a rebre gastroprotecció (3). Els AINE que han demostrat menys capacitat gastrolesiva als diferents estudis i metaanàlisis són l'ibuprofèn, el diclofenac i el naproxèn (4, 5, 6).

Els AINE danyen la mucosa gastroduodenal tant per un efecte local agut, com per un efecte sistèmic, és a dir, per la inhibició de la síntesi de prostaglandines a nivell de la mucosa gastroduodenal. Per tant, els AINE poden produir úlceres gastroduodenals quan s'administren per via parenteral (7).

Degut a l'ampli ventall i possible gravetat de les reaccions adverses dels AINE, seria interessant tenir en compte una sèrie de consideracions per tal de reduir-les:

- Utilitzar la dosi mínima eficaç (3).
- Realitzar una valoració periòdica de la conveniència de continuar el tractament per evitar-ne la cronicitat.
- No utilitzar més d'un AINE al mateix temps (3).
- Utilitzar la combinació d'àcid acetilsalicílic a dosis baixes i AINE sol quan sigui absolutament necessari, ja que pot haver un risc incrementat (3).
- Utilitzar un analgèsic no antiinflamatori, com paracetamol o un opioide, quan estigui indicat (8).

És important recordar, que la dosi d'alguns AINE s'ha d'ajustar en persones amb insuficiència renal.

L'ús d'antiinflamatoris tòpics en malalties osteoarticulars és controvertit. En una metaanàlisi recent (9), no va haver evidència de què l'aplicació tòpica d'AINE en el tractament de l'osteoartritis fos superior a placebo després de la segona setmana de tractament.

Respecte als coxibs, no es recomana el seu ús degut a l'elevat grau d'incertesa de la seva seguretat cardiovascular (10).

1. 1. AINE recomanats de primera elecció

PRINCIPI ACTIU	IBUPROFÈN	
INDICACIONS	Processos inflamatoris lleus Processos dolorosos d'intensitat lleu a moderada i quadres febrils Dismenorrea primària	
POSOLOGIA HABITUAL	ADULTS Oral: 600 a 1200 mg/dia repartits en diverses dosis. Dosi màxima diària 2400 mg. Preparats d'alliberació modificada per via oral: Les dosis canvien segons la presentació utilitzada. Rectal: 500 mg/4-6 h.	NENS Oral: 20 a 30 mg/kg/dia (en dosis fraccionades). Dosi màxima en artritis reumatoide juvenil: 40 mg/kg/dia. Es recomana evitar l'ibuprofèn en nens que pesin menys de 7 kg.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Dispèpsia, diarrea, dolor abdominal, nàusees, vòmits.	
INTERACCIONS RELLEVANTS	Redueix l'excreció de metotrexat. Redueix l'excreció de liti. Augment del risc de nefrotoxicitat quan s'administra amb tacrolimus.	
OBSERVACIONS	L'ibuprofèn és l'AINE que té el risc gastrointestinal més baix. Nivell de seguretat a l'embaràs: categoria B, D (tercer trimestre) de la FDA. (Veure l'annex I)	



PRINCIPI ACTIU	DICLOFENAC	
INDICACIONS	Artritis reumatoide i altres reumatismes. Processos inflamatoris aguts no reumàtics. Còlic renal. Dismenorrea primària.	
POSOLOGIA HABITUAL	ADULTS Oral: 50 a 150 mg/dia repartits en diverses dosis. Dosi màxima: 150 mg/dia. Preparats d'alliberació modificada per via oral: 75-200 mg/24 h. Intramuscular: Dosi màxima 150 mg/dia. Mantenir aquesta via 48 h com a màxim. Després, passar a la via oral, a les dosis habituals.	Rectal 100 mg/24 h (nit). Si cal augmentar dosis, complementar amb la via oral. NENS Oral o rectal: d'1 a 12 anys: artritis crònica juvenil: 1-3 mg/kg/dia.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Alteracions digestives. Cardiovasculars: Hipertensió arterial, edemes ocasionals. Increment dels valors de transaminases. Ocasionalment: cefalea, prurit o urticària, asma.	
INTERACCIONS RELLEVANTS	Redueix l'excreció de metotrexat. Redueix l'excreció de liti. Augment de la concentració plasmàtica de diclofenac quan s'administra amb ciclosporina.	
OBSERVACIONS	La formulació dispersable es desfarà en un got d'aigua. Preferiblement abans dels menjars (pot disminuir la seva absorció). Nivell de seguretat a l'embaràs: categoria B de la FDA. (Veure l'annex I) El diclofenac s'hauria d'evitar en el tercer trimestre de l'embaràs degut als efectes de la inhibició de les prostaglandines sobre el sistema cardiovascular fetal.	

PRINCIPI ACTIU	NAPROXÈN	
INDICACIONS	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosant i artrosi: adults. Gota aguda. Dismenorrea. Migranya.	
POSOLOGIA HABITUAL	ADULTS Oral i rectal: 500-1000 mg/dia repartits en diverses dosis. Dosi màxima 1500 mg/dia.	NENS Oral: 10-15 mg/Kg/dia repartits en 2 dosis.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Molèsties abdominals, dispèpsia. Cefalea, nàusees. Edema perifèric moderat. Vertigen.	
INTERACCIONS RELLEVANTS	Redueix l'excreció de metotretxat. Redueix l'excreció de liti.	
OBSERVACIONS	Nivell de seguretat a l'embaràs: categoria B (primer i segon trimestre), D (tercer trimestre) de la FDA. (Veure l'annex I)	

1. 2. AINE recomanat en situacions especials

PRINCIPI ACTIU	INDOMETACINA
SITUACIONS ESPECIALS	Reumatismes inflamatoris greus tipus artritis reumatoide. Espondilitis anquilosant. Gota.
POSOLOGIA HABITUAL	ADULTS Oral: 25-50 mg 2-4 vegades/dia. Preparats d'alliberació modificada per via oral: 75 mg/12-24 h. Rectal: 100 mg/24 h (nit), en casos de dolor nocturn i/o rigidesa matutina. Dosi única o associada. a dosis orals diürnes. Dosi màxima (oral o tractament combinat oral-rectal): 150-200 mg/dia.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	A nivell del SNC: cefalea, mareig, vertigen, somnolència, confusió mental. L'administració rectal pot produir pruija, malestar i sagnat anal.
INTERACCIONS RELLEVANTS	Redueix l'excreció de metotrexat. Redueix l'excreció de liti.
OBSERVACIONS	Pot alterar la capacitat de conducció i el maneig de maquinària. Nivell de seguretat a l'embaràs: categoria B, D (tercer trimestre) de la FDA. (Veure l'annex I)

1. 3. Analgèsic no AINE

PRINCIPI ACTIU	PARACETAMOL	
INDICACIONS	<p>Dolor.</p> <p>Febre.</p> <p>Artrosi.</p>	
POSOLOGIA HABITUAL	<p>ADULTS</p> <p>Oral: 500-1000 mg/4-6 h fins a un màxim de 4g diaris.</p> <p>Rectal: 600-650 mg/4-6 h.</p>	<p>NENS</p> <p>Oral: 10 mg/Kg de pes, per presa, amb un interval mínim de 4 hores, o bé de 15 mg/Kg de pes, per presa, cada 6 hores.</p>
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	<p>Hepatotoxicitat a dosis altes.</p>	
INTERACCIONS RELLEVANTS		
OBSERVACIONS	<p>Dosi màxima: 4 g/dia.</p> <p>Es considera sobredosi la ingesta >6 g en una única presa (adults) o >100 mg/Kg (nens).</p> <p>En geriatria es recomana reduir la dosi d'adult un 25%.</p> <p>Els preparats efervescents (comprimits o sobres) poden augmentar la tensió arterial.</p> <p>En alcohòlics la dosi màxima diària és de 2 g.</p> <p>Nivell de seguretat a l'embaràs: categoria B de la FDA. (Veure l'annex I)</p>	

EFICÀCIA CLÍNICA COMPARABLE

AINE no recomanat de primera elecció		Medicament recomanat	Indicació AINE
Aceclofenac	Oral 100 mg/12 h ↔	Diclofenac oral 50 mg/8-12 h (11)	Dolor i inflamació
Celecoxib	Oral 100-200 mg/12-24 h ↔	Diclofenac oral 50 mg/8-12 h (11)	Dolor i inflamació
Dexibuprofèn	Oral 900-1200 mg/dia (repartits en diverses dosis) ↔	Ibuprofèn oral 1800-2400 mg/dia (repartits en diverses dosis) (12)	Malalties reumàtiques
Flurbiprofèn	Oral 200 mg retard/24 h ↔ Oral 50 mg/8 h ↔	Diclofenac oral 50 mg/8-12 h (11)	Dolor i inflamació
Indometacina	Oral 100 mg/dia (repartits en diverses dosis) ↔	Naproxèn oral 750 mg/dia (repartits en diverses dosis) (12)	Osteoartritis
	Oral 75 mg/dia (repartits en diverses dosis) ↔	Diclofenac oral d'alliberació modificada 100 mg/dia (12)	Artritis reumatoide Osteoartritis
	Oral 75-150 mg/dia (repartits en diverses dosis) ↔	Diclofenac oral 75-150 mg/dia (repartits en diverses dosis) (12)	Artropatia psoriàsica
Ketoprofèn	Oral 200 mg retard/24 h ↔ Oral 50 mg/12 h ↔	Diclofenac oral 50 mg/8-12 h (11)	Dolor i inflamació
Lornoxicam	Oral 4 mg/8 h ↔	Diclofenac oral 50 mg/8 h (12)	Artritis reumatoide Osteoartritis
Meloxicam	Oral 15 mg/24 h ↔	Diclofenac oral 50 mg/8-12 h (11)	Dolor i inflamació
Nabumetona	Oral 500-1000 mg/24 h ↔	Diclofenac oral 50 mg/8-12 h (11)	Dolor i inflamació
Piroxicam	Oral 20 mg/24 h ↔	Ibuprofèn oral 2400 mg/dia (repartits en diverses dosis) (12)	Artritis reumatoide
	Oral 20 mg/24 h ↔	Naproxèn oral 500 mg/12 h (12)	Artritis reumatoide
	Oral 20-40 mg/24 h ↔	Ibuprofèn oral 400 mg quatre vegades al dia (12)	Dismenorrea
	Oral 40 mg/24 h ↔	Naproxèn oral 1000 mg/dia (repartits en diverses dosis) (12)	Dismenorrea
Sulindac	Oral 200 mg/12 h ↔	Diclofenac oral 50 mg/8-12 h. En cas d'insuficiència renal es mantindrà el tractament amb sulindac (11)	Dolor i inflamació
Tenoxicam	Oral 20 mg/24 h ↔	Diclofenac oral 50 mg/8-12 h (11)	Dolor i inflamació
Tolmetina	Oral 400 mg/8 h ↔	Diclofenac oral 50 mg/8-12 h (11)	Dolor i inflamació

1. Prieto C, Vargas E. Problemas de uso de los antiinflamatorios o esteroideos (AINE) en pacientes con patología crónica asociada. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2000;24:85-91.
2. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclooxygenase II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Technology Appraisal Guidance* 2001;27:1-14.
3. NSAIDs and gastroprotection. *MeReC Briefing* 2002;20:1-8.
4. Lewis SC, Langman MJS, Laporte JR, et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:320-26.
5. Henry D, Lim LLY, García LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-66.
6. Hernández-Díaz S, García LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-99.
7. Flórez J. *Farmacología Humana*, 4ª ed. Barcelona: Masson, 2003.
8. <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Osteoarthritis>
9. Lin J, Zhang W, Jones A. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329(7461):324.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota Informativa: Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Ref 2005/05. 18 Febrero 2005.
11. Delgado O, Puigventós F. Programa de equivalentes terapéuticos. Hospital Universitari Son Dureta, 3ª ed. Palma de Mallorca: Hospital Universitari Son Dureta, 2001.
12. Drugdex® System. Drug Evaluations. Micromedex® Healthcare Series 2005 Vol.124.

Ansiolítics i hipnòtics

Grup de treball

- Jordi Domènech; Unitat de Farmàcia. Servei Català de la Salut, Lleida.
- Judit Cirera; Unitat de Farmàcia. Servei Català de la Salut, Lleida.

Vocals:

- Sebastià Espona; Medicina de família i comunitària, ABS Capponet; Institut Català de la Salut, Lleida.
- Teresa Guilerà; Psiquiatria, Hospital de Santa Maria; Gestió de Serveis Sanitaris, Lleida.
- Montserrat Navarro; Servei de Farmàcia, Hospital de Santa Maria; Gestió de Serveis Sanitaris, Lleida.
- Josep Pifarré; Psiquiatria, Hospital de Santa Maria; Gestió de Serveis Sanitaris, Lleida.
- Josep Maria Sagrera; Medicina de família i comunitària, ABS Eixample; Institut Català de la Salut, Lleida.
- Marcos Serrano; Geriatria, Hospital de Santa Maria; Gestió de Serveis Sanitaris, Lleida.

L'ansietat és un símptoma molt freqüent a les consultes d'atenció primària. L'ansietat no sempre és patològica i solament s'ha de tractar quan produeix un malestar clínicament significatiu i interfereix en el rendiment de l'individu i en l'adaptació laboral o social.

La classificació DSM-IV distingeix els trastorns d'angoixa amb o sense agorafòbia, trastorn d'ansietat generalitzada, fòbia específica, fòbia social, trastorn obsessivocompulsiu, trastorn per estrès posttraumàtic i per estrès agut. S'han de considerar també els símptomes d'ansietat presents en els trastorns adaptatius, trastorns de l'estat d'ànim i alguns trastorns psicòtics.

En qualsevol cas s'ha de fer un bon diagnòstic diferencial per tal de descartar patologies on l'ansietat pot ser un símptoma i no la patologia principal (pex: hipertiroidisme) i per distingir-la de l'ansietat induïda per medicaments i substàncies d'abús.

Abans d'iniciar un tractament farmacològic, cal tenir en compte la psicoteràpia, les teràpies cognitives i de recolzament.

Els fàrmacs més utilitzats com ansiolítics són les benzodiazepines. Les benzodiazepines presenten activitat ansiolítica, hipnòtica, anticonvulsivament i miorelaxant.

Totes les benzodiazepines són ansiolítiques a dosis baixes i les seves diferències són d'índole farmacocinètic. L'elecció de la benzodiazepina estarà en funció de la velocitat de l'absorció oral, durada de l'acció i de la semivida d'eliminació.

Les benzodiazepines de semivida intermitja i llarga seran les seleccionades pels tractaments a curt termini dels trastorns d'ansietat generalitzada.

En les crisis d'angoixa són d'elecció les benzodiazepines d'inici d'acció ràpid.

Per la gent gran, les benzodiazepines d'acció intermitja, sense metabolits actius ni metabolisme hepàtic i amb la mínima sedació són les indicades, per tal de disminuir el risc de caigudes o depressió respiratòria.

En tots els casos s'ha d'ajustar la dosi individualment de manera que sigui la mínima eficaç. La durada del tractament ha de ser la menor possible per evitar el risc de tolerància i dependència. En alguns pocs casos, caldrà fer tractaments de manteniment durant molt de temps, si bé sempre serà necessari fer una revaloració de la necessitat de tractament cada 2-4 mesos, i avaluar el canvi a altres grups farmacològics, com els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS).

La retirada del medicament ha de ser progressiva i individualitzada per evitar símptomes d'abstinència o efecte rebot.

En el tractament crònic dels trastorns d'ansietat i en els trastorns obsessivocompulsius, són d'elecció els ISRS.

L'insomni és la dificultat per iniciar i/o mantenir el son. S'acompanya de malestar diürn, cansament, canvi del caràcter, alteració de l'atenció i rendiment.

No cal tractar-lo farmacològicament si no hi ha trastorn diürn i en tots els casos s'ha de recomanar les mesures higièniques del son per evitar que l'insomni es faci crònic.

En qualsevol cas s'ha de fer un bon diagnòstic diferencial per tal de descartar patologies on l'insomni pot ser un símptoma i no la patologia principal (pex: hipertiroïdisme, depressió, dolor, insuficiència cardíaca...). Abans de prescriure un hipnòtic, cal descartar una apnea del son, ja que en aquest cas les benzodiazepines estan contraindicades.

La durada del tractament no ha de superar les 2 ó 3 setmanes i la dosi ha de ser la mínima eficaç. Si es prolonga el tractament pot haver-hi tolerància i fenomen rebot.

En triar un hipnòtic s'ha de valorar la velocitat d'absorció, el temps d'acció i la semivida d'eliminació. Es considera un bon hipnòtic aquell que té un inici d'acció ràpid i que és de curta durada. Els fàrmacs de primera elecció pel tractament de l'insomni són les benzodiazepines. Actualment no hi ha evidència de diferències clínicament rellevants en eficàcia, seguretat i potencial abús i dependència entre les benzodiazepines de menor duració d'acció i els hipnòtics Zeta (8).

S'ha de tenir en compte que les benzodiazepines potencien l'efecte depressor sobre el SNC quan s'utilitzen juntament amb neurolèptics, antidepressius, analgèsics, narcòtics, antiepilèptics, anestèsics, antihistamínics sedants i l'alcohol.

Les benzodiazepines poden disminuir els reflexes i produir pèrdua de la coordinació psicomotora, és per això que s'han d'usar amb precaució en persones que condueixen o realitzen treballs de risc. Es desaconsella l'ús de benzodiazepines durant la lactància. En el cas que s'hagin de prescriure, sempre s'haurà de valorar el risc- benefici, i fer participar de la decisió a la pacient.

1. 1. Benzodiazepines recomanades de primera elecció

PRINCIPI ACTIU	DIAZEPAM	
INDICACIONS	Trastorns per ansietat sola o associada a altres alteracions orgàniques o psíquiques transitòries. Trastorns que requereixen miorelaxació. Abstinència enòlica. Tractament d'alguns trastorns convulsius.	
POSOLOGIA HABITUAL	ADULTS Oral: 5-20 mg/dia. En una dosi única al dia o repartida en 2-3 tomes	NENS Oral: 2-2,5 mg/12-24 hores. (No recomanat en nens <6 mesos) Rectal: (Com anticonvulsiu en >1 any) 10-15 kg: 5 mg/dia >16 kg: 10 mg/dia Reduir la dosi a la meitat en adults amb insuficiència renal i hepàtica.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Somnolència, atàxia, sedació, vertigen, quadres confussionals en gent gran i reaccions paradoxals. En gent gran augmenta el risc de caigudes i d'alteració de la memòria.	
INTERACCIONS RELLEVANTS	L' omeprazol disminueix en un 25-50% el metabolisme del diazepam. Es potencia l'efecte depressor sobre el SNC quan s'usa juntament amb neuroleptics, antidepressius, analgèsics, narcòtics, antiepilèptics, anestèsics i antihistamínics sedants. Augment del risc de sedació prolongada i de depressió respiratòria quan s'administra amb amprenavir o ritonavir. Es potencia l'efecte sedant si s'administra amb alcohol.	
OBSERVACIONS	Donat que el seu inici d'acció és ràpid i la seva semivida llarga, cal valorar el seu ús en urgències. Vigilar la seva utilització en la gent gran. Contraindicat en apnea del son. Contraindicat en intoxicació enòlica aguda. Contraindicat en insuficiència hepàtica greu, insuficiència respiratòria greu. Contraindicat durant la lactància, donat que es tracta d'un fàrmac liposoluble. Nivell de seguretat a l'embaràs: Categoria D de la FDA. (Veure Annex I)	



PRINCIPI ACTIU	LORAZEPAM	
INDICACIONS	Tractament a curt termini dels trastorns d'ansietat associats o no a trastorns funcionals o orgànics.	
POSOLOGIA	ADULTS Oral: 1-2 mg/8-12 hores. Màxim: 10 mg/dia.	GENT GRAN Oral: Oral: 0,5-1 mg/ 12 h
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Somnolència, atàxia, sedació, vertigen.	
INTERACCIONS RELLEVANTS	Es potencia l'efecte depressor sobre el SNC quan s'usa juntament amb neurolèptics, antidepressius, analgèsics, narcòtics, antiepilèptics, anestèsics i antihistamínics sedants. Es potencia l'efecte sedant si s'administra amb alcohol.	
OBSERVACIONS	Recomanat en gent gran i hepatòpates degut a que no té metabolisme hepàtic. Contraindicat en apnea del son. Contraindicat en intoxicació enòlica aguda. Contraindicat durant la lactància, degut a que es tracta d'un fàrmac liposoluble. Nivell de seguretat a l'embaràs: Categoria D de la FDA. (Veure Annex I)	

PRINCIPI ACTIU	CLORAZEPAT DIPOTÀSSIC	
INDICACIONS	Tractament dels trastorns d'ansietat o angoixa aïllada o ansietat associada a estats depressius.	
POSOLOGIA	ADULTS Oral: 5-15 mg/dia. En una dosi única al dia (abans de dormir) o repartida en 2-3 tomes	NENS Oral: 0,5 mg/kg/dia. Fraccionat en diferents dosis, fins un màxim de 2 mg/kg/dia. Reduir la dosi a la meitat dels adults amb insuficiència renal i hepàtica.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Somnolència, atàxia, sedació, vertigen, quadres confussionals en gent gran i reaccions paradoxals. Augmenta el risc de caigudes i d'alteració de la memòria en gent gran.	
INTERACCIONS RELLEVANTS	Es potencia l'efecte depressor sobre el SNC quan s'usa juntament amb neuroleptics, antidepressius, analgèsics, narcòtics, antiepilèptics, anestèsics i antihistamínics sedants. Augment del risc de sedació perllongada i de depressió respiratòria quan s'administra amb amprenavir o ritonavir. Es potencia l'efecte sedant si s'administra amb alcohol.	
OBSERVACIONS	Ús excepcional en nens. Evitar en gent gran. Contraindicat en apnea del son. Contraindicat en intoxicació enòlica aguda. Contraindicat durant la lactància, degut a que es tracta d'un fàrmac liposoluble. Nivell de seguretat a l'embaràs: Categoria D de la FDA. (Veure Annex I)	

PRINCIPI ACTIU	LORMETAZEPAM
INDICACIONS	Tractament a curt termini de l'insomni.
POSOLOGIA HABITUAL	ADULTS Oral: 0,5-2 mg/ dia, de 15 a 30 minuts abans de dormir. Davant no resposta a la dosi de 1 mg de lormetazepam, augmentar la dosi fins a 2 mg. En cas que l'insomni persisteixi, s'ha de fer un reevaluació per tal de descartar un possible insomni secundari (ex. insomni per apnea).
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Somnolència, atàxia, sedació, vertigen, quadres confussionals en gent gran i reaccions paradoxals.
INTERACCIIONS RELLEVANTS	Es potencia l'efecte depressor sobre el SNC quan s'usa juntament amb neurolèptics, antidepressius, analgèsics, narcòtics, antiepilèptics, anestèsics i antihistamínics sedants. Es potencia l'efecte sedant si s'administra amb alcohol.
OBSERVACIONS	Recomanat en gent gran i hepatòpates degut a que no té metabolisme hepàtic. Contraindicat en apnea del son. Contraindicat en intoxicació enòlica aguda. Contraindicat durant la lactància, degut a que es tracta d'un fàrmac liposoluble. Nivell de seguretat a l'embaràs: Categoria D de la FDA. (Veure Annex I)

1. 2. Benzodiazepina recomanada en situacions especials

PRINCIPI ACTIU	ALPRAZOLAM
INDICACIONS	<p>Tractament a curt termini d'estats d'ansietat generalitzada.</p> <p>Tractament de trastorns per ansietat amb o sense agorafòbia.</p>
POSOLOGIA	<div><div>ADULTS Oral: 0,5-2 mg/ dia (en dosis dividides).</div><div>GENT GRAN Oral: Oral: 0,5-0,75 mg/dia</div></div>
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	<p>Somnolència, atàxia, sedació, vertigen, quadres confusionals en gent gran i reaccions paradoxals.</p>
INTERACCIONS RELLEVANTS	<p>És el fàrmac del grup que més interaccions té.</p> <p>Es potencia l'efecte depressor sobre el SNC quan s'usa juntament amb neuroleptics, antidepressius, analgèsics, narcòtics, antiepilèptics, anestèsics i antihistamínics sedants.</p> <p>Augment del risc de sedació perllongada i de depressió respiratòria quan s'administra amb amprenavir, indinavir o ritonavir.</p> <p>Es potencia l'efecte sedant si s'administra amb alcohol.</p>
OBSERVACIONS	<p>Es tracta de la benzodiazepina amb major risc d' addició, valorar altres fàrmacs en pacients de risc.</p> <p>No es recomana començar nous tractaments, ja que una vegada iniciats es difícil suspendre'ls.</p> <p>Contraindicat en apnea del son.</p> <p>Contraindicat en intoxicació enòlica aguda.</p> <p>Contraindicat durant la lactància, degut a que es tracta d'un fàrmac liposoluble.</p> <p>Nivell de seguretat a l'embaràs: Categoria D de la FDA. (Veure Annex I)</p>



1. 3. Retirada gradual de benzodiazepines (BZD)

(Dosis equivalents de diazepam)

Una de les estratègies que es suggereix per la retirada de BZD consisteix en passar a la dosi equivalent de diazepam, prèviament a l'inici de la reducció gradual de la dosi. El diazepam és la BZD utilitzada per tenir un vida mitja d'eliminació relativament llarga. En pacients amb BZD d'acció curta o amb hipnòtics no benzodiazepínicos, no es recomana el canvi a diazepam i s'hauria d'intentar la reducció de dosi del fàrmac prescrit.

Principis Actius	Inici d'acció ⁽⁷⁾	Semivida d'eliminació (h) ⁽⁸⁾	Dosi equivalent aprox. a 5mg diazepam ⁽⁸⁾
ACCIÓ CURTA			
Bentazepam	Intermitja	2.2 - 4.5	12,5 mg
Brotizolam	Ràpida	4-8	0,5 mg
Triazolam	Ràpida	1.5-5	0,25 mg
BZD ACCIÓ INTERMITJA			
Alprazolam	Intermitja	12-15	0,5 mg
Bromazepam	Lenta	8-32	3-6 mg
Flunitrazepam	Ràpida	15-24	0,5-1 mg
Loprazolam	Ràpida	4-15	0,5-1 mg
Lorazepam	Intermitja	10-20	0,5-1 mg
Lormetazepam	Ràpida	10-11	0,5-1 mg
BZD ACCIÓ LLARGA			
Clobazam	Intermitja	10-50	10 mg
Clorazepat dipotàssic	Ràpida	30-100	7,5 mg
Diazepam	Ràpida	30-100	5 mg
Flurazepam	Ràpida	47-100	7,5-15 mg
Ketazolam	Intermitja	50-100	7,5 mg
HIPNÒTICS-Z			
Zaleplon	Ràpida	1-3	10 mg
Zolpidem	Ràpida	2,4-3,2	10 mg
Zopiclona	Ràpida	3,5-6	7,5 mg

Ansiolític/hipnòtic no recomanat de primera elecció	Medicament recomanat
Flurazepam 15 mg ⁽⁶⁾ Ketazolam 30 mg ^{(3), (1), (6)} Nitrazepam 5 mg ⁽⁵⁾	Diazepam 5mg ansiolític
Halazepam 40 mg ^{(1), (4), (5)} Tetrazepam 50 mg ^{(1), (4), (5)}	Diazepam 10mg ansiolític
Clobazam 15 mg/12 h ⁽⁶⁾ Clordiacepòxid 25 mg/8 h ⁽⁶⁾	Diazepam 10mg/8 h ansiolític
Bromazepam 3 mg ^{(1), (4), (6)} Brotizolam 0,25 mg ^{(1), (3), (4), (6)} Loprazolam 1 mg ^{(1), (3), (4), (6)} Triazolam 0,125 mg ⁽⁶⁾	Lorazepam 1 mg ansiolític
Bentazepam 25 mg/8 h ^{(2), (3)} Clotiazepam 5 mg/12 h ^{(2), (3)} Oxacepam 10 mg/8 h ^{(2), (3)}	Lorazepam 1 mg/12 h ansiolític
Brotizolam 0,25 mg ^{(2), (5)} Flunitrazepam 1 mg ⁽⁵⁾ Flurazepam 30 mg ⁽⁵⁾ Loprazolam 1 mg ^{(2), (5)} Nitrazepam 5 mg ⁽²⁾ Zolpidem 10 mg ⁽⁵⁾ Zopiclona 7,5 mg ⁽⁵⁾	Lormetazepam 1 mg hipnòtic

Bibliografia

1. Delgado O, Puigventós F. Programa de equivalentes terapéuticos. Hospital Universitari Son Dureta, 3ª ed. Palma de Mallorca: Hospital Universitari Son Dureta, 2001.
2. Font I, López E. Guía para el intercambio terapéutico. Comisión de Farmacia y terapéutica. Hospital Universitari La Fe, 1a ed. Valencia, mayo 2004.
3. Guía de equivalentes terapéuticos 2005. Servicio de farmacia hospitalaria, Complejo universitario de Albacete.
4. Costa J, Lezcano C, García L, Bonafont X. Equivalents terapèutics. Recomanacions dels grups AINE, benzodiazepines, IECA i inhibidors de la bomba de protons. Butlletí del medicament Vol. 5. núm. 23. Gener-febrer any 2003, Serveis de Farmàcia i Farmacologia Clínica Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona.
5. Programa de equivalentes terapéuticos. Guía farmacoterapéutica. Sexta edición. Mayo 2003. C.H. San Millán-San Pedro. Servicio Riojano de Salud. Comisión de Farmacia y Terapéutica. Logroño.
6. Intercambio terapéutico de benzodiazepinas. Hospital General Universitario de Alicante. Servicio de Farmacia. Fecha última revisión: 21/11/03.
7. Ansiedad generalizada. Guías Clínicas en Atención primaria 2004; 4 (10).
8. Información Farmacoterapéutica del País Vasco. 2005; Volumen 13. Nº 6.
9. Flórez L. Farmacología Humana, 4ª ed. Barcelona: Masson, 2003.
10. Guía Farmacoterapéutica d'atenció primària. IAS.
11. What's wrong with prescribing hypnotics? Drug Ther Bull 2004; 42 :89-93.
12. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2005.
13. An update on benzodiazepines and non-benzodiazepine hypnotics. MEREC Briefing 2002; 17: 6-8.
14. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. Lancet 1998; 352 : 1331-1336.
15. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. CMAJ 2000 ; 162 : 225-233.
16. Newer hipnotics no better for insomnia than short acting. Br. Med. J. 2004; 328 : 1093.



Fàrmacs actius sobre el sistema Renina-Angiotensina



Grup de treball

- Leonardo Galván, Unitat de Farmàcia. Regió Sanitària Lleida.
- Judit Cirera, Unitat de Farmàcia, Servei Català de la Salut, Lleida.

Vocals:

- Merce Borràs. Metgessa especialista en Nefrologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova.
- Joan Manel Casanova. Metge especialista en Cardiologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova.
- Alfredo Jover. Metge especialista en Medicina Interna. Hospital Universitari Arnau de Vilanova.
- Jacint Cabau. Metge especialista en Cardiologia. Hospital de Santa Maria.
- Manel Pàmpols. Metge d'atenció primària de l'ABS de Tàrraga.
- Manel Pena. Metge d'atenció primària de l'ABS de Pla d'Urgell.
- Santiago Manuel Cano. Farmacèutic especialista de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova.
- Francisco I. Torres Farmacèutic especialista de l'Hospital de Santa Maria.

Fàrmacs inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA)

Fàrmacs antagonistes dels receptors d'angiotensina (ARA II)

El sistema renina angiotensina juga un paper fonamental en la regulació de la pressió sanguínea. Els fàrmacs que actuen sobre aquest sistema poden exercir la seva acció inhibint la síntesi d'angiotensina II (fàrmacs IECA) o bloquejant el receptor on actua l'angiotensina II (fàrmacs ARA II).

Els IECA són fàrmacs fonamentals en la prevenció cardiovascular tant en el malalt hipertens com en el malalt d'alt risc cardiovascular sense hipertensió. Els IECA són el tractament d'elecció en la Insuficiència cardíaca, i tenen un gran paper en la prevenció secundària després d'un Infart agut de miocardi (IAM), sobretot en casos de disfunció ventricular. D'altra banda, ofereixen qualitats nefroprotectores tant en prevenció primària, secundària com terciària. Finalment associats a diürètics han confirmat la seva eficàcia en la prevenció secundària de la malaltia cerebrovascular.

L'efecte secundari més freqüent és la tos que es dona en un 5-20% dels pacients i que obliga en ocasions a suspendre el tractament.

Els Antagonistes dels Receptors d'Angiotensina tenen moltes coses en comú amb els IECA, éssent el substitut idoni d'aquests en cas que aparegui la tos. Els ARA II s'han mostrat eficaços en pacients amb hipertensió arterial e hipertròfia ventricular esquerra, en pacients amb insuficiència cardíaca, en pacients amb disfunció ventricular esquerra després d'un IAM i en la prevenció secundària i terciària de la nefropatia diabètica tipus II.

La selecció de principis actius d'aquest grup s'ha fet prioritzant els fàrmacs amb més evidències de benefici pel tractament de la hipertensió arterial. D'altra banda, també s'han seleccionat altres principis actius que són útils en determinades situacions especials com la nefropatia diabètica, post-IAM, etc.



1. 1. IECA-ARA II recomanats de primera elecció

PRINCIPI ACTIU	ENALAPRIL	
INDICACIONS POSOLOGIA	ADULTS <ul style="list-style-type: none">• Hipertensió arterial (HTA):<ul style="list-style-type: none">- Dosi habitual 20 mg/dia en 1 o 2 preses.- Dosi màxima 40 mg/dia• Insuficiència cardíaca:<ul style="list-style-type: none">- Dosi inicial: 5mg/dia incrementant a les 2-4 setmanes fins a la dosi de manteniment de 20 mg/dia (en 1 o 2 preses).- Dosi màxima: 40 mg/dia en 2 preses	NENS <ul style="list-style-type: none">• HTA<ul style="list-style-type: none">- 2,5 mg/dia, fins a un màxim de 20 mg/dia en nens de 20-49 Kg.- 5 mg/dia, fins a un màxim de 40 mg/dia en nens de ≥ 50 Kg.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Tos (5-20 %), hipotensió, marejos, visió borrosa	
INTERACCIONS RELLEVANTS	<p>L'ús de diürètics estalviadors de potassi (espironolactona) i de suplementes de potassi no estan recomanats. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de potassi.</p> <p>La combinació amb lití no es recomana atès la major possibilitat d'increments reversibles de les concentracions de lití. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de lití.</p>	
OBSERVACIONS	<p>L'enalaprilat és dialitzable.</p> <p>En malalts amb malaltia renal (aclarament de creatinina inferior a 60 ml/minut) o amb risc d'insuficiència renal, es recomana fer controls dels nivells de potassi i de la funció renal a l'iniciar el tractament.</p> <p>No ha d'utilitzar-se al primer trimestre de l'embaràs i està contraindicat al segon i tercer trimestre de l'embaràs (categoria C (primer trimestre), D (segon i tercer trimestre) de la FDA).</p>	

PRINCIPI ACTIU	LISINOPRIL
INDICACIONS ↓ POSOLOGIA	<ul style="list-style-type: none">• Hipertensió arterial (HTA):<ul style="list-style-type: none">- Dosi inicial 10 mg/24h.- Dosi habitual de manteniment: 20mg/24h.- Dosi màxima: 80 mg/dia. <p>El lisinopril no té metabolisme hepàtic i s'excreta sense alterar per l'orina. Malgrat això, en pacients amb alteracions renals, la disminució d'eliminació renal solament és clínicament important quan la taxa de filtració glomerular és menor a 30ml/min.</p>
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Tos (5-20 %), hipotensió, marejos, visió borrosa
INTERACCIONS RELLEVANTS	<p>L'ús de diürètics estalviadors de potassi (espironolactona) i de suplementes de potassi no estan recomanats. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de potassi.</p> <p>La combinació amb liti no es recomana atès la major possibilitat d'increments reversibles de les concentracions de liti. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de liti.</p>
OBSERVACIONS	<p>El lisinopril pot eliminar-se per hemodiàlisi (s'elimina aproximadament un 60%).</p> <p>En malalts amb malaltia renal (aclarament de creatinina inferior a 60 ml/minut) o amb risc d'insuficiència renal, es recomana fer controls dels nivells de potassi i de la funció renal a l'iniciar el tractament.</p> <p>No ha d'utilitzar-se al primer trimestre de l'embaràs i està contraindicat al segon i tercer trimestre de l'embaràs (categoria C (primer trimestre), D (segon i tercer trimestre) de la FDA).</p>

PRINCIPI ACTIU	LOSARTAN
INDICACIONS I POSOLOGIA	<ul style="list-style-type: none">Hipertensió arterial (HTA) en pacients intolerants a IECA: <ul style="list-style-type: none">- Dosi habitual de manteniment:50 mg/dia.- Dosi màxima 100 mg/dia. <p>Segons algunes societats científiques la posologia del losartan pot ser en 1 o 2 preses diàries.</p> <p>El losartan pot ser l'ARA II d'elecció en pacients hipertensos amb hipertròfia ventricular esquerra.</p>
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	<p>Mareig (1,9%), hipotensió, vertígens.</p> <p>En pacients hipertensos amb diabetis tipus 2 amb proteïnúria la hipercalèmia es va produir en el 9,9% dels pacients tractats amb losartan en comparació al 3.4% del grup placebo.</p>
INTERACCIONS RELLEVANTS	<p>L'ús de diürètics estalviadors de potassi (espironolactona) i de suplementes de potassi no estan recomanats. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de potassi.</p> <p>La combinació amb liti no es recomana atès la major possibilitat d'increments reversibles de les concentracions de liti. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de liti.</p>
OBSERVACIONS	<p>Ni el losartan ni el seu metabòlit s'eliminen per hemodiàlisi.</p> <p>En malalts amb malaltia renal (aclarament de creatinina inferior a 60 ml/minut) o amb risc d'insuficiència renal, es recomana fer controls dels nivells de potassi i de la funció renal a l'iniciar el tractament.</p> <p>Està contraindicat a l'embaràs.</p>

PRINCIPI ACTIU	CANDESARTAN
INDICACIONS I POSOLOGIA	<ul style="list-style-type: none">• Hipertensió arterial (HTA) en pacients intolerants a IECA: Dosi inicial 8 mg/dia, que pot incrementar-se a 16 mg/dia. Si després de 4 setmanes el pacient no es controla es podrà incrementar fins a la dosi màxima de 32 mg/dia (l'efecte addicional aconseguit de 16mg/dia a 32mg/dia és petit).• Insuficiència cardíaca en pacients intolerants a IECA: Dosi inicial 4 mg/dia. Si no control després de 2 setmanes anar incrementant la dosi: 8mg/dia-16mg/dia-32mg/dia. Els diferents treballs recomanen la necessitat d'arribar a dosis màximes permises.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Mareig (4,4%), hipotensió, vertígens
INTERACCIONS RELLEVANTS	<p>L'ús de diürètics estalviadors de potassi (espironolactona) i de suplementes de potassi no estan recomanats. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de potassi.</p> <p>La combinació amb liti no es recomana atès la major possibilitat d'increments reversibles de les concentracions de liti. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de liti.</p>
OBSERVACIONS	<p>El candesartan no s'elimina per hemodiàlisi.</p> <p>En malalts amb malaltia renal (aclarament de creatinina inferior a 60 ml/minut) o amb risc d'insuficiència renal, es recomana fer controls dels nivells de potassi i de la funció renal a l'iniciar el tractament.</p> <p>Està contraindicat a l'embaràs.</p>

1. 2. Altres IECA-ARA II recomanats en situacions especials

PRINCIPI ACTIU	CAPTOPRIL
INDICACIONS POSOLOGIA	<ul style="list-style-type: none"> Insuficiència cardíaca: Dosi inicial 6,25 mg/8h-12h o 12,5mg/8-12h. Després d'aquesta dosi inicial anar ajustant la dosi a intervals de 2 setmanes depenent de la resposta (25mg/8h-12h , 50mg/8h-12h) La dosi màxima és 150mg/dia. Prevenió crònica en pacients postinfartats amb disfunció ventricular: Dosi inicial 6,25mg/8h. Anar ajustant la dosis a 12,5 mg/8h, 25mg/8h, 50mg/8h, d'acord a la resposta clínica del pacient. Nefropatia diabètica Tipus 1: De 75-100 mg/dia en varies preses.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Tos (5-20 %), hipotensió, marejos, visió borrosa
INTERACCIONS RELLEVANTS	<p>L'ús de diürètics estalviadors de potassi (espironolactona) i de suplementes de potassi no estan recomanats. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de potassi.</p> <p>La combinació amb liti no es recomana atès la major possibilitat d'increments reversibles de les concentracions de liti. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de liti.</p>
OBSERVACIONS	<p>El captopril s'elimina per hemodiàlisi. En malalts amb malaltia renal (aclariment de creatinina inferior a 60 ml/minut) o amb risc d'insuficiència renal, es recomana fer controls dels nivells de potassi i de la funció renal a l'iniciar el tractament.</p> <p>Tenir en compte que les múltiples dosis de captopril poden ocasionar un pitjor compliment del pacient.</p> <p>El captopril no està recomanat al primer trimestre de l'embaràs i està contraindicat al segon i tercer trimestre (categoria C (primer trimestre), D (segon i tercer trimestre) de la FDA).</p>

PRINCIPI ACTIU	RAMIPRIL
INDICACIONS I POSOLOGIA	<ul style="list-style-type: none">• Nefropatia diabètica: Dosi inicial 1,25mg/dia. Anar incrementant la dosi a intervals de 2 a 3 setmanes fins a la dosi diària màxima de 5mg/dia.• Prevenció crònica en pacients postinfartats amb disfunció ventricular: Dosi inicial 2,5mg/12h. Anar incrementant la dosi segons resposta del pacient fins a la dosi diària màxima de 10mg/dia en una o dos preses.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Tos (5-20 %), hipotensió, marejos, visió borrosa
INTERACCIONS RELLEVANTS	<p>L'ús de diürètics estalviadors de potassi (espironolactona) i de suplementes de potassi no estan recomanats. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de potassi.</p> <p>La combinació amb liti no es recomana atès la major possibilitat d'increments reversibles de les concentracions de liti. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de liti.</p>
OBSERVACIONS	<p>El ramipril s'elimina per hemodiàlisi. En malalts amb malaltia renal (aclarament de creatinina inferior a 60 ml/minut) o amb risc d'insuficiència renal, es recomana fer controls dels nivells de potassi i de la funció renal a l'iniciar el tractament.</p> <p>Està contraindicat a l'embaràs.</p> <p>El ramipril pot tenir el seu paper en el tractament de la hipertensió en pacients amb insuficiència renal crònica (Dosi inicial 1,25 mg, Dosi màxima 5mg/dia)</p>

PRINCIPI ACTIU	IRBESARTAN
INDICACIONS POSOLOGIA	<ul style="list-style-type: none"> Nefropatia diabètica tipus 2 en pacients hipertensos: Dosi inicial 150mg/dia. Anar ajustant la dosi fins a la dosi recomanada de 300mg/dia.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	<p>Mareig, hipotensió, vertígens.</p> <p>En pacients diabètics hipertensos amb proteïnúria franca i insuficiència renal crònica la hipercalemia es va produir en un 46,3% del pacients en comparació al 26,3% del grup placebo.</p>
INTERACCIONS RELLEVANTS	<p>L'ús de diürètics estalviadors de potassi (espironolactona) i de suplementes de potassi no estan recomanats. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de potassi.</p> <p>La combinació amb liti no es recomana atès la major possibilitat d'increments reversibles de les concentracions de liti. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de liti.</p>
OBSERVACIONS	<p>L'efecte nefroprotector sembla menys favorable en el subgrup de dones.</p> <p>No s'elimina per hemodiàlisi. En malalts amb malaltia renal (aclariment de creatinina inferior a 60 ml/minut) o amb risc d'insuficiència renal, es recomana fer controls dels nivells de potassi i de la funció renal a l'iniciar el tractament.</p> <p>L'irbesartan podria tenir el seu paper en la nefropatia diabètica tipus 1 en pacients intolerants a IECA (indicació no autoritzada a la fitxa tècnica).</p> <p>Contraindicat a l'embaràs.</p>

PRINCIPI ACTIU	VALSARTAN
INDICACIONS I POSOLOGIA	<ul style="list-style-type: none">• Tractament de la Insuficiència cardíaca simptomàtica o disfunció sistòlica asimptomàtica després d'un infart agut de miocardi en pacients intolerants a IECA:- Dosi inicial 20 mg/12h. Anar incrementant la dosi del pacient segons la seva tolerància a 40mg/12h, 80mg/12h, 160mg/12h (dosi màxima).
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	Mareig, hipotensió, vertígens
INTERACCIONS RELLEVANTS	<p>L'ús de diürètics estalviadors de potassi (espironolactona) i de suplementes de potassi no estan recomanats. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de potassi.</p> <p>La combinació amb liti no es recomana atès la major possibilitat d'increments reversibles de les concentracions de liti. En cas de necessitar aquesta combinació cal monitoritzar els nivells de liti.</p> <p>No es recomana la triple combinació IECA-ARAI-betabloquejadors.</p>
OBSERVACIONS	<p>No s'elimina per hemodiàlisi. En malalts amb malaltia renal (aclariment de creatinina inferior a 60 ml/minut) o amb risc d'insuficiència renal, es recomana fer controls dels nivells de potassi i de la funció renal a l'iniciar el tractament.</p> <p>La combinació de valsartan amb captopril a l'IAM no afegeix beneficis addicionals al pacient, amb la qual cosa actualment no es recomana aquesta combinació.</p> <p>Contraindicat a l'embaràs.</p>

PATOLOGIA	D'ELECCIÓ	EN CAS D'INTOLERÀNCIA	OBSERVACIONS
HTA	ENALAPRIL LISINOPRIL	LOSARTAN CANDESARTAN	En HTA refractària o de difícil control mantenir el tractament efectiu, si el pacient està ben controlat.
IC	CAPTOPRIL ENALAPRIL	CANDESARTAN	
CARDIOPATIA ISQUÈMICA	CAPTOPRIL RAMIPRIL	VALSARTAN	El valsartan és l'únic ARA II que té aprovada aquesta indicació.
NEFROPATIA DIABÈTICA	TIPUS 1 CAPTOPRIL RAMIPRIL	IRBESARTAN*	*No té aprovada aquesta indicació a la fitxa tècnica
	TIPUS 2 IRBESARTAN	RAMIPRIL	

3 Intercanvi terapèutic

3.1. IECA-IECA*

PATOLOGIA	IECA No inclòs en guia	IECA inclòs en guia	OBSERVACIONS
HTA	<p>Benazepril 5, 10, 20 mg Cilazapril 1, 2, 5, 5 mg Fosinopril ^a 10, 20 mg Quinapril 5, 10, 20, 40 mg Perindopril 2 mg Trandolapril 0,5 mg</p> <p>Perindopril 4, 8 mg Trandolapril 2, 4 mg</p> <p>Ramipril 2, 5, 5, 10, mg</p>	<p>Enalapril 5, 10, 20, 40 mg</p> <p>Lisinopril 10, 20 mg</p> <p>Lisinopril 10, 20, 40 mg</p>	<p>^a : en pacients amb deteriorament renal cal fer l'ajust de dosi si es realitza l'intercanvi.</p> <p>Les equivalències estan agrupades per colors</p>

3.2. ARA II-ARA II*

PATOLOGIA	ARA II no inclòs en guia	ARA II inclòs en guia	OBSERVACIONS
HTA	<p>Olmesartan 10 mg Eprosartan 600 mg/24h</p> <p>Irbesartan 150/24 h 300/24 h</p> <p>Telmisartan 40 mg/24 h 80 mg/24 h</p> <p>Valsartan 80 mg/24 h 160 mg/24 h</p> <p>Olmesartan 20 mg/24 h 40 mg/24 h</p>	<p>Losartan 25 mg/24 h Losartan 50 mg/24 h</p> <p>Losartan 50 mg/24 h Losartan 100 mg/24 h 50 mg/12 h</p>	<p>Les equivalències estan agrupades per colors</p>

* En hipertensió refractària o de difícil control, i en malaltia renal crònica mantenir el tractament efectiu si el pacient està ben controlat.

1. Hansson L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353(9153):611-6.
2. Hansson L, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354(9192):1751-6.
3. Wing LM, et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(7):583-92.
4. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
5. Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
6. Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
7. González JR, et al. Actualización (2003) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(5):487-97.
8. Lithell H, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21(5):875-86.
9. Yusuf S, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-53.
10. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355(9200):253-9.
11. Guía Española de Hipertensión arterial 2005. *Hipertensión* 2005;22 (Supl 2):1-84.
12. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316(23):1429-35.

13. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302.
14. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(10):685-91.
15. Pitt B, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355(9215):1582-7.
16. Granger C, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362(9386):772-6.
17. Mc Murray J, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362(9386):767-71.
18. Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362(9386):777-81.
19. Pfeffer M, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362(9386):759-66.
20. Cohn J Tognoni G. Valsartan Heart Failure Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75.
21. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345(8951):669-85.
22. Pfeffer MA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(10):669-77.
23. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343(8906):1115-22.
24. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782-8.

25. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342(8875):821-8.
26. Kober L, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med* 1995;333(25):1670-6.
27. Dickstein K, et al. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet.* 2002;360(9335):752-60.
28. Pfeffer MA, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349(20):1893-906.
29. Mogensen CE, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321(7274):1440-4.
30. Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9.
31. Lewis EJ, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60.
32. Parving HH, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8.
33. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;349(9069):1857-63.
34. Wright JT, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288(19):2421-31.
35. Porta B, et al. Normalización del intercambio terapéutico de antagonistas de receptor de la angiotensina-II para el tratamiento de la hipertensión en el medio hospitalario. *Farm Hosp* 2005; 29(2):104-12.
36. Delgado O, Puigventós F. Programa de equivalentes terapéuticos. Hospital Universitari Son Dureta, 3ª ed. Palma de Mallorca: Hospital Universitaria Son Dureta, 2001.
37. Guía de Intercambio Terapéutico. Hospital General Universitario de Alicante. Servicio de Farmàcia.

Hipolipemiants

Grup de treball

Coordinació del grup dels Hipolipemiants:

- Esther Ribes; Unitat de Farmàcia. Atenció Primària; Institut Català de la Salut, Lleida.
- Judit Cirera; Unitat de Farmàcia. Servei Català de la Salut, Lleida.

Vocals:

- Salvador Díez-Aja, Cardiologia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.
- Carlos Galindo, Medicina Interna, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.
- Ma Carme Llobera, Servei de Farmàcia, Hospital de Santa Maria, GSS, Lleida.
- Marissa Madrid, Medicina de família i comunitària, ABS Bordeta – Magraners, Lleida.
- Maria Muñoz, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.
- Maria Antonia Navarro, Medicina de família i comunitària, ABS Borges Blanques, Lleida.
- Francesc Purroy, Neurologia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.
- Ferran Rius, Endocrinologia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.
- Oscar Sacristán, Medicina Interna, Hospital de Santa Maria, GSS, Lleida.
- Fernando Worner, Cardiologia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

La hiperlipèmia és un excés de lípids que es pot presentar com un augment del colesterol (hipercolesterolèmia), dels triglicèrids (hipertrigliceridèmia) o de tots dos (hiperlipèmia mixta). La hipercolesterolèmia és un reconegut factor de risc per desenvolupar malaltia cardiovascular. El primer pas davant d'un pacient amb una hiperlipèmia és la modificació de l'estil de vida (dieta, exercici físic i abandonament del tabac i l'alcohol) durant un període preestablert de tres a sis mesos. Si no s'aconsegueixen els objectius amb aquestes mesures, s'hauria de començar el tractament farmacològic. En pacients en prevenció secundària, s'ha d'iniciar simultàniament el tractament farmacològic i la dieta. Els principals grups farmacològics que disposem per a tractar les hiperlipèmies són: les estatines, els fibrats, les resines d'intercanvi iònic i l'ezetimiba.

Les estatines es caracteritzen per inhibir l'enzim HMG-CoA reductasa que intervé a la síntesi hepàtica de colesterol. L'efecte més important de les estatines sobre el perfil lipídic és la reducció del cLDL. Les estatines són els fàrmacs d'elecció en el tractament de la hipercolesterolèmia, tant en prevenció primària com secundària, on han demostrat reduir la morbmortalitat cardiovascular i total. En general, són fàrmacs ben tolerats. Poden produir molèsties gastrointestinals, elevacions de les transaminases i rarament miopatia i rabdomiolisi.

Els fibrats redueixen principalment els triglicèrids plasmàtics. També poden augmentar el cHDL i reduir lleument el cLDL. Els seus efectes adversos són en general lleus. També es poden observar elevacions de les transaminases i de la creatincinasa.

La combinació d'estatines i fibrats s'ha associat a un increment del risc d'efectes adversos musculars. Les resines d'intercanvi iònic augmenten l'eliminació de sals biliars, formades a partir del colesterol. En conseqüència, disminueixen els nivells de colesterol i de cLDL. La seva presentació és en forma de pols, amb unes propietats organolèptiques no gaire agradables que poden provocar falta de compliment terapèutic.

Finalment, l'ezetimiba inhibeix selectivament l'absorció intestinal de colesterol i d'altres esterols d'origen vegetal relacionats. En l'actualitat, aquest fàrmac no té estudis que avaluïn el seu efecte sobre la morbmortalitat cardiovascular.



1 Selecció de fàrmacs

1. 1. Estatines

1.1.1. Estatina de primera elecció

PRINCIPI ACTIU	SIMVASTATINA	
INDICACIONS i POSOLOGIA*	ADULTS Tractament de la hipercolesterolèmia i dislipèmia mixta amb predomini d'hipercolesterolèmia: Prevenició primària: 10-40 mg/dia (a la nit). Prevenició secundària: 10-40 mg/dia (a la nit). *No és necessari modificar la posologia en cas d'insuficiència renal lleu o moderada. En pacients amb insuficiència renal greu (aclarament de creatinina <30 ml/min) no es recomana utilitzar dosis superiors a 10 mg/dia.	NENS En l'actualitat no hi ha evidència sobre l'us de simvastatina en nens
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	<ul style="list-style-type: none">• Elevacions persistents i reversibles de les transaminases sèriques.• Ocasionalment produeix miopatia. Rarament produeix rabdomioli amb o sense insuficiència renal aguda.• Altres: mareig, mal de cap, fatiga, insomni, nàusees, dispèpsia, diarrea, restrenyiment, etc...	
INTERACCIIONS RELLEVANTS	<ul style="list-style-type: none">• Augment del risc de miopatia i rabdomioli:<ul style="list-style-type: none">- Gemfibrozil, altres fibrats i niacina.- Inhibidors potents del citocrom P450 3A4: itraconazol, ketoconazol, miconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidors de la proteasa del VIH. L'associació de simvastatina amb aquests fàrmacs està contraindicada. Si el tractament amb itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina és necessari, la simvastatina ha de suspendre's durant el tractament.- Ciclosporina, verapamil, diltiazem i amiodarona. No superar els 10 mg de simvastatina quan s'utilitza amb ciclosporina, els 20 mg de simvastatina amb verapamil i amiodarona i els 40 mg de simvastatina amb diltiazem.- Suc de pomelo.• Anticoagulants cumarínics: potenciació modesta de l'efecte anticoagulant. S'ha de controlar el temps de protrombina.• Rifampicina: disminució de les concentracions plasmàtiques de simvastatina.	
OBSERVACIONS	<ul style="list-style-type: none">• Està contraindicada en:<ul style="list-style-type: none">- hipersensibilitat a simvastatina- hepatopatia activa o elevacions persistents de les transaminases sèriques.- ús concomitant de fàrmacs inhibidors potents del citocrom P450 3A4.- lactància i embaràs (categoria X de la FDA (veure annex I)).• Es recomana la realització de proves de funció hepàtica abans d'iniciar el tractament i, un cop iniciat, quan estigui clínicament indicat.• Es recomana monitoritzar els nivells de creatinina (CK) un cop iniciat el tractament.• L'administració de simvastatina s'ha d'interrompre quan els nivells de transaminases s'elevin de forma persistent fins a tres vegades el límit superior de la normalitat i si la concentració de CK, en absència d'exercici físic, està per sobre de cinc vegades el límit superior de la normalitat.	

1.1.2. Estatines en situacions especials

PRINCIPI ACTIU	PRAVASTATINA	
SITUACIONS ESPECIALS I POSOLOGIA*	<p>ADULTS</p> <p>Tractament de la hipercolesterolèmia o dislipèmia mixta amb predomini d'hipercolesterolèmia quan la simvastatina no es pugui utilitzar per interaccions farmacològiques (inhibidors de la proteasa del VIH, amiodarona, verapamil, diltiazem). Pravastatina: 10-40 mg/24h (a la nit).</p> <p>*En pacients amb insuficiència renal moderada o greu o insuficiència hepàtica significativa, es recomana administrar una dosi inicial de 10 mg al dia. La dosi s'ha d'ajustar amb precaució segons la resposta a paràmetres clínics.</p>	<p>NENS</p> <p>Tractament de la hipercolesterolèmia familiar heterocigòtica. Entre 8 i 13 anys**: pravastatina 10-20 mg/24h Entre 14 i 18 anys**: pravastatina 10-40 mg/24h</p> <p>**Atenció amb les adolescents en edat fèril.</p>
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	<ul style="list-style-type: none"> • Elevacions persistents i reversibles de les transaminases sèriques. • Ocasionalment produeix miàlgia i miopatia. Rarament produeix rabdomiòlisi. • Altres: diarrea, flatulència, acidesa d'estómac, nàusees, vòmits, mal de cap, mareig. 	
INTERACCIONS RELLEVANTS	<ul style="list-style-type: none"> • Augment del risc de miopatia i rabdomiòlisi: <ul style="list-style-type: none"> - Gemfibrozil i altres fibrats. - Ciclosporina: es produeix augment de la concentració de pravastatina. • Colestiramina i colestipol. L'administració concomitant produeix una reducció de la biodisponibilitat de pravastatina del 40% al 50%. Administrar la pravastatina 1h abans o 4h després de la resina. 	
OBSERVACIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Està contraindicat en: <ul style="list-style-type: none"> - hipersensibilitat a la pravastatina - hepatopatia activa o elevacions persistents de les transaminases sèriques. - lactància i embaràs (categoria X de la FDA (veure annex I)). • Es recomana la realització de proves de funció hepàtica abans d'iniciar el tractament i posteriorment de forma periòdica. • Es recomana monitoritzar els nivells de creatinina (CK) un cop iniciat el tractament. • L'administració de pravastatina s'ha d'interrompre quan els nivells de transaminases s'elevin de forma persistent fins a tres vegades el límit superior de la normalitat i si la concentració de CK, en absència d'exercici físic, està per sobre de cinc vegades el límit superior de la normalitat. 	

PRINCIPI ACTIU	ATORVASTATINA	
SITUACIONS ESPECIALS I POSOLOGIA*	ADULTS <ul style="list-style-type: none">• Hipercolesterolèmia o dislipèmia mixta amb predomini d'hipercolesterolèmia i no consecució de l'objectiu de cLDL amb simvastatina: atorvastatina 40-80 mg/dia.• Fase aguda i mesos següents de la síndrome coronària: atorvastatina 80 mg/dia. <p>*No és necessari l'ajustament de la dosi en insuficiència renal.</p>	NENS <p>Experiència molt limitada. Sol l'haurien d'utilitzar especialistes.</p>
EFFECTES ADVERSES RELLEVANTS	<ul style="list-style-type: none">• Elevacions persistents i reversibles de les transaminases sèriques.• Rarament produeix miàlgia, miositis i miopatia que pot progressar a rabdomiolisi amb insuficiència renal.• Reaccions al·lèrgiques, erupcions cutànies i prurit.• Artràlgies, mal d'esquena, dolor toràcic i edema perifèric.• Altres: mareig, mal de cap, insomni, astènia, nàusees, dispèpsia, flatulència, restrenyiment, diarrea, parestèsies, hipoestèsia, etc...	
INTERACCIONS RELLEVANTS	<ul style="list-style-type: none">• Augment del risc de miopatia i rabdomiolisi amb:<ul style="list-style-type: none">- Gemfibrozil, altres fibrats i niacina.- Claritromicina, eritromicina i telitromicina.- Itraconazol i ketoconazol.- Inhibidors de la proteasa del VIH.- Verapamil i diltiazem.- Ciclosporina.- Suc de pomelo.• Anticoagulants orals: augment de l'efecte de l'anticoagulant.• Digoxina: augment de la concentració plasmàtica de digoxina quan es va administrar amb atorvastatina a dosis de 80 mg.	
OBSERVACIONS	<ul style="list-style-type: none">• Està contraindicat en:<ul style="list-style-type: none">- hipersensibilitat a l'atorvastatina- malaltia hepàtica activa o en elevacions injustificades i persistents de les transaminases sèriques (3 vegades el límit superior de la normalitat)- miopatia- lactància i embaràs (categoria X de la FDA (veure annex I)).• Es recomana la realització de proves de funció hepàtica abans d'iniciar el tractament i posteriorment de forma periòdica.• Es recomana monitoritzar els nivells de creatinina (CK) un cop iniciat el tractament.• L'administració d'atorvastatina s'ha d'interrompre quan els nivells de transaminases s'elevin de forma persistent fins a tres vegades el límit superior de la normalitat i si la concentració de CK, en absència d'exercici físic, està per sobre de cinc vegades el límit superior de la normalitat.• Atorvastatina (a dosis de 80 mg) és l'única estatina que s'ha estudiat en malalts amb atac isquèmic transitori i ictus no cardioembòlics previs.	



1. 2. Fibrats

1.2.1. Fibrat de primera elecció

PRINCIPI ACTIU	GEMFIBROZIL	
INDICACIONS I POSOLOGIA*	ADULTS Tractament de la hipertrigliceridèmia: 600 mg/12h o 900 mg/24h. *No es pot utilitzar en casos d'insuficiència renal greu. S'ha d'ajustar la dosi en casos d'insuficiència renal lleu o moderada.	NENS En l'actualitat no hi ha estudis de gemfibrozil en nens. No es recomana el seu ús.
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	<ul style="list-style-type: none">• Elevacions de transaminases sèriques, LDH, creatinina (CK) i fosfatasa alcalina.• Rarament miàlgia, miopatia, miositis i rabdomiòlisi. El risc de dany muscular està augmentat en cas de combinar-se amb inhibidors de l'HMG-CoA reductasa.• Rarament anèmia, leucopènia, trombocitopènia, eosinofília, hipoplàsia de la medulla òssia i colelitiasis.• Eczema i erupcions dèrmiques.• Altres: dispèpsia, dolor abdominal, diarrea, flatulència, nàusees, vòmits, restrenyiment, vertigen, mal de cap i fatiga.	
INTERACCIONS RELLEVANTS	<ul style="list-style-type: none">• Estatines: augment del risc de miopatia i rabdomiòlisi. Es recomana evitar l'ús concomitant de gemfibrozil i una estatina**.• Ezetimiba: augment del risc de colelitiasis i de la concentració plasmàtica d'ezetimiba.• Repaglinida: associació contraindicada per augment de la concentració plasmàtica de repaglinida i risc d'hipoglicèmia.• Rosiglitazona: augment de la concentració plasmàtica de rosiglitazona.• Anticoagulants orals: pot potenciar l'efecte anticoagulant.• Bexarotè: augment de la concentració plasmàtica de bexarotè.	
OBSERVACIONS	<ul style="list-style-type: none">• **L'associació gemfibrozil i estatina presenta risc de miopatia i rabdomiòlisi. El fenofibrat és dels fibrats que en combinació amb una estatina té menys casos descrits de rabdomiòlisi. Malgrat això, no es pot descartar el risc de toxicitat muscular greu quan s'associa fenofibrat i estatina. Aquesta associació s'ha d'utilitzar amb precaució.• Està contraindicat en:<ul style="list-style-type: none">- Hipersensibilitat a gemfibrozil- Insuficiència hepàtica o insuficiència renal greu- Antecedents de malaltia de la vesícula biliar o de vies bilials- Ús concomitant de repaglinida- Antecedents de fotoal·lèrgia o reacció fototòxica durant el tractament amb fibrats.• No es recomana la seva utilització durant la lactància i l'embaràs (Categoria C de la FDA (veure annex I)).• Suspendre el tractament si augment de la CK cinc vegades per sobre del límit superior de la normalitat, miàlgia difusa i/o debilitat muscular.	

1. 3. Ezetimiba en situacions especials

PRINCIPI ACTIU	EZETIMIBA	
SITUACIONS ESPECIALS I POSOLOGIA	<p>ADULTS</p> <p>Ezetimiba associada a una estatina a dosis baixes en el tractament de la hipercolesterolèmia quan:</p> <ul style="list-style-type: none">· No hi ha un control adequat amb una estatina sola a dosis altes.· L'estatina a dosis altes no es tolera (indicació no aprovada a fitxa tècnica). <p>Posologia: Ezetimiba 10 mg/24h</p>	<p>NENS</p> <p>Nens menors de 10 anys: no es disposa de dades clíniques. No es recomana el seu ús.</p> <p>Nens i adolescents majors de 10 anys: No és necessari l'ajustament de dosis. L'experiència clínica és limitada.</p>
EFFECTES ADVERSOS RELLEVANTS	<ul style="list-style-type: none">• Mal de cap, dolor abdominal, diarrea.• Experiència post-comercialització (són efectes adversos rars): trombocitopènia, hipersensibilitat (incloent erupció cutània i angioedema), nàusees, pancreatitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, miàlgia, miopatia, rabdomiolisi, elevacions de les transaminases i de la creatincinasa (CK).• La incidència d'elevacions clínicament rellevants de les transaminases sèriques va ser superior quan ezetimiba es va administrar conjuntament amb una estatina.	
INTERACCIIONS RELLEVANTS	<ul style="list-style-type: none">• Fibrats: augment del risc de colelitiasi i de la concentració plasmàtica d'ezetimiba. No es recomana l'ús concomitant.• Ciclosporina: pot augmentar la concentració plasmàtica tant d'ezetimiba com de ciclosporina si s'administren concomitantment.• Warfarina: augment del quocient internacional normalitzat (INR).	
OBSERVACIONS	<ul style="list-style-type: none">• En l'actualitat, no s'han realitzat estudis amb ezetimiba per avaluar el seu efecte sobre la morbidimortalitat cardiovascular. La seva recomanació d'ús en les situacions especials abans esmentades es basa en els resultats de disminució del colesterol en els assaigs clínics.• Està contraindicat en:<ul style="list-style-type: none">- Hipersensibilitat a ezetimiba.- Combinació amb una estatina en la lactància i l'embaràs (Categoria C de la FDA (veure annex I)).- Combinació amb una estatina en pacients amb hepatopatia activa o elevacions persistents i d'origen desconegut de les transaminases sèriques.• Quan s'administra ezetimiba junt amb una estatina, s'han de realitzar proves de la funció hepàtica a l'inici del tractament i seguir les recomanacions de l'estatina en aquest aspecte.• Si es sospita miopatia o hi ha un augment de les CK superior a deu vegades el límit superior de la normalitat, l'ezetimiba s'ha de suspendre.	



2. 1. Estatines

La següent taula mostra la relació entre les diferents estatines segons la potència per reduir el colesterol LDL⁵⁷.

ESTATINA NO RECOMANADA DE PRIMERA ELECCIÓ	ESTATINA RECOMANADA	POTÈNCIA REDUCCIÓ cLDL	POTÈNCIA REDUCCIÓ COLESTEROL TOTAL
Pravastatina 20mg/24h ↔ Fluvastatina 40mg/24h ↔ Lovastatina 20mg/24h ↔	Simvastatina 10mg/24h	27%	22%
Pravastatina 40mg/24h ↔ Fluvastatina 80mg/24h ↔ Lovastatina 40mg/24h ↔ Atorvastatina 10mg/24h ↔	Simvastatina 20mg/24h	34%	27%
Lovastatina 80mg/24h ↔ Atorvastatina 20mg/24h ↔	Simvastatina 40mg/24h	41%	32%
Atorvastatina 40mg/24h		48%	37%
Atorvastatina 80mg/24h		55%	42%

1. Shepherd J., Cobbe SM., Ford I. et al for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med.* 1995; 333; 20: 1301-07.
2. The Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
3. The Heart Protection Study Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovasculars disease and other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-767.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al for the CARDS Study Group. Prevención primaria de enfermedad cardiovascular con atorvastatina en la diabetes tipo 2 en el Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
5. Probstfield JL, Davis BR. for the ALLHAT Study Group. Major outcomes in moderately Hypercholesterolemic, hypersensitive patients randomized to pravastatin vs usual care. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288; 23: 2998-3007.
6. Knopp RH, D'Emden M, Smilde JG et al for the ASPEN Study Group. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes. The Atorvastatin Study for Prevention of coronary heart disease Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*, 2006; 29; 7: 1478-1485.
7. Downs JR, Clearfield M, Weis S. et al for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*, 1998; 279; 20: 1615-1622.
8. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al for the PROSPER Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
9. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al for the ASCOT Study Group. Prevención de eventos coronarios y de ictus con atorvastatina en pacientes hipertensos con concentraciones de colesterol medias o inferiores a la media en la rama hipolipemiente del Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-LLA): un ensayo multicéntrico, controlado y aleatorizado. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
10. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A. et al for the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study Group. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Eng J Med* 2006; 355; 6: 549-59.
11. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH. et al for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-thrombolysis In Myocardial Infarction 22* (PROVE-IT-TIMI 22) Study Group. Tratamiento

- hipolipemiante intensivo frente al moderado con estatinas tras síndromes coronarios agudos. *N Eng J Med* 2004; 350: 1495-504.
12. Koren MJ, Hunninghake DB for the ALLIANCE Study Group. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. The ALLIANCE Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1772-9.
 13. LaRosa JC, Grundy SM., Waters DD. et al for the Treating to New Targets (TNT) Study Group. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
 14. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al for the Incremental Decrease in End points through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-2445.
 15. Pedersen TR. for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Ensayo aleatorio sobre la reducción de los niveles de colesterol en 4444 pacientes con cardiopatía coronaria: Estudio escandinavo de supervivencia con simvastatina (4S). *Lancet* 1994, 344: 19: 1383-89.
 16. Sacks FM., Pfeffer MA., Moye LA. et al for the Cholesterol and Recurrent Events Study Group. Efecto de la pravastatina sobre los eventos coronarios después del infarto de miocardio en pacientes con concentraciones de colesterol en rango normal. *N Eng J Med.* 1996; 335: 1001-1009.
 17. Serruys P., Feyter P., Macaya C et al for the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Group. Fluvastatina en la prevención de los efectos cardíacos tras la primera intervención coronaria percutánea exitosa. *JAMA* 2002; 287: 24: 3215-3222.
 18. Serruys PW, Foley DP, Jackson G et al for the Fluvastatin Angiographic Restenosis (FLARE) Study Group. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty. *Eur Heart J* 1999; 20: 58-69.
 19. Tonkin A. and Simes RJ. for the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998; 339: 19: 1349-57.
 20. Pitt B, Waters D, Brown WV et al. for the Atorvastatin Versus Revascularization Treatment (AVERT) Study Group. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 1999; 341: 2: 70-6.
 21. Frick MH, Elo O., Haapa K et al. for the Helsinki Heart Study Group. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dislipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Eng J Med.* 1987; vol 317:1237-45.
 22. The FIELD Study Group. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795

- people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; vol 366:1849-61.
23. Meade T., Zuhrie R., Cook C. et al for the LEADER Study Group. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomized controlled trial. *BMJ* 2002;325;1139.
 24. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102;21-27.
 25. Steiner G for the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) Group. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 905-10.
 26. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251; 3; 351-364.
 27. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251; 3; 365-374.
 28. Brown W.V. Expert Commentary: The safety of fibrates in lipid-lowering therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99[suppl]: 19C-21C.
 29. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins. Focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004; 109[suppl III]: III-50-III-57.
 30. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, et al. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99[suppl]: 3C-18C.
 31. Bays HE, Dujovne CA. Drug interactions of lipid-altering drugs. *Drug Safety* 1998, 19(5): 355-371.
 32. Ros E, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6: 52D-61D.
 33. EZETIMIBA; Avaluació del Comité avaluador de Nous Medicaments (CANM) de l'ICS. Data d'avaluació: abril 2005.
 34. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1092-1097.
 35. Knopp RH, Gitter H, Truitt T et al for the Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24: 729-741.
 36. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A et al. for the Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2003; 107(19): 2409-2415.

37. Melani L, Mills R, Hassman D et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003; 24(8): 717-728.
38. Davidson MH, McGarry T, Bettis R et al. for the Ezetimibe Study Group. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(12): 2125-2134.
39. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105: 2469-2475.
40. Brotons C, Ciurana R, Franzi A, García MR, Isach A, Tobías J, et. al. Guia de pràctica clínica: Hipercolesterolemia- H pylori. 2001 Institut Català de la Salut.
41. Anónimo. Riesgo cardiovascular, un enfoque para la toma de decisiones en el tratamiento de la hipercolesterolemia. *Sacylite*. 2004;1:1-4.
42. Lago Deibe F, Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Lapetra Peralta J, Llor Vilá C, Maiques Galán A, et al. Recomendaciones semFYC Dislipemias. 2ª ed. Barcelona: semFYC Ediciones; 2004.
43. Moreno Sánchez E, Fernández Agüero L, Montero Fernández MJ. Ezetimiba, Hoja de Evaluación de medicamentos. SESCAM. Vol. VI, N.º 1 Año 2005.
44. Pata C, Torres R. Uso racional de estatinas en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular. El comprimido (Servei de Salut de les Illes Balears) 2005; 3.
45. Estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. ¿Uso basado en la evidencia o evidencia tergiversada?. *Bit (Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra)* 2007; 15(1).
46. Update on statins. *MeReC Briefings*, Number 28, February 2005. National Prescribing Centre-NHS, UK.
47. NICE appraises statins. *MeReC EXTRA*, Number 21, March 2006. National Prescribing Centre-NHS, UK.
48. Optimising the use of statins – using statins wisely statins. *WeMeReC Bulletin*, May 2005. Independent Prescribing Information for NHS – Wales.
49. Statins. *Drug Update* , Number 29, April 2004. Regional Drug and Therapeutics Centre–NHS.
50. Which statin?. *Drug Update* , Number 46, January 2006. Regional Drug and Therapeutics Centre–NHS.
51. Fitxes tècniques de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS):
52. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
53. British Medical Association. British National Formulary. 53 Ed. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London March 2007.
54. Drugdex® System (Internet database). Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex. Updated periodically.
55. Stockley IH. Interacciones farmacológicas. Pharma Editores SL. Primera Edición. Barcelona 2004.

56. Thesaurus: Référentiel national des interacciones médicamenteuses. Agence française de sécurité sanitaire des produits de sante (Afssaps). Mise à jour – juin 2007.
57. Stein E.A. New statins and new doses of older statins. Curr Atheroscler Rep. 2001 Jan;3(1):14-8. Review.
58. Lago F, Blasco M, Lapetra J,. Evidencias en el tratamiento de las dislipemias. C@P. Revista de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. 15 de septiembre de 2006. www.cap-semfyc.com
59. Fernández MA, Fernández O, Charlin G. Tratamiento de las dislipemias en atención primaria. Farmacia de Atención Primaria 2006; 4(3): 85-89.

Categories de seguretat d'ús dels fàrmacs durant l'embaràs segons la FDA.

Categoria FDA	DESCRIPCIÓ
A	Estudis controlats en dones embarassades no han demostrat un risc augmentat d'anormalitats fetals.
B	Estudis en animals no han demostrat risc fetal, de tota manera, no hi ha estudis controlats en dones embarassades. Estudis en animals han demostrat efectes adversos però, estudis controlats en dones embarassades no han aconseguit demostrar risc fetal.
C	Estudis en animals han demostrat efectes adversos i no es disposa d'estudis controlats en dones embarassades. No s'han realitzat estudis en animals i no es disposa d'estudis controlats en dones embarassades.
D	Estudis controlats o observacionals en dones embarassades han demostrat risc fetal. De tota manera, els beneficis del tractament podrien superar el risc potencial.
X	Estudis controlats o observacionals en animals o en dones embarassades han demostrat evidència d'anormalitats fetals. El risc del seu ús en dones embarassades sobrepassa clarament qualsevol benefici. L'ús del producte està contraindicat en dones que estan o que podrien quedar-se embarassades.

Bibliografia:

U.S. Food and drug Administration:

http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html