

El Comprimido

PROGRAMA
INFORMED

Depòsit Legal PM-2460-2007

ISSN 1988-4184

IB-SALUT | Servei de Salut de les Illes Balears

ÍNDEX

EDITORIAL	1
FONTS D'INFORMACIÓ "INDEPENDENTS" SOBRE FARMACOTERÀPIA: REVISIÓ DE L'OFERTA A ESPANYA	2
ÚS GENERALITZAT DELS INHIBIDORS DE LA BOMBA DE PROTONS: CAUSES I CONSEQÜÈNCIES	3
FIBROMIÀLGIA: ÉS ÚTIL EL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC? ..	7
EXENATIDA EN DIABETIS TIPUS 2	11

COMITÈ EDITORIAL

M ^a Victoria Álvarez	Gemma Melero
Fernando Beceril	Ana Padilla
M ^a Lluch Bennasar	Carmen Pata
Ignacio Blasco	Margarita Prats
Beatriz Calderón	Francesc Puigventós
Cecilia Calvo	Marta Rovira
Txema Coll	Sixto Ruiz
B. García de la Villa	Aina Soler
Angels Lladó	Montserrat Vilanova

IMATGE DEL MES



El que sabem és una gota d'aigua,
el que ignorem és l'oceà.

Isaac Newton

EDITORIAL

FONTS D'INFORMACIÓ "INDEPENDENTS" I LA IMPORTÀNCIA QUE TENEN PER MANTENIR-NOS ACTUALITZATS EN FARMACOTERÀPIA

A l'estat espanyol hi ha organismes finançats amb fons públics que generen informació sobre medicaments de manera objectiva i independent respecte dels interessos promocionals. La major part d'aquestes iniciatives s'han desenvolupat als serveis de salut i a les conselleries de salut de les comunitats autònomes i presenten diversitat en les estructures, l'organització i la dependència funcional.

Es disposa d'una producció creixent de documents en els quals se sintetitzen els coneixements més nous i controvertits de la farmacoteràpia i s'emeten recomanacions per facilitar l'ús racional dels medicaments. Aquesta informació es publica a Internet i no sol ser localitzable a les bases de dades biomèdiques tradicionals, per la qual cosa s'ha batejat com "evidència grisa", en la mateixa línia que l'anomenada "literatura grisa".

L'impacte creixent d'aquesta informació es basa en la qualitat i en el rigor dels continguts i en la credibilitat que aporta la independència respecte dels interessos promocionals. Aquesta multitud d'iniciatives contribueixen a difondre la cultura de l'avaluació crítica de l'evidència científica i els criteris per establir el lloc dels medicaments en terapèutica, cosa que facilita la presa de decisions en l'àmbit assistencial.

Una manera senzilla d'accedir a aquesta informació és des del nostre portal web, elcomprimido.com, on es poden consultar al voltant de vint-i-cinc butlletins d'informació farmacoterapèutica, les publicacions de divuit centres d'avaluació de medicaments, el portal de GÉNESIS -amb devers sis-cents informes de medicaments consultables- i diversos blocs d'interès màxim. També s'hi pot accedir a cercadors específics d'evidència grisa -alguns dels quals desenvolupat a les Illes Balears-, molt útils per localitzar aquestes publicacions.

Estam segurs que les noves fonts d'informació seran cada vegada més importants i útils en la difusió del coneixement, dins el marc actiu, participatiu i accessible que permeten les tecnologies de la informació.

Comitè Editorial

FONTS D'INFORMACIÓ "INDEPENDENTS" SOBRE FARMACOTERÀPIA: REVISIÓ DE L'OFERTA A ESPANYA

A l'estat espanyol hi ha diferents organismes que generen informació farmacoterapèutica objectiva i independent respecte dels interessos promocionals. El seu objectiu és avaluar de manera crítica l'evidència científica sobre medicaments, difondre recomanacions per a l'ús racional d'aquests i contribuir a la formació continuada dels professionals mèdics i farmacèutics. Es poden agrupar en els apartats següents:

1. **Centres de documentació i avaluació de medicaments de comunitats autònomes.** Amb estructura pròpia i dependència funcional diversa, són organismes amb una àmplia experiència en l'avaluació de medicaments. Avaluen els nous medicaments -preferentment de l'àmbit de l'atenció primària- comparant-los amb les alternatives existents en el mercat i proporcionen als professionals sanitaris recomanacions específiques sobre com usar-los. Publiquen butlletins i fulls d'avaluació. CADIME (Andalusia), CANM (Catalunya) i CEVIME (País Basc), juntament amb els comitès d'avaluació de medicaments d'Aragó i de Navarra, integren el Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM), que ha desenvolupat un procediment comú per redactar els seus informes.
2. **Comitès d'avaluació de nous medicaments o comitès de redacció de butlletins.** Editen recomanacions i informes elaborats per professionals sanitaris de cada comunitat autònoma. Amb diversos graus de coordinació i suport, la majoria publiquen informes de medicaments i butlletins. El Comprimido i la Comissió d'Avaluació de Medicaments del Ib-salut són bons exemples d'aquest grup.
3. **Comissions de farmàcia i terapèutica dels hospitals.** Els hospitals tenen definits uns procediments per avaluar els nous medicaments i per prendre decisions respecte de la incorporació d'aquests a les guies farmacoterapèutiques. Alguns hospitals disposen de web propi on es poden trobar els seus informes d'avaluació. El Grup d'Avaluació de Novetats, Estandardització i Investigació en Selecció de Medicaments (GÉNESIS), creat el 2005, ha desenvolupat un model metodològic i compta amb les col·laboracions d'una quarantena de centres hospitalaris.
4. **Agències d'avaluació de tecnologies sanitàries.** Creades en els anys 80 i 90, avaluen els efectes de diferents tecnologies sobre la salut (equipaments mèdics, dispositius, fàrmacs i procediments mèdics i quirúrgics utilitzats en l'atenció sanitària). En general, fins a hores d'ara la seva aportació al camp del medicament és limitada, encara que hi ha exemples interessants, entre els quals destaquen les iniciatives actuals de publicació i validació de guies de pràctica clínica dins el projecte GuiaSalud.
5. **Centres dependents d'altres institucions o vinculats a la docència.** Cal destacar-ne la Fundació Institut Català de Farmacologia, del professor J. R. Laporte, associada a la UAB i a l'Hospital Vall d'Hebron. Per la seva part, els centres de farmacovigilància de cada comunitat autònoma editen butlletins sobre la seguretat dels medicaments, com el Butlletí de Farmacovigilància, del Centre de Farmacovigilància de les Illes Balears.

Localització i accés a les publicacions

Els documents i els informes elaborats pels organismes esmentats es publiquen a Internet en el marc de webs institucionals. Són documents d'evidència grisa i no solen aparèixer en les bases de dades bibliogràfiques tradicionals. Per això en poden resultar útils els cercadors específics, dels quals en recomanem fonamentalment dos:

- AlquimiA, orientat a l'avaluació i la selecció de medicaments: <www.elcomprimido.com/FARHSD/AlquimiA.htm>.
- Informació Farmacoterapèutica, amb orientació prioritària a la terapèutica de l'atenció primària: <<http://informacionfarmacoterapeutica.googlepages.com>>.

Francesc Puigventós. Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Son Dureta

Fernando do Pazo. Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Son Dureta

Cecilia Calvo. Servei de Farmàcia, Serveis Centrals ib-salut

ÚS GENERALITZAT DELS INHIBIDORS DE LA BOMBA DE PROTONS: CAUSES I CONSEQÜÈNCIES

Nombrosos estudis evidencien l'excés de prescripció d'inhibidors de la bomba de protons (IBP) en l'atenció primària i en l'hospitalària.¹⁻⁴ Concretament, durant els darrers anys a les Illes Balears ha augmentat notablement el nombre de receptes: el 2007 se'n varen prescriure 869.000, cosa que suposa un increment del 17 % respecte a l'any anterior i del 38 % respecte a 2005.

Sembla que en la pràctica clínica diària trobam prou raons per prescriure IBP a pacients que no en necessiten. Sense entrar a tractar sobre patologies amb indicació clara (reflux gastroesofàgic, síndrome de Zollinger-Ellison, hemorràgia per ulcus pèptic), en aquest article discutim si aquestes raons s'ajusten a l'evidència científica, si tenen prou pes en la balança entre benefici i risc (els IBP no tenen efectes secundaris?), si solucionen problemes irresolubles d'una altra manera (IBP per a símptomes dispèptics?) i, per tant, si l'increment del consum i de la despesa produïda és justificable.

MEDICINA BASADA EN L'EXPERIÈNCIA O EN L'EVIDÈNCIA?

Profilaxi de la toxicitat gastroduodenal per AINE

Dades procedents d'estudis epidemiològics i guies d'actuació (NICE, Associació Espanyola de Gastroenterologia) diuen que els factors de risc per a la toxicitat gastroduodenal per AINE inclouen *només* els pacients amb:⁵⁻⁸

1. antecedents d'úlceres pèptiques, hemorràgia gastrointestinal o perforació;
2. edat avançada (> 65 anys);
3. teràpia concomitant amb anticoagulants o glucocorticoides orals;
4. comorbiditats greus (cardiovasculars, renals o hepàtiques, hipertensió, diabetis);
5. tractament prolongat amb AINE en dosis màximes;
6. tractament simultani amb àcid acetilsalicílic en dosis baixes.

Per tant, els pacients polimedcats (però sense AINE!) no requereixen IBP i els pacients menors de 65 anys sense altres factors de risc, encara que prenguin AINE, tampoc. A més, les reaccions adverses gastrointestinals causades pels AINE són tempodependents,⁹ dosidependents (l'administració en dosis altes triplica el risc d'aparició de complicacions ulceroses),^{5,6} i el risc d'induir hemorràgia i/o perforació gastrointestinal és diferent segons l'AINE utilitzat.¹⁰ Així que hem de saber que no és el mateix donar dosis altes d'indometacina (l'AINE amb major risc de toxicitat gastrointestinal) durant tres mesos que subministrar dosis mitjanes d'ibuprofè (el de risc menor) durant dues setmanes.

Profilaxi de les úlceres d'estrès

Un alt percentatge de pacients dels nostres hospitals reben IBP per a la prevenció de les úlceres d'estrès. L'evidència mostra que aquestes només s'han estudiat en pacients a la UCI¹¹ i que perquè apareguin són necessaris factors de risc *majors*, com ara ventilació mecànica i coagulopatia,¹² o diversos factors *menors*, com ara xoc, sèpsia, traumatisme múltiple, fallada hepàtica o renal, cremades en més del 35 % de la superfície corporal, receptors d'òrgans, traumatisme craneoencefàlic o espinal, i història prèvia de sagnia digestiva. Per això, en el moment de l'alta de la UCI, a la planta d'hospitalització hauríem d'adonar-nos que el pacient ja no requereix IBP. Finalment, després de l'alta hospitalària, en l'atenció primària s'han de replantejar les causes per les quals a aquest pacient se li han administrat IBP i valorar si continuen existint.¹³

En diferents estudis s'ha comprovat que el 40 % dels pacients hospitalitzats prenen IBP sense estar indicats i la majoria continuaven prenent-ne al cap de sis mesos de l'alta.¹⁴ També es va veure que la causa de tractament amb aquests fàrmacs s'especificava solament en la meitat dels informes d'alta, només en un terç s'indicava una revisió de la data de prescripció i en una escassa cinquena part es detallava la durada del tractament.¹⁵

IBP CONTRA LA DISPÈPSIA: "JUGANT A METGES"

La dispèpsia es correlaciona escassament amb la presència d'úlceres o altres complicacions gastrointestinals; encara més, alguns estudis fins i tot suggereixen que en la dispèpsia l'ús d'IBP o anti-H₂ podria constituir un factor de risc de desenvolupament d'úlceres. Això seria degut pel fet que l'ús d'aquests medicaments emmascararia els símptomes de perill o pel fet que són utilitzats en poblacions d'alt risc. Per tant, té justificació real la pràctica generalitzada de l'ús d'IBP?

D'altra banda, l'automedicació irresponsable és molt prevalent. En innombrables ocasions hem sentit "receptar" omeprazole (o altres IBP) entre la població no mèdica a replans d'escales, terrasses estiuenques o cues del mercat.

Dispèpsia no investigada

Davant del cas d'un pacient que visita la consulta per dispèpsia, després de la primera aproximació amb la història clínica hem de decidir entre investigar si hi ha una lesió que la justifiqui (mitjançant endoscòpia o detecció de la infecció per *H. pylori*) o si s'ha d'iniciar un tractament empíric.

No hem d'oblidar revisar els fàrmacs que prengui el pacient -que poden estar produint la dispèpsia (calciantagonistes, nitrats, teofil·lines, bifosfonats, corticoides, ISRS i AINE, ja la dispèpsia produïda per aquests darrers desapareix en molts casos canviant-lo per un altre!)-, instruir-lo perquè eviti possibles precipitants (alcohol, tabac, cafè, xocolata, menjar greixós i excés de pes) i, segons les característiques, suggerir-li que aixequi el capçal del llit i explicar-li que no ha d'anar a jeure massa d'hora després d'haver sopat (sobretot si el sopar ha estat abundant).¹⁶

En el cas que la dispèpsia sigui ocasional i no afecti la qualitat de vida, pot ser apropiat prescriure antiàcids a demanda. Però més enllà d'això, l'IBP **sempre** ha de ser prescrit per un metge (els IBP han demostrat major eficàcia que els anti-H₂ i que els antiàcids),¹⁷ i el pacient ha de ser monitorat estretament. En tot cas, es podria oferir el test de detecció d'*Helicobacter pylori* -i eradicar-lo si és positiu-, ja que ha demostrat major efectivitat que el tractament amb IBP a reduir símptomes a un any en estudis de pacients seleccionats amb un test positiu.¹⁷

Alguns estudis valoren la causa subjacent per seleccionar el tractament empíric. Així, els anti-H₂ i els IBP serien d'elecció per als símptomes que suggereixen secreció àcida, i els procinètics quan aquests suggereixen un trastorn de motilitat.¹⁸

Si després de dos mesos de tractament amb IBP la dispèpsia persistís, caldria investigar-ne la causa. Si no s'actua així, posaríem en perill el pacient.¹⁹

Finalment, cal recordar que els pacients majors de 55 anys amb dispèpsia d'aparició recent, persistent i inexplicada, tenen indicada l'endoscòpia com a primera actuació de manera urgent.²¹

Dispèpsia de caràcter no ulcerós

En aquest supòsit, és fonamental eradicar i monitorar l'*H. pylori* en el cas que n'hi hagi. Si no n'hi hagués, a més de mesures higienicodietètiques, podem oferir tractament a demanda amb anti-H₂ (opció més eficient) o IBP, afegint-hi procinètics si calguessin.¹⁶ I no s'ha d'oblidar l'associació d'alteracions psicològiques i psiquiàtriques amb la dispèpsia funcional. En una revisió sistemàtica es conclou que, encara que calen estudis de qualitat per veure'n la vertadera eficàcia, les intervencions psicossocials podrien ser útils en el tractament.^{20,21}

SÓN INNOCUS ELS IBP?

Entre els efectes secundaris dels IBP recollits en la fitxa tècnica, els més comuns són sequedat de la boca, cefalea, alteracions gastrointestinals, hipersensibilitat, angioedema i broncoespasme.²²

A més, no podem prescriure un fàrmac sense pensar en les reaccions adverses poc freqüents. Ja ho deia Aule Corneli Cels en el segle I aC en el llibre II de la seva obra *De re medica*: "S'ha d'entendre que tots els medicaments d'aquesta mena que es donen per beure no sempre són útils per als malalts, ans poden danyar les persones sanes" (a més, aquesta citació apareix en les primeres pàgines del *Medimecum*[®]).

La pressió exercida per pacients i familiars ("prenc moltes pastilles i em faran mal a l'estómac...") de vegades ens pot induir a un ús irracional dels IBP. Tanmateix, com a professionals, és la nostra tasca explicar el *primun non nocere*, ja que s'ha estudiat que prendre IBP pot augmentar el risc de patir fractura de maluc,^{23,24} desenvolupar pneumònia adquirida a la comunitat,²⁵ colitis pseudomembranosa en pacients hospitalitzats,²⁶ gastroenteritis²⁷ i deficiència de vitamina B₁₂.²⁸

QUIN N'ÉS EL PREU?

A part de recordar succintament les indicacions dels IBP en la patologia del tracte digestiu superior, hem de reflexionar sobre el que aquesta excessiva prescripció produeix, sobretot per a la salut dels nostres pacients, però també pel cost dels tractaments.

Així, en un estudi es va constatar que la prescripció d'AINE + gastroprotectores va ser inapropiada en dos terços dels casos (inexistència de factors de risc, dosis inadequades de gastroprotector, etc.), cosa que incrementava el cost a curt termini. En el grup de pacients als quals es varen prescriure AINE sense gastroprotector, només era encertat en menys de la meitat dels casos, cosa que es va traduir en un increment del cost a llarg termini per l'aparició de toxicitats gastrointestinals, admissions hospitalàries, intervencions, etc.²⁹

Per fer-nos una idea del cost econòmic que suposa per al sistema sanitari públic aquesta prescripció inadequada d'IBP, del gener al desembre de 2008 s'han gastat a les Illes Balears 9.990.081 € en IBP (prestació farmacèutica en recepta del ib-salut).

Resumint, per seleccionar l'estratègia més apropiada per a cada pacient hem de tenir en compte l'eficàcia, la seguretat, les comorbiditats, l'ús de medicació concomitant i el cost del tractament. Així aconseguirem reduir les complicacions gastroduodenals, les úlceres d'estrès i la dispèpsia en els pacients que presentin major risc de patir-ne i, a més, serem eficients.

Sixto Ruiz Olivares. Adjunt de Medicina Interna de l'Hospital Comarcal d'Inca
Beatriz Calderón Hernanz. Servei de Farmàcia de l'Hospital Son Llàtzer

BIBLIOGRAFIA

- 1 Burgos C, Novo del Castillo S, Llorente E, Salinero MA. Estudio prescripció-indicació de inhibidores de la bomba de protons. Rev Clin Esp 2006;206:266-70.
- 2 Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. Postgrad Med J 2007;83:66-8.
- 3 Wohl PD, Hansen LA, Fish JT. Inappropriate continuation of stress ulcer prophylactic therapy after discharge. Ann Pharmacother 2007;41:1611-6.
- 4 Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. BMJ 2008;336:2-3.
- 5 Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1998;93:2037-46.
- 6 National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. July 2001. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA27/Guidance/pdf/English> (accés: 18 novembre 2008).
- 7 Centro Andaluz de Información de Medicamentos-CADIME. Escuela Andaluza de Salud Pública. Antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección. Bol Ter Andal 2005;21: 9-12.
- 8 Lanás et al. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los AINES. Gastroenterol hepatol 2003;26:4895-502.

- 9 Richy F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis* 2004;63:759-66.
- 10 Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, et al Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis *BMJ* 1996;312:1563-6.
- 11 Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994;330:377-81.
- 12 UpToDate 2008. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit, Disponible en: http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=cc_medi/16176&seletedTitle=1~150&source=search_result#
- 13 Wohlt PD, Hansen LA, Fish JT. Inappropriate continuation of stress ulcer prophylactic therapy after discharge. *Ann Pharmacother* 2007;41:1611-6.
- 14 Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, et al. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci* 2006;28:189-93.
- 15 Walker NM, McDonald J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. *Pharm World Sci* 2001;23:116-7.
- 16 National Institute for Health and Clinical Excellence: Management of dyspepsia in adults in primary care. August 2004. Disponible en: www.nice.org.uk/CG017 (accés: 18 novembre 2008)
- 17 Delaney BC, Innes MA, Deeks J, Wilson S, Cooner MK, Moayyedi P et al. Initial management strategies for dyspepsia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, nº 3, 2002. Oxford: Update Software.
- 18 Lewin van den Broek NT, Numans ME, Buskens E, Verheij TJ, de Wit NJ, Smout AJ. A randomised controlled trial of four management strategies for dyspepsia: relationships between symptom subgroups and strategy outcome. *Br J Gen Pract* 2001;51:619-24.
- 19 Veldhuyzen van Zanten SJO, Flook N, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Bradette M et al, for the Canadian Dyspepsia Working Group. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. *CMAJ* 2000;162 (Supl. 12): 3-23.
- 20 Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, nº 3, 2002. Oxford: Update Software.
- 21 Manejo del paciente con dispepsia. Guía de Práctica Clínica. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. Febrero de 2003. Disponible en <http://www.mpg.es/archivos/media/guias/guia-clinica-dispepsia.pdf>
- 22 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fitxes tècniques d'IBP. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> (accés: 18 novembre 2008)
- 23 Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
- 24 Targownik LE, Lix LM, Metzge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319-26.
- 25 Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007;167:950-5.
- 26 Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004;171:33-8.
- 27 García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1418-23.
- 28 Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004;57:422-8.
- 29 Millen S et al. A survey of the use of gastroprotective agents with non-steroidal antiinflammatory drugs in surgical patients. *Hosp Pharmacist* 2003;10:457-60.

FIBROMIÀLGIA: ÉS ÚTIL EL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC?

La fibromiàlgia s'ha convertit en un tema freqüent de debat -fins i tot en els mitjans d'informació no sanitaris- a causa de la seva alta prevalença (propera al 2 % en la població espanyola),¹ per les dificultats que ocasiona el maneig terapèutic i pel cost de l'atenció mèdica i de les incapacitats laborals associades.

Segons els criteris de l'*American College of Rheumatology*, les dues característiques que defineixen la fibromiàlgia són el dolor generalitzat de més de tres mesos de durada i la sensibilitat anormal a la pressió digital en diverses zones típiques del cos.² A més, són freqüents altres símptomes, com la fatiga, l'insomni, l'ansietat i la depressió.

L'etiologia és desconeguda, encara que sens dubte es tracta d'un procés multifactorial. La hipòtesi més acceptada és que està causada per un trastorn de la percepció, de la transmissió i de la modulació del dolor, d'origen central, amb descens del llindar del dolor i mala adaptació a l'exercici.³ No s'ha detectat cap alteració orgànica que expliqui aquest trastorn i hi ha la possibilitat d'una relació directa entre la fibromiàlgia, els problemes de tipus emocional i la patologia psiquiàtrica.

ABORDATGE TERAPÈUTIC DE LA FIBROMIÀLGIA

L'objectiu terapèutic per als casos de fibromiàlgia és disminuir la intensitat dels símptomes (dolor, fatiga, depressió, insomni) i millorar la capacitat funcional i la qualitat de vida dels pacients. Aquest abordatge és complex i obliga a utilitzar estratègies múltiples en què es combinen el tractament farmacològic i el no farmacològic.⁴

No hi ha cap criteri unànim sobre com tractar la fibromiàlgia, i les recomanacions disponibles provenen de les opinions de comitès d'experts.^{5,6} Es consideren primordials l'educació i la informació dels pacients, l'exercici físic adequat, la teràpia psicològica i un tractament farmacològic dirigit a alleugerir la simptomatologia predominant.⁴

Respecte a la teràpia farmacològica, la dificultat per seleccionar el medicament adequat rau en el fet que els estudis s'han fet sempre vs. placebo i que en general presenten altres limitacions, com ara l'escàs nombre de pacients, la breu durada de la intervenció o el deficient registre dels efectes adversos. A tot això s'afegeix l'absència d'eines adequades per mesurar-ne l'eficàcia clínica, atès que la major part no s'han validat per a la fibromiàlgia.⁷

QUINS FÀRMACS HAN DEMOSTRAT EFICÀCIA EN EL TRACTAMENT DE LA FIBROMIÀLGIA?

Malgrat les deficiències dels estudis, els fàrmacs que han obtingut millors resultats són els que actuen sobre el sistema nerviós central. Així, encara que aquests medicaments s'etiquetin com a antidepressius, relaxants musculars o antiepilèptics, el mecanisme d'acció sobre diferents neurotransmissors (serotonina, noradrenalina o substància P), que actuen en la transmissió i en la modulació del dolor, és el que sembla fer-los efectius en aquesta patologia.⁶

Si hi ha dolor, el més lògic seria començar per un analgèsic

Tanmateix, no hi ha cap evidència que el paracetamol o els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) siguin eficaços en el control del dolor de la fibromiàlgia.^{7,8} Sembla raonable utilitzar el paracetamol com a analgèsic inicial, a causa de l'acceptable balanç entre benefici i risc i perquè és el primer esglao analgèsic recomanat en la major part de les síndromes doloroses.^{5,6} Els AINE no s'haurien d'utilitzar de manera generalitzada en el tractament d'aquesta malaltia a causa del pitjor perfil de seguretat que tenen.

Amb el tramadol s'han fet assaigs clínics en què mostra eficàcia com a analgèsic per a la fibromiàlgia, tant en monoteràpia (50-100 mg cada sis hores, sense sobrepassar els 400 mg/dia),⁹ com associat al paracetamol. En un assaig clínic de tres mesos de durada, la combinació de tramadol i paracetamol (37,5/325 mg), administrat fins a quatre vegades al dia, va resultar més eficaç que el placebo: el grup que va rebre el tractament actiu va presentar una taxa menor d'interrupció prematura del tractament i una millora modesta en el dolor.¹⁰

La resta d'opioides no s'han d'utilitzar com a analgèsics per a la fibromiàlgia, ja que no hi ha proves sobre el benefici que tenen.^{4,8}

Gabapentina i pregabalina: dos antiepilèptics per al dolor neuropàtic

Tant amb la gabapentina com amb la pregabalina s'han fet assaigs sobre el tractament del dolor associat a la fibromiàlgia, però no amb la carbamazepina, l'altre antiepilèptic emprat per al dolor neuropàtic. Cap dels dos fàrmacs no ha demostrat eficàcia en el tractament dels símptomes depressius.

S'ha investigat amb la gabapentina -en dosis de 1.200-2.400 mg diaris- en un assaig vs. placebo de dotze setmanes de durada que inclouia 150 pacients amb fibromiàlgia. El fàrmac ha reduït el dolor respecte al placebo i també ha presentat com a resultat una millora de la qualitat del son.¹¹

Amb la pregabalina s'han fet nombrosos assaigs (publicats o a punt de ser publicats), que n'avaluen l'eficàcia per a la fibromiàlgia. En el primer assaig, amb 529 pacients -majoritàriament dones- i de vuit setmanes de durada, la pregabalina en dosis de 450 mg diaris ha disminuït lleugerament el dolor davant placebo i ha millorat la qualitat del son i la fatiga.¹² En altres dos assaigs -de tretze i catorze setmanes de durada i amb característiques similars- s'han obtingut resultats semblants amb la pregabalina en dosis de 300-600 mg diaris.^{13, 14} Finalment, en un assaig de sis mesos amb pacients respondors a la pregabalina s'ha mesurat el manteniment de l'efecte analgèsic del fàrmac vs. placebo: al final de l'estudi el percentatge de pacients que han presentat una pèrdua de resposta terapèutica ha estat menor en el grup que havia rebut la pregabalina (32 % vs. 61 %).¹⁵

Glucocorticoides: en general, no s'han d'utilitzar per a la fibromiàlgia

El tractament sistèmic amb glucocorticoides no té utilitat en el tractament de la fibromiàlgia. Només els casos que presentin alguna regió especialment sensible al dolor es podrien beneficiar de la infiltració local amb una mescla d'anestèsic i glucocorticoide.⁶

Antidepressius: un camp d'investigació clínica

S'han publicat diverses revisions sistemàtiques que avaluen l'eficàcia dels antidepressius tricíclics.^{16, 17} En totes, l'amitriptilina en dosis de 25-50 mg/dia s'ha mostrat superior que el placebo en la millora de la qualitat del son -acompanyada d'una disminució de la sensació de fatiga-, en el control del dolor i en la reducció del nombre de punts dolorosos, encara que el benefici s'ha aconseguit només en una tercera part dels pacients. No hi ha dades que avalin l'eficàcia del tractament a mitjan o a llarg termini.

Respecte als inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), el tractament amb fluoxetina (20-60 mg/dia), paroxetina (20-60 mg/dia) i sertralina (50 mg/dia) sembla tenir efectes beneficiosos en alguns pacients amb fibromiàlgia. En les revisions sistemàtiques, s'ha fet palesa una millora en els aspectes del dolor, l'insomni, la fatiga i la depressió.^{16, 17} Tanmateix, els resultats d'alguns dels assaigs clínics fets amb els ISRS no han estat coincidents, per la qual cosa s'aconsella utilitzar-los només en els casos que presentin símptomes depressius o trastorn depressiu associat.⁷

Recentment s'han publicat diversos assaigs clínics que investiguen sobre l'eficàcia de la duloxetina en el tractament de la fibromiàlgia. En el primer assaig, vs. placebo i de dotze setmanes de durada, la duloxetina en dosis de 60-120 mg/dia no ha proporcionat cap millora en el dolor en una població de 104 dones i homes amb fibromiàlgia.¹⁸ Al contrari, en un assaig posterior amb 354 dones i també de dotze setmanes de durada, la duloxetina en dosis idèntiques ha aconseguit una modesta millora en el dolor vs. placebo.¹⁹

Finalment, en un assaig recent vs. placebo en el qual s'han mesurat l'eficàcia i la seguretat de 60-120 mg diaris de duloxetina al cap de sis mesos del tractament en 520 pacients, s'ha observat una millora en el dolor i en l'escala de qualitat de vida PGI-I.²⁰

Una particularitat dels estudis fets amb la duloxetina és que inclouen una proporció considerable de pacients amb depressió major associada, de manera anàloga al que ocorre amb la població real de pacients amb fibromiàlgia. En tots aquests estudis l'eficàcia ha estat independent del fet de patir depressió o no patir-ne.

Malgrat el fet que amb la duloxetina s'han fet assaigs clínics dissenyats específicament per al tractament de la fibromiàlgia, l'Agència Europea de Medicaments va rebutjar l'octubre de 2008 la sol·licitud d'autorització d'aquesta indicació en jutjar que els beneficis per al pacient -massa modestos com per considerar-los rellevants- no són majors que els riscos que pot ocasionar.²¹

Un relaxant muscular amb una modesta evidència: la ciclobenzaprina

La ciclobenzaprina és un relaxant muscular amb unes característiques farmacològiques similars a les de l'amitriptilina. En una metaanàlisi d'assaigs clínics vs. placebo amb 312 pacients i una durada mitjana de sis setmanes se n'ha fet palesa l'eficàcia -en dosis de 10-30 mg/dia- en la millora de la qualitat del son i en el control del dolor al cap de quatre setmanes del tractament, encara que sense millora pel que fa a la fatiga ni als punts dolorosos.²²

Ansiolítics i fibromiàlgia

Els resultats dels estudis amb alprazolam o diazepam sobre la fibromiàlgia suggereixen una millora a curt termini en la qualitat del son, però sense eficàcia analgèsica. També hi ha estudis en què la zopiclona i el zolpidem mostren eficàcia en la millora del son i potser de la fatiga. Aquests fàrmacs poden ser beneficiosos per als pacients amb símptomes clars d'ansietat.

Taula 1. Fàrmacs amb els quals s'han fet estudis amb resultats favorables en fibromiàlgia (adaptada de 8).

Fàrmac	Posologia	Benefici*
Amitriptilina	25-50 mg en anar a jeure	Dolor, son, fatiga, punts dolorosos
Ciclobenzaprina	10-30 mg en anar a jeure	Dolor, son
Fluoxetina	20-60 mg en anar a jeure	Depressió, dolor, son, fatiga
Duloxetina	60 mg cada 12-24 hores	Dolor
Gabapentina	1.200-2.400 mg./dia	Dolor, son
Pregabalina	100-200 mg cada 8 hores	Dolor, son, fatiga
Tramadol ± paracetamol	200-300 mg/dia (tramadol)	Dolor

*Símptomes que presenten una millora estadísticament significativa en els assaigs clínics.

RECOMANACIONS

El tractament dels pacients amb fibromiàlgia ha de ser individualitzat i s'han d'usar només els fàrmacs que hagin demostrat eficàcia en el tractament dels símptomes predominants.

Sembla raonable utilitzar inicialment el paracetamol com a analgèsic. Si no resulta efectiu, l'amitriptilina en dosis de 25-50 mg en anar a jeure és el fàrmac d'elecció. S'aconsella iniciar el tractament amb una dosi de 10 mg i augmentar-la progressivament -depenent de la tolerància- fins a assolir la dosi plena. Si no és efectiva en poques setmanes, no s'ha d'insistir a utilitzar-la.

En alguns casos pot ser útil utilitzar la ciclobenzaprina en dosis de 10-30 mg en anar a jeure; per a pacients amb dolor generalitzat com a únic símptoma pot ser eficaç el tramadol.

Quan es presenta una simptomatologia depressiva rellevant, es recomana el tractament amb un dels ISRS que hagin demostrat eficàcia per a la fibromiàlgia.

Els pacients que no responguin a analgèsics, relaxants musculars o antidepressius poden ser tractats com a darrera alternativa amb gabapentina o pregabalina.

La manca de resposta a un medicament indica la necessitat de provar o d'afegir-n'hi un altre. Com que la resposta terapèutica no sol ser duradora, el tractament farmacològic de la fibromiàlgia requereix una revisió periòdica i una possible rotació de fàrmacs. D'altra banda, encara que no hi ha evidències a favor de les associacions, la majoria dels pacients presenten nombrosos símptomes i necessiten un tractament simultani amb diversos medicaments.

Encara que hi ha casos de fibromiàlgia que milloren amb la combinació del tractament farmacològic i un de no farmacològic, els resultats que s'obtenen en aquests pacients són, en general, poc satisfactoris.

Jordi Fiter Aresté, reumatòleg. Hospital Universitari Son Dureta
Cecilia Calvo Pita, farmacèutica. Serveis Centrals del ib-salut

BIBLIOGRAFIA

- 1 Carmona L, Ballina FJ, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a nation-wide study. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1040-5.
- 2 Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et alii The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicentre Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
- 3 Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007;146:726-34.
- 4 Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004;292:2388-95.
- 5 Rivera J et alii Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromiàlgia. *Reumatol Clin* 2006;2 Supl 1:555-66.
- 6 Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, et alii EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-41.
- 7 Alegre C, Pereda CA, Nishishinya B, Rivera J. Revisión sistemática de las intervenciones farmacológicas en la fibromiàlgia. *Med Clin* 2005;125:784-7.
- 8 Abeles M, Solitar BM, Pillinger MH, Abeles AM. Update on fibromyalgia therapy. *Am J Med* 2008;121:555-61.
- 9 Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA et alii Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000;6:250-7.
- 10 Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind randomized, placebo controlled study. *Am J Med* 2003; 114: 537-45.
- 11 Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS et alii Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1336-44.
- 12 Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH et alii Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1264-73.
- 13 Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr et alii A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2008;35:502-14.
- 14 Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr et alii A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain* 2008;9:792-805.
- 15 Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young Jr JP, Martin SA et alii Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6 month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008;136:419-31.
- 16 Perrot S, Javier RM, Marty M, Le Jeunne C, Laroche F, and the CEDR. Is there any evidence to support the use of anti depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies. *Rheumatology* 2008;47:1117-23.
- 17 Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. Systematic review on the effectiveness of treatment with Antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;59:1279-98.
- 18 Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ et alii A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine to placebo in the treatment of patients with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004;50:2974-84.
- 19 Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, de Souza DN, Goldstein DJ, et alii A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119:5-15.
- 20 Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM et alii Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136:432-44.
- 21 European Medicines Agency. Questions and answers on recommendation for the refusal of a change to the marketing authorisation for Cymbalta/Xeristar. Londres, octubre 2008. Doc. Referència EMEA/551181/2008. En: www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Cymbalta_55118108en.pdf (consultat el 10/11/2008).
- 22 Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51:9-13.

INFORME D'AVALUACIÓ: Exenatida en diabetis tipus 2

Byetta®

(plomes precarregades de 5 o 10 mcg, 60 dosis)

L'exenatida és un nou antidiabètic que s'administra per via subcutània dues vegades al dia. S'empra juntament amb la metformina i/o una sulfonilurea quan aquestes han resultat insuficients en pacients amb excés de pes i IMC ≥ 30 kg/m² com a alternativa a associar-hi insulina. Els avantatges són que permet controlar millor la glucèmia postprandial, provoca sacietat i pèrdua de pes i no requereix controls diaris de glucèmia.

La reacció adversa més comuna són les nàusees (> 50%), de vegades associades a vòmits (15%). S'han descrit casos de pancreatitis greu i de deteriorament de la funció renal. El perfil de seguretat és incert, ja que l'experiència en l'ús encara és limitada.

Podria ser una alternativa a la insulina en situacions concretes, quan l'obesitat sigui una limitació del tractament.

Qualificació: aporta en situacions concretes.

Indicacions aprovades

Associada amb la metformina i/o una sulfonilurea en diabetis tipus 2 quan no s'hagi assolit un control glucèmic adequat amb les dosis màximes tolerades d'aquests antidiabètics orals.

Les condicions del visat limiten la indicació per a diabètics tipus 2 amb excés de pes i índex de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². No està autoritzada per al tractament de la diabetis tipus 1.

Mecanisme d'acció

L'exenatida és un mimètic de la incretina GLP-1. Estimula la secreció d'insulina dependent de glucosa, inhibeix l'alliberament de glucagó i alenteix el buidatge gàstric, cosa que provoca sacietat.

Posologia

Cal iniciar-la amb 5 mcg dues vegades al dia per via subcutània i menys d'una hora abans de les dues menjades principals del dia, i cal respectar un interval mínim de sis hores entre les dosis. Si al cap d'un mes la resposta és insuficient, cal incrementar les dosis a 10 mcg dues vegades al dia.

Farmacocinètica

L'exenatida assoleix el seu nivell sèric màxim al cap de dues hores després d'haver estat administrada i té una mitjana de vida de 2,4 hores. No es metabolitza al fetge i té eliminació renal.

EFICÀCIA CLÍNICA

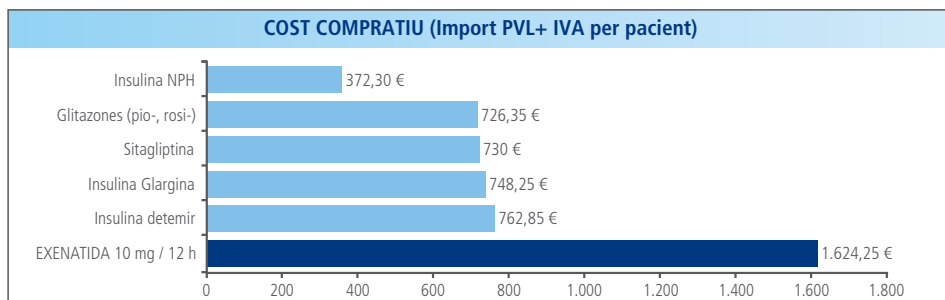
S'ha avaluat l'eficàcia d'associar l'exenatida vs. placebo (tres assaigs), la insulina glargina o la insulina aspart bifàsica, en subjectes que no aconseguen un control adequat de la glucèmia malgrat el tractament amb metformina i/o sulfonilurea. En un altre assaig vs. placebo, els subjectes reben una glitazona (\pm metformina). Tots els assaigs es varen dur a terme en poblacions obeses (mitjana d'IMC > 30 kg/m²).

L'exenatida ha demostrat ser més eficaç que el placebo per reduir la glucèmia en dejú i l'HbA1c (reducció mitjana de l'1 %) i per elevar el percentatge de subjectes que assoleixen un valor ≤ 7 % d'HbA1c. **L'exenatida no va ser inferior a la insulina per a les dues darreres variables i va controlar millor la glucèmia postprandial.** L'exenatida provoca descens de pes, que és més visible quan es compara amb l'increment ponderal provocat per la insulina. Una metaanàlisi confirma aquests resultats i troba que la diferència de pes entre els subjectes que reben exenatida i els tractats amb insulina és de -4,76 kg (IC95 % - 3,5 a - 6).

SEGURETAT (efectes adversos, contraindicacions, precaucions i interaccions)

L'exenatida pot provocar **nàusees** (en més del 50 % dels pacients), vòmits o diarrea. Provoca la mateixa incidència global d'hipoglucèmies que la insulina, però amb menys episodis nocturns; el risc d'hipoglucèmia és major quan s'usa al costat d'una sulfonilurea. S'han notificat diversos casos de **pancreatitis** -amb dues morts- encara que la incidència és molt baixa (0,27 ‰ pacients/any) i la causalitat encara no és clara.

L'exenatida no s'ha d'utilitzar en casos d'insuficiència renal greu (ClCr < 30 ml/min) i cal tenir precaució si hi ha risc de deshidratació (vòmits, diürètics, etc.), ja que s'han notificat casos de deteriorament de la funció renal i empitjorament de la nefropatia diabètica. Per la seva condició de pèptid, la majoria dels pacients (67 %) desenvolupen anticossos antiexenatida, encara que de moment no s'ha confirmat que s'associïn a una reducció rellevant de la seva eficàcia ni a un augment de la toxicitat.



Font: GAIA-IB. Sistema d'Informació de la Prestació Farmacèutica. Catàleg Corporatiu Ib-salut, octubre de 2008.

Lloc en terapèutica

L'exenatida és una nova alternativa per al tractament de la diabetis tipus 2 quan la teràpia amb un o dos anti-diabètics orals no aconsegueixi un control glucèmic adequat. L'eficàcia és similar a la d'associar una insulina basal (glargina) o dues dosis diàries d'insulina aspart barrejada amb NPH, amb la mateixa incidència d'hipoglucèmies totals, però menys episodis nocturns.

Els avantatges principals de l'exenatida són que permet controlar millor la glucèmia postprandial, provoca un descens de pes i no requereix controls diaris de la glucèmia. Els inconvenients són que el sostre del seu efecte és més baix que el de la insulina, no hi ha dades de l'eficàcia en variables de morbimortalitat i el perfil de seguretat planteja moltes incerteses. Tampoc evita la necessitat de punxar-se dues vegades al dia i el cost és molt elevat (1.624 €/any).

Per tot això, en subjectes que no responguin adequadament als anti-diabètics orals, **la insulina continua essent l'alternativa d'elecció**. Tanmateix, no s'ha d'ignorar l'avantatge que pot representar l'exenatida en els casos concrets en què l'obesitat pugui ser un problema limitant per a la insulinització.

Autor: Francisco Campoamor Landin (farmacòleg clínic de l'Hospital Universitari Son Dureta)

Revisors: Mar Crespi Monjo (farmacèutica de l'Hospital Universitari Son Dureta),

María Adrover Rigo (farmacèutica de la Residència Sociosanitària La Bonanova)

Comissió d'Avaluació de Medicaments del ib-salut

Bibliografia

1. Fitxa tècnica de Byetta[®]. EMEA. Accessible a: <www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-PI-es.pdf>.
2. Amori RE, et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298:194-206.
3. Madsbad S, et al. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. Curr Op Clin Nutr Metab Care 2008;11:491-9.
4. Prescrire Redaction. Xénatide (Byetta[®]). Diabète de type 2: pour quelques patients en surpoids. Rev Prescr 2007;27:485-9.
5. Reutens AT. Incretin mimetics and enhancers: clinical applications. Aust Prescr 2008;31:104-8.

El Comprimido és una publicació dirigida als professionals sanitaris del ib-salut amb la finalitat d'oferir informació objectiva sobre medicaments i farmacoteràpia.

Edita: Servei de Salut de les Illes Balears. C/Reina Escalaramunda 9, 07003 Palma de Mallorca. Telf: 971 17 56 16.

Els diferents números del butlletí poden consultar-se a: <http://www.elcomprimido.com>