



[eficàcia]

[efectivitat]

[seguretat]

[miscel·lània]

En aquest número:

- Anàlegs lents de la insulina basal i hipoglucèmies greus
- Pacients amb diabetis de l'assaig IMPROVE-IT. Alguna novetat?
- Ús d'analgèsics opioides i risc de malaltia pneumocòccica invasiva
- Ús d'anticolinèrgics i risc de demència



Anàlegs lents de la insulina basal i hipoglucèmies greus

Joan-Anton Vallès (javalles.bcn.ics@gencat.cat)

Què en sabem fins ara?

Els assaigs clínics han mostrat que alguns anàlegs lents de la insulina basal (AL-IB) redueixen el risc d'hipoglucèmia nocturna enfront de la insulina humana NPH, però no han demostrat que redueixin el risc d'hipoglucèmia greu (la que necessita l'atenció d'una tercera persona o l'administració de glucosa o glucagó) ni tampoc que millorin el control metabòlic en els pacients amb DM2.

Resum de la publicació

Un estudi a partir de la base de dades de l'asseguradora americana *Kaiser Permanent of Northern California* (KPNC que atén el 30% de la població del nord de Califòrnia, dels quals 350.000 adults amb DM2) va determinar les taxes d'hipoglucèmia segons els serveis d'urgències hospitalaris d'aquesta corporació i els canvis en els nivells d'hemoglobina glicosilada (HbA1c) després d'iniciar el tractament amb AL-IB (glargina o degludec) comparats amb insulina NPH en pacients amb DM2 en la pràctica habitual.

Es van identificar 49.190 persones majors de 19 anys amb DM2 (24 o més mesos de tractament amb insulines). Varen excloure els pacients amb DM1 i els tractats amb INS prandial. Van seguir durant 1,7 anys a 25.489 individus amb DM2 que van iniciar teràpia amb una insulina (edat mitjana de 60,2 anys; DE 11,8; 51,9% de raça blanca i 46,8% dones). Durant aquest temps es van identificar 39 casos d'hipoglucèmia que van requerir assistència en serveis d'urgències hospitalaris d'un total de 1.928 pacients que van iniciar tractament amb AL-IB (11,9 esdeveniments/1000 persones i any; IC 95% 8,1-15,6) i 354 casos en 25.561 pacients que van iniciar teràpia amb insulina NPH (8,8/1000 persones i any; IC 95% 7,9-9,8). La diferència entre grups va ser de 3,1 esdeveniments/1.000 persones i any (IC95% 1,5-7,7; p 0,07).

En 4.428 pacients aparellats per puntuació de propensió, el *hazard ratio* ajustat (HRa) dels casos d'hipoglucèmia atesos en serveis d'urgència associats a la utilització d'AL-IB va ser d'1,16 (IC 95% 0,71-1,78).

Després de la iniciació de la teràpia amb INS, els nivells d'HbA1c es van reduir de 9,4% (IC 95% 9,3-9,5%) a 8,2% (IC 95% 8,1-8,2%) després de la utilització d'AL-IB i de 9,4% (IC 95% 9,3-9,5%) a 7,9% (IC 95% 7,9-8,0%) després de la iniciació amb insulina NPH. Les diferències ajustades en els nivells d'HbA1c van ser de -0,22% (IC 95% -0,09 a -0,37%).

Repercussions a la pràctica clínica

Els autors conclouen que en pacients amb DM2 en el món real, la iniciació de tractament amb anàlegs lents d'insulina basal respecte de l'NPH no s'associaria amb una reducció del risc d'hipoglucèmia que precisa de l'atenció dels serveis d'urgències hospitalaris ni tampoc amb una millora en el control glucèmic. Fins i tot, a l'inici del tractament, la insulina NPH es va associar amb una major reducció de l'HbA1c. Això els porta a afirmar que els anàlegs lents d'insulina basal no suposen un avantatge apreciable.

Per a més informació vegeu l'article

- Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2018 Jun 23. doi: 10.1001/jama.2018.7993. [Enllaç](#)
- Cheng AYY. Similar glycemic control and less or comparable hypoglycemia with insulin glargine 300 u/mL (Gla-300) vs. degludec 100 U/mL (IDeg-100) in insulin-naïve T2DM on antihyperglycemic drugs ± GLP-1 RAs—the BRIGHT randomized study. Presented at: American Diabetes Association 78th Scientific Sessions; June 22-26, 2018; Orlando, FL. Oral presentation 301-OR.



Pacients amb diabetis de l'assaig IMPROVE-IT. Algunes novetats?

M. Estrella Barceló (ebarcelo.bcn.ics@gencat.cat)

Què en sabem fins ara?

Els pacients amb diabetis mellitus tenen un risc superior de patir esdeveniments cardiovasculars. Algunes publicacions posen de manifest que l'evolució després d'una síndrome coronària aguda (SCA) és pitjor en els pacients amb diabetis. Necessitem millorar l'eficàcia dels tractaments preventius i aguts en aquesta població.

L'assaig clínic IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) va aleatoritzar 18.144 persones amb síndrome coronària aguda i C-LDL entre 50 i 125 mg/dL a rebre simvastatina 40 mg/dia sola o associada a ezetimiba 10 mg/dia. En aquest assaig, la disminució addicional del C-LDL en el grup que va rebre ezetimiba fou del 16% i la reducció absoluta d'esdeveniments cardiovasculars (mort cardiovascular, ictus o infart no mortal) del 2% (reducció relativa del risc del 6,4%; $p=0,016$) després de prop de 7 anys de seguiment¹.

La validesa interna d'aquest estudi ha estat molt discutida, sobretot pels canvis constants que va patir el protocol, l'ocultament d'aspectes clau d'execució com pot ser l'aleatorització o el cegament, i la imputació de dades fictícies en la variable principal a uns 2000 pacients².

Resum de la publicació

Es reanalitzen les dades dels 4.933 (27%) pacients amb diabetis (DM) inclosos a l'IMPROVE-IT. Els pacients amb DM eren més grans (65,3+/-0,2 versus 63,7+/-9,9 anys), hi havia més dones (28,5% versus 22,8%), tenien més hipertensió arterial (HTA) (78,5% versus 55%), més antecedents d'infart de miocardi (25,7% versus 19,3%), revascularització (13,9% versus 7,6%), insuficiència cardíaca (7,7% versus 3,1%) o malaltia arterial perifèrica (7,9% versus 4,7%) en el moment de la inclusió. També prenién més AAS (53,6% versus 38%), blocadors d'adrenoreceptors β (44,2% versus 31,2%), estatines (46,9% versus 29,8%) o fàrmacs de l'eix renina-angiotensina-aldosterona (59,8% versus 33,9%). Així mateix, hi havia menys proporció d'SCA amb aixecament de l'ST en els DM (20,5% versus 31,6%).

El C-LDL promig en el moment de la inclusió era inferior en els DM (89 versus 97 mg/dL, $P<0,001$) i les diferències entre grup d'intervenció i control molt similars en els DM i no diabètics: 49 versus 67 mg/dL (diferència de 18 mg/dL) en els DM i 55 versus 71 mg/dL (diferència de 16 mg/dL) en els no diabètics.

Respecte a la variable principal d'eficàcia (mort cardiovascular, ictus i infart no mortal), la reducció absoluta del risc després de 7 anys fou del 5,5% en els DM (45,5% versus 40,5%; *hazard ratio*-HR 0,85 i IC95% 0,78-0,94) i del 0,7% en els no diabètics (30,8% versus 30,2% HR 0,98; IC95% 0,91-1,04; $P_{\text{int}}=0,02$). El benefici principal en els DM es va obtenir amb la reducció del risc d'infart (24%) i el risc d'ictus (39%). No es varen detectar diferències aparents en la seguretat entre els grups de tractament en els DM respecte als no diabètics, tot i que cal tenir present que segurament hi va haver una infranotificació d'esdeveniments adversos en aquest assaig.

Quan es varen estratificar les dades segons edat (majors i menors de 75 anys) i presència de DM, es va observar que no hi havia benefici addicional del tractament amb la combinació en menors de 75 anys que no tenien DM (HR 1,02 i IC95% 0,95-1,10; $P_{\text{int}}=0,011$).

Quan es va considerar la puntuació en l'escala de prevenció secundària TIMI³ (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) es va veure que el % de DM amb riscos alts era superior (≥ 3 factors de risc en el 55% de DM versus el 13% que no ho eren) i que n'hi havia menys amb riscos baixos (0-1 factors de risc en el 9% versus el 59% respectivament). El benefici del tractament en termes absoluts fou superior en les persones DM i no diabètiques amb ≥ 3 factors de risc, mentre que no es varen observar diferències a favor d'ezetimiba amb simvastatina en els no diabètics amb riscos baixos o moderats (HR 1,08 i IC 0,95-1,24 amb $P_{\text{int}}=0,034$ amb 0 o 1 factors de risc). Val a dir que l'escala TIMI avalua el risc de patir un nou esdeveniment tenint en compte 9 factors de risc: edat ≥ 75 anys, insuficiència cardíaca, HTA, DM, ictus previ, *by-pass* coronari previ, malaltia arterial perifèrica, filtrat glomerular estimat < 60 ml/min, fumador actual).

Repercussions a la pràctica clínica

El benefici del tractament intensiu amb hipolipemians (en aquest cas, d'afegir ezetimiba a simvastatina) s'objectiva preferentment en les persones de major risc (3 o més factors de risc en l'escala TIMI). Aquesta anàlisi mostra que, en la prevenció secundària de l'SCA, els DM de més risc (més de 75 anys, amb 3 o més factors de risc en l'escala TIMI) són els que més es beneficien del tractament, mentre que no s'observa cap benefici objectiu en pacients amb SCA sense DM, sobretot si són menors de 75 anys o amb menys de 3 factors de risc en l'escala TIMI.

Per a més informació vegeu l'article

- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-82. [Enllaç](#)

Referències bibliogràfiques

1. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzylo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97. PMID: 26039521.
2. Erviti López J. Ensayo IMPROVE-IT (ezetimiba añadida a simvastatina en el síndrome coronario agudo). Una lectura crítica. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2015;volumen 23 número 5. [Enllaç](#)
3. Bohula EA, Bonaca MP, Braunwald E, Aylward PE, Corbalan R, De Ferrari GM, He P, Lewis BS, Merlini PA, Murphy SA, Sabatine MS, Scirica BM, Morrow DA. Atherothrombotic risk stratification and the efficacy and safety of vorapaxar in patients with stable ischemic heart disease and previous myocardial infarction. *Circulation* 2016;134:304-313. PMID: 27440003.



Ús d'analgèsics opioides i risc de malaltia pneumocòccica invasiva

Laura Betriu i Eladio Fernández
(efernandezl.bcn.ics@gencat.cat)

Què en sabem fins ara?

L'ús d'opioides s'ha incrementat notablement en els darrers anys. Les principals preocupacions relacionades amb la utilització d'aquests fàrmacs són el risc d'addicció i els efectes adversos cardiovasculars. Tanmateix, aquests fets no expliquen l'augment de morbiditat i mortalitat observada entre els pacients que tenen prescrits aquest grup de fàrmacs.

*Se sap que certs opioides tenen propietats immunosupressores, i que el seu ús pot augmentar el risc d'infeccions. Estudis experimentals in vitro i en animals han demostrat que alguns opioides poden interrompre la proliferació de limfòcits i fagòcits, reduint la resposta immunitària innata i inhibint la producció de citocines i anticossos. Tot això podria donar lloc a una major susceptibilitat a les infeccions bacterianes, incloses les causades per patògens humans comuns, com *Streptococcus pneumoniae*.*

Cal destacar que la taxa de mortalitat per casos de malaltia pneumocòccica invasiva (MPI) és alta entre els adults (pneumònia, 5% a 7%, bacterièmia, 20%, meningitis, 22%). No obstant això, encara es desconeix la relació entre l'ús d'aquest fàrmacs i l'augment del risc d'infeccions a la pràctica clínica.

Resum de la publicació

Estudi cas-control niuat, retrospectiu, d'una cohort de pacients de TennCare realitzat a Estats Units, amb l'objectiu de demostrar que l'ús de opioides és un factor de risc independent per l'aparició de MPI.

Es van incloure tots els pacients que havien tingut almenys un opioide prescrit des del 1995 al 2014. D'aquests, hi havia 1.233 casos de pacients amb MIP d'edat ≥ 5 anys equiparats amb 24.399 controls.

Es van analitzar diferents variables entre el grup de casos i controls: ús habitual d'opioides, categorització de l'ús d'opioides segons les seves característiques, avaluació de factors de risc per l'aparició de MPI.

En el grup de casos hi havia un major percentatge de pacients amb factors de risc per MPI incloent: malaltia cardiovascular, malaltia pulmonar crònica, virus de la immunodeficiència humana (VIH), càncer i tabac. El 25,2% dels casos estaven prenent en aquell moment opioides, que es caracteritzaven per ser d'acció perllongada, alta potència i a dosis elevades front un 14,4% en el grup control.

Quant a l'anàlisi estadística es va veure una clara relació entre l'ús habitual d'opioides vs l'ús puntual i el risc de desenvolupar MPI (aOR, 1,62 [IC95% , 1,36-1,92]). Pel que fa a les característiques dels opioides, es va observar que hi havia més risc de desenvolupar MPI en cas de pacients que prenen habitualment opioides de llarga durada, alta potència, a dosis elevades i en els que prèviament ja s'havia descrit que tenien propietats immunosupressores.

Repercussions a la pràctica clínica

Tot i que l'estudi s'ha realitzat als Estats Units on el consum d'aquest grup de fàrmacs ha assolit límits molt preocupants, a Catalunya, en els cinc últims anys analitzats, el consum d'opioides gairebé s'ha duplicat, passant de 6,73 DHD l'any 2012 a 9,74 DHD l'any 2016. Aquest increment del consum s'ha produït tant per als opioides febles com per als forts¹.

La taxa d'incidència global de MPI a Catalunya l'any 2016 va ser de 12,2 casos per 100.000 persones-any²; per tant, tot i que és poc freqüent, es tracta d'una malaltia potencialment greu. S'haurien de tenir en compte les propietats immunosupressores dels opioides sobretot a l'hora de prescriure'ls de forma crònica, especialment en població de risc de patir certes infeccions (ancians, immunodeprimits...).

Per a més informació vegeu l'article

- Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, Stein CM, Greevy RA, Mitchel EF Jr, et al. Opioid Analgesic Use and Risk for Invasive Pneumococcal Diseases: A Nested Case-Control Study. *Ann Intern Med* 20;168 (6):396-404. [Enllaç](#)

Referències bibliogràfiques

1. Àrea del Medicament. Informe d'utilització de medicaments opioides a Catalunya (2012-2016). Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.
2. Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Hernández S, Muñoz-Almagro C, 2 Pallarés R, et al. Epidemiologia de la malaltia pneumocòccica invasiva a Catalunya. Informe 2012-2016. Grup de Treball de Vigilància de la Malaltia Pneumocòccica Invasiva a Catalunya; abril 2018.



Ús d'anticolinèrgics i risc de demència

Laura Betriu i Eladio Fernández
(efernandezl.bcn.ics@gencat.cat)

Què en sabem fins ara?

L'ús de fàrmacs amb activitat anticolinèrgica s'associa a una alteració de la cognició.

Diferents guies suggereixen evitar el seu ús en gent gran i fràgil. A més, tant els criteris de Beers com els STOPP (*The Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions*)" consideren inapropiat l'ús d'aquests fàrmacs en pacients diagnosticats de demència.

Resum de la publicació

Un estudi retrospectiu, cas-control, d'una cohort de pacients de *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) del Regne Unit, va seleccionar pacients amb un nou diagnòstic de demència i va comparar les seves prescripcions de fàrmacs anticolinèrgics (de 4 a 20 anys abans del diagnòstic de demència) amb les d'un grup control sense demència.

Els fàrmacs anticolinèrgics prescrits es van classificar tenint en compte l'escala "Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)" donant un valor de 0 al 3 segons els efectes cognitius que podien produir.

Es van incloure 40.770 casos amb diagnòstic de demència entre abril de 2006 i juliol de 2015 amb edat compresa entre els 65 i 99 anys i 283.933 controls.

Durant el període d'estudi es van prescriure anticolinèrgics classificats amb un ACB=3 en 14.453 casos (35%) i 86.403 controls (30%). Els 5 fàrmacs més prescrits van ser: amitriptilina (29%), dosulepina (16%), paroxetina (8%), oxibutinina (7%) i tolterodina (7%).

Es va observar una correlació positiva i significativa entre les prescripcions de fàrmacs anticolinèrgics amb una puntuació ACB d'1, 2 o 3 i el risc de demència, amb uns *odds ratio* (OR) d'1,1 (IC 95%, 1,06-1,15), 1,10 (1,03-1,16) i 1,11 (1,08-1,14), respectivament.

També es va detectar que l'efecte era dosiddependent per als fàrmacs amb una puntuació ACB de 2 o 3. En canvi, pels anticolinèrgics amb ACB = 1, no hi havia aquesta relació.

Quant a l'anàlisi per classe de fàrmac, hi havia una correlació positiva entre demència i prescripció d'antidepressius, antiparkinsonians o antiespasmòdics urinaris que tenen una puntuació ACB=3, però no es va observar aquesta associació amb els fàrmacs antiespasmòdics intestinals, antipsicòtics ni antihistamínics.

Quant a l'anàlisi de temps d'exposició al fàrmac, es va observar que la prescripció de qualsevol fàrmac amb una puntuació ACB=3, 15-20 anys abans del diagnòstic de demència, es correlacionava de forma significativa amb una major incidència de demència, amb un OR d'1,17 (IC 95%, 1,10-1,24).

Repercussions a la pràctica clínica

En les persones d'edat avançada, els fàrmacs anticolinèrgics han d'utilitzar-se amb precaució ja que poden agreujar els episodis de confusió o augmentar el risc de demència.

A més, cal destacar que certs fàrmacs anticolinèrgics tenen eficàcia controvertida, per exemple, alguns antiespasmòdics urinaris.

Així doncs, abans de prescriure un fàrmac d'aquest tipus s'hauria de valorar el benefici-risc de forma individualitzada per cada pacient, procurant seleccionar sempre que sigui possible els principis actius amb menor càrrega anticolinèrgica.

Quan no es disposi d'altres alternatives de tractament, es començarà per dosis baixes i s'anirà augmentant gradualment sempre fent un seguiment de l'estat cognitiu del pacient.

Per a més informació vegeu l'article

Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ* 2018 Apr 25;361:k1315. [Enllac](#)

Referències bibliogràfiques

1. Aguilera C, Bosch M, Danés I, Llop R. Els riscos dels fàrmacs anticolinèrgics en la gent gran. *Butlletí groc*. Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, 2015

DESTAQUEM...



En l'edició del mes d'abril del *Butlletí Medicaments i farmàcia* trobareu informació sobre el maneig dels anticonceptius orals i el tractament de l'insomni, de la sarna i de la hiperplàsia benigna de pròstata. [Enllac](#)



En l'edició del mes d'abril del *Butlletí GeCoFarma*, trobareu publicat un article sobre la "Guia de la Unió Europea per a l'ús prudent dels antimicrobians en salut humana" i la "Regulació dels biossimilars a Europa". [Enllac](#)

Butlletí **Comptagotes**
Butlletí d'actualització terapèutica

Equip de revisió:

Ester Amado, Maria Estrella Barceló, Gladys Bendahan, Eladio Fernández, Joan Antoni Vallès, Noemí Villén

Edició i maquetació: Anna Larripa

Àrea de Suport al Medicament
Gerència Territorial de Barcelona

a/e: areamedicament.bcn.ics@gencat.cat

Telf. 93 433 77 03

[eficàcia]

[efectivitat]

[seguretat]

[miscel·lània]



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Institut Català de la Salut
Gerència Territorial de Barcelona