

Hacia una mejor atención a los pacientes: medicamentos a evitar y posibles alternativas. Actualización 2016-2017

Mariona Nadal Llovera^a y Montse Cols Jiménez^b

^aResponsable de Farmacia de Atención Primaria. Àmbit d'Atenció Primària Girona. Institut Català de la Salut Girona. España.

^bResponsable de Farmacia de Atención Primaria. Serveis de Salut Integrats Baix Empordà. Girona. España.

Puntos clave

- La prudencia en la elección de un medicamento consiste en preferir aquellos más contrastados, cuyos posibles efectos nocivos se pueden considerar aceptables si los comparamos con la eficacia que demuestran en unas condiciones de uso concretas.
- La aparición de medicamentos nuevos, de nuevos elementos de evaluación y de nuevos datos sobre los efectos indeseables pone constantemente en cuestión el balance beneficio-riesgo y la elección entre las opciones terapéuticas.
- Definir los objetivos de los tratamientos, para después revisarlos en función de su consecución, ayuda a evitar numerosos medicamentos perjudiciales.
- Los profesionales deben revisar los tratamientos en curso, excluir de ellos los medicamentos más perjudiciales que útiles y elegir los tratamientos más contrastados.
- Cuando se comercializa un fármaco persisten muchas incertidumbres referentes a la seguridad, por lo que la Agencia Europea del Medicamento los clasifica como medicamentos sujetos a seguimiento adicional.
- La revisión identifica fármacos cuya relación beneficio-riesgo es desfavorable por presentar efectos adversos desproporcionados frente a los beneficios, existir alternativas con mejor relación beneficio-riesgo, presentar una eficacia que no supera el efecto placebo y por asociarse a reacciones adversas graves.
- El presente artículo es una actualización del publicado con anterioridad en esta misma revista y se centra exclusivamente en los fármacos del ámbito de la atención primaria que se encuentran comercializados en España y financiados por el Sistema Nacional de Salud.
- La actualización se basa principalmente en las novedades incluidas en la lista *Prescrire* 2016-2017 y las recientes alertas de seguridad de las principales agencias del medicamento.
- Se han identificado 83 medicamentos evitables, la mayoría de los cuales disponen de alternativa terapéutica.
- El objetivo de este artículo es promover el mejor tratamiento para los pacientes, ayudar a los profesionales a conocer los medicamentos evitables y minimizar daños, así como describir la mejor opción.

Palabras clave: Beneficio • Riesgo • Eficacia • Seguridad • Evitar • Alternativa.

Introducción

La prudencia en la elección de medicamentos consiste en preferir aquellos más contrastados, cuyos posibles efectos nocivos se pueden considerar aceptables si los comparamos con la eficacia que demuestran en unas condiciones de uso concretas.

Definir los objetivos de los tratamientos, para después revisarlos en función de su consecución, ayuda a evitar numerosos medicamentos perjudiciales. Cuanto menos beneficio-

so es un medicamento menos aceptable es cualquier riesgo que conlleve su consumo.

La *Association Mieux Prescrire* es un organismo independiente y sin ánimo de lucro, dedicado a la formación e información de medicamentos a los profesionales de la salud y a través de ellos a los pacientes. Por cuarto año consecutivo, analiza en la revista *Prescrire*¹ aquellos medicamentos que considera que hay que evitar con objeto de mejorar la calidad de la prescripción y minimizar la exposición de los pacientes a los riesgos o daños que les puedan causar¹⁻⁶.

La gestión de los medicamentos en los sistemas sanitarios debe conseguir que se disponga del medicamento adecuado en el momento necesario y que este sea utilizado de forma que se maximice el beneficio y se minimice el riesgo de su uso.

Los profesionales deben revisar los tratamientos en curso, excluir de ellos los medicamentos más perjudiciales que útiles y elegir los tratamientos más contrastados.

El objetivo del artículo es promover el mejor tratamiento para los pacientes, ayudar a los profesionales a conocer los medicamentos evitables con el fin de minimizar daños y describir la mejor opción.

Método

Esta revisión actualiza el artículo que publicamos en la revista *Formación Médica Continuada (FMC)*², basado a su vez en la revisión de *Prescrire* 2015³.

Igual que en el anterior artículo, se identifican fármacos cuya relación beneficio-riesgo es desfavorable por: *a*) efectos adversos desproporcionados frente a los beneficios; *b*) existir alternativas con mayor relación beneficio-riesgo; *c*) presentar una eficacia que no supera el efecto placebo, y *d*) asociarse a reacciones adversas graves.

En dicha actualización se describen las novedades publicadas en la revista *Prescrire* 2016 y 2017^{1,2} y en las últimas alertas de seguridad emitidas por las principales agencias del medicamento, por lo que se añaden a la lista medicamentos que disponen de nuevas evidencias de eficacia y/o reacciones adversas. Ocupa un espacio destacado el apartado de diabetología, ya que es donde recientemente han surgido más avances y publicaciones en relación con el tratamiento farmacológico. Se incluyen únicamente los fármacos comercializados en España y financiados por el Sistema Nacional de Salud que por su amplia utilización pueden tener mayor repercusión clínica en el ámbito de la atención primaria.

Estrategias para identificar medicamentos que hay que evitar

Para cada fármaco se revisa la evidencia, de forma sistemática y reproducible, se valoran las variables más relevantes para el paciente, se priorizan los datos de eficacia en función del grado de evidencia, se compara con los tratamientos de referencia y se analizan los efectos adversos conocidos y potenciales¹⁻⁶.

Con similar metodología, los comités de evaluación de nuevos medicamentos existentes en España garantizan la utilización efectiva y eficiente de los medicamentos, la calidad y seguridad en su prescripción y la optimización de recursos. Su objetivo es mejorar la selección y utilización de medicamentos y asegurar el máximo nivel de utilidad terapéutica

basándose en criterios de evidencia científica. Algunos de los medicamentos incluidos en esta revisión son de uso frecuente en nuestro medio, muchos de los cuales son calificados por dichos comités como “Existen alternativas terapéuticas más adecuadas”.

Cuando se comercializa un fármaco persisten muchas incertidumbres. Ciertos efectos indeseables raros pero graves no se detectan durante los ensayos y solo aparecen después de varios años de utilización del medicamento en un gran número de pacientes⁴. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) señala con un triángulo negro invertido ▼ los medicamentos sujetos a seguimiento adicional⁷.

Medicamentos evitables

En este artículo se incluyen 83 medicamentos evitables (tabla 1). Únicamente detallamos las novedades respecto a años anteriores; el resto de información, así como la bibliografía completa, se puede consultar en el artículo de Nadal et al³. A continuación, presentamos la información por categoría terapéutica y por orden alfabético de denominación común internacional. Las razones principales por las que se considera que el balance beneficio-riesgo es desfavorable se explican caso por caso. Cuando existen mejores opciones, se exponen brevemente; en ocasiones, se trata de una situación clínica para la cual no existe ningún otro tratamiento con un balance beneficio-riesgo favorable.

Cardiovascular

Aliskiren, solo o en asociación con hidroclorotiazida. No aporta beneficios a enalapril en insuficiencia cardíaca (IC). En pacientes con IC crónica, la adición de aliskiren a enalapril comportó más efectos adversos sin aumento de los beneficios. Esta afirmación coincide con los resultados de un estudio reciente donde no se observa mejora sobre la morbimortalidad de pacientes diabéticos y con IC tratados con aliskiren frente a placebo⁸.

Trimetazidina. La revisión referente a su seguridad vino motivada por los datos relacionados con la aparición de síntomas neurológicos durante el tratamiento, tales como parkinsonismo, síndrome de las piernas inquietas, temblor o inestabilidad en la marcha.

No obstante, y a pesar de su restricción de uso, varios estudios de utilización realizados desde entonces han puesto de manifiesto que, aunque con menor uso en los últimos años, la trimetazidina continúa prescribiéndose para el tratamiento del vértigo, *tinnitus* y alteraciones de la visión, indicaciones que ya no están autorizadas. Por ese motivo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recuerda a los profesionales sanitarios que: *a*) está indicada exclusivamente en adultos como terapia adicional para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que no están adecuadamente controlados o no

TABLA 1. Relación de medicación evitable		
DOE	Recomendación (alternativa más favorable)	Justificación
CARDIOVASCULAR		
Aliskiren	Diurético y/o IECA	No eficacia en disminución de accidentes cardiovasculares. En pacientes diabéticos aumenta la insuficiencia renal y los accidentes cardiovasculares. Riesgo de angioedema <i>No aporta beneficios frente a enalapril en insuficiencia cardíaca</i>
Dobesilato cálcico	Potenciar las medidas no farmacológicas para la insuficiencia venosa y control estricto de los factores de riesgo para la progresión de la retinopatía diabética	Sin eficacia como antiarritmico o para retrasar la progresión de la retinopatía diabética. Puede producir agranulocitosis y neutropenia
Fibratos	Si necesita un fibrato, mejor opción gemfibrozilo	Hipolipemiantes sin eficacia preventiva cardiovascular más allá del efecto placebo, exponen a numerosos efectos indeseables, especialmente cutáneos, hematológicos y renales
Fenofibrato		
Bezafibrato		
Ivabradina ▼	Calcioantagonistas en angina de esfuerzo estable cuando los betabloqueantes no se toleren o exista contraindicación	Tratamiento sintomático. Expone a trastornos visuales, bradicardias a veces graves y a otros trastornos del ritmo cardíaco
Etilefrina	Potenciar las medidas no farmacológicas y evitar el uso de fármacos potencialmente hipotensores	Eficacia clínica cuestionable
Trimetazidina ▼	No emplear para vértigo, acúfenos ni déficits visuales. Para los acúfenos no hay ningún tratamiento farmacológico efectivo. Limitar el uso a pacientes con angina de pecho como tratamiento adyuvante a fármacos de primera línea (betabloqueantes y calcioantagonistas)	Angina estable, tiene una evidencia muy limitada. No administrar si existen alteraciones de movimiento (p. ej., Parkinson) En cuadros de vértigo o <i>tinnitus</i> , el balance beneficio-riesgo no es favorable <i>Recordatorio AEMPS indicación exclusiva angina de pecho</i>
Dronedarona (diagnóstico hospitalario)	Amiodarona es una mejor opción	<i>Antiarrítmico similar a la amiodarona, aunque menos eficaz en términos de recidivas de fibrilación auricular, y más efectos adversos graves, especialmente hepáticos, pulmonares y cardíacos</i> <i>Alerta de seguridad AEMPS, restricciones de uso y nuevas contraindicaciones así como recomendaciones sobre la vigilancia y monitorización con objeto de reducir el riesgo de reacciones adversas de tipo hepático, pulmonar, renal y cardiovascular. Lo ha calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario</i>
Olmesartán	Seleccionar otro ARA-II de los disponibles tales como losartán o valsartán que no presentan estos efectos indeseables. No se recomienda como tratamiento para prevenir la microalbuminuria en pacientes diabéticos	Enteropatías con diarrea crónica a menudo intensa, disminución de peso de forma alarmante y posibilidad de aumentar la mortalidad por causa cardiovascular <i>A partir de 2017 no será reembolsado por el Sistema Sanitario Francés</i>
Olmesartán en asociación		
Ranolazina	<i>En el tratamiento de la angina estable se recomienda seguir utilizando los fármacos de primera elección, betabloqueantes y/o calcioantagonistas</i>	<i>Perfil de efectos adversos desproporcionados (problemas digestivos, psiquiátricos, palpitaciones, bradicardias, hipotensión, alargamiento del intervalo QT, edemas periféricos) para el beneficio mínimo que conlleva en términos de disminución del número de episodios de angina. No ha demostrado reducción de la morbilidad coronaria. Elevadas interacciones</i> <i>No comercializado en Francia</i>
Cilostazol ▼ (diagnóstico hospitalario)	El tratamiento estándar para el manejo de la claudicación intermitente consiste en la modificación de los factores de riesgo (p. ej., cese del hábito tabáquico), ejercicio físico supervisado y AAS 100 mg/día	La mejora de la distancia caminada es modesta y clínicamente poco relevante. Su perfil de efectos adversos, su potencial de interacciones y sus contraindicaciones hacen que no sea un fármaco de elección
Pentoxifilina		Eficacia controvertida: ha mostrado capacidad de mejorar modestamente los síntomas de algunos casos de claudicación intermitente
Naftidrofurilo		Eficacia limitada en el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente
DERMATOLOGÍA - ALERGOLOGÍA		
Tacrolimus	Corticoides de forma racional en los brotes	Riesgos cutáneos y linfomas. Eficacia similar al corticoide tópico
Mequitazina	Loratadina o cetirizina	Trastornos del ritmo cardíaco por alargamiento del intervalo QT en pacientes que metabolizan lentamente el citocromo P450 y en caso de asociación con medicamentos inhibidores de esta isoenzima

TABLA 1. Relación de medicación evitable (cont.)

DOE	Recomendación (alternativa más favorable)	Justificación
DIABETOLOGÍA		
Inhibidores de la DPP-4	Metformina, gliclazida y/o insulina, disponemos de datos de disminución de la morbilidad y/o mortalidad. Los tres se incluyen en el listado de medicamentos esenciales de la OMS.	Se han aprobado basándose en su efecto modesto sobre la hemoglobina glicosilada, no tienen eficacia clínica demostrada en las complicaciones de la diabetes. Tienen un perfil cargado de efectos indeseables, sobre todo de reacciones de hipersensibilidad graves; infecciones, alteraciones renales y hepáticas; pancreatitis; insuficiencia cardíaca; incertidumbre de su seguridad a largo plazo etc.
Alogliptina ▼	Metformina es el fármaco de primera elección. La FDA ha relajado su uso en pacientes con insuficiencia renal. Se establecen las recomendaciones para su uso adecuado. Las SU son los fármacos de segunda elección. En concreto, la gliclazida es la que tiene mejor perfil de seguridad y eficacia. Los pacientes con DM2 de alto riesgo cardiovascular tratados con empagliflozina tuvieron, en comparación con placebo, una menor tasa de eventos de una variable de resultado cardiovascular combinada y una menor mortalidad por cualquier causa, cuando se añadió dicho fármaco al tratamiento habitual. Si estos resultados y su mecanismo de acción se confirman, dispondríamos de un fármaco eficaz para el tratamiento de la DM2	<i>Aumento del riesgo de padecer alguna patología de la vesícula biliar o de las vías biliares, asociados aGLP-1, pero no a las incretinas</i> <i>No se incrementa el riesgo de pancreatitis aguda asociado al uso de GLP-1 ni iDPP4</i> <i>La FDA ha confirmado la sospecha y añade a la ficha técnica la advertencia sobre riesgo de insuficiencia cardíaca en todos los medicamentos antidiabéticos que contengan saxagliptina y alogliptina, antidiabéticos del grupo iDPP-4</i> <i>La adición de iDPP-4 a una SU aumenta al 50% el riesgo de hipoglucemia. Se recomienda disminuir la dosis de SU cuando se inicia la asociación con gliptinas</i> <i>La EMA ha notificado casos de obstrucción intestinal asociada al uso de aGLP-1 e iDPP4. La inhibición de la motilidad digestiva causada por estos hipoglucemiantes puede tener consecuencias graves</i> <i>La FDA ha alertado del riesgo de dolor articular grave e incapacitante asociado al uso de iDPP-4</i> <i>Las SU son fármacos seguros y eficaces en sus indicaciones en un amplio rango de pacientes que pueden tomarlas, aunque con dos matices importantes: la evidencia apunta a una inferioridad clara respecto a la metformina y entre ellas existen diferencias y peculiaridades (sobre todo en términos de seguridad) siendo más seguras la gliclazida de liberación modificada y la glimepirida</i> <i>La EMA ha publicado una alerta de seguridad sobre el riesgo de miopatía y rabdomiólisis asociado al uso de iDPP-4 en combinación con estatinas. Consideran que los datos confirman la potencial toxicidad muscular de los IDPP4, por lo que a falta de estudios farmacoepidemiológicos específicos, debería mantenerse una actitud vigilante, tanto usados en combinación con estatinas como solos</i>
Alogliptina ▼ en asociación		
Linagliptina ▼		
Linagliptina ▼ en asociación		
Saxagliptina		
Saxagliptina en asociación		
Sitagliptina		
Sitagliptina en asociación		
Vildagliptina		
Vildagliptina en asociación		
Agonistas GLP-1		
Albiglutida ▼		
Dulaglutida ▼		
Exenatida		
Liraglutida ▼		
Lixisenatida ▼		
Antagonistas SGLT-2		
Canagliflozina ▼		Se han aprobado basándose en su efecto modesto sobre la hemoglobina glicosilada; no tienen eficacia clínica demostrada en las complicaciones de la diabetes <i>Varias agencias reguladoras han alertado del riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de iSGLT2. Si aparece, se debe retirar el fármaco, corregir la acidosis y vigilar la glucemia. También se interrumpirá en caso de hospitalización por cirugía mayor o enfermedad médica grave</i> <i>Están indicados exclusivamente en pacientes con DM2</i> <i>La FDA ha actualizado la ficha técnica de canagliflozina sobre el riesgo de fracturas óseas y sobre la disminución de la densidad mineral ósea. Continúan evaluando el riesgo de fracturas óseas con otros medicamentos en la clase de iSGLT2</i> <i>La FDA ha reforzado la advertencia existente acerca del riesgo de lesión renal aguda para canagliflozina y dapagliflozina. Ha incluido esta información en el prospecto y ha añadido recomendaciones para minimizar este riesgo</i> <i>Se ha publicado recientemente una alerta de posible daño renal hipóxico por el uso concomitante de iSGLT2 con AINE o contrastes yodados</i> <i>La AEMPS confirma que el tratamiento con canagliflozina podría incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores (fundamentalmente los dedos de los pies), en pacientes diabéticos, y no puede descartarse que dapagliflozina y empagliflozina también puedan asociarse a un incremento de este riesgo</i>
Canagliflozina ▼ en asociación		
Dapagliflozina ▼		
Dapagliflozina en asociación		
Empagliflozina ▼		
Empagliflozina ▼ en asociación		
Pioglitazona		Tiene un perfil de efectos adversos importantes, principalmente: <i>insuficiencia cardíaca, fracturas óseas y cáncer de vejiga</i> <i>No comercializado en Francia</i>
Pioglitazona ▼ en asociación		

TABLA 1. Relación de medicación evitable (cont.)		
DOE	Recomendación (alternativa más favorable)	Justificación
DOLOR		
Celecoxib Etoricoxib Parecoxib Aceclofenaco Diclofenaco	Paracetamol (fármaco de elección), ibuprofeno y naproxeno, a la menor dosis y duración del tratamiento posible	Mayor riesgo cardiovascular y cutáneo que otros AINE, principalmente infarto agudo de miocardio, ictus y problemas vasculares arteriales periféricos, sin aportar mayor eficacia
Piroxicam (diagnóstico hospitalario)		Seguridad cardiovascular similar a los coxib, en particular cuando se utilizan a dosis elevadas durante periodos de tiempo prolongados <i>La nueva actualización del Prescrire incluye aceclofenaco y diclofenaco como fármacos a evitar</i>
Metocarbamol		Mayor riesgo de trastornos digestivos y alteraciones cutáneas (síndrome de Lyell) sin aportar mayor eficacia
Capsaicina	<i>Analgésicos no específicos, solo tienen una eficacia modesta en dolor neuropático periférico. Antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina son los fármacos de primera elección. Algunos fármacos antiepilépticos, tales como carbamazepina, gabapentina y pregabalina, son alternativas eficaces pero tienen efectos adversos notables</i>	Relajante muscular sin eficacia demostrada. Presenta muchos efectos indeseables digestivos y cutáneos
		<i>Poco incremento de la eficacia respecto a placebo. Expone a importantes efectos adversos: irritaciones en el sitio de aplicación (eritema, a veces dolor intenso, hinchazón, prurito, etc.), hipertensión transitoria (posiblemente como una reacción al dolor provocado por el parche), dolores, quemaduras, riesgo de trastornos cardíacos (enfermedad coronaria y arritmia) y trastornos neurológicos a largo plazo debido al daño irreversible del nervio</i>
ARTROSIS		
Diacereína	Paracetamol	Diarrea intensa, hepatotoxicidad y daño cutáneo sin eficacia demostrada más allá del placebo
Condroitín sulfato Glucosamina Condroitín sulfato/ Glucosamina		Sin evidencia sólida que respalde su eficacia. Glucosamina expone a riesgo de reacciones alérgicas (angioedema o nefropatía intersticial y hepatotoxicidad)
OSTEOPOROSIS		
Denosumab ▼	Si las medidas no farmacológicas y los aportes de calcio y vitamina D3 son insuficientes, valorar el uso de ácido alendrónico	Expone a dolores dorsales y musculoesqueléticos e infecciones graves relacionadas con su efecto inmunosupresor. Eficacia modesta en prevención de fracturas en la osteoporosis
Ranelato de estroncio ▼ (diagnóstico hospitalario)		Expone a trastornos neuropsiquiátricos, hipersensibilidad grave (síndrome de Lyell, síndrome de Dress) y trastornos cardiovasculares (tromboembolia venosa, embolia pulmonar, infarto de miocardio). Eficacia modesta en la prevención de recidivas de fracturas vertebrales <i>Desde el 1 de agosto de 2016, ya no está disponible en las prestaciones farmacéuticas del Sistema Sanitario Público Australiano</i>
ENFERMEDADES INFECCIOSAS		
Moxifloxacino	Elegir entre otras quinolonas	Síndrome de Lyell y hepatitis fulminante. Aumento del riesgo de trastornos cardíacos
Telitromicina	Macrólidos o betalactámicos	Sin ventajas sobre los otros, expone a un aumento de alargamiento del intervalo QT. Hepatitis
GASTROENTEROLOGÍA		
Butilscopolamina	Analgésicos o antiinflamatorios según escala de dolor	Corta duración de acción con escasa e irregular absorción oral (de ahí que, en caso de emplearse, hacerlo de forma parenteral). Puede causar síntomas del SNC
Mebeverina Trimebutina	Tratamiento no farmacológico en función de los síntomas predominantes (dolor abdominal, estreñimiento o diarrea)	La evidencia de eficacia débil para mejorar los síntomas de dolor abdominal y manejo global del síndrome del intestino irritable. No existe consenso sobre la duración del tratamiento y se debería evitar su uso crónico
Otilonio, Bromuro		Absorción oral escasa e irregular. Utilidad clínica, controvertida

TABLA 1. Relación de medicación evitable (cont.)

DOE	Recomendación (alternativa más favorable)	Justificación
Simeticona + Metoclopramida	Medidas no farmacológicas (como evitar alimentos flatulentos, hacer comidas más frecuentes y menos copiosas, ejercicio, suprimir el tabaco y el alcohol...)	No evidencia de eficacia
Dimeticona + Cleboprida		
Domperidona ▼	Antiácidos u omeprazol en reflujo gastroesofágico o metoclopramida como antiemético	Efectos adversos desproporcionados (arritmias ventriculares debidas a prolongación del intervalo QT y muerte súbita) en comparación a los síntomas que trata
Retinol (Vitamina A)	Corregir el aporte insuficiente de vitamina por dieta	Debería restringirse a casos en que haya una carencia documentada. Es una vitamina liposoluble y por tanto existe riesgo de toxicidad por acumulación
Tocoferol (Vitamina E)		
GINECOLOGÍA - ENDOCRINOLOGÍA		
Tibolona	Asociación estrógeno-progestágeno a la menor dosis y el menor tiempo posible	Efectos adversos androgénicos, además de los correspondientes a sus componentes estrogénicos y de progestina (enfermedad cardiovascular, cáncer de mama y ovario, etc.)
Anticonceptivos con progestágeno de tercera y cuarta generación o con ciproterona	Para uso anticonceptivo, mejor la combinación de estrógeno con progestágeno de segunda generación	Últimamente se ha cuestionado el perfil de seguridad de los anticonceptivos orales combinados que contienen progestágeno de tercera o cuarta generación o ciproterona debido a mayor riesgo de efectos trombóticos frente a levonorgestrel
NEUROLOGÍA		
Tolcapona (diagnóstico hospitalario)	Como tratamiento de última línea, entacapona es una opción	Expone a afecciones hepáticas a veces mortales
Medicamentos Alzheimer	Centrarse en la mejora de la organización cotidiana, mantener la actividad, proveer acompañamiento y ayudar al manejo de la situación	Eficacia mínima y transitoria. Efectos adversos numerosos y frecuentes (diarrea, náuseas, bradicardia, mareo, trastornos neuropsiquiátricos,...)
Donepezilo		
Galantamina		
Memantina		
Rivastigmina		
OTORRINOLARINGOLOGÍA		
Betahistina	Es mejor tratar el vértigo según la causa subyacente	Pueden causar náuseas, cefalea; además, el primero exacerba la úlcera péptica, mientras que los restantes ocasionan síntomas extrapiramidales, como parkinsonismo, especialmente en ancianos y durante tratamientos prolongados. Flunarizina, indicado para la prevención de crisis de migraña con una relación beneficio-riesgo desfavorable: eficacia modesta y riesgo de trastornos extrapiramidales, cardíacos y aumento de peso
Cinризина		
Flunarizina	En la prevención de las crisis de migraña propranolol	
PSIQUIATRÍA		
Agomelatina	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Eficacia no demostrada, expone a hepatitis y pancreatitis, suicidios y agresiones, trastornos cutáneos graves (síndrome de Stevens-Johnson)
<i>Es/citalopram</i>		<i>No son más efectivos que el resto ISRS, pero pueden causar problemas cardíacos, incluyendo la prolongación del intervalo QT dosis-dependiente y la torsade de pointes</i> <i>Agencias reguladoras del medicamento de distintos países publicaron alertas de su seguridad cardíaca</i>
Duloxetina		Efectos adversos de ISRS y además riesgo de trastornos cardíacos (HTA, taquicardia, arritmias), hepatitis e hipersensibilidad cutánea grave (síndrome de Stevens-Johnson)
Desvenlafaxina		La EMA la evaluó previamente de forma desfavorable, por considerar que parece menos efectiva y sin ventajas de seguridad respecto a venlafaxina
Venlafaxina		Efectos adversos de ISRS y además riesgo de trastornos cardíacos (HTA, taquicardia, arritmias, alargamiento del intervalo QT) <i>Un reanálisis confirmó que debería evitarse. Causa más efectos adversos cardiovasculares y es más probable una muerte debido a sobredosis, que con otros antidepressivos sin que aporte ventajas</i>

TABLA 1. Relación de medicación evitable (cont.)

DOE	Recomendación (alternativa más favorable)	Justificación
Asenapina	Olanzapina, quetiapina o risperidona	Menos eficaz que otros neurolépticos, con los mismos efectos adversos que estos y además riesgo de hipoestesia oral e hipersensibilidad grave <i>Apareció en el listado de fármacos a evitar desde la primera versión, publicada en 2013, y se dejó de comercializar en el mercado francés durante el 2015</i> <i>Faltan datos que evalúen su eficacia en la prevención de problemas recurrentes bipolares</i>
Bupropión	Elegir entre otros antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Balance beneficio-riesgo desfavorable. Trastornos neuropsíquicos (agresividad, depresión, ideación suicida), reacciones alérgicas y dependencia
Tianeptina		Eficacia no demostrada y riesgo de hepatitis y alteraciones cutáneas graves (afecciones bullosas y toxicomanías)

NOTA: En cursiva, actualizaciones 2016 y 2017. ▼: medicamento sujeto a seguimiento adicional; AAS: ácido acetilsalicílico; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; EMA: Agencia Europea del Medicamento; FDA: Food and Drug Administration; HTA: hipertensión arterial; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2.

toleren terapias antianginosas de primera línea; b) no está autorizada su indicación para el tratamiento del vértigo, *tinnitus* y alteraciones de la visión, ya que su balance beneficio-riesgo es desfavorable.

Además, el uso de trimetazidina se contraindicó en pacientes con trastornos del movimiento o con insuficiencia renal grave. También se establecieron precauciones especiales de uso en pacientes de edad avanzada y en aquellos con insuficiencia renal moderada⁹.

Dronedarona. Antiarrítmico similar a la amiodarona, aunque menos eficaz en términos de recidivas de fibrilación auricular (FA), y más efectos adversos graves, especialmente hepáticos, pulmonares y cardíacos¹.

En el momento de su comercialización, en el único ensayo frente a comparador activo, de 7 meses de duración, la dronedarona fue menos eficaz que la amiodarona en la reducción de la variable combinada de recurrencias de FA o discontinuación del medicamento por efecto adverso o falta de eficacia. No se dispone de datos de eficacia a largo plazo¹⁰.

Inicialmente, se destacó menor incidencia de alteraciones tiroideas y neurológicas en relación con la amiodarona, pero mayor incidencia de efectos gastrointestinales¹⁰.

En 2011, el comité científico de la EMA concluyó que la dronedarona mantiene el balance beneficio-riesgo favorable en una población limitada de pacientes con FA. Por ello recomendó introducir restricciones de uso, nuevas contraindicaciones, así como recomendaciones sobre la vigilancia y monitorización de los pacientes en tratamiento con dronedarona con objeto de reducir el riesgo de reacciones adversas de tipo hepático, pulmonar, renal y cardiovascular. La AEMPS lo ha calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario¹¹.

La amiodarona es una mejor opción¹.

Olmesartán y sus asociaciones. Desde enero de 2017, los medicamentos que incluyen olmesartán no serán reembolsados por el Sistema Sanitario Francés. Estos medicamentos, a diferencia de la mayoría de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), no han demostrado disminución de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) o de la mortalidad. Además, de manera muy rara pero grave, dan lugar a enfermedad entérica. Este efecto secundario es específico del olmesartán. Estas son las dos causas principales que justifican su desfinanciación en Francia¹².

Su única indicación es la hipertensión arterial mal controlada (a diferencia de la mayoría de ARA-II e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA])¹³.

Se han descrito casos graves de enfermedades entéricas, que consisten en diarrea crónica con pérdida de peso, vómitos, deshidratación y, a veces, con insuficiencia renal funcional e hipopotasemia, que puede llevar a la hospitalización prolongada. La enteropatía puede ocurrir meses o años después del inicio del tratamiento. La recurrencia de los síntomas aparece con su reintroducción, mientras que desaparecen al interrumpir el tratamiento¹². Recientemente, se han realizado varios estudios en relación con la enteropatía *sprue-like*: a) en España, se concluyó que: la incidencia de enteropatía grave fue baja, el fenómeno autoinmune revirtió después de su interrupción, la presencia de marcadores potenciales de celíacos puede ser un factor predisponente¹³; b) en Francia, se ha asociado su uso prolongado con un mayor riesgo de malabsorción intestinal y enfermedad celíaca¹².

Además, en los últimos años se ha relacionado con un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos¹⁴.

En una publicación reciente¹⁴ se describen las alertas de seguridad y las recomendaciones que se asocian. Esta con-

cluye que olmesartán presenta una relación beneficio-riesgo desfavorable, tanto por las dudas en cuanto a su eficacia como por los nuevos datos sobre su seguridad. Por lo que recomienda, siempre que sea posible, priorizar los IECA y, si estos no se toleran o están contraindicados, losartán y valsartán son los ARA-II de elección por disponer de mayor evidencia de eficacia y seguridad. Es importante recordar que ningún ARA-II ha demostrado ser superior a los IECA en las indicaciones evaluadas¹⁴.

Ranolazina. Antianginoso (no comercializado en Francia) con mecanismo de acción prácticamente desconocido y con un perfil de efectos adversos desproporcionados (problemas digestivos, psiquiátricos, palpitaciones, bradicardias, hipotensión, alargamiento del intervalo QT, edemas periféricos), para el beneficio mínimo que conlleva en términos de disminución del número de episodios de angina. No ha demostrado reducción de la morbilidad coronaria¹⁵. Además, tiene también una gran cantidad de interacciones medicamentosas que pueden dar lugar a aumentos en la concentración plasmática, y potenciar el riesgo de arritmias¹⁵.

En el único ensayo publicado que estableció la eficacia en la indicación autorizada, su beneficio fue modesto, aunque estadísticamente significativo (24 segundos más de ejercicio hasta la angina con ranolazina, después de 12 semanas de tratamiento); se utilizaron dosis bajas del tratamiento de base, lo que limita este resultado. Otro estudio encontró una diferencia de un episodio de angina menos con ranolazina después de 7 semanas de tratamiento. El estudio de mayor duración mostró una falta de beneficio en el síndrome coronario agudo¹⁵.

Por todo ello, la modesta eficacia de la ranolazina en la prevención de episodios de angina no sobrepasa el riesgo de efectos adversos graves¹⁵.

En el tratamiento de la angina estable se recomienda seguir utilizando los fármacos de primera elección, betabloqueantes y/o calcioantagonistas¹⁵.

Diabetología

Metformina. Actualmente casi nadie discute que es la solviente propietaria del primer escalón del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus 2 (DM2).

No obstante, como en los últimos años se han comercializado nuevos medicamentos, la Agency for Healthcare Quality and Research norteamericana ha publicado un informe exhaustivo¹⁶ cuyo objetivo ha sido evaluar su efectividad comparada y la seguridad en monoterapia o asociada a otro fármaco. La conclusión la respalda como el tratamiento de primera línea en esta enfermedad, debido a sus efectos beneficiosos sobre la HbA_{1c}, peso y mortalidad cardiovascular y su perfil de seguridad. Además, los datos procedentes de un nuevo metanálisis¹⁷ apoyan las guías que la recomiendan como fármaco de elección.

La Food and Drug Administration (FDA) ha hecho pública una alerta¹⁸ que relaja las exigencias de su uso en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). La considera segura en la leve y moderada; por ello ha solicitado, a los laboratorios que la comercializan, cambios en el etiquetado y en la ficha técnica que reflejen esta nueva información (actualmente se indica que su uso está contraindicado si el aclaramiento de creatinina [Clcr] < 60 ml/min). Asimismo, la EMA, siguiendo la estela de la FDA en relación a la prescripción de metformina en pacientes diabéticos con IRC leve-moderada, ha anunciado la modificación de la ficha técnica (tabla 2)¹⁹.

Una publicación²⁰ referente a su uso adecuado agrupa una serie de recomendaciones: *a*) información para el paciente (por ejemplo, efectos gastrointestinales y qué hacer si aparecen...); *b*) ajuste posológico gradual (iniciar ½ comprimido [425 mg] con la comida principal, incrementar 425 mg cada 7-10 días, dosis máxima 2550 mg); *c*) ajuste posológico según función renal, y *d*) contraindicaciones (por ejemplo, trastornos que pueden alterar la función renal o generar hipoxia).

TABLA 2. Aproximación a la prescripción de metformina en pacientes con insuficiencia renal

Estadio IRC	FGR (ml/min por 1,73 m ²)	Dosis diaria máxima total (a dividir en 2-3 dosis)	
1	≥90	2550 mg	
2	60 ≤ 90	2550 mg	
3A	45 ≤ 60	2000 mg	Evitar si IR es o se espera inestable Considerar controlar estrechamente
3B	30 ≤ 45	1000 mg	No iniciar terapia en este estadio, pero se puede continuar el fármaco Evitar si IR es o se espera inestable Considerar controlar estrechamente
4	15 ≤ 30	No recomienda	
5	<15	No recomienda	

FGR: estimación de la tasa de filtrado glomerular; IR: insuficiencia renal; IRC: insuficiencia renal crónica.

Sulfonilureas (SU). Siguen siendo los fármacos más comúnmente prescritos después de la metformina en la DM2, a pesar de la disponibilidad de varios fármacos más nuevos. Las razones principales son su rápida respuesta glucémica, la experiencia comprobada en el tiempo y el menor coste. Un metanálisis²¹ ha confirmado que las SU no se asocian a una mortalidad por cualquier causa ni cardiovascular. Diversas publicaciones²²⁻²⁴ recientes evidencian que la gliclazida es la SU de elección por su mejor perfil de seguridad.

Una revisión sistemática y un metanálisis²² comparativo de la incidencia de hipoglucemia muestra que la mayoría de los pacientes con DM2 tratados con SU no sufren hipoglucemias relevantes. Aunque no todas las SU presentan la misma incidencia, glibenclamida es la que se asocia con mayor incidencia y gliclazida presenta la menor incidencia. En cuanto a la seguridad cardiovascular de las SU, aunque se trata de un tema actualmente en debate, también existen diferencias: gliclazida y glibenclamida se asocian a menor riesgo de muerte cardiovascular y de cualquier causa frente a glipizida y glibenclamida, lo que debería considerarse cuando se va a seleccionar una SU.

A pesar de que las SU se consideran los fármacos de segunda línea en las principales directrices, las guías de la diabetes mellitus holandesas recomiendan específicamente la gliclazida. La Organización Mundial de la Salud (OMS) también la ha incluido en su Lista de Medicamentos Esenciales de 2013 motivados por sus datos de seguridad en pacientes de edad avanzada. Esas recomendaciones pueden haberse basado en la evidencia emergente que sugiere su neutralidad cardiovascular. Esto llevó a hacer una revisión bibliográfica de los datos de eficacia y seguridad de la gliclazida; sus conclusiones fueron: *a)* diferente afinidad a los receptores en distintos tejidos (se une exclusivamente a receptores pancreáticos, mientras que las otras SU se unen también a otras localizaciones como el miocardio o los vasos sanguíneos); *b)* menos hipoglicemias, mientras que glibenclamida es la que más; puede deberse a que su unión con los receptores pancreáticos es más débil y reversible; *c)* durante el Ramadán parece acarrear similares tasas de hipoglucemias que las incretinas; *d)* mortalidad (en la mayoría de estudios no incrementa la mortalidad, aunque en unos pocos no existen diferencias con el resto de SU)²³.

Otra publicación²⁴ añade como novedad su metodología, que al ser un metanálisis en red ha permitido hacer a los autores comparaciones directas e indirectas para determinar qué SU se asocia a un menor riesgo de hipoglucemia cuando se añade a la metformina. El resultado es el que ya conocíamos: el riesgo de hipoglucemia no parece ser un efecto de clase de las SU, y la gliclazida es la que confiere el menor riesgo; con un importante matiz, ya que desvincula las hipoglucemias a un efecto de clase y pone el acento en las diferencias existentes entre fármacos, siendo la gliclazida superior a las demás.

En un *post* reciente²⁵, se han recogido algunas evidencias con el fin de dar respuesta sobre la seguridad cardiovascular y la mortalidad comparada de SU y otros hipoglucemiantes. Concluye que las SU son fármacos seguros y eficaces en sus indicaciones en un amplio rango de pacientes que pueden tomarlas, aunque con dos matices importantes: la evidencia apunta a una inferioridad clara respecto a la metformina, y entre ellas existen diferencias y peculiaridades (sobre todo en términos de seguridad) siendo más seguras la gliclazida de liberación modificada y la glibenclamida.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) (alias “gliptinas” o “incretinas”) **análogos del Glucagon-Like Peptide-1 (aGLP-1)** (véase principios activos en tabla 1). Recientemente se han publicado dos gigantescos estudios observacionales de gran interés^{26,27}. En el primero de ellos²⁶ se ha estudiado la asociación entre el uso de aGLP-1 y de iDPP-4 con un aumento del riesgo de padecer alguna patología de la vesícula biliar o de las vías biliares, y se ha encontrado un resultado adverso que implica a los aGLP-1 (exenatida, liraglutida y similares), pero no a las incretinas. A partir de bases de datos del Reino Unido, se recogió información sobre unos 71 000 pacientes adultos que habían iniciado tratamiento con uno de los nuevos hipoglucemiantes. Durante un seguimiento medio de 3,2 años, 850 pacientes ingresaron en el hospital por una enfermedad biliar. Los pacientes tratados con análogos del GLP-1 tenían más riesgo de trastornos biliares (6,1 por 1000 años-persona), en comparación con los tratados con al menos dos hipoglucemiantes orales (3,3 por 1000 años-persona). Se ha sugerido que la GLP-1 estimularía la actividad de las células de los conductos biliares y ha generado preocupación por los posibles efectos adversos. Un dato de seguridad interesante, poco conocido hasta ahora, que los prescriptores deben tener en cuenta a la hora de iniciar o continuar un tratamiento²⁰.

El segundo²⁷ de los estudios observacionales añade más evidencia sobre el riesgo de pancreatitis aguda asociado al uso de estos antidiabéticos, y concluye que ni aGLP-1 ni iDPP-4 parecen incrementar dicho riesgo. En el análisis se incluyeron 1 532 513 pacientes, 5165 de los cuales fueron hospitalizados por pancreatitis aguda (tasa de incidencia 1,49 por 1000 personas-año). En comparación con el uso de dos o más fármacos antidiabéticos orales, el uso de fármacos basados en incretinas no se asoció con mayor riesgo de pancreatitis aguda. Del mismo modo, el riesgo no varió según la clase de fármaco (iDPP-4, aGLP-1) y tampoco hubo evidencia de una asociación con la duración de la respuesta.

En cuanto a la sospecha de posible riesgo de IC, la FDA, en 2014, emitió un comunicado en el que informaba sobre la solicitud, a los laboratorios que comercializan saxagliptina, de los resultados del ensayo clínico SAVOR-TIMI 53, los cuales parecían ser similares a los obtenidos en el estudio EXAMINE con alogliptina. Recientemente, la FDA ha confirmado la sospecha y añade a las fichas técnicas la adverten-

cia sobre el riesgo de IC en todos los medicamentos antidiabéticos que contengan saxagliptina y alogliptina, antidiabéticos del grupo iDPP-4. Por tanto, se recomienda a los profesionales sanitarios que consideren la relación beneficio-riesgo de saxagliptina y alogliptina antes de iniciar un tratamiento en pacientes con mayor riesgo de IC. Además, deben observar si los pacientes que reciben estos fármacos presentan signos y síntomas de IC, tales como: falta de aire inusual durante las actividades diarias; dificultad para respirar cuando se acuesta; cansancio, debilidad o fatiga; aumento de peso con hinchazón de tobillos, piernas etc. Si se presenta IC, se debe suspender el tratamiento y monitorizar el control de la diabetes, cambiando a otro tratamiento antidiabético²⁸.

Una revisión sistemática y un metanálisis concluyen que la adición de iDPP-4 a una SU aumenta al 50% el riesgo de hipoglucemia, lo que supone un caso adicional de hipoglucemia por cada 17 pacientes tratados durante los seis primeros meses. Se recomienda disminuir la dosis de SU cuando se inicia la asociación con gliptinas²⁹.

En 2015, la EMA hizo públicas 36 notificaciones de obstrucción intestinal en pacientes tratados con sitagliptina. Hasta junio de 2015, también se habían notificado 19 casos asociados a vildagliptina. En 2013 la EMA informó de 35 notificaciones con exenatida y 24 con liraglutida. El GLP-1 es una incretina que, entre otros efectos, retarda el vaciado gástrico y el tránsito intestinal. Las gliptinas inhiben el catabolismo de las incretinas, y la exenatida y la liraglutida son agonistas de los receptores del GLP-1. Ambos grupos de fármacos aumentan la actividad de las incretinas y comparten algunos efectos adversos derivados de esta acción. La inhibición de la motilidad digestiva causada por estos hipoglucemiantes puede tener consecuencias graves³⁰.

La FDA ha alertado del riesgo de dolor articular grave e incapacitante asociado al uso de iDPP-4. Se han descrito series de casos de artralgia, artritis y poliartropatía, en ocasiones, graves. Pueden afectar cualquier articulación. El dolor empieza típicamente durante el primer mes de tratamiento (aunque el período de latencia podría ser desde un día a años). Generalmente, la artralgia desaparece en el mes siguiente a la detención del tratamiento. En un estudio de tres años de seguimiento se registraron 13 casos de poliartropatía entre 385 pacientes tratados con iDPP-4 (3,3%) en comparación con ninguno en 356 pacientes diabéticos no tratados con estos fármacos. Los síntomas se consideraron resueltos tras un promedio de 3 meses desde la suspensión del tratamiento. Se desconoce el mecanismo; se ha sugerido que la DPP-4 se expresa de manera constitutiva en varios tipos de células, como fibroblastos, linfocitos T y macrófagos, de manera que su inhibición podría alterar la homeostasis inflamatoria y afectar articulaciones y huesos³⁰.

Recientemente, la EMA ha publicado una alerta de seguridad sobre el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis asociado al uso de iDPP-4 en combinación con estatinas. Consideran

que los datos confirman la potencial toxicidad muscular de los IDPP4, por lo que a falta de estudios farmacoepidemiológicos específicos, debería mantenerse una actitud vigilante, tanto usados en combinación con estatinas como solos³¹.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT2) (alias “gliflozinas” o “glucosúricos”) (véase principios activos en tabla 1). Los principales efectos adversos descritos son: infecciones genitourinarias, hipotensión y otros efectos relacionados con la depleción de volumen, así como el aumento de la creatinina sérica³⁰.

A mediados de 2015, varias agencias reguladoras³⁰ ya alertaron del riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. A principios de 2016, la AEMPS³² se volvió a hacer eco publicando una nueva nota al respecto (en Europa se han notificado 185 casos). Recomienda: en pacientes que presenten síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética (náuseas, vómitos, dolor abdominal, disnea, fatiga o confusión), incluso cuando la glucemia no sugiera el diagnóstico; evaluar la presencia de cetonemia y/o cetonuria. Si se confirma, se debe retirar el fármaco, corregir la acidosis y vigilar la glucemia^{30,32}. También se interrumpirá la gliflozina en caso de hospitalización por cirugía mayor o enfermedad médica grave³². Se recuerda que están indicados exclusivamente en pacientes con DM2³².

La FDA³³ ha reforzado la advertencia existente acerca del riesgo de lesión renal aguda para canagliflozina y dapagliflozina. Ha incluido esta información en el prospecto y ha añadido recomendaciones para minimizar este riesgo. Los pacientes deben buscar atención médica de inmediato si experimentan signos y síntomas de lesión renal aguda (disminución en la cantidad de orina o hinchazón en las piernas o pies). Los profesionales de la salud deben considerar los factores que pueden predisponer a los pacientes a sufrir una lesión renal aguda antes de comenzar el tratamiento (depleción del volumen, IRC, ICC, AINE, IECA/ARA-II); evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y controlarla periódicamente después, y si ocurre la lesión renal aguda, discontinuar de inmediato el medicamento y tratar la insuficiencia renal.

Se ha publicado recientemente una alerta de posible daño renal hipóxico por el uso concomitante de i-SGLT2 con AINE o contrastes yodados. En este artículo se comenta la alerta de la FDA sobre daño agudo renal en pacientes tratados con canagliflozina y dapagliflozina; algunos se notificaron con el uso concomitante de un IECA, diurético o AINE. Los autores del artículo recuerdan que el ensayo EMPAREG OUTCOME (pivotal de empagliflozina) encontró que esta proporcionó en los pacientes con DM2 protección renal y sugieren como posibles explicaciones a esta afectación renal la deshidratación causada por diuréticos osmóticos y la natriuresis y la intensificación de la hipoxia del parénquima renal³⁴.

Canagliflozina. La FDA³⁵ ha revisado la ficha del medicamento canagliflozina para incluir actualizaciones sobre el riesgo de fracturas óseas y nueva información sobre la disminución de la densidad mineral ósea. Los profesionales de la salud deben considerar los factores que contribuyen al riesgo de fractura antes de iniciar el tratamiento con canagliflozina. Continúan evaluando el riesgo de fracturas óseas con otros medicamentos iSGLT2, que incluyen dapagliflozina y empagliflozina, para determinar si son necesarios más estudios o cambios adicionales en las fichas.

La AEMPS³⁶ notificó un incremento de la incidencia de amputación no traumática de miembros inferiores en los grupos con canagliflozina 100 mg, 300 mg (3,3% y 2,4%) frente a placebo (1,3%). El seguimiento fue de 4,5 años. Aunque se desconoce el mecanismo causal, parece que puede ser debido a la depleción de volumen y es independiente de la dosis.

Una vez finalizada la evaluación del riesgo de amputación debido a glifozinas, la AEMPS³⁷ confirma que el tratamiento con canagliflozina podría incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores (fundamentalmente los dedos de los pies) en pacientes diabéticos y no puede descartarse que dapagliflozina y empagliflozina también puedan asociarse a un incremento de este riesgo. Recomendación: 1) respecto a canagliflozina: considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que desarrollen complicaciones importantes en los pies (por ejemplo, ulceraciones o infecciones); 2) respecto al grupo terapéutico (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina): a) vigilar a los pacientes al objeto de detectar signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales; b) controlar a aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para amputación (amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía preexistente); c) iniciar tratamiento precoz de los problemas clínicos que surjan en los pies: ulceración, infección, dolor de nueva aparición o sensibilidad, entre otros; d) recordar a los pacientes la importancia de seguir las pautas estándar para el cuidado rutinario preventivo del pie diabético, mantener una buena hidratación e informar al médico si se desarrollan úlceras, decoloración de la piel, dolor de nueva aparición o sensibilidad en extremidades inferiores.

Empagliflozina. Los pacientes con DM2 de alto riesgo cardiovascular tratados con empagliflozina tuvieron, en comparación con placebo, una menor tasa de eventos de una variable de resultado cardiovascular combinada y una menor mortalidad por cualquier causa, cuando se añadió dicho fármaco al tratamiento habitual (EMPA-REG OUTCOME). No se conoce el mecanismo de acción por el cual se llega a estos resultados (podría ser la diuresis osmótica o su impacto sobre la ICC –prevalente entre los diabéticos– o su mínimo efecto antihipertensivo [2-4 mmHg] o la pequeña bajada de peso que induce [≈2 kg]). Sea como fuere, este estudio abre

la puerta a nuevas investigaciones que quizás den con una solución farmacológica eficaz para complementar a las eficaces medidas no farmacológicas³⁸.

Publicaciones recientes llegan a conclusiones similares respecto a empagliflozina: a) La superioridad invocada por los investigadores a su favor es cuestionable debido a importantes debilidades del ensayo (relevantes modificaciones tardías al protocolo y su plan estadístico, quiebra de confidencialidad de los datos intermedios, importantes conflictos de interés, excesivo valor otorgado a variables exploratorias y magnificación de la importancia clínica a partir de una exigua superioridad estadística). b) Debe vigilarse estrechamente su potencial asociación con reacciones adversas de importancia, como insuficiencia renal, cetoacidosis y amputaciones, ya observadas en otros miembros de su familia farmacológica. c) No ha demostrado adecuadamente presentar un balance favorable en la prevención de complicaciones macrovasculares de pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida. Cuando se inicie un iSGLT2 en un paciente con enfermedad cardiovascular establecida, hay que considerar que la empagliflozina dispone de datos de seguridad cardiovascular que muestran menor mortalidad cardiovascular que placebo (ambos añadidos al tratamiento habitual), aunque sin un efecto claro sobre eventos de tipo isquémico. Por lo que, antes de conceder una nueva indicación específica basada en el ensayo EMPA-REG OUTCOME, deberían clarificarse aspectos que ponen en cuestión sus resultados y llevarse a cabo un segundo ensayo confirmatorio^{39,40}.

Pioglitazona y su asociación con alogliptina. Antidiabético no comercializado en Francia. Tiene un perfil de efectos adversos importantes, principalmente: IC, fracturas óseas y cáncer de vejiga.

Tras analizar los datos disponibles, las agencias reguladoras de medicamentos europeas concluyen que en determinados pacientes diabéticos el balance beneficio-riesgo del tratamiento con pioglitazona se mantiene favorable, siempre que se tengan en cuenta una serie de contraindicaciones y advertencias encaminadas a minimizar el modesto incremento de riesgo de cáncer de vejiga observado en algunos estudios: no prescribir si el paciente ha padecido o padece en la actualidad cáncer de vejiga ni a pacientes con hematuria macroscópica no filiada; evaluar los factores de riesgo que presente el paciente para desarrollar cáncer de vejiga antes de iniciar y durante el tratamiento (especialmente en ancianos); revisar después de 3 a 6 meses de comenzar el tratamiento para asegurar que solo continúen los pacientes que están teniendo un beneficio clínico suficiente⁴¹. Una revisión reciente de la FDA concluye que el uso de pioglitazona puede estar vinculado a un aumento del riesgo de cáncer de vejiga y han actualizado los prospectos para incluir información acerca de estos estudios adicionales⁴².

Recientemente se ha publicado un estudio de cohortes retrospectivo donde se evaluaban los patrones de prescripción

durante 4 meses antes y después de que 168 000 pacientes sufrieran una fractura frágil de cadera, hombro o muñeca. Las tiazolidindionas disminuyen la densidad mineral ósea. Existen estudios de alta calidad y está ampliamente establecida la relación con el riesgo de fractura de la pioglitazona. En el estudio, casi una cuarta parte de los usuarios interrumpieron su consumo después de la fractura⁴³.

La pioglitazona produce retención hidrosalina, la cual puede exacerbar o precipitar la IC. La incidencia de IC e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) fue baja en los dos estudios principales para la combinación fija (0%-1,5%), sin que se identificasen tendencias que indiquen un riesgo aumentado en los tratados con alogliptina/pioglitazona. Por su componente pioglitazona, en pacientes con al menos un factor de riesgo de desarrollar ICC se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis de pioglitazona más baja disponible, vigilando la aparición de signos y síntomas de IC, aumento de peso o edema. Además, se debe interrumpir el tratamiento si se produce cualquier empeoramiento de la función cardíaca⁴⁴.

En los ensayos clínicos controlados, un 6-9% de los pacientes tratados con pioglitazona durante más de un año notificó edemas, la mayoría de carácter leve a moderado, y normalmente no requirieron la interrupción del tratamiento⁴⁴.

El manejo glucémico de la DM2 ha cambiado considerablemente en la última década. Actualmente existen 12 clases diferentes de medicamentos. Recientemente se han publicado estudios⁴⁵⁻⁴⁷ donde se examinan las tendencias en la utilización del tratamiento farmacológico de la diabetes, así como las tendencias concurrentes en el control de la glucemia y las tasas de hipoglucemias. El uso de fármacos hipoglucemiantes ha cambiado drásticamente en estos últimos años, aumentando metformina, iDPP-4, aGLP-1 y SGLT-2 y disminuyendo las SU, glitazonas, glinidas e inhibidores de alfa-glucosidasa. Destaca el hecho que se ha duplicado por persona el gasto médico atribuible a la diabetes y más de la mitad del aumento se debe al gasto de medicamentos recetados. A pesar de estos aumentos de coste y una mayor utilización de los medicamentos recién desarrollados, no se han observado mejoras concurrentes en el control glucémico global o las tasas de hipoglucemia grave.

Dolor - Reumatología

Analgésicos

La actualización de *Prescrire* 2016 incorpora **aceclofenaco** y **diclofenaco**, por presentar mayor riesgo cardiovascular que ibuprofeno (a dosis máxima de 1200 mg/día) y naproxeno, sin ser más efectivos. Estos fármacos ya fueron incluidos en nuestra anterior revisión³.

Se ha publicado en el *British Medical Journal* (BMJ), un estudio observacional que tenía como objetivo investigar la seguridad cardiovascular de los AINE y estimar el riesgo de

ingreso hospitalario por IC atribuido a los fármacos individuales y las dosis utilizadas. La novedad de este estudio consiste en que baja el escalón de subgrupo terapéutico a fármaco, para intentar averiguar si hay diferencias entre moléculas. Y las hay: según los autores, el uso de siete AINE no selectivos (diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, naproxeno, nimesulida y piroxicam) y dos selectivos (etoricoxib y rofecoxib) se asocia con un incremento del riesgo de ingreso por IC. Riesgo que, además, es dosis-dependiente y se duplica a dosis altas. Además, un ensayo clínico publicado en el *European Heart Journal* (EHJ) concluye que cambiar a celecoxib no disminuyó los eventos en la población investigada. Es precisamente la ausencia de ensayos clínicos comparativos lo que critica el editorial del BMJ que comenta el estudio observacional reseñado, a la vez que incide sobre el uso inadecuado de los AINE⁴⁸.

Por su parte, el estudio PRECISION sobre seguridad cardiovascular de celecoxib, naproxeno e ibuprofeno concluye que, a dosis moderadas, celecoxib resultó ser no inferior a ibuprofeno o naproxeno⁴⁹. Sin embargo, otros autores han cuestionado la validez de este ensayo basándose en la inclusión mayoritaria de pacientes de bajo riesgo cardiovascular, las modificaciones de protocolo durante el estudio, dudas sobre la equivalencia de dosis a la que fueron expuestos los pacientes, el alto porcentaje de retiradas y pérdidas de pacientes y la exposición concomitante a AAS que puede interferir con los resultados. En definitiva, podemos concluir que en pacientes de bajo riesgo, los tres tratamientos serían similares, aunque no da respuesta sobre qué AINE ofrece mayor seguridad en pacientes con alto riesgo cardiovascular, con lo cual por el momento no debe modificarse la práctica clínica habitual⁵⁰.

La Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) ha revisado las dosis de etoricoxib en artritis reumatoide y espondilitis anquilosante recomendando utilizar la mínima dosis eficaz, reservar la dosis de 90 mg/día para los casos graves y disminuirla a 60 mg/día en cuanto sea posible. Y todo ello por cuestiones de seguridad, ya que los múltiples y graves problemas asociados a este fármaco son dosis-dependientes⁵¹.

Capsaicina en parches. Indicado para el tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Poco incremento de la eficacia respecto a placebo. Mientras que expone a importantes efectos adversos: irritaciones en el sitio de aplicación (eritema, a veces dolor intenso, hinchazón, prurito, etc.), hipertensión transitoria (posiblemente como una reacción al dolor provocado por el parche), dolores, quemaduras, riesgo de trastornos cardíacos (enfermedad coronaria y arritmia) y trastornos neurológicos a largo plazo debido al daño irreversible del nervio⁵². Además, se recomienda que los procedimientos de manejo de parches deben ser escrupulosamente respetados para evitar exponer a los cuidadores o miembros de la familia a la capsaicina⁵². En un ensayo doble ciego

controlado con placebo, el uso de analgésicos aumentó durante los días siguientes a la aplicación del parche (19% de los pacientes frente al 6% de los pacientes en el grupo placebo), incluyendo analgésicos opioides (11% frente a 6%)⁵². No se notificaron efectos adversos cardíacos, pero cabe señalar que los pacientes con enfermedad cardiovascular fueron excluidos de los ensayos⁵².

Incluso tras el fracaso de otros medicamentos para el dolor por vía sistémica o local (por ejemplo, lidocaína en parches), no es prudente su uso⁵².

Analgésicos no específicos solo tienen una eficacia modesta. Antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina son los fármacos de primera elección. Algunos fármacos antiepilépticos, tales como carbamazepina, gabapentina y pregabalin, son alternativas eficaces, pero tienen efectos adversos notables⁵².

Osteoporosis

Ranelato de estroncio ▼. Desde el 1 de agosto de 2016, ya no está disponible en las prestaciones farmacéuticas del Sistema Sanitario Público Australiano. Aunque en la nota informativa no detalla los motivos de su desfinanciación, nos remite, para más información, a una nota informativa de seguridad en la cual se informó del mayor riesgo de eventos cardiovasculares y de trombosis venosa⁵³.

Psiquiatría

Antidepresivos

Citalopram y escitalopram. El análisis de los efectos adversos cardíacos de estos antidepresivos revela que no son más efectivos que el resto de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pero pueden causar problemas cardíacos, incluyendo la prolongación del intervalo QT dosis-dependiente y la *torsade de pointes*¹. En 2011, agencias reguladoras de distintos países ya publicaron alertas⁵⁴⁻⁵⁵ referentes a su seguridad cardíaca. Ambos pueden provocar prolongación del intervalo QT, y el riesgo es mayor conforme aumenta la dosis administrada. Debido a ello, las dosis máximas recomendadas se reducen a 40 mg y 20 mg al día, respectivamente; mientras que en pacientes mayores de 65 años o con disfunción hepática, no deberá superar los 20 mg y 10 mg diarios, respectivamente.

Venlafaxina. Un reanálisis confirmó que debería evitarse. Este antidepresivo con actividad serotoninérgica y noradrenérgica causa más efectos adversos cardiovasculares y es más probable una muerte debida a sobredosis que con otros antidepresivos sin que aporte ventajas¹.

Antipsicóticos

Asenapina. Aparecía en el listado de fármacos a evitar desde la primera versión, publicada en 2013⁶ y se ha dejado de comercializar en el mercado francés durante 2015¹. Autori-

zado para el tratamiento de episodios maníacos de moderados a graves asociados con trastornos bipolares, representa una opción terapéutica sin beneficio añadido establecido. Faltan datos que evalúen su eficacia en la prevención de problemas recurrentes bipolares⁵⁶.

Bibliografía

1. Anónimo. Pour mieux soigner: des médicaments à écarter: bilan 2017. Rev Prescrire. 2017 [consultado 2 marzo 2017];37:137-48. Disponible en: <http://www.prescrire.org/fr/3/31/52690/0/NewsDetails.aspx>
2. Anónimo. Pour mieux soigner: des médicaments à écarter - actualisation 2016. Rev Prescrire. 2016 [consultado 18 agosto 2016];36:138-46. Disponible en: <http://www.prescrire.org/fr/3/31/51737/0/NewsDetails.aspx>
3. Nadal M, Cols M. Hacia una mejor atención a los pacientes: medicamentos que hay que evitar y posibles alternativas. FMC. 2016;23:231-44.
4. Anónimo. Pour mieux soigner: des médicaments à écarter: bilian 2015. Rev Prescrire. 2015 [consultado 14 mayo 2015];35:144-51. Disponible en: <http://www.prescrire.org/fr/3/31/49845/0/NewsDetails.aspx>
5. Anónimo. Pour mieux soigner: des médicaments à écarter: bilian 2014. Rev Prescrire. 2014 [consultado 20 noviembre 2014];34:137-43. Disponible en: <http://www.prescrire.org/Fr/3/31/49160/0/2014/ArchiveNews-Details.aspx?page=5>
6. Anónimo. Des médicaments à écarter pour mieux soigner: pourquoi? Rev Prescrire. 2013;33:792-95.
7. AEMPS. Medicamentos sujetos a seguimiento adicional [consultado 20 diciembre 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/seguimiento_adicional.pdf
8. Hemos Leído. Estudio ATMOSPHERE: aliskiren no aporta beneficios a enalapril en insuficiencia cardíaca 2016 [consultado 22 agosto 2016]. Disponible en: <http://www.hemosleido.es/2016/05/02/estudio-atmosphere-aliskiren-no-aporta-beneficios-a-enalapril-en-insuficiencia-cardiaca/>
9. AEMPS. Trimetazidina: se recuerda que actualmente su única indicación autorizada es el tratamiento de la angina de pecho 2016 [consultado 22 agosto 2016]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NIMUH_FV_15-Trimetazidina.htm
10. Osakidetza. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Euskadi Informe de Evaluación Dronedaron [consultado 2 marzo 2017]. Disponible en: www.osakidetza.euskadi.eus/.../dronedaron_informe.pdf
11. AEMPS. Dronedaron (Multaq®): conclusiones de la reevaluación de su relación beneficio-riesgo [consultado 2 marzo 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NIMUH_16-2011.htm
12. HAS. Médicaments de l'hypertension artérielle à base d'olmésartan: Pourquoi ne sont-ils plus remboursés? Quelle conduite à tenir? 2016 [consultado 19 agosto 2016]. Disponible en: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2620725/fr/medicaments-de-l-hypertension-arterielle-a-base-d-olmesartan-pourquoi-ne-sont-ils-plus-rembourses-quelle-conduite-a-tenir
13. Esteve M, Temiño R, Carrasco A, Batista L, Del Val A, Blé M, et al. Potential coeliac disease markers and autoimmunity in olmesartan induced enteropathy: A population-based study. Dig Liver Dis. 2016;48:154-61.
14. 3 clics. Olmesartán, ¿un fármaco a descartar? 2016 [consultado 19 agosto 2016]. Disponible en: <http://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=ArticlePage&lang=CAS&id=866>
15. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Euskadi. Informe evaluación Ranolazina [consultado 19 abril 2017]. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/.../ranolazina_informe.pdf...
16. AHQR. Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update 2016 [consultado 19 agosto 2016]. Disponible en: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/607/2215/diabetes-update-2016-report.pdf>
17. ICF. Metformina: se confirma que es de primera elección en la diabetes 2016 [consultado 19 agosto 2016]. Disponible en: <http://w3.icf.uab.es/notibg/item/1598>
18. Hemos Leído. La FDA relaja el uso de metformina para pacientes con insuficiencia renal leve-moderada 2016 [consultado 19 agosto 2016]. Disponible en: <http://www.hemosleido.es/2016/04/12/la-fda-relaja-el-uso-de-metformina-para-pacientes-con-insuficiencia-renal-leve-moderada/>

19. Hemos Leído. Modificaciones de la ficha técnica de Metformina [consultado 21 diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.hemosleido.es/2016/12/21/modificaciones-de-la-ficha-tecnica-de-metformina/>
20. Sala de Lectura. Apuntes para el uso adecuado de metformina 2016 [consultado 19 agosto 2016]. Disponible en: <http://elrincondesisifo.es/2016/04/27/apuntes-para-un-uso-adecuado-de-metformina/>
21. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, Leitão CB, Gross JL. 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. doi:10.1371/journal.pmed.1001992
22. CADIME. Sulfonylureas: ¿Cuál? 2016 [consultado 19 agosto 2016]. Disponible en: http://www.cadime.es/es/noticia.cfm?iid=sulfonylureas#_V7bctE8pVHG
23. Singh AK, Singh R. Is gliclazide a sulfonylurea with difference? A review in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9:839-51.
24. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Jul 18. doi: 10.1111/bcp.13059. [Epub ahead of print]
25. El Rincón de Sísifo. Apuntes sobre la seguridad de sulfonylureas 2017 [consultado 11 abril 2017]. Disponible en: <http://elrincondesisifo.org/2017/02/03/apuntes-sobre-la-seguridad-de-las-sulfonylureas/>
26. ICF. Nuevos hipoglucemiantes y riesgo de enfermedad biliar 2016 [consultado 22 agosto 2016]. Disponible en: <http://w3.icf.uab.es/notibg/?query=&amount=0&blogid=1>
27. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. Association Between Incretin-Based Drugs and the Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med.* 2016 Aug 1. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1522. [Epub ahead of print]
28. Hemos Leído. Confirmado riesgo de insuficiencia cardíaca con saxagliptina y alogliptina 2016. [consultado 22 agosto 2016]. Disponible en: <http://www.hemosleido.es/tag/insuficiencia-cardiaca/>
29. Salvo F, Moore N, Arnaud M, Robinson P, Raschi E, De Ponti F, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 353:i2231.
30. ICF. Nuevos hipoglucemiantes: sin noticias de eficacia y nuevos efectos adversos 2015 [consultado 22 agosto 2016]. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/es/productes/bg/antieriors.html>
31. Labat V, Arnaud M, Miremont-Salamé G, Salvo F, Bégaud B, Pariente A. Risk of Myopathy Associated With DPP-4 Inhibitors in Combination With Statins: A Disproportionality Analysis Using Data From the WHO and French Spontaneous Reporting Databases. [consultado 11 abril 2017]. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/40/3/e27>
32. AEMPS. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina 2016 [consultado 22 agosto 2016]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_02-gliflozinas.htm
33. FDA. La FDA refuerza las advertencias relacionadas con el riñón para los medicamentos para la diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet) y dapagliflozina (Forxiga, Xigduo XR) 2016 [consultado 11 abril 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm507413.htm>
34. Hemos Leído. Precauciones con el uso de inhibidores de SGLT2 en diabetes mellitus 2017 [consultado 11 abril 2017]. Disponible en: <http://www.hemosleido.es/2017/02/14/precauciones-con-el-uso-de-inhibidores-de-sgl2-en-diabetes-mellitus/>
35. FDA. La FDA revisa la etiqueta del medicamento para diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet) para incluir actualizaciones sobre el riesgo de fracturas óseas y nueva información sobre la disminución de la densidad mineral ósea [consultado 22 agosto 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm462515.htm>
36. AEMPS. Canagliflozina: incremento del riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores 2016 [consultado 22 agosto 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_10-canagliflozina.pdf
37. AEMPS. Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores 2017 [consultado 11 abril 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.htm
38. Sala de Lectura. (NEJM) Impacto de empagliflozina sobre la mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos de alto riesgo [consultado 13 septiembre 2016]. Disponible en: <https://elrincondesisifo.es/2015/09/21/nejm-impacto-de-empagliflozina-sobre-la-mortalidad-cardiovascular-en-pacientes-diabeticos-de-alto-riesgo/>
39. BIT. Ensayo EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina). El poder de la verdad, la verdad del poder [consultado 19 octubre 2016]. Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+24/BIT+24+N+3.htm
40. Servei Català de la Salut. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària. Informe d'avaluació comparada i dictàmen d'Empagliflozina nº 13, 2016 [consultado 19 octubre 2016]. Disponible en: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/empagliflozina>
41. AEMPS. Pioglitazona: resultados de la evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de vejiga [consultado 19 abril 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/gl/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_13-2011.htm
42. FDA. Una revisión actualizada de la FDA concluye que el uso del medicamento pioglitazona para la diabetes tipo 2 puede estar vinculado a un aumento del riesgo de cáncer de vejiga [consultado 19 abril 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm534920.htm>
43. Hemos Leído. Medicamentos antes y después de una fractura frágil [consultado 19 abril 2017]. Disponible en: <http://www.hemosleido.es/tag/pioglitazona/>
44. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alogliptina/pioglitazona (Increlync®) [consultado 19 abril 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/.../IPT-alogliptina-pioglitazona-inc...>
45. Hemos Leído. Diabetes en los últimos 8 años: igual resultados, mayor coste 2017 [consultado 11 abril 2017]. Disponible en: <http://www.hemosleido.es/2017/04/03/diabetes-en-los-ultimos-8-anos-igual-resultados-mayor-coste/>
46. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open.* 2016;6:e012463. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012463.
47. CatSalut. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2 [consultado 11 abril 2017]. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/protocols/diabetis_mellitus_tipus2/Pauta-Harmonitzacio-Diabetis-mellitus_2_actualitzacio-2017.pdf
48. Sala de Lectura. Tres publicaciones, con la seguridad como protagonista [consultado 19 octubre 2016]. Disponible en: <http://elrincondesisifo.es/2016/10/06/tres-publicaciones-con-la-seguridad-como-protagonista/>
49. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med.* 2016;375:2519-29.
50. El Rincón de Sísifo. (NEJM) Seguridad cardiovascular de celecoxib vs. naproxeno o ibuprofeno. Estudio PRECISION [consultado 10 enero 2017]. Disponible en: <https://elrincondesisifo.org/2016/12/01/nejm-seguridad-cardiovascular-de-celecoxib-vs-naproxeno-o-ibuprofeno-estudio-precision/>
51. MHRA. Etoricoxib (Arcoxia): revised dose recommendation for rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. 17 october 2016 [consultado en enero 2017]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/etoricoxib-arcoxia-revised-dose-recommendation-for-rheumatoid-arthritis-and-ankylosing-spondylitis>
52. Anónimo. Capsaicin (Qutenza®) and diabetic neuropathic pain - Harmful, and no tangible efficacy. *Rev Prescrire.* 2016;36:734-6.
53. NPS. Strontium (Protos) no longer on the PBS [consultado 23 agosto 2016]. Disponible en: <http://www.nps.gov.au/publications/consumer/medicinewise-living/2016/strontium-off-pbs>
54. AEMPS. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma 2011 [consultado 23 agosto 2016]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm
55. AEMPS. Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma 2011 [consultado 23 agosto 2016]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_23-2011.htm
56. HAS. Evaluation & recommendation: Sycrest® 2011 [consultado 23 agosto 2016]. Disponible en: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1146484/fr/sycrest