

ADECUACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA. RECOMENDACIONES

ADECUACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

RECOMENDACIONES

Servicio de Salud de Castilla-La Mancha

Edita: SESCAM. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha

<http://sescam.castillalamancha.es/>

Avenida Río Guadiana, 4. 45071 Toledo

Coordina: Dirección General de Asistencia Sanitaria. Área de Farmacia del SESCAM

D.L. TO 522-2019

I.S.B.N: 978-84-09-13121-1

Documento finalizado en febrero de 2019.

Autores

- Virginia Arroyo Pineda. Farmacéutica de Atención Primaria. GAI Talavera de la Reina.
- M^a Isabel Ibarra Lorente. Farmacéutica de Atención Primaria. GAI Guadalajara.
- Esther Marco Tejón. Farmacéutica de Atención Primaria. GAI de Cuenca.
- Sonia Martínez Cruz. Farmacéutica de Atención Primaria Gerencia de A. P. de Toledo.
- José Manuel Paredero Domínguez. Farmacéutico de Atención Primaria. GAI Guadalajara.
- Olga Rubio Pulido. Farmacéutica Atención Primaria. GAI Alcázar de San Juan.
- Francisco Tejada Cifuentes. Farmacéutico Atención Primaria. GAI Albacete.
- Juan Pablo Pérez Veiga. J. S. de Atención Farmacéutica. Área de Farmacia. SESCAM.

Revisores

- Sofía de Dios Perrino. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Mondéjar (Guadalajara).
- Raúl Piedra Castro. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Azuqueca de Henares (Guadalajara).
- María Luisa Torijano Casalengua. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria y en Medicina Preventiva y Salud Pública - SSCC del SESCAM.

PRESENTACIÓN

Poner a disposición de los profesionales formación e información independiente y de calidad para el mejor uso del medicamento en la terapéutica, es además de un mandato legal, una clara vocación de este Servicio de Salud.

Nuestro compromiso con la sostenibilidad de sistema sanitario pasa por compartir el objetivo con todos y cada uno de los profesionales de nuestro servicio de salud, para responder así ante el ciudadano del uso de los recursos que deposita en nuestras manos. Es una responsabilidad que nace de la deontología médica y que nos obliga a todos, desde la macro a la microgestión, a implicarnos de manera efectiva en el uso racional del medicamento. Microgestión que tiene que ver con la prescripción, que debe cumplir éticamente con los criterios de eficacia y efectividad, seguridad, eficiencia, y por último, aceptada por el paciente tras una información y un plan terapéutico consensuado.

Esta publicación es una muestra de todo ello; nace con la intención de proporcionar, en un formato en el que prima la concisión y la claridad, un instrumento útil de consulta, de reflexión, de debate y de docencia, sobre un tema de gran interés: la adecuación terapéutica, clave para abordar el objetivo último de nuestra mayor dedicación, la salud de nuestros pacientes.

Es un ejemplo de cómo un grupo de profesionales, se organiza para trasladar un mensaje en el que cree y que compartimos: la mejora continua viene de la mano de la mejor información y de la implementación de objetivos, así como de su medición a través de los Indicadores que periódicamente ponemos en conocimiento de los profesionales para que ellos sean partícipes de los procesos de mejora.

De acuerdo pues con nuestra obligación y vocación, y con la finalidad de facilitar la consecución de los mejores resultados en salud, ponemos a vuestra disposición esta publicación, que incluye 113 recomendaciones farmacoterapéuticas, basadas en criterios de efectividad, seguridad y eficiencia, así como los indicadores de calidad relacionados. Estas recomendaciones se consideran aplicables en el contexto de la adecuación terapéutica como proceso y en definitiva del paciente como centro de nuestra atención.

Esperamos resulte una buena herramienta de trabajo,

Regina Leal Eizaguirre
Directora Gerente del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	11
1. PREVENCIÓN DE CAÍDAS POR MEDICAMENTOS	17
2. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA.....	21
3. TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR	26
4. USO PRUDENTE DE ANTIBIÓTICOS PARA PRESERVAR SU EFICACIA.....	32
5. USO PRUDENTE DE ANTIBIÓTICOS EN INFECCIONES RESPIRATORIAS	36
6. USO PRUDENTE DE ANTIBIÓTICOS EN INFECCIONES URINARIAS.....	41
7. USO PRUDENTE DE OPIOIDES MAYORES.....	45
8. AINE: RIESGO CARDIOVASCULAR, GASTROINTESTINAL Y RENAL.....	49
9. FÁRMACOS CONTROVERTIDOS EN EL MANEJO DEL DOLOR	53
10. CORTICOIDES INHALADOS EN PACIENTES CON EPOC	58
11. SULFONILUREAS EN EL MANEJO DE LA DIABETES	61
12. SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR. ¿CUÁNDO Y CÓMO TRATAR?	64
13. NECESIDAD DE GASTROPROTECCIÓN Y USO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)	70
14. UTILIZACIÓN PRUDENTE DE ANTIPSICÓTICOS.....	72
15. USO DE ANTIDEPRESIVOS Y PSICOESTIMULANTES EN EL CONTEXTO DE SÍNTOMAS GRAVES Y TRATAMIENTOS INTEGRALES.....	74

INTRODUCCIÓN

Por Ramón Orueta Sánchez

Médico de Atención Primaria. Centro de Salud de Sillería (Toledo)

Un medicamento prescrito se considera adecuado cuando existen claras evidencias para su empleo en esa indicación, es bien tolerado y es coste-efectivo (1). Considerando la medicación general de un paciente, esta puede considerarse como adecuada cuando cada uno de los fármacos que conforman el tratamiento del paciente es clínicamente correcto y seguro (incluyendo dosificación, vía de administración y duración), teniendo en cuenta que tanto la indicación como la seguridad pueden variar en función del contexto clínico y ambiental (2).

La falta de adecuación terapéutica es un problema frecuente en la práctica clínica con, entre otros problemas, importantes repercusiones clínicas que ocasionan un aumento del deterioro de la salud del paciente que genera aumento de ingresos hospitalarios, de institucionalizaciones y de la mortalidad (3-5). Por este motivo es necesario implementar intervenciones que permitan mejorar la adecuación de los tratamientos, destacando la elaboración correcta del plan terapéutico de cada paciente y la revisión periódica del mismo.

El proceso de adecuación del plan terapéutico pasa por el seguimiento de una serie de pasos que deben dar respuesta a una serie de cuestiones (6-8). **La figura 1** recoge un esquema de decisión elaborado en base a dichas cuestiones.¹



¹ Ver licencias de las imágenes al final de documento

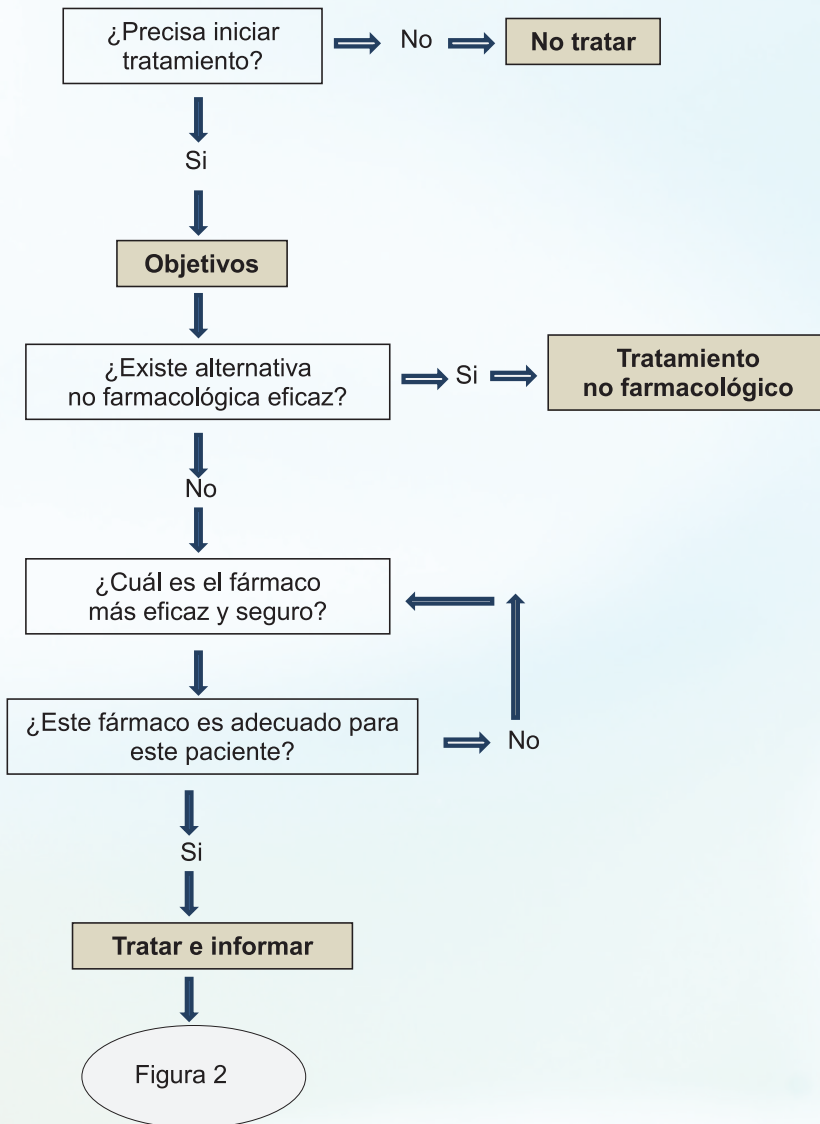


Figura 1. Esquema de decisión

¿Precisa el paciente iniciar un tratamiento y con qué objetivo?

El plan terapéutico se inicia antes de la prescripción. Un primer paso es obtener un correcto diagnóstico del problema del paciente, ya que sin conocer cuál es el problema es difícil establecer un tratamiento adecuado, y determinar los objetivos

del plan, que pueden variar en función del proceso padecido, de las características del paciente y de las opiniones y expectativas de este (prevenir un proceso, aliviar un síntoma, curar un cuadro); siendo estos pasos necesarios para determinar cuál es la estrategia terapéutica más adecuada (6,9). Estos pasos darían respuesta a esta primera pregunta, y además tratarían de prevenir el inicio de tratamientos no necesarios, evitando problemas de medicalización y/o sobretratamiento.

¿Existe alternativa no farmacológica efectiva?

Un plan terapéutico no es sinónimo de prescripción de un medicamento, y antes de prescribir este deben valorarse otras alternativas. Diversas actividades preventivas han demostrado ser eficaces para distintas situaciones y su implantación reduce la necesidad de prescripción de medicamentos, y también existen alternativas de terapia no farmacológica (dieta, ejercicio físico, ortesis, psicoterapia...) con evidencias claras de su eficacia en el abordaje de múltiples procesos (8,9). Solo en caso de que dichas medidas no farmacológicas no sean suficientes sería adecuada la introducción de un fármaco.

¿Cuál es el medicamento más eficaz y seguro?

Eficacia (valorada preferentemente en términos de relevancia clínica) y seguridad (valorada en términos de frecuencia y relevancia clínica) deben colocarse en el mismo nivel de decisión y son los aspectos a valorar, junto con la conveniencia y el coste, en la elección de un tratamiento (6, 7, 10). La elección de la mejor opción terapéutica debe fundamentarse en los criterios mencionados en función de las evidencias disponibles sobre los mismos, y el seguimiento de guías de práctica clínica, consensos, revisiones de la evidencia... ayudan al clínico en dicha elección (7,8,11).

La adecuación del tratamiento no se basa únicamente en la elección del fármaco, también tiene en cuenta otros aspectos como la dosificación, la vía de administración o la duración del tratamiento (10,12).

¿Es adecuado este medicamento en las circunstancias concretas de este paciente?

Las recomendaciones generales basadas en la evidencia pueden no adaptarse a las condiciones concretas de cada paciente o grupo de población determinado; circunstancias como la presencia de alergias, edades extremas (niños, ancianos), alteración de la función hepática y/o renal, la existencia de embarazo o lactancia, la coexistencia de otras patologías o los fármacos que el paciente ya tiene prescritos pueden determinar la falta de idoneidad del medicamento que figura como recomendación general (6,8,9,13).

En caso de que dichas circunstancias específicas del paciente indiquen que la primera opción terapéutica general no es la idónea, habría que volver a la pregunta anterior y plantearse cuál de las restantes opciones existentes es la más adecuada para el caso concreto.

¿Conoce el paciente todo lo necesario de su plan?

Conocer por parte del paciente la información relevante respecto al tratamiento que tiene prescrito suele llevar asociado una mejora en la actitud del paciente hacia el mismo, y ello conduce a una mejora en la adherencia terapéutica, que a su vez contribuye a un aumento de la eficacia del tratamiento (14,15). Por ello es necesario que los pacientes reciban información clara y adaptada a cada caso que permita al paciente conocer la importancia del tratamiento que tiene prescrito, los aspectos principales de la posología y administración (dosis, duración,...), los potenciales efectos adversos y actitud ante los mismos, las potenciales interacciones (otros medicamentos, alimentos,...) y actitud ante las mismas, y sobre otras advertencias generales (conservación, necesidad de controles exploratorios o analíticos periódicos,...) (6,9).

¿Continúa siendo necesario y/o adecuado el plan terapéutico del paciente?

Las circunstancias en términos de salud son cambiantes y, por lo tanto, los objetivos y el tratamiento prescrito deben ser adaptados a esta realidad cambiante, lo que determina la necesidad de una revisión periódica del plan terapéutico (6-8), existiendo evidencias de la eficacia de la realización de revisiones periódicas de los planes terapéuticos (9,16,17).

El proceso de revisión del plan terapéutico puede dividirse en 4 pasos (**figura 2**) (8).

1. Revisión de la situación en momento actual: recogida de información sobre los problemas activos del paciente y su evolución, del tratamiento actual y de sus potenciales efectos adversos, de las circunstancias específicas del paciente que puede influir en el plan terapéutico y del conocimiento del paciente sobre sus enfermedades y el tratamiento (8,18,19).
2. Análisis de la situación: principalmente valoración del cumplimiento de objetivos, de la adecuación de los medicamentos y de la adherencia a los mismos (1,8,20). Existen distintas herramientas que pueden ayudar en la revisión de la adecuación de un tratamiento; seguimiento de las recomendaciones de guías de práctica clínica o consensos, utilización de criterios de medicación potencialmente inapropiada (criterios de Beers, STOPP/START, MAI, MARC), seguimiento de los indicadores de prescripción existentes en el ámbito de trabajo... (20,21).

La falta de adherencia al tratamiento es uno de los principales motivos del fracaso de los tratamientos, y debe valorarse antes de considerarle como no eficaz y proceder a un aumento de dosis o sustitución por otro medicamento (7,9,14).

3. Propuesta de un nuevo plan terapéutico: decisión de mantener o modificar el plan previo (objetivos, tratamiento...) en base al análisis realizado (8,19,20). Las decisiones a tomar deben realizarse contando con las opiniones, expectativas y preferencias del paciente, aportándole toda la información relevante respecto al nuevo plan terapéutico (6,9).
4. Implementación del nuevo plan terapéutico: una vez decidido el nuevo plan, este debe ser puesto en marcha.

Como norma general los cambios deben realizarse, siempre que sea posible de forma gradual. La retirada de los medicamentos debe realizarse de uno en uno, priorizando aquellos de mayor riesgo y/o menos beneficio, con reducciones progresivas de la dosis en los fármacos que lo requieran (ej. antidepresivos), informando al paciente sobre los posibles efectos de dicha retirada (reaparición de síntomas, efecto rebote, síndrome discontinuación...) y sobre la reversibilidad de dicha decisión (8,22). El nuevo plan terapéutico, cerrando el círculo, debería ser también reevaluado periódicamente.

No existe una periodicidad concreta para revisar un plan terapéutico y esta debería estar determinada por las características del paciente, de las patologías padecidas, de los objetivos del plan y de los medicamentos que lo componen.

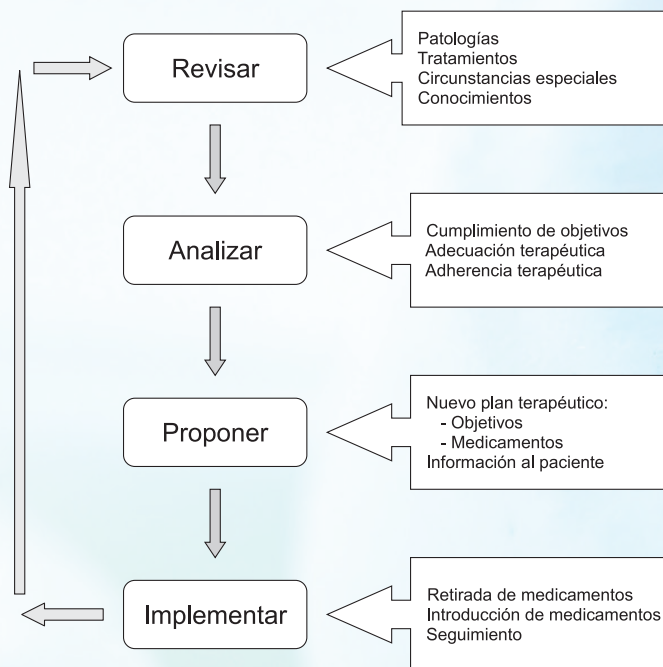


Figura 2. Revisión del plan terapéutico

Referencias bibliográficas

1. Lu YC, Ross-Degnan D, Soumerai SB, Pearson SA. Interventions designed to improve the quality and efficiency of medication use in managed care: A critical review of the literature - 2001-2007. *BMC Health Serv Res.* 2008; 8:75.
2. Greenwald JL, Halasyamani L, Greene J, LaCivita C, Stucky E, Benjamin B et al. Making inpatient medication reconciliation patient centered, clinically relevant and implementable: a consensus statement on key principles and necessary first steps. *J Hosp Med.* 2010; 5:477-85.
3. OMS. Medicamentos: uso racional de los medicamentos. OMS. Nota descriptiva 338. 2010.
4. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N. Combined Impact of Health Behaviours and Mortality in Men and Women: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *PLoS Med* 2008; 5:e12.
5. Lunevicius R, Haagsma JA. Incidence and mortality from adverse effects of medical treatment in the UK, 1990-2013: levels, trends, patterns and comparisons. *Int J Qual Health Care.* 2018; 30:558-64.
6. Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales, OMS. Guía de buena prescripción. Manual práctico. OMS. Ginebra. 1999.
7. Grupo de trabajo de utilización de fármacos de semFYC. Recomendaciones sobre el uso de los medicamentos. Ed semFYC. Barcelona. 2012.
8. Orueta R, Sánchez-Oropesa A, Gómez-Calcerrada RM, Arriola M, Nieto I, Adecuación terapéutica en pacientes crónicos. *Rev Clin Med Fam.* 2015; 8:31-47.
9. Schiff GD, Galanter WL, Duhing J, Lodolce AE, Koronkowski MJ, Lamabert BL. Principles of conservative prescribing. *Arch Intern Med.* 2011; 171:1433-40.
10. WHO. The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts. Nairobi, 1985.
11. Marijuan M. Ética de la prescripción. *Boletín Infac.* 2003; 11:11-6.
12. Barber N, What constitutes good prescribing? *BMJ;* 1995; 310:923-5.
13. Ouellet GM, Ouellet JA, Tinetti ME. Principle of rational prescribing and deprescribing in older adults with multiple chronic conditions. *Ther Adv Drug Saf.* 2018; 9:639-52.
14. WHO. Adherence to long-term therapies. Evidences for action. World Health Organization. Genove. 2003.
15. Ryan R, Hill S. Making rational choices about how best to support consumers' use of medicines: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf,* 2016;7:159-64.
16. Sketris IS, Langille EM, Lummis HL. Strategic Opportunities for Effective Optimal Prescribing and Medication Management. *Can J Clin Pharmacol.* 2009; 16: e103-25.
17. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC. Et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018. Issue 9. Art No: CD008165.
18. Bikowski RM, Rispin CM, Lorraine VL. Physician-patient congruence regarding medication regimens. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49 (10): 1353-7.
19. Gómez A, Alvarez I, Padilla A, González CM, Pérez ME. Deprescripción razonada en pacientes polimedicados. *Bolcan.* 2014;5:1-8.
20. Gavilán E, Villafaina A. Polimedicación y Salud: Estrategias para la adecuación terapéutica. 2011.
21. Song J, Zhang L, Li Y, Zrneg L, Hu D et al. Indicators for assessing quality of drug use: A systematic literature review, *J Evid Based Med.* 2017;10:222-32.
22. Woodward MC. Deprescribing: Achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *J Pharm Pract Res.* 2003;33:323-8.

1. PREVENCIÓN DE CAÍDAS POR MEDICAMENTOS

Justificación

El uso de determinados fármacos es uno de los factores de riesgo que contribuyen al riesgo de caídas, siendo al mismo tiempo uno de los más fácilmente modificables.

La polifarmacia (consumo de cinco o más fármacos) es un importante factor de riesgo. La proporción de personas mayores con polifarmacia en nuestro medio está en torno a un 35%-50% (1).

Indicadores relacionados

Descripción de los indicadores	Unidad de medida
Cantidad de hipnóticos y sedantes en mayores de 75 años	DHD
Consumo de opioides mayores	DHD
Exposición regular a 10 o más principios activos en > 65 años	% de > 65 años
Revisión de problemas relacionados con medicamentos (PRM)	% reducción pacientes con PRM

DHD: dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día



Recomendaciones

1. Revisar tratamientos prescritos y automedicación, tanto de pacientes domiciliarios como institucionalizados, implicando a todos los profesionales.

El principal factor de riesgo de las fracturas no es la osteoporosis sino la edad. No debemos centrarnos en prevenir las fracturas por fragilidad tratando farmacológicamente la osteoporosis, sino en prevenir las caídas. La multimorbilidad y la polifarmacia son factores de riesgo muy importantes de caídas en los ancianos (2,3).

2. Identificar todos los medicamentos que puedan estar implicados en el deterioro cognitivo.

Los fármacos **anticolinérgicos** están implicados en el aumento del deterioro cognitivo, caídas y aumento de mortalidad en personas mayores. Si el consumo es prolongado, puede provocar un empeoramiento de la cognición a largo plazo, originando falsos diagnósticos de deterioro o incluso precipitando cuadros de demencia. El uso de **benzodiacepinas** está asociado con un riesgo aumentado de enfermedad de Alzheimer. Los medicamentos usados para tratar desórdenes del SNC muestran un elevado grado de afectación del rendimiento cognitivo, especialmente **antipsicóticos**, **antiparkinsonianos** y **antiepilépticos** (4-6).

3. Tener en consideración los beneficios frente a los potenciales riesgos de la medicación antihipertensiva o antiarrítmica al continuar tratamientos en pacientes ancianos con diferente patología crónica.

La medicación antihipertensiva está asociada con un aumento del riesgo de sufrir caídas, especialmente si han sufrido caídas previas. Los **diuréticos** pueden aumentar el riesgo de caídas al inicio del tratamiento y, adicionalmente, al obligar al paciente a levantarse repetidas veces durante la noche. Los **α -antagonistas**, utilizados también en la HBP pueden inducir hipotensión, aumentando el riesgo de caída y fractura. En pacientes con hipotensión ortostática sintomática o síncope miccional pueden aumentar el riesgo de provocar síncope recurrente. Los **antiarrítmicos** aumentan el riesgo de caídas, debido a que pueden producir bradicardia e hipotensión (7-10).

4. No utilizar benzodiacepinas u otros hipnótico-sedantes como primera elección en personas mayores con insomnio, agitación o delirio.

El uso de benzodiacepinas en mayores de 65 años para tratamiento crónico del insomnio comporta riesgos evitables de deterioro cognitivo y aumento de la mortalidad por caídas. Vista la desfavorable relación riesgo/beneficio, no se recomienda la prescripción rutinaria de las benzodiacepinas como primera opción. Las estrategias no farmacológicas son los tratamientos de primera línea para todos los pacientes mayores con delirio (11,12).

5. **Evitar el uso conjunto de benzodiacepinas y opioides.** Esta combinación aumenta mucho el riesgo de caídas recurrentes. La exposición a opioides aumenta un 38 % el riesgo de fracturas, doblando el riesgo si la dosis de morfina oral o equivalente supera los 50 mg/día (13,14).
6. **Tener precaución en el uso de antidepresivos.** Estos fármacos duplican el riesgo de caída y fractura de cuello de fémur. Los antidepresivos tricíclicos pueden provocar hipotensión ortostática, somnolencia y alteración del equilibrio. Los antidepresivos presentan mayor riesgo al inicio del tratamiento, aunque se mantiene elevado durante 4 ó más años (15,16).
7. **Evitar fármacos con elevado efecto anticolinérgico.** Los *antiespasmódicos urinarios* y los *antidepresivos tricíclicos* se deben utilizar con mucha precaución en pacientes con demencia o deterioro cognitivo, ya que pueden aumentar la confusión y agitación. Asimismo, los *antihistamínicos de 1ª generación* y larga vida media presentan una elevada acción anticolinérgica, con elevado efecto sedante (4,17-20).



Referencias bibliográficas

1. Documento de consenso sobre prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor. Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS. Documento aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 11 de junio de 2014.
2. Multicausalidad de las caídas y papel de los medicamentos. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. 2013; 21 (2).

3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Falls: assessment and prevention of falls in older people. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013 Jun. 33 p. (Clinical guideline; no. 161).
4. López-Álvarez J et al. Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2015;8 (1):35-43.
5. Billioti de Gage S et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014 9; 349:g5205.
6. Nevado-Holgado AJ, et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a crosssectional study in UK Biobank. *BMJ Open* 2016; 6:e012177. doi:10.1136/bmjopen-2016-012177.
7. Tinetti Me et al. Antihypertensive medications and serious fall Injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174(4):588-95.
8. Ham AC et al. Medication-related fall incidents in an older, ambulant population: The B-PROOF Study. *Drugs Aging*. 2014;31(12):917-27.
9. Welk B et al. The risk of fall and fracture with the initiation of a prostate selective α antagonist: a population based cohort study. *BMJ* 2015;351:h5398 doi: 10.1136/bmj.h5398.
10. Revisando la medicación en el anciano: ¿Qué necesito saber? *INFAC*, Volumen 23, N°2, 2015.
11. Hanlon JT et al. Number and dosage of central nervous system medications on recurrent falls in community elders: The health, aging and body composition study *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64(4):492-8.
12. Finkle WD et al. Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription of zolpidem, alprazolam, lorazepam or diazepam in older adults. *J Am Geriatr Soc*. [Internet]. 2011;59(10):1883-1890.
13. Vestergaard P, Rejnmark L and Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Intern Med* 2006; 260: 76-87.
14. Sáez López, MP et al. Tratamiento del dolor en el anciano: opioides y adyuvantes. *Rev Soc Esp Dolor* 2016; 23(2): 93-104.
15. Marcum ZA et al. Antidepressant use and recurrent falls in community-dwelling older adults: Findings from the health ABC study. *Ann Pharmacother*. 2016;50(7):525-33.
16. Torvinen-Kiiskinen S et al. Antidepressant use and risk of hip fractures among community-dwelling persons with and without Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017. doi: 10.1002/gps.4667.
17. Tolosa C, Duñó R, Escoté S. Antidepresivos tricíclicos: efectos adversos y ventajas de la monitorización terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2002;119(16):620-6.
18. Durán CE, Azermi M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* (2013) 69:1485-1496.
19. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):209-20.
20. Alvarez CA et al. Association of skeletal muscle relaxers and antihistamines on mortality, hospitalizations, and emergency department visits in elderly patients: a nationwide retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2015; 15:2.3.

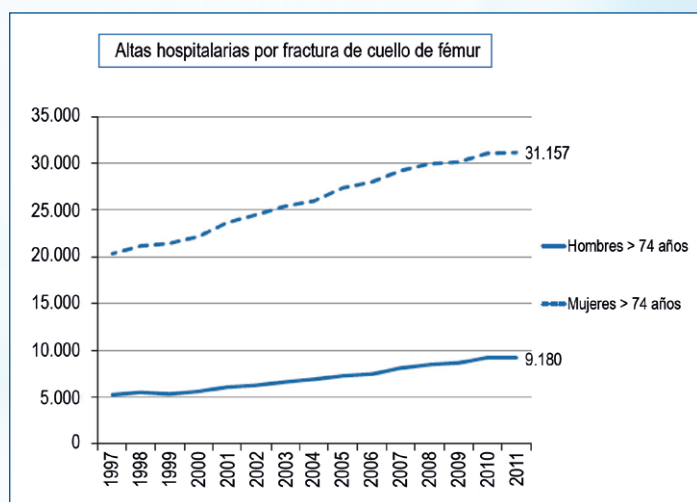
2. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

Justificación

El abordaje terapéutico de la osteoporosis tiene como finalidad reducir el riesgo de fracturas por fragilidad, la morbilidad y pérdida de calidad de vida que se asocian a ellas. La edad y las caídas son dos de los principales factores de riesgo de fractura. La mayor parte de las fracturas de cadera se producen en mayores de 80 años y la caída está presente en el 90% de las mismas. Sin embargo, tradicionalmente las estrategias de prevención de fracturas se han dirigido a medir la Densidad Mineral Ósea (DMO) e instaurar tratamiento farmacológico a las pacientes con valores bajos, cuando la DMO por sí sola no evalúa el deterioro estructural del hueso y tiene un valor limitado en la predicción del riesgo de fracturas. De hecho, **el 80% de las fracturas por fragilidad se producen en mujeres que no tienen osteoporosis densitométrica (1)**.

Ante esta paradoja es necesario un cambio en el enfoque preventivo que incluya como parte fundamental de éste:

- medidas para reducir el riesgo de caídas.
- conocer todos los factores de riesgo de fragilidad para, calcular el riesgo de fractura y decidir qué pacientes se beneficiarán del tratamiento farmacológico.
- conocimiento de los fármacos con evidencia demostrada en prevención de fracturas, tanto primarias como secundarias.



Gráfica tomada del Documento de consenso sobre prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS

Indicadores relacionados

Descripción de los indicadores	Unidad de medida
Uso de medicamentos para la osteoporosis de 2ª línea (distintos a ac. alendrónico y risedrónico)	DHD en mayores de 45 años

DHD: dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día

Recomendaciones

- Se recomienda tener en cuenta todos los factores de riesgo clínico de fragilidad (tanto mayores como menores) y no sólo la DMO, para la decisión de diagnosticar y de tratar.** De todos los factores de riesgo, la **edad** es el más importante, incluso la edad avanzada es 7 veces más relevante que el descenso densitométrico y es un marcador subrogado de otros factores de riesgo, incluyendo la tendencia a las caídas. La DMO por sí sola tiene un valor limitado en la predicción del riesgo de fracturas. El valor predictivo positivo de la densitometría es mayor conforme aumenta la edad de la mujer. Junto con la edad los más prevalentes y de mayor peso en la estimación del riesgo son: antecedente personal de fractura osteoporótica, antecedente familiar e IMC < 20 (2, 3).
- No solicitar densitometría de forma rutinaria en mujeres postmenopáusicas.** Dado que el cribado densitométrico no es coste-efectivo, la indicación de densitometría debe basarse en la valoración del riesgo de fractura (2, 4, 5, 6, 7). **¿Cómo valoramos este riesgo?** Siempre teniendo en cuenta criterios clínicos, ya sea a través de calculadoras de probabilidad de riesgo que los incorporan en la estimación (4, 5, 6) o estableciendo unos requisitos de número y de tipo de riesgo. En este último caso se recomienda realizar en tres situaciones (2, 7):
 - Fractura previa por fragilidad (vértebra, cadera, muñeca o tercio proximal de húmero).
 - Dos factores de riesgo mayores.
 - Un factor de riesgo mayor más dos factores de riesgo menores.

En el caso de utilizar calculadoras de riesgo, FRAX® (4, 6) es la herramienta más utilizada, y se diseñó con distintas cohortes, incluida la española y su poder predictivo de osteoporosis ya ha sido validado en una cohorte española (cohorte FRIDEX en Cataluña) (8). Distintas guías nacionales e internacionales establecen una probabilidad de riesgo a 10 años>10% como umbral para realizar la densitometría (4, 5).

3. **Seleccionar a la población que se ha de tratar según la valoración de los factores de riesgo en combinación con la medida de la densidad mineral ósea (DMO).** El tratamiento farmacológico para la prevención de fracturas se recomienda fundamentalmente en personas con fractura previa, vertebral o de cadera, y/o de alto riesgo y que tienen una densitometría en rango de osteoporosis (4, 5, 6, 7).
4. **Las primeras medidas preventivas son siempre higiénico-dietéticas.** En cualquier mujer postmenopáusica se aconseja reducir los factores de riesgo de fractura por fragilidad mediante ejercicio físico diario, deshabituación tabáquica, disminución del consumo de alcohol y la prevención de las caídas. El tabaco y el alcohol son factores de riesgo clínico menores por incrementar el riesgo relativo de fractura entre 1 y 2 (9, 10).
5. **No usar de forma generalizada suplementos de vitamina D o calcio aislados para prevenir fracturas.** Hay evidencia de que los suplementos nutricionales, por sí mismos, no reducen el riesgo de fractura. Su uso sólo está justificado en mujeres con osteoporosis postmenopáusica en tratamiento, dado que la eficacia de los fármacos ha sido estudiada en presencia de suplementos. Las cantidades diarias recomendadas son de 1.000-1.200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D, **preferentemente a través de la dieta.** En caso de usar suplementos de calcio se recomienda, por razones de seguridad, evitar dosis superiores a 500 mg en cada administración (11, 12).
6. **No prescribir bifosfonatos en pacientes con bajo riesgo de fractura.** Los bifosfonatos no han demostrado reducir el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas con osteopenia (13).
7. **Los bifosfonatos, alendronato y risedronato se recomiendan como tratamiento de elección en mujeres con osteoporosis postmenopáusica.** Existe acuerdo en todas las Guías y documentos consenso (2, 3, 4, 5, 6, 7) que los fármacos de elección en el tratamiento de la osteoporosis son los que han demostrado en ensayos clínicos eficacia en la reducción de fracturas de cadera y vertebrales y no vertebrales, más allá del aumento de la DMO observado. Alendronato y risedronato cumplen estos requisitos, no así ibandronato, que sólo ha demostrado reducir las fracturas vertebrales. ***Para todos los fármacos la eficacia en prevención primaria es escasa, debido a que la mayor parte de los ensayos clínicos se han realizado en prevención secundaria, y cuando se han hecho en prevención primaria, no se han observado reducciones significativas de fractura de cadera (14).*** Aunque denosumab también ha demostrado prevenir los tres tipos de fractura, debido a su perfil de seguridad menos conocido y su coste más elevado, se considera de segunda elección cuando los bifosfonatos son ineficaces, están contraindicados, no se toleran o por imposibilidad de administración oral (4, 5). La probabilidad de

efectos adversos de zoledronato es mayor, debido a su alta potencia, esto unido a su administración IV lo sitúa en segunda línea, cuando exista intolerancia a la vía oral. Los moduladores selectivos de receptores estrogénicos se encuentran en tercera línea de tratamiento por no haber demostrado prevención de la fractura de cadera y fractura no vertebral (4, 5). De ellos, raloxifeno sería de elección por disponer de más datos de seguridad a largo plazo y ser más coste-efectivo. El incremento de eventos tromboembólicos es su principal efecto adverso.

8. Teriparatida debe reservarse para osteoporosis vertebral grave cuando los bifosfonatos estén contraindicados. La teriparatida no ha demostrado prevención secundaria de fracturas de cadera. Es 2ª opción a los bifosfonatos en mujeres con osteoporosis vertebral grave según los siguientes criterios (4):

- a. mujeres >65 años con T-score<-4.
- b. mujeres >65 años con más de dos fracturas vertebrales y T-score<-3,5.
- c. mujeres entre 55-65 años con T-score<-4 y más de dos fracturas vertebrales.

9. Se recomienda considerar unas vacaciones terapéuticas para alendronato, risedronato y zoledronato en pacientes sin fracturas previas o durante el tratamiento y con bajo riesgo de fractura. Tras el periodo de duración de los ensayos clínicos, 3 años para risedronato y 5 para alendronato y zoledronato, ha de replantearse el tratamiento. En pacientes de bajo riesgo la extensión del tratamiento por encima de 3-5 años no confiere beneficios adicionales. El efecto antiresortivo de estos bifosfonatos se mantiene durante un tiempo tras la suspensión del fármaco y se minimiza el riesgo de efectos adversos de gravedad (pero de frecuencia baja) como la osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas de fémur (estas desaparecen tras la interrupción del tratamiento) (2, 15). Estos efectos adversos son compartidos por denosumab, pero su efecto antiresortivo desaparece tras la suspensión, por lo que no se recomiendan en su caso vacaciones terapéuticas.



Referencias bibliográficas

1. Osteoporosis postmenopáusica: un consenso necesario. INFAC. 2015; 23(4).
2. Consenso sobre la osteoporosis postmenopáusica en la CAPV-enero 2015. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/Consenso%20Osteoporosis_2015_es.pdf.
3. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad, 2015.
4. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012. Clinical guideline [CG146]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146>.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 142). Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>.
6. Compston JE, Cooper AL, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D et al. Osteoporosis. Clinical Guideline for prevention and treatment. Executive Summary. Updated November 2014. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Disponible en: http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf.
7. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3ª versión actualizada 2014). Revista Clínica Española. 2015; 515-526.
8. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M en representación del grupo de estudio GROIMAP. Umbrales de FRAX para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. Med Clin (Barc). 2015; 144(1):1-8.
9. Ross AC et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(1):53-8.
10. Kanis JA et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. Osteoporos Int 2005; 16:737.
11. Cameron ID et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD005465.
12. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2017 Dec 26;318(24):2466-2482.
13. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD001155.
14. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis primaria posmenopáusica. Guía farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares. 2009. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/GFIB/pdf/osteoporosis_largo.pdf.
15. Anagnostis P, Paschou SA, Mintziori G, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, Mueck A, Pérez-López FR, Rees M, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Trémollières FA, Goulis DG. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. Maturitas. 2017.

3. TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Justificación

La dislipemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular (CV). El abordaje farmacológico y no farmacológico de ésta es crucial en la prevención cardiovascular, pero se debe realizar un análisis de la evidencia para establecer cuándo iniciar el tratamiento, a qué dosis y cuáles son los fármacos más eficientes. El enfoque terapéutico es diferente en pacientes con o sin enfermedad cardiovascular establecida, así como en pacientes de edad avanzada en cualquiera de ambas situaciones.

Indicadores relacionados

Descripción de los indicadores	Unidad de medida
Terapia intensiva hipolipemiente > 75 años	% pacientes tratados sobre el total de población >75 años
Prescripción ineficiente de estatinas (dosis de 10 y 20 mg atorvastatina, fluvastatina y pitavastatina)	DHD

DHD: dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día



Recomendaciones

1. El manejo de la dislipemia en prevención primaria (PP) dependerá del riesgo cardiovascular (RCV) del paciente.

Cuando se requiera calcularlo se recomiendan las **tablas SCORE** modificadas para España.

- En pacientes con **RCV bajo (SCORE <5%)** la PP debe centrarse en **modificaciones del estilo de vida** antes que en iniciar tratamiento farmacológico. Los ensayos clínicos (EC) han demostrado que en pacientes de bajo riesgo, la reducción absoluta del riesgo es menor que en pacientes con alto riesgo y el beneficio observado se debe a la reducción de las revascularizaciones y de eventos coronarios, pero no a la reducción de ictus, muerte cardiovascular o de muerte total (1,2). En esta población, es necesario tratar a 167 personas para evitar un evento vascular mayor (NNT, *number need treat* = 167) (3).
- Iniciar tratamiento farmacológico en pacientes con **RCV alto (5-10%) o muy alto (> 10%)** y en las siguientes situaciones clínicas de riesgo alto o muy alto sin necesidad de calcular el RCV (2).
 - **Riesgo alto:** diabéticos tipo 2 sin afectación orgánica ni factores de riesgo asociados; pacientes con cifras de colesterol >310mg/dl o PA>180/110mmHg; pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) cuyo FG esté entre 30-59 ml/min/1,73 m².
 - **Riesgo muy alto:** diabéticos con afectación del órgano diana o con factores de riesgo mayor (tabaquismo, colesterol, HTA); pacientes con ERC con FG < 30 ml/min/1,73 m².

2. La prevención secundaria (PS) con hipolipemiantes está siempre recomendada en pacientes con enfermedad cardiovascular (CV) establecida (infarto previo, síndrome coronario agudo -SCA-, revascularización coronaria y/o arterial, accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio, aneurisma aórtico y enfermedad arterial periférica). El beneficio del tratamiento está bien establecido, ya que su uso se asocia a disminución de la mortalidad total, la mortalidad CV y los eventos cardiovasculares (2-4).

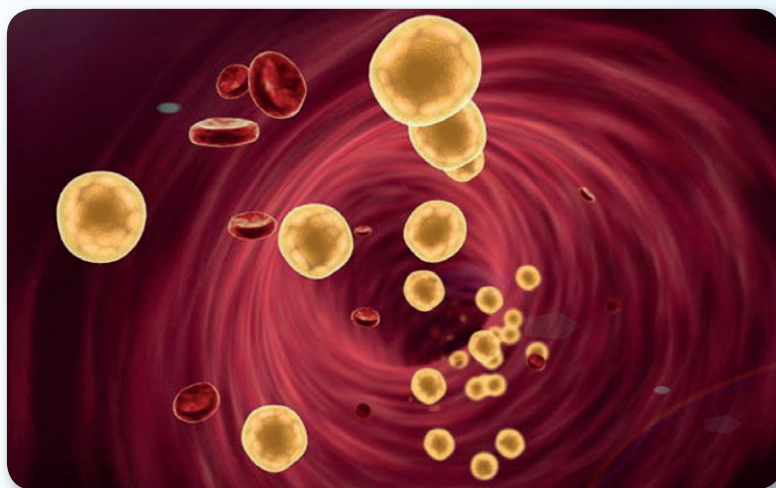
3. Las estatinas son los hipolipemiantes de elección en prevención CV por reducir la morbimortalidad CV, la necesidad de intervenciones coronarias e, incluso, contribuir a la regresión de la aterosclerosis. Los inhibidores selectivos de la absorción de colesterol (ezetimiba) no se recomiendan en monoterapia, excepto en caso de pacientes que no toleran las estatinas (2,3).

- 4. Las dosis recomendadas son moderadas-bajas en PP, moderadas en PS y altas sólo en pacientes con SCA, salvo en mayores de 75 años.** Tanto en PP como en PS, las estatinas a dosis moderadas han demostrado reducir los eventos cardiovasculares mayores, la mortalidad coronaria y la mortalidad total y presentan mejor perfil de seguridad (3, 5, 6, 7). Sin embargo, en PS hay que diferenciar entre pacientes, ya que en aquellos con SCA dosis altas frente a dosis moderadas sí han demostrado reducir los eventos CV, la mortalidad total y la mortalidad CV, mientras que en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida dosis altas no se han asociado a un beneficio global de la mortalidad, aunque sí de los eventos cardiovasculares (2, 3, 5, 6). El aumento de dosis implica más efectos adversos, siendo la miopatía, la rabdomiólisis y el aumento de transaminasas los más frecuentes. Otro aspecto a tener en cuenta es la aparición de diabetes *mellitus* asociada al uso de estatinas, ya que las dosis intensivas de estatinas se han asociado a un incremento de nuevos casos de diabetes, cuando se comparan con dosis moderadas (3). La duración óptima de tratamiento no se conoce como para hacer una recomendación.
- 5. No se recomienda guiar el tratamiento hipolipemiante, tanto en prevención primaria como secundaria, en función del objetivo de c-LDL.** La reducción del riesgo cardiovascular por cada mmol que se reduce el c-LDL se ha calculado por diversos metaanálisis, estimándose que a mayor reducción de c-LDL, mayor reducción del riesgo CV (1). Sin embargo, no existe evidencia que valore la eficacia de reducción de riesgo de eventos cardiovasculares por alcanzar unas cifras objetivo de LDL, ya que los ensayos que evalúan la eficacia de estatinas lo hacen a dosis fijas, sin plantear si se alcanzan los niveles específicos de colesterol y por lo tanto no se puede establecer un objetivo para modificar un tratamiento hipolipemiante. Por lo tanto la elección de la intensidad de la terapia dependerá de los niveles basales de c-LDL y del riesgo cardiovascular del paciente. Guiar el tratamiento hipolipemiante sólo por niveles de c-LDL podría llevar a un aumento de la dosis de estatina con el posible aumento de efectos adversos (3, 8).
- 6. Simvastatina y atorvastatina son las estatinas recomendadas por la evidencia demostrada en reducción de la morbimortalidad CV.** El grado de reducción del cLDL conseguido por las estatinas depende de la dosis y varía entre ellas. Rosuvastatina y pitavastatina no disponen de ensayos realizados en PS a diferencia de simvastatina, pravastatina y atorvastatina (9,10). Simvastatina y atorvastatina a dosis altas presentan los mejores resultados de eficacia/seguridad en los estudios clínicos, **siendo simvastatina a dosis bajas-moderadas** la que presentan además mejor relación coste-efectividad (11). La diabetogenicidad de las estatinas es un efecto de clase y está relacionada con la dosis y el tiempo de duración, pero no con la estatina utilizada. El tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas **durante cuatro** años aumenta el número de nuevos casos de diabetes de forma significativa y es mayor el riesgo con dosis altas frente a dosis moderadas (3). En

el caso de pitavastatina, **no hay evidencia de que no produzca diabetes**, ya que el resultado para evaluar su capacidad diabetogénica no ha sido significativo para obtener conclusiones. Respecto a la estatina de elección en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), tampoco existe evidencia para posicionar ninguna estatina sobre el resto, pero hay que recordar que atorvastatina no precisa ningún ajuste posológico, rosuvastatina está contraindicada en ERC grave a cualquier dosis y la dosis de pitavastatina a 4 mg no está recomendada en pacientes con ERC grave.

- 7. El tratamiento combinado de estatinas con ezetimiba solo está recomendado en pacientes seleccionados** cuando no se alcanza un objetivo específico mediante la dosis máxima tolerada de estatina. No hay estudios que comparen dosis altas de estatinas frente al tratamiento combinado con variables clínicas de IAM, accidente cerebro-vascular o revascularización. En cuanto a los estudios de reducción de mortalidad, no hay diferencias entre dosis altas de estatinas y combinación de estatinas con ezetimiba (12).
- 8. El tratamiento combinado de estatinas con fenofibrato sólo está recomendado en dislipemia mixta cuando a pesar de alcanzar los niveles óptimos de c-LDL persiste riesgo** y es necesario disminuir los triglicéridos y aumentar el cHDL. La asociación **pravastatina y fenofibrato** es la que presenta el mejor perfil de seguridad ya que, pravastatina es la menos miotóxica y no es metabolizada por el sistema enzimático CYP450, responsable de las interacciones farmacocinéticas del resto de las estatinas (13).
- 9. En pacientes de edad avanzada (>75 años) se recomienda ser más conservador y usar estatinas de intensidad moderada.**
 - En este grupo de edad, la evidencia disponible sugiere no usar estatinas en PP de manera sistemática, sino sólo en presencia de otros factores de riesgo, como tabaquismo, hipertensión o diabetes (3, 4, 8).
 - En los mayores de 65 años con RCV alto el uso de estatinas a dosis moderadas se asocia con reducción de la mortalidad global, los eventos coronarios o cerebrovasculares mayores en PS, pero no en PP (7, 14, 15).
 - En el ensayo PROVE-IT (16) donde se comparaba atorvastatina 80 mg frente a pravastatina 40 mg en pacientes con SCA, la reducción del riesgo observada de las dosis altas frente a dosis moderadas dejaba de ser significativa en pacientes mayores de 65 años.
- 10. En pacientes ancianos se recomienda monitorizar estrechamente los efectos adversos, evaluar periódicamente la relación beneficio-riesgo del paciente y reconsiderar periódicamente el tratamiento en función de la situación clínica del paciente y su pronóstico de vida.** La edad aumenta el riesgo y la frecuencia de eventos adversos de estatinas como diabetes, miopatía, cataratas y deterioro cognitivo (17). Existen situaciones clínicas donde los beneficios potenciales de

las estatinas ya no son clínicamente relevantes como pacientes con deterioro cognitivo grave o aquellos en su último año de vida, donde los objetivos de los tratamientos son paliativos y no preventivos (3). En este tipo de pacientes, se tendría que plantear la deprescripción. Un estudio clínico señala ausencia de daño con la interrupción de las estatinas a pacientes ancianos con corta esperanza de vida (18).



Referencias bibliográficas

1. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012 ;380(9841):581-90.
2. Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69:939.e1-e87.
3. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. OSTEBA; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
4. Alberico L et al 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal Advance Access published August 27, 2016*.
5. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of > 40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1409-15.
6. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
7. Bruggs JJ et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Jun 30.

8. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, Greenland P et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2935-59.
9. Mostaza J.M, Lahoz C, García-Iglesias F, Estirado E, Ruiz-Rivas J, González-Alegre T, Laguna F. Uso de las estatinas en prevención primaria. Informe Técnico de Sistema Nacional de salud. Volumen 35, N° 2/2011.
10. CADIME. Hipolipemiantes en prevención cardiovascular. 2015; 30(3):13-20.
11. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. Eur J Prev Cardiol. 2013; 20(4):641-57.
12. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. Ann Intern Med. 2009;151(9):622-30.
13. González santos P. Combinaciones de estatinas y fibratos: implicaciones farmacocinéticas y clínicas. Clin Invest Arterioscl. 2014;26: 7-11.
14. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008;51:37-4515.
15. Shepherd J et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002; 360(9346):1623-30.
16. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350:1495-1504.
17. Efectos adversos de las estatinas. INFAC 2015. Vol 23 (6).
18. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2015; 175:691-700.

4. USO PRUDENTE DE ANTIBIÓTICOS PARA PRESERVAR SU EFICACIA

Justificación

La resistencia antibiótica es uno de los riesgos de salud mundial más grave y urgente de la actualidad, por esa razón, los líderes mundiales de las Naciones Unidas se reunieron en septiembre de 2016 y se comprometieron a adoptar estrategias para minimizarlo, a todos los niveles: internacional, nacional y regional. **Si no se toman las medidas oportunas se estima que en 40 años las muertes atribuibles a infecciones multirresistentes en Europa serán de 390.000 al año, lo que en España supondría una cifra estimada de 40.000 muertes anuales.**

La **presión selectiva** es la principal causa de extensión de resistencias, por lo que evitarla es el objetivo prioritario de cualquier decisión farmacoterapéutica en la prescripción antibiótica. Concentraciones subterapéuticas, duraciones de tratamiento prolongadas, alto impacto ecológico de los antibióticos y aparición de resistencias lejos del foco de infección son los principales factores que favorecen esta presión selectiva, por lo que las estrategias generales de una prescripción adecuada contemplarán evitar todas sus causas.

Las siguientes recomendaciones van enfocadas a minimizar la presión selectiva, así como a justificar el **cambio de paradigma** del tratamiento antibiótico del último año, que **abandona la idea de completar tratamientos largos para enfatizar la idea "como se ha prescrito"**. Por lo tanto, para una **prescripción adecuada** es imprescindible conocer los patógenos responsables de cada proceso infeccioso, las resistencias locales de los mismos y el impacto ecológico de los distintos antibióticos. Este conocimiento ha de ser desarrollado y difundido por los **Programas de Optimización de Antibióticos (PROAs)**.

Indicadores relacionados

Descripción de los indicadores	Unidad de medida
Cantidad de antiinfecciosos sistémicos en medicina general y pediatría (J01)	DHD
Cantidad ajustada de fluoroquinolonas de administración sistémica (J01MA)	DHD
Cantidad ajustada de cefalosporinas de 3ª generación (J01DD)	DHD
Utilización de antibióticos en faringoamigdalitis (medicina general y pediatría)	% de pacientes
Cantidad de cefalosporinas y macrólidos (pediatría)	DHD
Cantidad de amoxicilina asociada con ácido clavulánico (pediatría)	DHD

DHD: dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día

Recomendaciones generales

- 1. Evitar infradosificar el tratamiento antibiótico.** Concentraciones subinhibitorias del fármaco en el lugar de la infección y la presencia de éste en la mucosa intestinal favorecen la presión selectiva por selección de subpoblaciones resistentes, facilitando la transferencia y recombinación genética (1-3).
- 2. Evitar prolongar la duración del tratamiento antibiótico más allá de la resolución de los síntomas.** A mayor duración mayor presión selectiva sobre la flora colonizante y probabilidad de bacterias resistentes. Es importante recordar que el fracaso terapéutico está más relacionado con no cumplir la pauta antibiótica, que con la duración del tratamiento y no hay ninguna evidencia que apoye que tratamientos prolongados reduzcan las resistencias (4). Los ensayos clínicos sobre duración óptima de los tratamientos son escasos, pero empiezan a aparecer revisiones al respecto que apoyan tratamientos cortos frente a tratamientos largos, siempre y cuando exista una evolución favorable a las 48-72h del inicio del tratamiento (5).

La extensión por encima 5-7 días está indicada en las siguientes situaciones (6):

- endocarditis, infecciones osteoarticulares, infecciones profundas o sin control del foco, infecciones urinarias complicadas, infecciones del SNC distintas a meningitis por meningococo o bacteriemias por *S. aureus* y *Candida*.
 - la evolución clínica no haya sido satisfactoria en las primeras 48-72 horas en cuyo caso hay que plantearse otras actitudes diagnóstico-terapéuticas
 - existencia de factores predictores de mala evolución como inmunosupresión o portadores de material protésico (6,7).
- 3. Evitar usar antibióticos de amplio espectro con alto impacto ecológico como fluoroquinolonas (FQ) o cefalosporinas de 3ª y 4ª generación.**

Su uso generalizado contribuye:

- al notable aumento en la tasa de resistencias (8).
- infecciones por *Clostridium difficile* y estafilococos resistentes a meticilina (SARM), dos de los principales microorganismos causantes de infecciones nosocomiales. El uso de ambos grupos de antibióticos son factores de riesgo para este tipo de infecciones. En el caso de SARM, la aparición de cepas con resistencia de alto nivel a ciprofloxacino origina además resistencia cruzada a todas las quinolonas (9,10,11,12).
- el uso de cefalosporinas favorece la aparición de nuevas beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) con multirresistencia a otros antibióticos. El gen responsable de la BLEE se transfiere en muchos casos con otros determinantes genéticos que confieren resistencia a conjunta a cefalosporinas y aminoglucósidos. En el caso de las enterobacterias además existe una fuerte asociación alarmante entre la producción de BLEE y la resistencia a FQ sobre

todo en infecciones urinarias del medio ambulatorio. La doble resistencia de BLEE a cefalosporinas y FQ no se debe a la transferencia conjunta, sino a la presión selectiva de cepas con diferentes mecanismos de resistencia por el frecuente uso de β -lactámicos y fluoroquinolonas en un mismo contexto terapéutico (13).

Se ha incrementado el porcentaje de infecciones del tracto urinario (ITUs) causadas por *E. coli* productores de BLEEs, llegando a ser responsables de un 6% de las producidas por este microorganismo (14).

4. En infecciones respiratorias no se recomienda sustituir de manera sistemática amoxicilina por amoxicilina + ac-clavulánico.

La resistencia adquirida de neumococo a amoxicilina no está mediada por beta-lactamasas, por lo que la asociación de ácido clavulánico no añade eficacia al uso de amoxicilina sola (14). Así mismo dosis altas de amoxicilina si son capaces de cubrir el neumococo resistente en el caso de Otitis media Aguda (OMA) y de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) (15).

Se puede recurrir a su uso (16):

- **tras fracaso a amoxicilina a las 48-72 horas.**
- **infecciones causadas por bacilos entéricos o gérmenes Gram negativos como *H. influenzae*:** estas circunstancias pueden ocurrir en OMA y sinusitis aguda en niños menores de 2 años y/o que no responden a amoxicilina en 48-72 horas, en pacientes institucionalizados, en patologías como exacerbaciones de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), pacientes inmunodeprimidos y en pacientes con antibioterapia reciente.

5. Evitar el uso de macrólidos en las infecciones respiratorias de supuesta etiología neumocócica tanto en población pediátrica como en población adulta. Dada la alta prevalencia de resistencias en España de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos el uso de éstos en NAC, OMA, sinusitis aguda bacteriana y EPOC puede dar lugar a fracaso terapéutico. Su uso estará reservado a alergia a amoxicilina o al ácido clavulánico, infecciones respiratorias de etiología atípica (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. Pertussis*) como son las bronquitis bacterianas y tosferina (17).

6. Se debe iniciar el desarrollo de los Programas de Optimización de Antibióticos (PROAs) multidisciplinares (Atención Especializada y Atención primaria) como apoyo clínico en la toma de decisiones del tratamiento antibiótico. Cuando las resistencias microbianas y la etiología de las infecciones se desarrollan y se difunden a través de PROAS se consigue disminuir el uso inadecuado de estos. La experiencia de PROAs en Atención Primaria (donde radica un 80% de la prescripción antibiótica) es más escasa, pero apunta en la misma dirección de buenos resultados (18).

Referencias bibliográficas

1. Alos JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:692-9.
2. Rybak MJ et al. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Med* 2006;119: S3 7-44.
3. Impacto ecológico del uso de antimicrobianos en la comunidad en el desarrollo de resistencias. Disponible en http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeutica-aljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/viewApartado_pdf.asp?idApartado=261.
4. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, SarahTonkin-Crine, Gorton C, Paul J, Peto TEA, Yardley L, Hopkins S, Walker AS. The antibiotic course has had its day. *BMJ*. 2017 Jul 26.
5. Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, Roberts N, Kronman M, Butler CC, Thompson MJ. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. *Fam Pract*. 2017 Sep 1;34(5):511-519.
6. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for Reduction in Duration of Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 2011;52(10):1232-1240.
7. Esposito S, Esposito I, Leone S. Considerations of antibiotic therapy duration in community- and hospital-acquired bacterial infections. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(11):2570-5.
8. Fluoroquinolonas. Hoja de evaluación de Medicamentos del SESCAM. 2016; (5).
9. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Supl 4).
10. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sferra TJ, Hernandez AV, Donskey CJ. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Sep;68(9):1951-61.
11. Wilcox MH, Chalmers JD, Nord CE, Freeman J, Bouza E. Role of cephalosporins in the era of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jan;72(1):1-18.
12. Dolores Rodríguez-Pardo, D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(4):254-263.
13. Enterobacterias productoras de β -lactamasas plasmídicas de espectro extendido. <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Blees.pdf>.
14. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(5):e103-e120.
15. Amoxicilina-clavulánico: choosing wisely. Grupo de Infecciosas SoMaMFYC. <https://grupoinfeccsomamfyc.wordpress.com/2016/09/10/amoxicilina-clavulanico-choosing-wisely/>.
16. Monedero MJ, Batalla M, García C, Persiva B, Rabanaque G, Tárrega L. Tratamiento empírico de las infecciones del adulto. *FMC*. 2016; 23(Supl.2):9-71.
17. Pérez-Trallero E et al. Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(7):2953-9.
18. Programa Piraso. Resultado de los PROA de Atención Primaria. http://piraso.ia.vante.es/pluginfile.php/326/mod_resource/content/7/PROA_A PRIMARIA JD Alc%C3%A1ntara PIRASOA 18 !1 15.pdf.

5. USO PRUDENTE DE ANTIBIÓTICOS EN INFECCIONES RESPIRATORIAS

Justificación

Las infecciones del tracto respiratorio superior suponen más de la mitad de las consultas de atención primaria relacionadas con enfermedades infecciosas. La mayor parte de las infecciones del tracto respiratorio superior son procesos víricos autolimitados, sin embargo, se utilizan con frecuencia antibióticos para su tratamiento, realizándose un 80-90% de las prescripciones de éstos en atención primaria y urgencias. En el lado opuesto se encuentran las neumonías, cuya etiología suele ser bacteriana y en donde un rápido y adecuado tratamiento antibiótico es necesario. La duración del tratamiento antibiótico ha de individualizarse según la gravedad y la evolución clínica del paciente a las 48-72 horas.

Indicadores relacionados

Descripción de los indicadores	Unidad de medida
Cantidad de antiinfecciosos sistémicos (medicina general y pediatría)	DHD
Cantidad ajustada de fluoroquinolonas de administración sistémica (J01MA)	DHD
Cantidad ajustada de cefalosporinas de 3ª generación (J01DD)	DHD
Utilización de antibióticos en faringoamigdalitis (medicina general y pediatría)	% de pacientes
Cantidad de cefalosporinas y macrólidos (en pediatría)	DHD
Cantidad de amoxicilina/ac. clavulánico (en pediatría)	DHD

DHD: dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día



Recomendaciones

- 1. El tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en adultos y niños debe contemplar siempre la administración de un antibiótico tan pronto como sea posible.** Los criterios de predicción de mortalidad CRB65 ayudan a clasificar la gravedad de la NAC en leve-moderada o moderada-grave, punto de partida para decidir sobre la derivación del paciente al medio hospitalario, la elección del tratamiento y duración del mismo. Las características del paciente (comorbilidades, tabaquismo, alcoholismo, institucionalización) también ayudan a sospechar la etiología de la misma y a decidir sobre el tipo de antibiótico a utilizar (1-3).
- 2. En la NAC leve-moderada en adultos y en neumonía pediátrica se debe cubrir el neumococo resistente a penicilinas y a macrólidos.** Se recomiendan dosis altas de **amoxicilina**: 1 g/8 h en adultos y 80-90 mg/kg/día repartido en 3 tomas en población pediátrica. Dada la alta prevalencia de resistencias de los neumococos a los **macrólidos** en España, sólo deben utilizarse en caso de sospecha de gérmenes atípicos (2-4).
- 3. En NAC leve-moderada hay ciertas situaciones clínicas donde se debe cubrir no sólo el neumococo resistente sino también *H. influenzae*.** En pacientes mayores de 65 años con comorbilidades asociadas (enfermedad crónica cardiaca, pulmonar, hepática o renal, diabetes mellitus, alcoholismo, neoplasias, asplenia, estados de inmunodepresión) o factores de riesgo (tabaquismo y alcoholismo), amoxicilina/clavulánico constituye el tratamiento de elección (875 mg/125 mg cada 8 horas o 2 g/125 mg cada 12 horas). **Levofloxacino se reservará** para pacientes que han utilizado AC en los últimos tres meses o presentan alto riesgo de bacilos gran negativos, como sucede con los institucionalizados (3,5-7).
- 4. Los casos de NAC moderada-grave son candidatos a derivación hospitalaria.** En estos se recomienda una fluorquinolona (levo- o moxifloxacino) o terapia dual de amoxicilina/clavulánico + macrólido en caso de alta sospecha de *L. pneumophila*. Las FQ en monoterapia no son inferiores en eficacia a la combinación betalactámico + macrólido en la mortalidad por todas las causas a los 90 días, ni se asocia a mayor estancia hospitalaria o mayor incidencia de complicaciones (8).
- 5. En todo paciente con NAC debe realizarse un control clínico a las 48-72 horas de iniciar el tratamiento empírico.** Si existe fracaso terapéutico, con persistencia de fiebre elevada o empeoramiento de los síntomas, se cambiará de antibiótico o se derivará al hospital (8).
- 6. En NAC leve o moderada la duración dependerá de la evolución.** No se han encontrado diferencias de eficacia de los tratamientos de corta duración (5-7 días) frente a los de larga duración (7-10 días) en pacientes donde la evolución

fue positiva y la fiebre hubiera desaparecido a las 48-72 horas. Si los síntomas no mejoran después de 3 días, hay que considerar pautas más largas (9).

7. **En bronquitis aguda (BA), si no hay signos de alarma o comorbilidades, los antibióticos no están recomendados.** Los antibióticos no acortan la tos, no cambian la expectoración y no disminuyen la duración del proceso infeccioso, que en el 95% de los casos es de etiología vírica y autolimitado. **La purulencia forma parte de la bronquitis y su presencia no implica sobreinfección bacteriana en pacientes sin enfermedad pulmonar crónica.** Se podría valorar el tratamiento en BA clínicamente grave o con comorbilidad crónica importante para evitar la posible evolución a neumonía. El tratamiento de elección es amoxicilina 500mg/8h y en caso de sospecha por *Bordetella pertussis*, macrólidos (10).
8. **En reagudización infecciosa de la EPOC, la presencia de criterios de Anthonisen y la gravedad de la EPOC orientarán la adecuación y el antibiótico de elección.** Los criterios de *Anthonisen* son presencia de esputo purulento, aumento de la disnea y del volumen del esputo. El tratamiento de elección es amoxicilina/clavulánico, estando indicado en:
 - **EPOC leve-moderada** (500/125mg cada 8 horas) en presencia de dos criterios, si uno de ellos es esputo purulento o coexisten otros factores de riesgo de mal pronóstico como fiebre.
 - **EPOC grave** (875/125mg cada 8 horas) en presencia de esputo purulento, o un criterio más factores de riesgo de mal pronóstico.

La duración recomendada es de 7 días, salvo en pacientes institucionalizados, donde puede extenderse a 10. **Levofloxacin 500 mg/12 horas sólo se considera de elección en EPOC grave cuando se sospecha de infección por *P. aeruginosa*:** pacientes con exacerbaciones frecuentes; pacientes que han recibido tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses o en más de 4 ocasiones durante el último año; uso prolongado o frecuente de corticoides orales; hospitalización reciente; aislamiento previo de *P. aeruginosa* en esputo; alteración funcional muy grave (FEV1 < 30) o presencia de bronquiectasias significativas (8,11-13).

9. **En faringoamigdalitis (FAA) se recomienda averiguar si está causada por *Streptococcus pyogenes* betahemolítico grupo A (EBHGA), que es la que se beneficia del tratamiento antibiótico.** La FAA es mayoritariamente vírica y cuando es bacteriana, en el 90% de los casos se debe a EBHGA, donde el tratamiento antibiótico si se recomienda, por haber demostrado prevenir las complicaciones supurativas y no supurativas y acortar el periodo de contagio. El tratamiento de elección por su alta sensibilidad es Penicilina V o amoxicilina a dosis bajas durante 10 días. Los macrólidos son alternativa a alergia a penicilinas, con un estrecho seguimiento del paciente, dada la alta prevalencia de resistencia de *S. pyogenes* en España. AC no está recomendado dado que EBHGA no es productor de betalactamasas (14-15).

- 10. La mejor estrategia terapéutica en el diagnóstico y tratamiento de la FAA es la combinación de los criterios de predicción clínica (Centor-McIsaac) con el Test Rápido de Detección Antigénico (TDRA).** Los criterios de Centor-McIsaac estiman la probabilidad de diagnóstico microbiológico por EBHGA, y la puntuación nos servirá para seleccionar qué pacientes se beneficiarán del TDRA. Se recomienda realizar el test a partir de una puntuación ≥ 3 y tratar los positivos. (14-15).
- 11. En la OMA el tratamiento de elección y su duración difieren según la edad y la gravedad.** El beneficio del tratamiento es pequeño debido a la alta tasa de resolución espontánea. Sin embargo, la curación espontánea es inferior en niños menores de 2 años y la respuesta a la antibioterapia es mejor en pacientes con OMA grave (15). Por estas razones la antibioterapia está indicada en menores de 2 años y en adultos y niños de cualquier edad con síntomas graves (otalgia severa o fiebre $>39^\circ$ en las 24 horas previas) (16-17). **La duración recomendada** es de 10 días en menores de 2 años, o mayores de 2 con signos severos y con posible sinusitis o faringitis concomitante, mientras que puede limitarse a 5 días en el resto de las situaciones (17-19).
- 12. En OMA amoxicilina a dosis altas es el tratamiento de elección, salvo en niños menores de 6 meses o tras fracaso a las 48-72 horas del tratamiento con amoxicilina, donde se recomienda AC.** La respuesta clínica depende de la erradicación completa de los patógenos responsables, por ello es necesario utilizar amoxicilina oral a dosis altas (80-90 mg/kg/día), que alcanza las concentraciones en el oído medio necesarias para erradicar neumococos sensibles, intermedios e incluso resistentes a la penicilina. Sin embargo, la amoxicilina sola podría fracasar en la erradicación de *H. influenzae* productor de betalactamasas, que se estima que causa una de cada 8-9 OMA. En estos casos AC es el antibiótico de elección, al presentar una actividad adecuada frente a todas las cepas antes señaladas (16-17).



Referencias bibliográficas

1. Menéndez R et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2010;46(10):543-58.

2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Pneumonia in adults: diagnosis and management. Londres: NICE; 2014. Disponible en URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191>.
3. Boletín INFAC. Neumonía Adquirida en la Comunidad". INFAC. 2016; 24(5). Disponible en <http://www.osakidetza.euskadi.eus>.
4. Moreno-Pérez D, Andrés A, Tárrago A, Escribano A, Figuerola J, García JJ et al. Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento ambulatorio y prevención. An Pediatr (Barc). 2015; 83(6):439.e1-439.e7.
5. Postma DF et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. N Engl J Med 2015; 372:1312-23.
6. Neumonía Aguda en la Comunidad en Adultos. Actualizado en Diciembre de 2016. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/>.
7. Woodhead M et al. Diagnosis and management of community and hospital-acquired pneumonia in adults. Clinical guidelines191. Methods, evidence and recommendations. 3 December 2014.
8. Monedero MJ, Batalla M, García C, Persiva B, Rabanaque G, Tárrega L. Tratamiento empírico de las infecciones del adulto. FMC. 2016; 23(Supl.2):9-71.
9. Uranga A et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial España. JAMA Intern Med. 2016 Sep 1;176(9):1257-65.
10. Bronquitis Aguda en Adultos. Actualizado en Diciembre de 2016. Disponible en <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe>.
11. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Disponible en: <http://goldcopd.org>.
12. Montes de Oca M et al. Guía de práctica clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ALAT-2014: preguntas y respuestas. Arch Bronconeumol. 2015; 51:403-16.
13. Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Actualizado en Diciembre de 2016. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe>.
14. Piñeiro Pérez R, Hijano Bandera F, Alvez González F, Fernández Landaluze A, Silva Rico JC, Pérez Cánovas C, Calvo Rey C, Cilleruelo Ortega MJ. Documento consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. An Pediatr (Barc). 2011 Nov;75(5):342.
15. Cots JM, Alós JI, Bárcena M, Boleda X, Cañada JL, Gómez N, Mendoza A, Vilaseca I, Llor C. Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del adulto. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016 Nov;34(9):585-594 Shulman ST et al. Infectious Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis. 2012 Nov 15; 55(10):e86-10.
16. Del Castillo Martín F, Delgado Rubio A, Rodrigo G, de Liria C, Villafruela MA, Cervera J, Picazo JJ. Consenso Nacional sobre otitis media aguda. An Pediatr. 2007; 66: 603-10.
17. Cubero Santos A, García Vera C, Lupiani Castellanos P. Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Otitis media aguda. AEPap. 2017 (en línea). Disponible en algoritmos.aepap.org.
18. Pichichero et al. A prospective observational study of 5-, 7-, and 10-day antibiotic treatment for acute otitis media. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 Apr;124(4):381-7.
19. Hoberman A et al. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children. N Engl J Med. 2016 Dec 22;375(25):2446-2456.

6. USO PRUDENTE DE ANTIBIÓTICOS EN INFECCIONES URINARIAS

Justificación

El enfoque terapéutico de las infecciones del tracto urinario (ITU) es diferente según sean complicadas o no en adultos, o febriles/afebriles en población pediátrica. Los antibióticos de elección, la necesidad de antibiograma, así como la duración de los tratamientos varía según la complejidad, ya que la patogenia también es diferente. En ITU no complicadas *E coli* es el principal uro patógeno, pero en las complicadas aumenta la presencia de otros microorganismos y las tasas de resistencias microbianas son mayores.

Indicadores relacionados

Descripción de los indicadores	Unidad de medida
Cantidad de antiinfecciosos sistémicos	DHD
Cantidad ajustada de fluoroquinolonas de administración sistémica (J01MA)	DHD
Cantidad ajustada de cefalosporinas de 3ª generación (J01DD)	DHD
Cantidad de cefalosporinas y macrólidos (en pediatría)	DHD
Cantidad de amoxicilina/ac. clavulánico (en pediatría)	DHD

DHD: dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día

Recomendaciones

- En bacteriuria asintomática el tratamiento antibiótico no está recomendado, salvo en embarazadas o previo a cirugía urológica.** Cuando esté recomendado, ha de realizarse según antibiograma. La bacteriuria asintomática no es una enfermedad ni causa daño renal, **por lo que el tratamiento antibiótico no está recomendado en:** mujeres premenopáusicas no embarazadas, postmenopáusicas, varones sanos, diabéticos, ancianos, pacientes institucionalizados, lesionados medulares, pacientes con dispositivos urológicos, con catéteres de nefrostomía o endoprótesis uretrales, con candiduria, sondados, inmunodeprimidos ni en trasplantados, incluidos los renales después de los 6 primeros meses (1-2).



- 2. La elección del tratamiento antibiótico empírico de cualquier ITU debe apoyarse en el conocimiento de las resistencias locales.** Se han establecido umbrales de resistencias de *E. coli* a partir de los cuales no se recomienda el uso de determinados antibióticos. Por ejemplo para ITUs complicadas no se recomiendan quinolonas si las resistencias locales de *E. coli* son superiores al 10% y en ITUs no complicadas si son superiores al 20% (1). La implementación de PROAs multidisciplinares contribuiría al conocimiento de las resistencias.
- 3. Fosfomicina trometamol en dosis única de 3 g es el antibiótico de elección en cistitis agudas no complicadas y en la profilaxis de la cistitis recurrente en la mujer.** La fosfomicina dosis única proporciona niveles urinarios por encima de la concentración mínima inhibitoria durante 3 días y se elimina durante más de 7. Los síntomas pueden no desaparecer en 2-3 días, por lo que se debe dar una correcta información sobre la eliminación y los efectos prolongados del fármaco. En profilaxis la dosis única ha de repetirse cada 10 días durante 6-12 meses (1-3).
- 4. En ITU complicadas la elección del antibiótico ha de venir guiada por antibiograma y seguir pautas largas de tratamiento (7-14 días).** Si no es posible esperar al antibiograma, se puede tratar con amoxicilina/clavulánico, fluoroquinolonas o cefalosporinas, evitando antibióticos cuyas resistencias a *E. coli* (principal uropatógeno) superen el 20%. Según los informes del *European Centre Disease Prevention and Control*, en 2014 las resistencias de *E. coli* a fluorquinolonas en España eran del 35%, por lo que no deben considerarse de primera elección. Con el fin de orientar el tratamiento empírico en ausencia de antibiograma, lo ideal es conocer las resistencias locales de los principales uropatógenos (4,5).
- 5. En el paciente sondado no se recomienda la profilaxis antibiótica de manera sistemática en el recambio de sonda.** El consumo sistemático de antibióticos en pacientes sondados aumenta de manera significativa el riesgo de bacterias multirresistentes. Sólo se debe considerar profilaxis en aquellos pacientes en los que el número de infecciones es de tal frecuencia o gravedad, que crónicamente afectan a la función y bienestar y en aquellos con historia previa de infección urinaria tras recambio de sonda y en aquellos pacientes en los que el recambio haya sido traumático (5).
- 6. El tratamiento de las ITU en niños menores de 3 meses se realiza en el medio hospitalario.** Las ITUs en menores de 3 meses son infecciones potencialmente graves (6).

7. **Ante sospecha fundada de ITU febril pediátrica (mayores de 3 meses) iniciar el tratamiento antibiótico de forma rápida.** Si no hay síntomas de infección grave o patología obstructiva urológica, la vía oral es de elección. Aunque no existen diferencias significativas en términos de eficacia entre los distintos antibióticos, parece adecuado usar cefalosporinas de 3ª generación y, como alternativa, amoxicilina/clavulánico o cefalosporinas de 2ª (si su sensibilidad es mayor del 80-90% para *E. coli*). La duración recomendada es de 7-10 días (6-7).
8. **En ITU afebriles pediátricas es adecuado utilizar tanto amoxicilina/clavulánico como cefalosporinas de 1ª o 2ª generación y fosfomicina (en mayores de 6 años).** Son adecuadas pautas cortas de 3-5 días (6-7), salvo episodios recidivantes o en menores de 2 años, donde se recomiendan 7-10 días (8). No se han observado diferencias significativas entre pautas cortas (2-4 días) y largas en la frecuencia de bacteriuria a los 0-10 días después de finalizar el tratamiento y además se constata una tendencia hacia un menor número de niños con microorganismos resistentes en los tratamientos de corta duración (8).
9. **Evitar las fluorquinolonas en ITU no complicadas y en cistitis recurrentes en la mujer.** A pesar de que las fluoroquinolonas son efectivas en cistitis no complicadas en regímenes de 3 días, no se consideran tratamiento de primera línea debido a la alta resistencia de *E. coli* (>30% en España), el alto impacto ecológico y a la capacidad para desarrollar bacterias multirresistentes (1). A ello hay que añadir los problemas de seguridad incapacitantes que producen, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles que afectan a los sistemas nervioso y musculoesquelético (9).

Referencias bibliográficas.

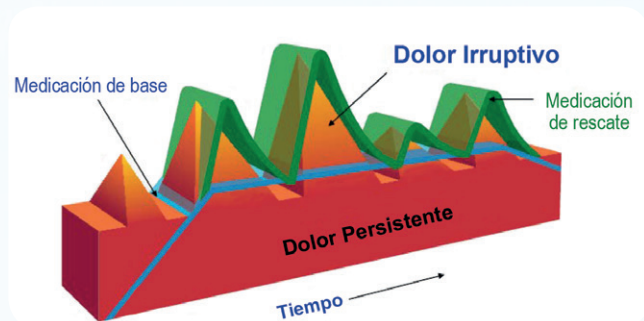
1. Guidelines in urological infections 2017. European Association of Urology (EAU). Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/urological-infectios#3> Asociación Española de Urología (AEU). Cistitis no complicada en la mujer. Madrid: AEU; 2013. Disponible en: <http://www.aeu.es/otrasguiaaeu.aspx>.
2. Guía de práctica clínica de la cistitis no complicada en la mujer. Asociación Española de Urología. Disponible en: <http://www.aeu.es/UserFiles/Guia28.pdf>.
3. Cistitis aguda simple en la mujer. Guía Terapéutica antimicrobiana de Área de Aljarafe. 3ª edición. Actualizado en Julio 2018. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/viewApartado_pdf.asp?idApartado=263.
4. Infecciones urinarias. Boletín farmacoterapéutico de Castilla la Mancha. 2017. Vol 18, Nº 2.
5. Infección del tracto urinario en el paciente con sondaje. Guía Terapéutica antimicrobiana de Área de Aljarafe. 3ª edición. Actualizado en noviembre de 2017. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/viewApartado_pdf.asp?idApartado=250.

6. Infecciones del tracto urinario en pediatría. Guía Terapéutica antimicrobiana de Área de Aljarafe. 3ª edición. Julio 2016. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/viewApartado_pdf.asp?idApartado=238.
7. Aparicio Rodrigo M. Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Infección del tracto urinario. AEPap. 2015 (en línea). Disponible en algoritmos.aepap.org.
8. Guía de Práctica Clínica sobre infección del tracto urinario en la población pediátrica. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS No 2009/01.
9. AEMPS; MUH (FV), 14 /2018. Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso. Nota de seguridad disponible en https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.pdf Consultado en enero de 2019.

7. USO PRUDENTE DE OPIOIDES MAYORES

Justificación

El consumo de opioides mayores se ha incrementado en la última década de forma alarmante, hasta el punto de hablar de una “epidemia de opioides”. La mayor sensibilización de los profesionales al problema del dolor, la aparición progresiva de nuevos opioides y formas farmacéuticas, y el uso de éstos en dolor crónico no oncológico (DCNO), son factores que han contribuido a esta epidemia. Este aumento de uso va acompañado de un incremento de eventos adversos, muchos de ellos por errores de dosificación o interacciones y, en caso de adicción, debido a un inadecuado seguimiento de los pacientes y a un uso inapropiado en pacientes de riesgo. Estas fueron las razones por las que en el 2014 el proyecto MARC, que tenía como objetivo elaborar una lista con los medicamentos de alto riesgo en pacientes con patologías crónicas, identificó a los opioides como uno de los medicamentos con más riesgo asociado.



Es prioritario establecer prácticas adecuadas y seguras de uso para minimizar los riesgos. Dentro de estas prácticas seguras los planes de tratamiento en DCNO han de ser individualizados, buscando un equilibrio entre el alivio del dolor (30%), la

mejoría funcional (30%) y los posibles efectos adversos, siempre manteniendo la funcionalidad física y mental, y mejorando la calidad de vida del paciente.

Preocupa especialmente la cronificación de tratamientos de fentanilo transdérmico y el uso fuera de ficha técnica del fentanilo transmucosa en el dolor irruptivo no oncológico, por el **elevado riesgo de abuso y adicción** de esta formulación.

Indicadores relacionados

Descripción de los indicadores	Unidad de medida
Prescripción de morfina frente al total de opioides mayores	% DDD
Consumo de opioides mayores por población asignada	DHD

DDD: dosis diaria definida

DHD: dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día

Recomendaciones

- 1. En el DCNO el uso de opioides potentes puede considerarse adecuado, como tercer escalón, sólo a pacientes que no responden o en los que no son aconsejables otros analgésicos.** Se debe comprobar la adecuación de la dosis, de la formulación y de la frecuencia de administración del tratamiento previo para verificar si es correcto, pero ha sido ineficaz. En todos los pacientes debe evaluarse el riesgo de adicción (herramientas ORT y SOAPP) y educar al paciente y familiares sobre el riesgo del uso crónico de opioides y sobre los síntomas de la sobredosificación para que cuando aparezcan soliciten atención inmediata (1, 2, 3).
- 2. La morfina es el opioide de elección cuando está indicado un analgésico del 3^{er} escalón de la OMS.** No hay evidencia clara de que un opioide sea superior a otro. Morfina, oxicodona e hidromorfona han mostrado eficacia y tolerabilidad similares, siendo la morfina el de referencia por su mayor experiencia y ser más coste-efectivo. Además, la mayoría de los médicos están familiarizados con su uso, lo que es un punto adicional para la seguridad del paciente (1, 4, 5).
- 3. El fentanilo en parches se recomienda en caso de insuficiencia renal y como alternativa en pacientes que no toleran la morfina, que no pueden usar la vía oral (náuseas, vómitos, cuadros de malabsorción) o ante la necesidad de rotación de morfina a otro opioide.** Está indicado en dolores severos estables (no en agudos) en pacientes tratados previamente con opioides y con el dolor controlado. Ha mostrado una eficacia similar a la morfina, aunque produce menos estreñimiento (5). Puede causar depresión respiratoria significativa, habiéndose descrito casos de muerte y reacciones adversas graves. No se debe exponer el parche a fuentes de calor, ya que aumenta la absorción hasta un 30%. En estas situaciones y en caso de fiebre se recomienda vigilar la posible aparición de signos de sobredosis (dificultad respiratoria, cansancio, somnolencia o sedación extrema) (6).
- 4. En caso de dolor irruptivo en pacientes no oncológicos se recomienda reevaluar la pauta del opioide de base.** El dolor irruptivo en pacientes no oncológicos es controvertido y tiende a ser considerado una forma de pseudoadicción o de infradosificación. El fentanilo transmucosa se debe restringir a pacientes oncológicos y su uso en los no oncológicos, al encontrarse fuera de ficha técnica, debe ser **excepcional**, requiriendo el [consentimiento informado del paciente](#) y el registro en la historia clínica (2). En caso necesario, usar morfina oral y reservar el fentanilo transmucosa para pacientes que no pueden utilizar la vía oral (7-9).

- 5. Para contrarrestar el estreñimiento se recomienda utilizar siempre laxantes de forma profiláctica.** La asociación oxicodona/naloxona no presenta ventajas *con respecto a* morfina asociada a laxantes profilácticos, debido a que: 1) No existen estudios comparativos directos frente a morfina asociada a laxantes profilácticos. 2) La asociación a dosis fijas con naloxona muestra menor incidencia de estreñimiento frente a oxicodona sola, pero en los estudios no se logró prescindir del laxante de rescate en una proporción reseñable de pacientes. 3) Los pacientes que requieran dosis de oxicodona > 80 mg tienen que tomar oxicodona no asociada a naloxona, por lo que el efecto sobre el estreñimiento puede ser menor (10).
- 6. El tapentadol debe reservarse para casos en los que hayan fracasado otras opciones con mayor evidencia y experiencia.** Su eficacia se ha evaluado en ensayos clínicos de corta duración (12 semanas) vs placebo en osteoartritis, lumbalgia y dolor neuropático diabético. Los beneficios clínicos encontrados son inciertos (pobres resultados de eficacia, heterogeneidad en comparaciones y resultados, falta de datos en las variables primarias en algunos estudios y alto índice de abandonos). Los efectos adversos son similares a los de otros opioides. No hay ensayos en dolor oncológico, ni comparativos frente a otros opioides. Eso unido a la limitada validez interna y externa de los estudios, no permite extraer información concluyente sobre la eficacia y seguridad del tapentadol (1, 11-13).
- 7. Se recomienda no utilizar opioides en DCNO en pacientes con abuso actual o pasado de sustancias de abuso o con trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión, trastornos del humor, estrés postraumático).** Se deben estabilizar dichos trastornos, antes de realizar una prueba con opioides (14).
- 8. En el DCNO no se debe superar los 90 mg de morfina o equivalente.** La dosis media de morfina en los ensayos clínicos es de 57 mg en dolor nociceptivo y 92 mg en neuropático. A partir de 100 mg de morfina o equivalente el riesgo de muerte se multiplica por dos y a partir de 200 mg por tres (1,14).
- 9. Considerar síndrome de hiperalgesia ante la falta de respuesta e incremento de la intensidad dolorosa, descartando previamente que no se debe a tolerancia o a dependencia.** Este efecto adverso poco reconocido es un dolor difuso que se manifiesta fuera de la zona del dolor original, en ausencia de progresión de la enfermedad, y que empeora con la escalada de dosis del opioide. La hiperalgesia inducida por opioides requiere la rotación del opioide o la retirada del mismo y sustitución por fármacos coadyuvantes (2).

10. No mantener los tratamientos de por vida. Se podrá retirar el tratamiento o reducir dosis en caso de: 1) Mejoría significativa del dolor; 2) Falta de eficacia o no lograr los objetivos pautados con el paciente en cuanto a mejoría del dolor y calidad de vida; 3) Efectos adversos graves; 4) Uso indebido, abuso o conductas aberrantes. La retirada debe hacerse de forma lenta, reduciendo la dosis un 25% cada 3-4 semanas. Si se precisan coadyuvantes para el dolor, no recurrir a benzodiazepinas, sino a antidepresivos (3).

11. Realizar una reevaluación periódica (trimestral) y continuar el tratamiento sólo si la mejoría clínica del dolor y la funcionalidad superan los riesgos. Atender a la regla de las "4A": **Analgesia**, si se alcanzan los objetivos previstos; **Actividades**: si se consigue la mejora funcional de las actividades; **Efectos Adversos** potencialmente graves; **Conducta Aberrante o Adicción** (3).

Referencias bibliográficas

1. Dolor crónico no oncológico: Tratamiento farmacológico. BTA.2015; 30 (4).
2. Henche A. El auge de la analgesia opioide. Problemas relacionados con su uso a largo plazo. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. 2016; XVII (3).
3. Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
4. Tratamiento con opiáceos para el manejo del dolor crónico no oncológico: Consideraciones y aspectos prácticos para mejorar su uso. *Butlletí d'informació terapèutica*. 2012; 23 (9).
5. NICE. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. CG140. 2012. Disponible en <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG140>.
6. Fentanyl transdermal patch. For the treatment of chronic intractable non-cancer pain. MTRAC. 2012.
7. S° Navarro de Salud. Fentanilo nasal. *Ficha de evaluación terapéutica*. 2013. Num. 5.
8. Celaya MC, Malón MM. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Bit Navarra. 2014;22(5).
9. Manchikanti L, Singh V, Caraway DL, Benyamin RM. Breakthrough pain in chronic non-cancer pain: fact, fiction or abuse. *Pain Physician*. 2011; 14:E103-E117.
10. Osakidetza. Comité de Evaluación de nuevos medicamentos. Oxycodona/naloxona. Informe nº 190/2012.
11. Osakidetza. Comité de Evaluación de nuevos medicamentos. Tapentadol. Con tantos abandonos... ¿no se deberían sacar conclusiones de los ensayos! *Nuevo medicamento a examen*. 2012; 195.
12. S° Navarro de Salud. Tapentadol. *Ficha de Evaluación Terapéutica*, 2012; 6.
13. Santos et al. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database of Systematics Reviews 2015, Issue 5. Art. No.: CD009923.
14. Busse JW, Craigie S, Juurlink D et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. CMAJ 2017 8; 189:E659-66. doi: 10.1503/cmaj.170363.

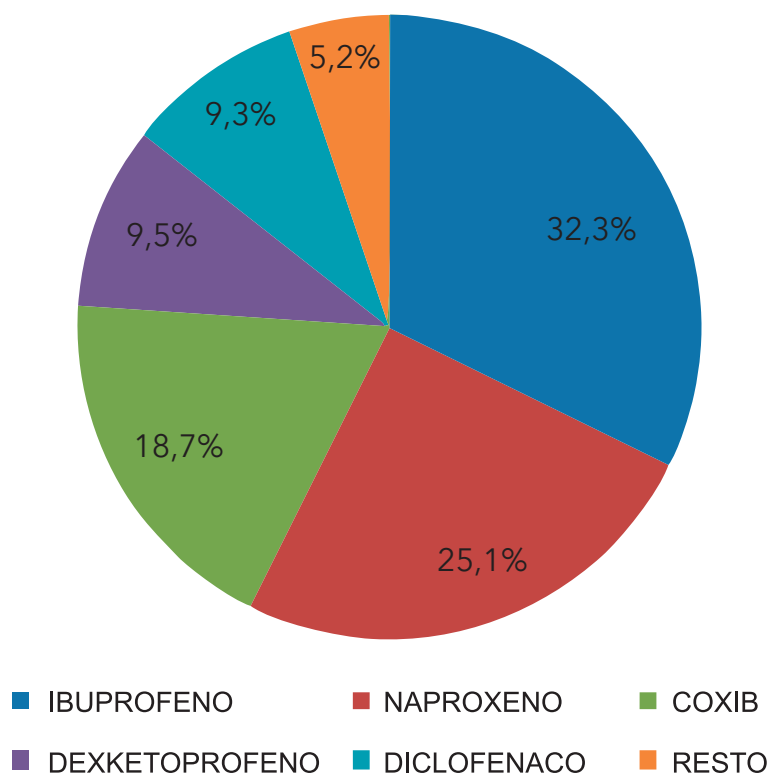
8. AINE: RIESGO CARDIOVASCULAR, GASTROINTESTINAL Y RENAL

Justificación

El uso de AINE no es inocuo, ya que se asocia a numerosos efectos adversos, siendo los gastrointestinales (GI), cardiovasculares (CV) y renales los más frecuentes.

La eficacia clínica es similar entre ellos, aunque el perfil de seguridad no lo es, variando en función de la selectividad por las isoformas COX-1/COX-2, dosis, duración de tratamiento, vida media y formulación.

El gráfico muestra que el ibuprofeno, con perfil de seguridad CV y GI favorable dentro del grupo, fue el AINE más prescrito en Castilla-La Mancha en 2018 (% de DDD). Aunque la prescripción de naproxeno, AINE más seguro a nivel CV, es importante, aun un 30% de las DDD consumidas se corresponden con AINE cardiolesivos (diclofenaco y COXIB).



Consumo de AINE en Castilla-La Mancha en 2018 (% de DDD)

Indicadores relacionados

Descripción del indicador	Unidad de medida
Prescripción AINEs cardiolesivos (COXIB, diclofenaco, aceclofenaco) frente al total de AINEs	% envases

Recomendaciones

- 1. Las medidas no farmacológicas y el uso de analgésicos, como el paracetamol, deben ser considerados antes de prescribir un AINE.** Con el fin de evitar efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y renales de los AINE, se recomienda, utilizarlos durante el menor tiempo posible, tanto en procesos agudos como crónicos, emplear la dosis mínima necesaria, reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento periódicamente y evitar el uso simultáneo de dos o más de ellos (1, 2).
- 2. La selección del AINE debe basarse en la información de ficha técnica, su perfil de seguridad cardiovascular, renal y gastrointestinal, así como estratificar a los pacientes en este tipo de riesgos.** En base a la eficacia no puede recomendarse ninguno sobre otro, dado que la eficacia de los AINE tradicionales y de los COXIB es similar en artrosis, artritis reumatoide, gota y espondilitis anquilosante. Sin embargo, sí se han detectado diferencias importantes en toxicidad (1-6).
- 3. Ibuprofeno a dosis bajas (< 1.200 mg/día) y naproxeno (1.000 mg/día) se consideran de 1ª elección por su menor incidencia de eventos cardiovasculares, frente a otros AINE.** Aunque ningún AINE está exento de riesgo CV, los COXIB, diclofenaco y aceclofenaco se asocian a un riesgo mayor. Se estima que 7 de cada 1000 pacientes con riesgo CV tratados con estos medicamentos tendrán un acontecimiento CV y en 2 acabará en muerte. En pacientes sin riesgo CV, 3 de cada 1.000 podrán presentar un acontecimiento y 1 acabará en muerte (3). Por este motivo están contraindicados en pacientes con patología CV grave, como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de la NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Naproxeno e ibuprofeno a dosis bajas no aumentan el riesgo. Para el resto de AINE los datos son muy limitados o inexistentes, por lo que no puede excluirse un incremento del riesgo aterotrombótico (2, 4-7).

4. En pacientes con riesgo GI alto se debe evitar el uso de AINE, ya que ninguno está exento de riesgo.

La hemorragia digestiva es el efecto adverso grave más frecuente de los AINE, siendo causa de ingreso hospitalario. El riesgo de que se produzca depende de factores relacionados con el paciente (antecedentes de úlcera péptica, edad > 65 años) y del tipo de AINE, vida media, dosis, formulación y tratamientos concomitantes. No hay comparaciones directas de seguridad GI de los AINE, pero según una revisión de la EMA diclofenaco e ibuprofeno parecen mostrar menor riesgo; naproxeno se asocia con riesgo intermedio. Los COXIB han mostrado mejor tolerabilidad GI, sin embargo, no están exentos de acontecimientos GI complicados, sobre todo en pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios (7). Ketoprofeno, ketorolaco y piroxicam presentan un perfil desfavorable en relación con otros AINE (6). En pacientes con alto riesgo GI, en caso de ser necesario utilizarlos, se recomienda asociar un IBP, con independencia del AINE utilizado (1).

5. Cuando sea imprescindible el uso de AINE en pacientes con función renal comprometida, se deberá vigilar estrechamente la función renal, potasio y creatinina.

Todos los AINE, independientemente de su selectividad COX-1/COX-2, pueden producir retención de agua y sodio, y edemas. En pacientes con enfermedad renal crónica (estadíos 3, 4 y 5) se debe evitar su uso, ya que se considera un factor de riesgo de fracaso renal agudo. Por otra parte, no deben administrarse conjuntamente los AINE con IECA/ARA II y diuréticos ya que esta triple combinación ("*Triple whammy*") incrementa un 31% el riesgo de fracaso renal, especialmente en los 30 primeros días del tratamiento (2, 3).

6. Durante la revisión de tratamientos con AINE se deben plantear las siguientes cuestiones (8):

- ¿Se ha probado antes otras opciones, como paracetamol pautado?
- ¿Es todavía necesario el AINE?
- ¿Se han valorado beneficios y riesgos, se han comunicado al paciente y se han registrado en Turriano?
- ¿El AINE prescrito es el de menor riesgo CV para este paciente en particular?
- ¿El AINE prescrito es el de menor riesgo GI para este paciente en particular?
- ¿Se ha revisado la función renal del paciente en los últimos 12 meses?
- ¿Debería prescribirse un IBP para reducir los efectos adversos GI?
- ¿Cuándo debería revisarse el tratamiento y la dosis prescrita?



Referencias bibliográficas.

1. Bori G, Hernández B, Gobbo M, Lanas A, Salazar M, Terán L et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2009;5(1):3-12.
2. NICE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Key therapeutic topic. Last updated: February 2016. Disponible en: nice.org.uk/guidance/ktt13.
3. Fundamentos para una prescripción segura de AINEs: Riesgo cardiovascular, riesgo gastrointestinal y complicaciones renales. *Boletín Farmacoterapéutico del SESCAM.* 2016; (4).
4. AEMPS. Nota informativa. Seguridad cardiovascular de los AINEs tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. Ref. MUH(FV), 15/2012. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_15-2012.htm.
5. AEMPS. Nota informativa. Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. Ref. MUH(FV), 16/2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_16-2013-diclofenaco.htm.
6. AEMPS. Nota informativa. Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas. Ref. MUH(FV), 07/2006. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/NI_2006-07_AINE.htm.
7. AEMPS. Nota informativa. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIBs y AINE tradicionales. Ref. MUH(FV), 10/2006. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/NI_2006-10_coxibs_AINE.htm.
8. All Wales Medicines Strategy Group. CEPP National Audit: Towards Appropriate Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) Prescribing. June 2015.

9. FÁRMACOS CONTROVERTIDOS EN EL MANEJO DEL DOLOR

Justificación



Los **condroprotectores** o **SYSADOA** (cuyas siglas proceden de "synthomatic show action drug osteoarthritis") son el condroitín-sulfato, la glucosamina y la diacereína. Están autorizados para el tratamiento sintomático de la artrosis y siguen siendo ampliamente utilizados, a pesar de ser fármacos controvertidos por su eficacia no suficientemente probada, no exentos de efectos secundarios y que suponen un gasto elevado para el sistema sanitario. Se clasifican dentro del grupo de los antirreumáticos e intentan presentarse como fármacos capaces

de afectar a la evolución de la enfermedad, a pesar de no presentar ventajas frente a placebo.

El uso de la **pregabalina** en el dolor neuropático se sigue incrementando de manera considerable, a pesar de poseer un peor balance beneficio-riesgo frente a otras alternativas de primera línea. Por otro lado, su prescripción se ha extendido a situaciones clínicas fuera de ficha técnica que no cuentan con apoyo de evidencia científica suficiente. Tiene similares indicaciones que la gabapentina, salvo en ansiedad y dolor neuropático central, en los que sólo está autorizada la pregabalina. No hay estudios comparativos directos entre ambas que sugieran ventajas de una sobre otra en eficacia o seguridad en ninguna de las indicaciones, sin embargo, hay diferencia importante de coste.

Los **parches de lidocaína** están autorizados en la neuralgia postherpética. A pesar de su buen perfil de seguridad, ocupa una 2ª-3ª línea de tratamiento dada su escasa eficacia y muy elevado coste. Preocupa su amplio uso fuera de indicación de ficha técnica para dolores de cualquier origen donde no se ha evaluado su seguridad en ensayos clínicos, además de suponer un alto impacto económico.

Indicadores relacionados

Descripción del indicador	Unidad de medida
Prescripción de condroprotectores	DHD
% Condroprotectores / total analgésicos*	% Envases
Prescripción de pregabalina	DHD ajustado por población activa y pensionista
% Pregabalina / total fármacos para el dolor neuropático**	% Envases

*AINE sistémicos y tópicos, paracetamol, codeína en asociación y tramadol solo y en asociación

**Duloxetina, amitriptilina, nortriptilina, gabapentina y pregabalina

DHD: dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día

Recomendaciones

- 1. En el manejo del paciente con artrosis se recomienda como terapia inicial medidas no farmacológicas y paracetamol, tratamiento farmacológico de 1ª línea.** A pesar de que el paracetamol ha mostrado una eficacia baja a corto plazo para combatir los dolores causados por la artrosis de rodilla y cadera (1), sigue siendo de elección por su perfil de seguridad más favorable en el uso crónico que el resto de los analgésicos (2). El tratamiento de 2ª línea incluye AINE tópicos y sistémicos, siendo imprescindible evaluar el riesgo individual del paciente y tomar las medidas gastroprotectoras necesarias. En caso de refractariedad de los síntomas, se considera el tramadol y los opioides mayores (3).
- 2. No se recomiendan los SYSADOA en el tratamiento sintomático de la artrosis.** No ofrecen ventajas de eficacia frente a placebo, por lo que las guías americanas y europeas no los recomiendan ni en el tratamiento sintomático ni como modificadores de la progresión de la enfermedad (1, 2, 4-8).
- 3. Se recomienda reevaluar/deprescribir los tratamientos con SYDADOA.** Los condroprotectores son fármacos con relativa seguridad, aunque no exentos de efectos adversos. Dado que no hay suficiente evidencia que respalde su uso y suponen un gasto injustificado, se hace necesario reevaluar los tratamientos y valorar su deprescripción, teniendo en cuenta que el médico está obligado a procurar la mejor alternativa terapéutica con criterios de coste-efectividad (9).
- 4. En el dolor neuropático se recomienda amitriptilina y gabapentina, por este orden.** La guía NICE recomienda como fármacos de elección en el dolor neuropático (excepto en neuralgia del trigémino) amitriptilina, gabapentina, duloxetina y pregabalina, sin preferencias entre ellos, y pasar de uno a otro ante falta de eficacia o tolerancia (10). Un metaanálisis muestra menor eficacia en el dolor neuropático de pregabalina frente a amitriptilina y gabapentina según se deduce de sus valores del NNT: amitriptilina 3.6, ISRS (duloxetina) 6.4,

gabapentina 7.2 y pregabalina 7.7 (11, 12). La duloxetina sólo está autorizada en dolor neuropático periférico diabético. La guía SIGN recomienda la pregabalina cuando hayan fracasado amitriptilina y gabapentina, dado que es menos coste-efectiva y presenta una tasa de abandonos mayor que gabapentina. En ancianos es preferible el uso de gabapentina o duloxetina, dados los efectos anticolinérgicos de la amitriptilina (13).

5. **La pregabalina no es de elección en ninguna de sus indicaciones y no es mejor que placebo en indicaciones no autorizadas como la ciática.** En la epilepsia en niños, adolescentes y adultos con convulsiones de inicio parcial con o sin generalización secundaria, se considera una alternativa cuando el tratamiento con los antiepilépticos de elección resulta ineficaz o no se tolera. En el trastorno de ansiedad generalizada sólo estaría justificada cuando todos los escalones previos han fracasado, incluyendo la terapia cognitivo-conductual (14, 15).
6. **La pregabalina no debe prescribirse en un amplio grupo de pacientes, debido a su perfil de seguridad.** Entre sus reacciones adversas, que son dosis-dependientes, se han notificado como muy frecuentes mareo y somnolencia, principales causas de abandono del tratamiento (tasa de abandono del 12% frente a 5% del placebo). Además se han descrito cefaleas, ideación o comportamiento suicida, aumento de peso, edemas, alteraciones cardíacas (insuficiencia cardíaca en personas mayores de 65 años con antecedentes de cardiopatía) y casos de abuso o dependencia (16). La ficha técnica recomienda monitorizar a los pacientes para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia y evitar el uso con otros depresores del SNC.
7. **Los parches de lidocaína están autorizados para la neuralgia postherpética (NPH).** Deben restringirse a pacientes que no toleran las opciones anteriores o con problemas de deglución. Su eficacia clínica es escasa. Se han realizado 5 ECA frente a placebo (sólo en 3 se mostró eficaz) y 1 frente a pregabalina, que incluía pacientes con NPH o polineuropatía diabética (mostró no-inferioridad en el análisis por intención de tratar pero no en el análisis por protocolo). No dispone de estudios comparativos frente a amitriptilina o tratamientos tópicos, ni de datos de eficacia como adyuvante al tratamiento de 1ª línea. No obstante, dado su buen perfil de seguridad puede suponer una alternativa a los fármacos orales de elección (13, 17). Se está utilizando fuera de ficha técnica para dolores de cualquier origen (traumatológicos, fibromialgia, etc.).
8. **Revisar el tratamiento y discontinuar si no es eficaz.** Independientemente del fármaco utilizado, si el paciente no tolera o no obtiene suficiente beneficio a las 8 semanas de alcanzar la dosis máxima tolerada, debe interrumpirse el tratamiento y cambiar a otro fármaco. Gabapentina y pregabalina deben retirarse gradualmente, durante un mínimo de 1 semana (18).

- 9. Evitar los usos fuera de ficha técnica de pregabalina, gabapentina y parches de lidocaína.** Conforme al RD 1015/2009, el uso de medicamentos en indicaciones no autorizadas debe ser excepcional y limitado a situaciones en que se carezca de alternativas. Requiere por parte del prescriptor informar al paciente y obtener su consentimiento, justificar en la historia clínica la necesidad del medicamento, notificar las sospechas de reacciones adversas y respetar el protocolo establecido en su centro sanitario, si lo hubiera. Según la ficha técnica, la dosis mínima eficaz de pregabalina son 150 mg diarios en 2-3 tomas. El uso de dosis inferiores, salvo casos de insuficiencia renal, se considera también un uso fuera de ficha técnica.

Referencias bibliográficas

1. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin ChW, Day RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1225.
2. Sempere M, Roth P, González JL. Condroprotectores en la artrosis. *AMF*. 2013. Disponible en: http://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=1592.
3. Jamart L, Arias MA, Alonso V. Evidencias y recomendaciones actuales sobre el tratamiento de la artrosis. *FMC*. 2015; 22 (8): 423-31.
4. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. 2014 NICE. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG177/Guidance/pdf/English>.
5. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64:465-74.
6. Lee YH, Woo J-H, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010; 30:357-63.
7. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18:S28-31.
8. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341:c4675.
9. Fernández E, López N, Rifà A, Maudos M. La deprescripción de fármacos sintomáticos de acción lenta para el tratamiento de la artrosis. *Atención Primaria*. 2014. *Aten Primaria* 2014;46:522-3.
10. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Clinical Guideline 173. 2013 NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg193>.
11. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-73.
12. Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain* 2015; 156: Suppl 1: S104-S114.

13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 136. Management of chronic pain. 2013. Disponible en: <http://sign.ac.uk/pdf/SIGN136.pdf>.
14. Criterios de calidad para la prescripción de medicamentos y productos sanitarios en el sistema sanitario público de Andalucía. Contrato programa 2015. Disponible en: www.juntadeandalucia.es.
15. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic ciática. N Eng J Med. 2017; 376:1111-20.
16. García MR, De la Hija MB, Arroyo V. Pregabalina. Hoja de evaluación de medicamentos de Castilla-La Mancha. 2015. XVI (2).
17. Lidocaína 5% apósitos adhesivos. Boletín Farmacoterapéutico del SESCAM. 2013; XIV (3).
18. PrescQIPP. Bulletin 119 - Neuropathic Pain: Pregabalin and gabapentin prescribing. January 2016. Disponible en: <https://www.prescqipp.info/pregabalin-in-neuropathic-pain/send/80-pregabalin-in-neuropathic-pain/2463-bulletin-119-neuropathic-pain>.

10. CORTICOIDES INHALADOS EN PACIENTES CON EPOC

Justificación

El uso de corticoides inhalados (CI) está indicado como tratamiento adicional en pacientes con EPOC que presentan síntomas, exacerbaciones repetidas o graves a pesar de un régimen broncodilatador inhalado óptimo (1). Existe controversia sobre el paciente con EPOC susceptible de mejorar con una combinación de CI con betaadrenérgicos de larga duración (LABA), frente a la doble broncodilatación de LABA con un antimuscarínico inhalado (LAMA) y, sobre todo, **se cuestiona la utilidad de dosis altas de CI en paciente con EPOC** (2,3,4). Las guías actuales se decantan por una combinación LAMA/LABA (1,5).

Indicadores relacionados

Descripción de los indicadores	Unidad de medida
Prescripción de dosis altas de corticoides inhalados en > 45 años	% pacientes con estos tratamientos

Recomendaciones

- Se deben evitar las dosis elevadas de corticoides en pacientes con EPOC.** Es preferible usar dosis moderadas (fluticasona propionato 250 µg/12 h, budesonida 320 µg/12 h, fluticasona furato 92 µg/24 h, beclometasona 200 µg/12 h). Los grandes ensayos clínicos que evaluaron el impacto del CI en pacientes con EPOC usaron dosis elevadas, incluyendo budesonida a 400 µg/12 h o fluticasona a 500 µg/12 h (6,7). Aunque se obtuvieron pequeños beneficios clínicos con estas dosis, también se detectaron efectos sistémicos adversos (cataratas, neumonía). En pacientes con asma, dosis significativamente más bajas de CI proporcionan la mayoría de los beneficios obtenibles con menos toxicidad (8). Los CI autorizados para la EPOC son beclometasona, budesonida, furato de fluticasona y propionato de fluticasona. Se consideran dosis altas las siguientes:

Corticoide inhalado	Dosis baja (µg/día)	Dosis media (µg/día)	Dosis alta (µg/día)
Beclometasona dipropionato	200-500	500-1000	1000-2000
Beclometasona extrafina	100-200	200-400	>400
Budesonida	200-400	400-800	> 800-1600
Fluticasona furato	-	92	184
Fluticasona propionato	100-250	250-500	> 500-1000

Fuente: Guía GEMA 2017(9) y fichas técnicas

- 2. Se debe minimizar el riesgo de neumonía en paciente con EPOC.** La EMA (Agencia Europea de Medicamentos) ha confirmado el riesgo del **1-10%** de neumonía en pacientes con EPOC tratados con CI. No se han encontrado diferencias de riesgo entre los distintos CI. Aunque no se ha demostrado de forma concluyente, existen evidencias de mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de CI (10).
- 3. No se deben administrar CI en monoterapia en la EPOC.** No se recomienda el uso de CI en monoterapia en la EPOC estable, ni está recogido en ficha técnica, dado que los broncodilatadores inhalados tienen mayores beneficios con menos efectos adversos. Los pacientes con exacerbaciones frecuentes (2 o más en el último año) se pueden beneficiar de la combinación CI/LABA (4,5). Los pacientes sin riesgo de exacerbaciones, ni fenotipo mixto, la combinación LAMA/LABA se asocia con menor riesgo de neumonía y mejoría en la calidad de vida (5).
- 4. El inicio del CI en pacientes con EPOC debe ir asociado a un LABA.** La combinación CI/LABA se puede pautar como tratamiento inicial si se sospecha fenotipo mixto. Para ello, se debe demostrar la existencia de obstrucción persistente en la espirometría (FEV1/FVC postbroncodilatador < 70%) y antecedentes de asma o atopia, sibilancias, prueba broncodilatadora positiva, eosinofilia periférica (> 2% o 150 en valores absolutos) (5). En el tratamiento escalonado se puede llegar a la triple terapia por diferentes vías, si bien **se necesitan más evidencias frente a los escalones previos**. Añadir un ICS a una combinación LABA/LAMA no supone reducción de exacerbaciones (11) y añadir un LAMA a una combinación CI/LABA mejora la función pulmonar, disminuyendo las exacerbaciones en pacientes con EPOC moderada-grave con exacerbaciones previas (12).
- 5. Se recomienda retirar el CI en pacientes con FEV1 > 50% y sin exacerbaciones en el año precedente.** En estos pacientes los beneficios de la retirada superan claramente los riesgos. La terapia con CI se asocia con alto riesgo de neumonía, candidiasis oral, disfonía y hematomas en la piel. El riesgo de neumonía aumenta en mayores de 55 años, fumadores activos, con antecedentes de exacerbaciones o neumonía, índice de masa corporal < 25 kg/m², disnea o limitación grave al flujo aire (13-14).



Referencias bibliográficas

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Disponible en: <http://goldcopd.org>.
2. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775.
3. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD006826.
4. Izquierdo JL, Rodríguez JM. Arch Bronconeumol. Utilización excesiva de corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. 2012;48(6):207-212.
5. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.pub2.
6. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1948.
7. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320:1297.
8. Powell H, Gibson PG. Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. *Thorax* 2004; 59:1041.
9. GEMA 4,2 -Guía Española para el Manejo del Asma 2017. Grupo español para el manejo del asma; disponible en https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2017/05/GEMA_4.2_final.pdf.
10. Corticosteroides inhalados que contienen medicamentos indicados en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revisión EMA/488280/2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Referrals_document/Inhaled_corticosteroids_Article_31/European_Commission_final_decision/WC500210489.pdf.
11. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146(8): 545-55.
12. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus longacting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388 (10048): 963-73.
13. Miravittles et al. A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2017; 18:198.
14. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Willits LR, Yates JC, Vestbo J. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009; 34:641-647.

11. SULFONILUREAS EN EL MANEJO DE LA DIABETES

Justificación

Las sulfonilureas forman parte del tratamiento la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) desde hace décadas, estando consideradas como alternativa a metformina o en combinación con ésta en las guías de práctica clínica más relevantes (1-4). A pesar de tener una contrastada eficacia hipoglucemiante y haber mostrado disminución de las complicaciones microvasculares (5), cada vez se prescriben menos, a favor de otras alternativas que no han demostrado ser mejores (6).



Existen importantes diferencias en el perfil de seguridad entre ellas, siendo glisentida y glibenclamida las que se asocian con más efectos secundarios, tales como hipoglucemias, aumento de peso y aumento de riesgo cardiovascular. Estos son mucho menos frecuentes con **glimepirida** y especialmente, con **gliclazida**. Entre otras razones, ello se debe a la escasa afinidad que presentan por los receptores extrapancreáticos y la ausencia de metabolitos activos (salvo glimepirida, que tiene un metabolito débilmente activo) (7). La gliclazida puede considerarse de elección dentro

del grupo, siendo la única SU que disminuye la microtrombosis por dos mecanismos que pueden estar implicados en las complicaciones de la diabetes: una inhibición parcial de la agregación y adhesión plaquetaria y un efecto sobre la actividad fibrinolítica del endotelio vascular (7).

En varias revisiones y metaanálisis se ha relacionado a las sulfonilureas con aumento del riesgo cardiovascular (8,9), si bien, en ellos se observan deficiencias metodológicas, como la inclusión de estudios con elevado riesgo de sesgo, mezcla de estudios observacionales con ensayos clínicos aleatorizados donde no se conoce la sulfonilurea utilizada (10). Esos datos no son coherentes con ensayos clínicos adecuados que han tenido como comparador activo una sulfonilurea concreta (5, 11). De igual modo, otros estudios y revisiones con metodología adecuada (12,13) indican que gliclazida y glimepirida presentan bajo riesgo de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, en comparación con glibenclamida y no superior al de otros hipoglucemiantes orales.

Indicadores relacionados

Descripción de los indicadores	Unidad de medida
Prescripción de antidiabéticos de primera línea (metformina, sulfonilureas y repaglinida)	% pacientes con estos tratamientos

Recomendaciones

- 1. Se recomienda pautar sulfonilureas en pacientes debutantes en DM2.** Las SU son fármacos de primera elección para utilizar en el paciente diabético cuando la metformina en monoterapia no alcanza los objetivos de control glucémico o cuando no se tolera. El paciente candidato que mejor se beneficiará es aquel que no tenga especial riesgo de hipoglucemias, con filtrado glomerular >60 ml/min/1,73 m² y sin evento cardiovascular previo (2-4).
- 2. Se recomienda el uso de gliclazida como sulfonilurea de elección.** De todas las SU disponibles, la gliclazida resulta de elección al ser la que mejor perfil de seguridad ofrece, mostrando menor riesgo de hipoglucemias, menor ganancia de peso y un perfil de seguridad cardiovascular mejor que glibenclamida y similar a otros hipoglucemiantes orales (12-14). La gliclazida mostró un riesgo de hipoglucemias graves muy bajo y la misma eficacia que otros agentes hipoglucemiantes (15), siendo la SU de elección designada por varias guías de práctica clínica (4,16).
- 3. Se debe diferenciar entre las diferentes sulfonilureas.** Con respecto a los pacientes con insuficiencia renal, la gliclazida dispone de evidencia para pautarse en pacientes con filtrado glomerular ≥ 30 ml/min (ajustando la dosis entre 45 y 30 ml/min) (17). Su utilización en paciente anciano y en paciente con insuficiencia renal moderada resulta de elección, teniendo en cuenta que no se recomienda en ancianos el uso de glibenclamida, glisentida y glimepirida (18).

Referencias bibliográficas

1. Guía de Práctica Clínica sobre diabetes tipo 2. Servicio Vasco de Salud, editor. Vitoria-Gasteiz, 2014.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes–2018. Diabetes Care Jan 2018, 41 (Supplement 1). Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org>.
3. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. Dic 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.
4. New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy. CADTH therapeutic review. 2017; 4 (1c). Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2DM_Final_Recommendations.pdf.

5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370:829-40.
6. Suetonia C, Palmer et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes, a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(3):313-324.
7. Fichas técnicas de glibenclamida, gliclazida, glipizida, glimepirida. Disponibles en: <http://www.aemps.gob.es/cima>.
8. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:938.
9. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010; 303:1410-8.
10. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(3):329-335.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2009;360 (2):129-39. Epub 2008/12/19.
12. Scott H Simpson et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015; 3 (1): 42-51.
13. Varvaki D, Catani L, Reck L, et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med* 2016; 13:e1001992.
14. Lawrence A. Leiter et al. Implementing an optimized glucose-lowering strategy with a novel once daily modified release gliclazide formulation. *Diabetes research and clinical practice* 112(2016)50-56.
15. Landman GWD, de Bock GH, van Hateren KJJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans ROB, et al. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS ONE*. 2014; 9(2): e82880.
16. Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Houweling ST, Van de Laar FA, Bilo HJ, et al. NHG-Standard diabetes mellitus type 2 (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013; 56:512-5.
17. Hortelano MÁ et al. Utilización de fármacos antidiabéticos en insuficiencia renal. *FMC*. 2017; 24 (9):531-8.
18. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing*. 2015; 44 (2): 213-8.

12. SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR. ¿CUÁNDO Y CÓMO TRATAR?

Justificación

El adenoma benigno de próstata es el tumor benigno más común en los hombres a partir de los 50 años y se estima que hasta un 30 % de los mayores de 65 tienen síntomas del tracto urinario inferior, que podrían requerir tratamiento. El aumento de consumo de fármacos que no han demostrado mayor eficacia respecto a las terapias existentes y el uso de combinaciones fijas como primera opción en muchos casos, hacen necesarias estas recomendaciones para el profesional.

Indicadores relacionados

Descripción de los indicadores	Unidad de medida
Prescripción ineficiente* en Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP)	% envases / total envases fármacos en HBP*

* Dutasterida sola y asociada a tamsulosina, silodosina, la combinación tamsulosina con solifenacina y los extractos de *Serenoa repens* y *Pygeum*

Recomendaciones

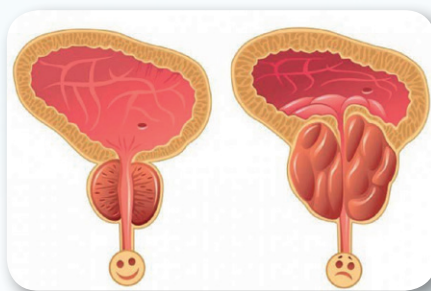
- 1. En pacientes con sintomatología leve-moderada (IPPS<8) y poca afectación de su calidad de vida se recomienda una terapia no farmacológica.** Esta incluye consejos sobre el estilo de vida (evitar líquidos antes de dormir, reducir el consumo de cafeína y alcohol, doble micción, evitar sedentarismo) y un seguimiento rutinario. En algunos casos los síntomas mejoran espontáneamente y en otros se mantienen estables durante muchos años (1-3).
- 2. Iniciar el tratamiento farmacológico sólo en estos casos:** Pacientes que presenten molestias por los síntomas, en los que el tratamiento no farmacológico no se haya mostrado útil, o no sea apropiado (síntomas moderados-severos), o tras haber sido derivado al especialista por: síntomas severos (IPPS ≥ 20); síntomas obstructivos con complicaciones; anomalías en el examen prostático; síntomas tras el tratamiento invasivo; hematuria en ausencia de infección (1,2).
- 3. Ante síntomas moderados-graves el tratamiento debe iniciarse con un α -bloqueante** (doxazosina, terazosina, alfuzosina, tamsulosina, silodosina) (2). Sus efectos terapéuticos son más rápidos que los de otros grupos terapéuticos autorizados en esta patología (1) y durante el primer año de tratamiento son más eficaces que los inhibidores de la 5 α -reductasa en mejorar la sintomatología (3).

Se debe elegir el principio activo en base a su eficiencia, dado que la eficacia es similar y hay pocos estudios con comparaciones directas entre ellos (1). La silodosina es el último comercializado, presenta mayor incidencia de eyaculación retrógrada y mayor coste (4).

4. **En ancianos se debe utilizar un α -alfabloqueante uroselectivo** (preferentemente alfuzosina, tamsulosina), para evitar el riesgo de hipotensión ortostática (3).
5. **En caso de intolerancia a los α -bloqueantes, próstatas grandes (> 40ml) o PSA > 1,4 ng/ml, se deben usar los inhibidores de la 5 α -reductasa.** Han demostrado reducir el riesgo de retención aguda de orina y la necesidad de intervención quirúrgica en tratamientos superiores a un año (3). Dutasterida no ha podido demostrar superioridad frente a finasterida en variables clínicas relevantes, siendo la finasterida la más eficiente (5). Se ha de tener en cuenta el tiempo hasta mejoría de síntomas (6-12 meses).
6. **Ante síntomas predominantemente irritativos se recomienda usar los anticolinérgicos.** Estos síntomas (frecuencia, urgencia, incontinencia) están relacionados con vejiga hiperactiva y sin residuo post-vaciado elevado (1). Oxibutinina y trospio son los más eficientes del grupo, siendo el trospio el de menor impacto sobre la función cognitiva. Otros comercializados son tolterodina (con menos efectos anticolinérgicos que la oxibutinina), fesoterodina y solifenacina.
7. **En vejiga hiperactiva el mirabegrón se considera tratamiento de 2ª línea.** Ha demostrado eficacia similar a la mayoría de antimuscarínicos, a excepción de solifenacina 10 mg, que es más efectiva en la reducción de síntomas, como frecuencia urinaria o episodios de incontinencia de urgencia (6,7). El mirabegrón sería una opción en pacientes con claras contraindicaciones a los anticolinérgicos o como tratamiento de 2ª línea en pacientes que no han respondido a los mismos.
8. **La combinación dutasterida + tamsulosina sólo debe emplearse en pacientes con síntomas moderados-graves, próstatas grandes (> 40 ml) y alto riesgo de progresión, que no respondan a dosis máximas de α -bloqueante (2).** Esta combinación no ha mostrado eficacia superior a dutasterida en monoterapia, pero sí más efectos adversos. Aunque es más económica que la administración de ambos fármacos por separado es más cara que otras combinaciones de α -bloqueante con inhibidor de la 5 α -reductasa (1, 3, 5, 8).
9. **La combinación α -bloqueante + anticolinérgico sólo debe usarse en pacientes con síntomas de llenado tratados con un α -bloqueante en monoterapia, ausencia de síntomas obstructivos graves y siempre que el volumen residual postmiccional sea bajo.** No hay estudios comparativos que determinen que la combinación actualmente autorizada, tamsulosina-solifenacina, es más eficaz que otras posibles entre un α -bloqueante y un antagonista muscarínico. Ha demostrado no inferioridad en la mejora de síntomas prostáticos y superioridad en la puntuación de urgencia y frecuencia comparada con tamsulosina en monoterapia (2, 3, 9).

10. No se recomienda la combinación α -bloqueante + inhibidor de la 5α -reductasa a dosis fijas durante las fases iniciales del tratamiento. Si al tratamiento inicial con α -bloqueante se le añade un inhibidor de la 5α -reductasa por agravamiento de síntomas con agrandamiento de la próstata, es posible la retirada del primero tras 6-12 meses sin recurrencia de los síntomas (10).

11. No se recomienda el uso de fitoterapia en el tratamiento de la HBP. Los estudios realizados con extractos de *Serenoa Repens* y *Pygeum Africanum* han mostrado datos contradictorios sobre su eficacia, no superando al placebo en algunos ensayos, incluso a dosis tres veces superiores a las utilizadas habitualmente (1, 5). Además, no está establecida su seguridad a largo plazo (3).



Referencias bibliográficas

1. UpToDate. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
2. The management of lower urinary tract symptoms in men. NICE clinical guideline 97 (2010). Last updated June 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk>.
3. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del País Vasco. Manejo de la hiperplasia benigna de próstata. INFAC. 2012; 20 (3). Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus>.
4. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del País Vasco. Nuevo medicamento a examen: Silodosina. Ficha nº 172. 2011. Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net>.
5. Guía Terapéutica de la SemFYC. Hiperplasia benigna de próstata: el tumor benigno más frecuente en el hombre a partir de los 50 años. Disponible en: <http://www.guiaterapeutica.com>.
6. Mirabegrón. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla la Mancha. 2014; XV (9). Disponible en: <http://sescam.castillalamancha.es>.
7. UpToDate. Lower urinary tract symptoms in men. Disponible en: www.uptodate.com.
8. Dutasterida/Tamsulosina. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla la Mancha. 2011; XII (3). Disponible en: <http://sescam.castillalamancha.es>.
9. Tamsulosina y solifenacina en asociación. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla la Mancha. 2015; XVI (5). Disponible en: <http://sescam.castillalamancha.es>.
10. Guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), including Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology. 2014. Disponible en: https://uroweb.org/wp-content/uploads/Non-Neurogenic-Male-LUTS_2705.pdf.

13. NECESIDAD DE GASTROPROTECCIÓN Y USO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

Justificación

El consumo de antiulcerosos en España muestra un continuo incremento de la utilización de IBP. Los IBP son el grupo terapéutico más prescrito en Castilla-La Mancha (8,2% del total de las prescripciones de enero a diciembre de 2018). Los IBP están indicados en enfermedades relacionadas con la secreción ácida (úlceras gastroduodenales, erradicación de *Helicobacter pylori*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, incluida la enfermedad de Barrett y tratamiento del síndrome Zollinger-Ellison) (1) y son eficaces en gastroprotección secundaria a fármacos. Sin embargo el consumo excesivo se debe a: uso en afecciones gástricas menores o en indicaciones poco claras, duraciones indeterminadas de tratamiento y utilización incorrecta como gastroprotectores (2). Aunque los IBP son seguros, a largo plazo no está exento de riesgos. Es necesario establecer unos criterios de gastroprotección con IBP, así como unos criterios de deprescripción para evitar duraciones indefinidas de tratamiento.

Indicadores relacionados

Descripción de los indicadores	Unidad de medida
Uso regular de IBP en pacientes de 15-64 años sin medicación gastrolesiva	% sobre el total de paciente de ese tramo de población
Prescripción de omeprazol como IBP de primera elección	% Envases omeprazol sobre el total de envases de IPB

Recomendaciones

- La necesidad de gastroprotección con IBP, secundaria a fármacos gastrolesivos, depende de los factores de riesgo gastrointestinal del paciente.** Los factores que incrementan el riesgo de sufrir una complicación gastrointestinal son: antecedentes de úlcera o hemorragia gastrointestinal, edad avanzada (> 65 años) y uso concomitante de fármacos gastrolesivos (AAS, anticoagulantes, antiagregantes, corticoides sistémicos o antidepresivos ISRS, dosis altas de AINE y comorbilidad grave (3).

No todos los pacientes en tratamiento con fármacos gastrolesivos necesitan gastroprotección, Las recomendaciones más generales son (3):

- Los pacientes con antecedentes de úlcera o hemorragia gastrointestinal, con independencia de otro factor de riesgo, siempre requieren gastroprotección con uso de fármacos gastrolesivos.
 - Los pacientes >65 años requieren gastroprotección en tratamiento agudo o crónico de AINES, tratamiento concomitante con AAS a cualquier dosis, antiagregantes y tratamiento concomitante de varios fármacos gastrolesivos.
 - Los pacientes <65 años sin antecedentes de úlcera o HDA sólo requieren gastroprotección cuando exista tratamiento concomitante con dos fármacos gastrolesivos.
- 2. El IBP de elección es el omeprazol.** El omeprazol es el IBP de elección en base a criterios de eficacia, seguridad a largo plazo, experiencia y coste. La única excepción es el uso concomitante con clopidogrel, donde se desaconseja su uso con omeprazol y esomeprazol, debido a la posible disminución del efecto antiagregante, aunque la evidencia de la interacción no está clara (4). Todos los IBP son intercambiables por omeprazol a dosis equipotentes en las indicaciones autorizadas (3,5).
 - 3. Los pacientes polimedicados, por el hecho de serlo, no necesitan gastroprotección.** No hay evidencia que relacione directamente la polimedicación con la toxicidad gastrointestinal. Si las circunstancias clínicas del paciente lo permiten, puede ser más beneficioso modificar el tratamiento de base que añadir un gastroprotector, por ejemplo, evitando el uso concomitante de fármacos gastrolesivos (6).
 - 4. Se debe utilizar la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo posible, reevaluando de manera periódica la duración del tratamiento.** Los IBP son fármacos seguros, pero su utilización a largo plazo se ha asociado con un incremento de efectos adversos poco frecuentes, aunque potencialmente graves, como fractura, neumonía, infecciones por Clostridium, hipomagnesemia, déficit de vitamina B12, hipersecreción ácida de rebote, nefritis intersticial aguda, enfermedad renal crónica y lupus eritematoso cutáneo subagudo (3,6,7).
 - 5. En pacientes en tratamiento a largo plazo con IBP se debe intentar retirar el tratamiento o reducir la dosis al menos una vez al año,** salvo en caso de esofagitis grave, esófago de Barrett o hemorragias gastrointestinales. Se recomienda valorar la deprescripción en pacientes asintomáticos sin indicación clara de IBP y en aquellos con indicación adecuada, pero con una duración que excede la recomendada. En pacientes con altas dosis de mantenimiento de IBP se aconseja la reducción de la dosis (3,5,8).
 - 6. La retirada de los tratamientos prolongados con IBP debe hacerse de forma gradual.** No hay evidencia sobre cuál es la mejor estrategia de retirada. Puede hacerse de cualquiera de estas formas:

- Reducción de la dosis semanal en un 50% hasta suspender el tratamiento tras una semana de mantenimiento con la dosis más baja.
- Aumentar el intervalo entre las dosis cada 2-3 días, usando a demanda si reaparecen los síntomas.

En caso de reincidencia de síntomas, se recomienda reinstaurar el tratamiento a la mínima dosis y frecuencia eficaces (8).



Referencias bibliográficas

1. Fichas técnicas de omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol. Disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/cima>.
2. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el período 2000-2012. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>.
3. Wolfe MM. Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. Disponible en: www.uptodate.com.
4. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos 2010/04. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>.
5. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): Recomendaciones de uso. Infac. 2016;28(4). Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus>.
6. Actualización de la guía de práctica clínica de empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>.
7. De la Coba C, Argüelles-Arias F, Martín de Argila C, Júdez J, Linares A, Ortega-Alonso A, et al. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Rev Esp Enferm Dig 2016; 108:207-224. Disponible en: <https://www.reed.es>.
8. Deprescribing-PPI. Approaches for stopping or dose reduction of PPIs in those who may not need lifelong treatment. Disponible en: <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/PPI-Deprescribing-Newsletter.pdf>.

14.UTILIZACIÓN PRUDENTE DE ANTIPSICÓTICOS

Justificación

Los antipsicóticos son un grupo heterogéneo de fármacos antagonistas de receptores dopaminérgicos D2, que han demostrado eficacia en el tratamiento de síntomas psicóticos y en la prevención de reagudizaciones en pacientes con esquizofrenia. No obstante, su uso continuado, además de resultados pobres en la recuperación de la funcionalidad, se ha asociado a efectos adversos importantes, y a un incremento de la mortalidad dosis-dependiente. Son fármacos que presentan pues, una relación beneficio-riesgo comprometida, particularmente en poblaciones vulnerables, y cuyo uso por tanto requiere de una particular prudencia.

Indicadores relacionados

Descripción de los indicadores	Unidad de medida
Prescripción de clozapina en monoterapia	% pacientes
Politerapia antipsicótica en esquizofrenia	% pacientes
Politerapia antipsicótica con 3 o más principios activos	% pacientes
Prescripción de formas inyectables de liberación prolongada de antipsicóticos de 2ª generación en politerapia y/o dosis > a las de la ficha técnica	% pacientes
Utilización de antipsicóticos en pacientes con demencia	% pacientes

Recomendaciones

- Antipsicóticos en politerapia o a dosis por encima de ficha técnica: beneficio incierto y riesgos potenciales muy importantes.** Con carácter general, la utilización de politerapia antipsicótica o de dosis por encima de ficha técnica no se encuentra sustentada en guías, ni sus beneficios han sido probados mediante ensayos clínicos. Aunque existen diferencias en su perfil de seguridad, todos los antipsicóticos pueden causar efectos adversos graves que deben ser monitorizados y cuyo riesgo se incrementa al aumentar la dosis. Se recomienda titular la dosis, a partir de las dosis más bajas recomendadas. La utilización de dosis por encima de ficha técnica requiere su justificación en historia clínica, y el consentimiento informado del paciente (1-3).

2. Para esquizofrenia resistente al tratamiento, mejor clozapina. Por su mayor eficacia (cerca del 60 % de los pacientes responden) y por estar asociada a menor mortalidad, la clozapina es considerada en todas las guías relevantes el tratamiento de elección cuando no ha habido respuesta a dos ensayos previos con antipsicóticos en monoterapia a las dosis adecuadas. Si se cumple el protocolo de seguimiento, la mortalidad por agranulocitosis se estima menor a 1/10.000 pacientes. Aunque las diferencias en eficacia son pequeñas, algunas guías han recomendado previamente a clozapina, por su beneficio adicional, amisulprida, risperidona y olanzapina, aunque este último no se considera de primera línea en población vulnerable a sus efectos metabólicos. La clozapina es también considerada de elección para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia que presenten conductas violentas. En caso de fracaso a clozapina, aunque con evidencia débil, se ha considerado la posibilidad de asociarla con otros antipsicóticos (1-3).

3. Antipsicóticos inyectables de acción prolongada: en pacientes seleccionados (programas de adherencia), en monoterapia y a las dosis recomendadas en ficha técnica. Aunque no hay evidencia basada en ensayos clínicos de superioridad de las formulaciones inyectables *depot* respecto a las orales, su utilidad se reconoce, en el contexto de programas de adherencia, en pacientes con esquizofrenia que han respondido previamente al antipsicótico por vía oral, pero presentan falta de cumplimiento y riesgo potencial de recaída (4). Conforme a su ficha técnica y a las recomendaciones basadas en la evidencia, no son una opción terapéutica para la esquizofrenia refractaria (1,4). No se encuentran autorizados ni financiados para indicaciones diferentes a la esquizofrenia.

En el caso de los atípicos, por sus elevados costes, no se recomiendan en pacientes que se puedan controlar adecuadamente con medicación oral. Las formulaciones de típicos son una opción de bajo coste que han mostrado en estudios aleatorizados comparativos directos, similar eficacia, con un perfil de efectos adversos diferente (mayor riesgo de efectos extrapiramidales y menor de efectos metabólicos) (5).

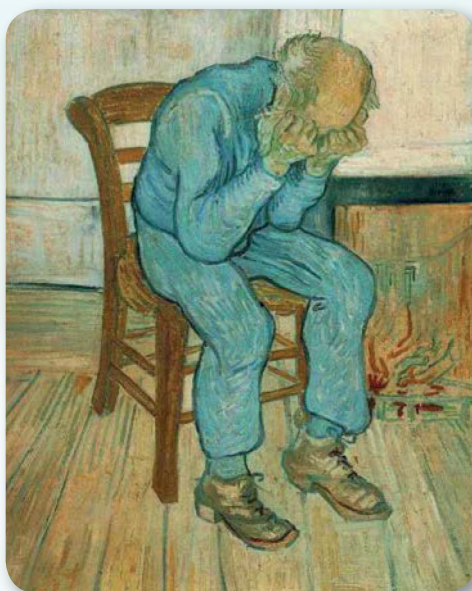
4. Antipsicóticos en agitación y psicosis asociada a demencia: los riesgos exigen máxima prudencia y respeto a los derechos de los pacientes (6,7).

El uso de medicamentos antipsicóticos en esta indicación puede ser apropiada en individuos con importante deterioro cognitivo y/o peligrosidad, en el marco de un plan individualizado, con toma de decisiones compartidas (consentimiento informado obligatorio por uso en indicación no autorizada), y con abordaje previo no farmacológico, teniendo en cuenta factores que pueden desencadenar o contribuir a los síntomas (infecciones, dolor no tratado, fármacos, factores ambientales...) (6,7).

Debe considerarse que su beneficio en ensayos clínicos controlados se ha mostrado pequeño, en el mejor de los casos, y que existe una consistente evidencia que relaciona su utilización con efectos adversos graves (cerebrovasculares, cardíacos, extrapiramidales, cognitivos, pulmonares...), y con un incremento de la mortalidad. Así, diversos estudios estiman que entre el 1-4 % de los pacientes tratados fallecen como consecuencia del tratamiento, triplicándose el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) e incrementándose de forma importante el de neumonía. El riesgo es mayor en pacientes con factores de riesgo preexistentes, entre los que se incluyen antecedentes de ACV, demencia vascular o mixta y disfagia (6,7).

Las diferentes recomendaciones coinciden también en el ajuste a la mínima dosis eficaz tolerada, en la evaluación continuada del balance beneficio-riesgo y en el carácter limitado en el tiempo del tratamiento. En caso de respuesta, con carácter general a los 3 o 4 meses se valorará la retirada del medicamento, la cual deberá ser gradual, con reducciones de dosis cada 1-2 semanas (7,8).

- 5. También prudencia en el uso de la quetiapina en ancianos.** No hay suficiente evidencia que avale el uso de quetiapina en insomnio o en pacientes con demencia, siendo importantes los riesgos asociados a su uso en ancianos. No obstante, sus diferencias en el perfil de seguridad, con menores efectos extrapiramidales, han determinado su utilización en pacientes con síntomas graves y refractarios, de agitación o psicosis, que no toleran risperidona o que son más vulnerables a sus efectos (Parkinson, Demencia por Cuerpos de Levi) (6,7,8).



Referencias bibliográficas

1. Santos JL, Plaza S. Esquizofrenia resistente al tratamiento. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. 2015; XVI (2).
2. NICE Guidelines [CG178]. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management 2014.
3. Keating D, McWilliams S, Schneider I, Hynes C, Cousins G, Strawbridge J et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. BMJ Open. 2017; 7(1): 2017PMC5223704.
4. Informe de Posicionamiento Terapéutico de aripiprazol IM depot (Abilify Maintena®).
5. Gila JA, Sánchez EM. La actualidad de los viejos depot. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. 2015; XVI (2).
6. Martí C, Marcos G, Santos JL. Síntomas psicológicos y conductuales en la demencia, abordaje terapéutico. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. 2017; XVII (5).
7. The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patient with dementia. 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9780890426807>.
8. Bjerre L.M., Farrell B., Hogel M., Graham L., Lemay G., McCarthy L., Raman-Wilms L., Rojas-Fernandez C., Sinha S., Thompson W., Welch V., Wiens A. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia. Canadian Family Physician Jan 2018, 64 (1) 17-27. <http://www.cfp.ca/content/64/1/17.long>.

15. USO DE ANTIDEPRESIVOS Y PSICOESTIMULANTES EN EL CONTEXTO DE SÍNTOMAS GRAVES Y TRATAMIENTOS INTEGRALES

Justificación

Durante los últimos años se ha venido produciendo un importante auge en la utilización de psicoestimulantes en niños y de antidepresivos en la población general. Preocupa su utilización en poblaciones cada vez más amplias, como herramienta aislada al margen de otras actuaciones eficaces, en tratamientos que injustificadamente se prolongan de forma indefinida, y que no se monitorizan a efectos de asegurar su beneficio y su seguridad.

Así, en el caso de los antidepresivos, hasta el 8% de la población de Castilla-La Mancha utiliza antidepresivos y cerca del 60% los lleva utilizando durante al menos 5 años. Su uso a largo plazo se ha asociado a riesgos clínicamente relevantes (caídas, fracturas, hemorragias gastrointestinales, hiponatremia...). En el caso de los psicoestimulantes, la seguridad y eficacia de la utilización a largo plazo no se han evaluado de forma sistemática en estudios controlados, pero si se conoce que la magnitud de sus efectos se reduce con el tiempo.

Indicadores relacionados

Descripción de los indicadores	Unidad de medida
Prescripción de novedades sin aportación terapéutica relevante en Salud Mental	% envases
Exposición regular a 10 o más principios activos en pacientes > 65 años	% de la población atendida

Recomendaciones

- 1. Los antidepresivos, conjuntamente con intervenciones psicológicas de alta intensidad, son el tratamiento de elección para pacientes con depresión mayor de moderada a grave.** Los antidepresivos siempre en el contexto de otras actuaciones pueden ayudar a controlar los síntomas en paciente con depresión mayor. Su beneficio frente a placebo, aunque no de forma consistente, sólo se ha demostrado en pacientes con sintomatología grave. No obstante, en pacientes con síntomas permanentes (presentes al menos 2 años), o menos graves que no

responden a otras intervenciones de eficacia probada (como la terapia cognitivo-conductual), así como con antecedentes de depresión de moderada a grave, las guías también contemplan la opción de ensayar su uso como alternativa a intervenciones psicológicas de mayor intensidad (1-3).

2. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) son los antidepresivos de elección en la mayoría de los pacientes.

Cuando se requiera prescribir un antidepresivo, tanto en depresión como en trastornos de ansiedad, se seleccionará normalmente un ISRS por su mejor balance beneficio-riesgo. Dentro de éstos, **sertralina, citalopram y escitalopram** son buenas opciones de tratamiento de inicio en la mayoría de los adultos. No obstante, debe tenerse en cuenta que estos dos últimos pueden causar prolongación del intervalo QT dosis-dependiente y que en pacientes ancianos o con disfunción hepática la dosis no debe superar los 20 y 10 mg/día, respectivamente. Otras opciones, como **fluoxetina, paroxetina y fluvoxamina**, presentan mayor riesgo de interacciones (2-6).

En caso de falta respuesta al tratamiento, tras asegurar la adherencia y la dosis óptima, la estrategia inicial es el cambio a otro ISRS o a otro antidepresivo de otra clase. **Venlafaxina (inhibidor selectivo de recaptación de serotonina y noradrelanina -IRSN-)** y **mirtazapina** han mostrado en metaanálisis una mayor, aunque modesta, eficacia respecto a otros antidepresivos (5). Los IRSN, por su acción noradrenérgica, son más cardiotóxicos que los ISRS, y también presentan mayor tasa de discontinuación por efectos adversos que los ISRS. Las estrategias de combinación de antidepresivos (con mianserina o mirtazapina) o de potenciación con otros medicamentos, incrementan la carga de efectos adversos (2-5).

3. Con carácter general, no está justificado el uso indefinido de antidepresivos

El uso de antidepresivos, además de **reacciones adversas** frecuentes (insomnio, náuseas, irritabilidad, alteraciones de la función sexual), se asocia, particularmente en uso crónico y en poblaciones vulnerables, con problemas de salud importantes, como riesgo de fracturas, sangrados gastrointestinales, hiponatremia y trastornos crónicos del estado de ánimo (1,4).

En **depresión mayor**, aunque no existe una evidencia clara que determine la duración del tratamiento, por consenso se refiere a que tras la remisión de un primer episodio, se continúe 6 meses, y en siguientes episodios, 2 años (1, 2,5). En **trastorno de ansiedad generalizado**, si el tratamiento es eficaz, debe prolongarse durante un año (6).

No hay evidencia que apoye el uso a largo plazo en **depresiones bipolares**. En monoterapia, incrementan el riesgo de viraje a manía (7).

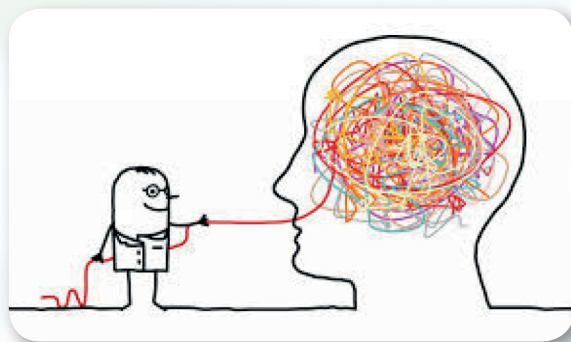
La **discontinuación** del tratamiento con antidepresivos, si no se realiza de forma gradual, puede producir con frecuencia síntomas de retirada, de aparición rápida, que pueden ser confundidos con síntomas de recaída (los cuales se distinguen por aparecer de forma lenta). Aunque no hay consenso entre las diferentes recomendaciones, en general se recomiendan periodos de 4 semanas de **reducción gradual de dosis**. Los fármacos de corta semivida (paroxetina o venlafaxina) pueden requerir periodos más prolongados que los de semivida larga (fluoxetina) (1,2,8)

4. Los psicoestimulantes, en pacientes con diagnóstico completo y síntomas graves, son un recurso adicional en el tratamiento del TDAH que requiere monitorización continuada de los efectos adversos (cada 6 meses) y valoración periódica de la retirada (en vacaciones)

Conforme a su ficha técnica los psicoestimulantes están indicados como parte de un programa de tratamiento integral del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), que incluya medidas psicológicas, educativas y sociales, en niños a partir de 6 años, cuando otras medidas, por sí mismas, han demostrado ser insuficientes. El tratamiento no está indicado para todos los niños con TDAH y la decisión de usar el tratamiento farmacológico debe estar basada en un diagnóstico completo y una evaluación de la gravedad y cronicidad de los síntomas (9).

Previamente a su administración y de forma continuada durante el tratamiento, debe controlarse el crecimiento y los estados psiquiátrico y cardiovascular (10). El tratamiento no debe ser y no es necesario que sea indefinido. En tratamientos prolongados (más de 12 meses) el médico debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del fármaco, manteniendo periodos de prueba sin medicación (se recomienda una vez al año preferiblemente en vacaciones) (9).

Por su amplia experiencia de uso, perfil de seguridad a largo plazo suficientemente conocido y menor coste, el **metilfenidato** se posiciona como el fármaco de 1ª línea (11).



Referencias bibliográficas

1. Piñón MV, del Pozo Gallardo. ¿Es hora de repensar el uso de los antidepresivos? Revista Clínica de Medicina de Familia 2016, 9 (2).
2. NICE Guidelines Clinical guideline [CG90]. Depression in adults: recognition and management. October 2009 Last updated: April 2016.
3. Algoritmo del tratamiento de la depresión en atención primaria. CADIME (marzo 2015).
4. Depresión: ISRS frente a antidepresivos posteriores de 2ª generación. Boletín Terapéutico Andaluz (BTA). 2016;31(2): 11-20. Disponible en: http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA_31_2.pdf.
5. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016; 61:540-560.
6. NICE Guidelines Clinical guideline [CG113]. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Published date: January 2011.
7. Goodwin G. M., Haddad P. M., Ferrier I. N., et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology. 2016;30(6):495-553.
8. Discontinuing antidepressant medications in adults. UpToDate. Literature review current through: Jan 2018. <https://www.uptodate.com/contents/discontinuing-antidepressant-medications-in-adults>.
9. Ficha Técnica Concerta®.
10. Elvanse®. Información sobre prevención de riesgos (materiales informativos sobre seguridad) Disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalle-Notas&codigo=77642>.
11. Informe de Posicionamiento Terapéutico de guanfacina (Intuniv®) en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. IPT, 13/20173.

En ningún caso, la aplicación de las recomendaciones incluidas en este documento, está por encima o sustituye a la responsabilidad del profesional para tomar decisiones apropiadas a las circunstancias individuales de cada paciente, con la participación en lo posible, tanto del paciente como de sus cuidadores.

Las imágenes incluidas en este documento se han obtenido de:

- Banco de fotos del SESCAM
- Imágenes de Autor desconocido bajo licencia CC BY-SA-NC
- Imágenes gratuitas sin derechos de autor obtenidas de pixabay.com/es

