



Prácticas seguras con medicamentos de uso crónico I

Introdución^{1,2,3,4}

A seguridade do paciente converteuse nunha prioridade dos sistemas sanitarios en todo o mundo. A medicación é a primeira causa de acontecementos adversos relacionados coa asistencia sanitaria, segundo se recolle nos estudos realizados a escala estatal sobre a seguridade do paciente en atención primaria (APEAS) e durante a hospitalización (ENEAS).

As estratexias en materia de seguridade do paciente orientaron o seu traballo principalmente cara a dúas grandes áreas: alcanzar un cambio cultural a este nivel entre os profesionais e implantar de xeito progresivo **prácticas seguras** nos diferentes niveis asistenciais, entre as que se atopa precisamente *o uso seguro do medicamento*.

Prácticas seguras: *as intervencións orientadas a previr ou mitigar o dano innecesario asociado á atención sanitaria e a mellorar a seguridade do paciente.*

Así, o **Programa de mellora na calidade da atención ao paciente crónico polimedicado** da nosa Comunidade Autónoma ten como obxectivo mellorar a seguridade do uso dos medicamentos e os resultados en saúde nos pacientes crónicos e polimedicados, a través do deseño e da implantación dun conxunto de pautas concretas para a revisión e a conciliación da medicación nos diferentes niveis asistenciais, e, de forma complementaria, accións específicas que melloren a adherencia do paciente, o coñecemento da súa medicación e a educación sanitaria en xeral.

O traballo dun grupo de expertos da nosa Comunidade Autónoma, cuxo obxectivo é favorecer a progresiva implantación do Programa de atención ao paciente crónico e polimedicado, así como a súa optimización, permitiu priorizar as intervencións con maior impacto na atención dos pacientes crónicos e polimedicados, e dispor de ferramentas para identificar e seleccionar os pacientes con maior risco de sufrir eventos adversos previsible pola medicación. Así, desenvolveuse a ferramenta de axuda para a identificación de pacientes nos que implantar **prácticas seguras con medicamentos de uso crónico**, que incorpora 14 criterios para detectar pacientes que teñen prescritos medicamentos de alto risco en pacientes crónicos⁴ ou outros medicamentos que poderían causar *potenciais problemas de seguridade*.

Medicamentos de alto risco para pacientes crónicos (lista MARC):

Son os que teñen unha probabilidade moi elevada de causar danos graves, mesmo mortais, cando se produce un erro no curso da súa utilización. Esta definición non indica que os erros asociados a estes medicamentos sexan máis frecuentes, senón que, en caso de se producir un erro, as consecuencias para os pacientes usualmente son máis graves.

O obxectivo do boletín **PRÁCTICAS SEGURAS CON MEDICAMENTOS DE USO CRÓNICO I e II** é dar a coñecer a evidencia científica dispoñible (estudos, alertas de seguridade, boletíns, consensos de expertos...) sobre o risco que pode levar consigo a utilización de certos medicamentos en determinadas situacións clínicas ou cando están asociados a outros medicamentos, así como proporcionar recomendacións para evitar *potenciais problemas de seguridade*, en relación con 14 criterios seleccionados:

PRÁCTICAS SEGURAS CON MEDICAMENTOS DE USO CRÓNICO I:

1. Evitar a prescrición de dous ou máis medicamentos antitrombóticos de xeito indefinido (> 12 meses), salvo en situacións moi tromboxénicas.
2. Evitar ácido acetilsalicílico crónico en doses superiores a 150 mg.
3. Evitar a prescrición de dous AINE.
4. Evitar a prescrición crónica de AINE en pacientes tratados con terapia antitrombótica.
5. Evitar a prescrición de IECA/ARAI/Aliskireno + diurético + AINE CRÓNICO (triple *whammy*).
6. Evitar o uso combinado de medicamentos que actúan sobre o SISTEMA RENINA-ANXIOTENSINA.
7. Evitar a prescrición de dous CORTICOIDES/LAMA/LABA inhalados.

PRÁCTICAS SEGURAS CON MEDICAMENTOS DE USO CRÓNICO II:

8. Revisar bifosfonatos por un período de tempo superior a 5 anos.
9. Evitar teriparatida por un período de tempo superior a 2 anos.
10. Evitar a prescripción concomitante de opioides maiores e menores.
11. Evitar a prescripción de fentanilo de liberación rápida en pacientes sen tratamento de mantemento previo para a dor crónica oncolóxica.
12. Evitar a prescripción de buprenorfina (agonista mixto) en pacientes en tratamento con outros opioides.
13. Revisar a prescripción de 2 ou máis medicamentos con alto potencial anticolinéxico.
14. Revisar a prescripción de medicamentos anticolinéxicos en pacientes con demencia ou deterioración cognitiva tratados con inhibidores da acetilcolinesterase ou anti-NMDA.

(Ver boletín n.º 2)

Criterios de detección de potenciais problemas de seguridade

1. Evitar a prescripción de dous ou máis medicamentos antitrombóticos de xeito indefinido (> 12 meses), salvo en situacións moi tromboxénicas

Determinados cadros clínicos aconsellan administrar dobre ou tripla terapia antitrombótica; non obstante, debemos ter presente que unha prevención desta magnitude leva consigo un risco hemorráxico importante. Por iso, as asociacións de terapias antitrombóticas deben ser revisadas para evitar cronificacións inadecuadas.

Dobre antiagregación plaquetaria máis alá dos 12 meses⁵.

Tras unha síndrome coronaria aguda (SCA) e/ou implante de *stent*, está indicada unha dobre antiagregación plaquetaria (DAGP) co fin de previr eventos cardiovasculares. Por norma, a duración da DAGP non debe superar os 12 meses; transcorrido ese tempo, o paciente debe continuar con ácido acetilsalicílico (AAS) a doses baixas.

Haberá situacións clínicas en que podería considerarse unha prolongación de DAGP, destacando:

- Infarto de miocardio (IM) con ou sen implante de *stent*. Cando non houbo ningunha complicación hemorráxica, o risco de sangrado sexa baixo e exista algún factor de risco tromboxénico: idade ≥ 65 anos, diabetes mellitus que precisa medicación, un segundo IM anterior, evidencia de enfermidade coronaria arterial (ECA) en múltiples vasos ou disfunción renal crónica en fase non terminal, poderase considerar a prolongación da dobre antiagregación máis alá dun ano con AAS + ticagrelor 60 mg. A evidencia de eficacia limítase a 3 anos de DAGP.
- Tamén poderá valorarse manter a DAGP máis alá dos 12 meses en pacientes que sufriron unha trombose previa de *stent* ou naqueles en que, xunto coa enfermidade coronaria, coexista enfermidade arterial de membros inferiores. Outra situación en que a DAGP crónica podería ser útil, á marxe da síndrome coronaria aguda (SCA) e/ou implantación de *stent*, é na fibrilación auricular (FA) que requira tratamento anticoagulante oral (ACO) pero este se desaconselle⁶.

En pacientes que sufriron un accidente cerebrovascular (ACV) ou un accidente isquémico transitorio (AIT) de orixe non cardioembólica,

non se aconsella a DAGP para a prevención dun novo evento, ao non demostrar maior eficacia que a monoterapia, e si un maior risco de hemorraxia. A antiagregación levarase a cabo con monoterapia de AAS a doses baixas (75-100 mg) ou clopidogrel (75 mg) como alternativa. Excepcionalmente, a asociación de AAS (75-100 mg) + clopidogrel (75 mg/día) poderá ser utilizada durante breves períodos de tempo, como por exemplo durante un máximo de 90 días para a etapa aguda de ICTUS ou AIT asociado a estenose grave de arterias intracraniais⁷.

Tripla terapia antitrombótica: anticoagulante oral (ACO) e dobre terapia antiagregante plaquetaria (DAGP)^{5,8,9}

Sabemos que o uso temporal de tripla terapia antitrombótica (ACO+DAGP) podería ser beneficioso en pacientes que necesitan ACO crónico, como en fibrilación auricular, válvula mecánica cardíaca ou tromboembolismo venoso e, tras sufrir un evento coronario (por exemplo, SCA) e/ou implante de *stent*, teñan que recibir DAGP. Pero a tripla terapia supón un elevado risco de sangrado, polo que a súa duración será o máis breve posible.

No caso de enfermidade coronaria, cando houbese colocación de *stent*, a DAGP asociada ao ACO durará habitualmente 1 mes, podendo prolongarse ata os 6 meses cando exista un elevado risco isquémico; unha vez transcorrido este tempo, o paciente continuará con 1 antiagregante plaquetario (AGP) xunto co ACO. Transcorrido un ano desde o inicio da DAGP, cómpre considerar a retirada de toda a terapia antiagregante, deixándose unicamente o ACO en monoterapia, aínda que, cando haxa algún factor de risco do tipo: trombose *stent*, $\geq$ tres *stents* implantados ou ≥ 3 lesións tratadas, bifurcación con dous *stents*, *stent* > 60 mm de longo ou tratamento dunha oclusión crónica total, podería estar xustificado manter o AGP (AAS ou clopidogrel) xunto co ACO polo elevado risco tromboxénico. Tamén se podería valorar manter de xeito indefinido a dobre terapia antitrombótica (ACO+AGP) en pacientes con próteses mecánicas xunto con enfermidade aterosclerótica.

No caso de enfermidade cardiovascular estable sen colocación de *stent* en paciente anticoagulado, non se recomenda o uso de terapia antiagregante⁸. Esta recomendación apóiase na seguinte evidencia: “o ACO ofrece certa protección contra novos eventos tromboxénicos e o risco de hemorraxia maior aumenta significativamente cando asociamos antiagregante con anticoagulante”¹⁰.

Independentemente do réxime de ACO e/ou antiagregante/s elixido para cada paciente, este debería quedar preespecificado e o seu futuro planificado na historia clínica do paciente.

Por último, debemos lembrar que **se debe evitar o uso simultáneo de dous anticoagulantes orais (ACO)** por estar contraindicado¹¹.

Acción clínica:

Evitar a prescrición de dous ou máis medicamentos antitrombóticos de xeito crónico polo elevado risco hemorráxico, salvo en situacións moi tromboxénicas.

2. Evitar ácido acetilsalicílico (AAS) en tratamento crónico a dose superior a 150 mg/día.

Criterio STOPP C.1¹²

Doses > 150 mg/día non demostraron maior eficacia que doses < 150 mg/día na prevención de enfermidade cerebrovascular (ECV) pero si un maior risco de sangrado^{13,14}.

En prevención secundaria de pacientes con enfermidade aterosclerótica cardiovascular (arterial coronaria, cerebrovascular e arterial periférica) demostrouse que o beneficio conseguido coa aspirina na redución de novos eventos vasculares (IM ou ACV non fatal ou morte

cardiovascular) é de gran relevancia clínica, sen que se observasen diferenzas de eficacia entre as doses baixas de AAS (75-150 mg) e as doses medias (160-325 mg).

Na prevención primaria de eventos cardiovasculares, despois de valorar o beneficio/risco, cando se considera oportuna a prevención, cómpre empregar doses baixas de AAS (75-100 mg), por seren as que demostraron beneficio clínico¹⁵.

3. Evitar a prescrición de dous AINE (crónico ou agudo)^{16,17,18}

Criterio STOPP A.3

Tal como se establece nos criterios STOPP/STAR para pacientes maiores, débese evitar calquera prescrición regular de dous fármacos da mesma clase, facéndose extensiva á poboación xeral.

En pacientes a tratamento cun antiinflamatorio non-esterode (AINE), non debe prescribirse un segundo AINE, xa que estaríamos ante unha duplicidade que non aumentaría a eficacia antiinflamatoria pero si os seus efectos adversos, é dicir: diminúese o cociente beneficio/risco. Recomendación de “non facer” (Compromiso pola Calidade das Sociedades Científicas en España: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_ssc.htm).

Acción clínica:

Se a dose inicial do AINE non é completamente efectiva, o médico poderá recomendar o incremento da dose de xeito regular durante varias semanas para mellorar o beneficio antiinflamatorio do medicamento ou ben cambiar a outro AINE máis potente se o cre necesario. Tamén podería complementar a analxesia do AINE con paracetamol ou ben con opioides menores.

4. Evitar a prescrición de AINE en pacientes tratados con terapia antitrombótica^{17,18,19,20}

Os AINE (sexan ou non selectivos) aumentan o risco cardiovascular, sendo este risco maior cando o paciente xa sufriu un evento, especialmente se é recente.

Outro problema importante é que a toxicidade gastrointestinal dos AINE se verá substancialmente incrementada cando se combinan con terapias antitrombóticas; así, por exemplo, a aspirina, mesmo a doses baixas (100 mg), duplica o risco de efectos adversos gastrointestinais dos AINE con respecto ao seu uso en monoterapia.

Estes efectos adversos poden ter graves consecuencias clínicas, o que nos obriga a tomar medidas para minimizalos.

Acción clínica: non asociar AINE con antiagregantes ou anticoagulantes⁵.

No caso de facelo, cando é inevitable, procurar o seguinte: Evitar a cronificación. Prescribir durante o menor tempo posible procurando non exceder o mes de tratamento, especialmente

para evitar eventos cardiovasculares, ou facer pautas intermitentes.

Empregar a dose efectiva máis baixa posible.

Utilizar os AINE con menor risco cardiovascular, como por exemplo naproxeno ou ibuprofeno e/ou que sexan pouco gastrolesivos, como son o ibuprofeno ou o diclofenaco^{18,20}.

Asociar un inhibidor da bomba de protóns cando o paciente sexa tratado con AINE + dobre terapia antitrombótica ou AAS en monoterapia (incluída dose baixa) ou ACO.

Por último, cómpre lembrar que existen outros factores de risco que incrementan a toxicidade gastrointestinal dos AINE que cumprirá ter en conta á hora de prescribir un IBP, como son: historia previa de úlcera, idade > 65 anos, uso concomitante de glicocorticoides, alta dose de AINE.

5. Evitar prescripción de IECA/ARAII/aliskireno + diurético + AINE crónico (triple *whammy*)

Inhibidor da enzima convertidora de angiotensina/antagonista do receptor de angiotensina (IECA/ARAII), AINE e diuréticos son fármacos nefrotóxicos ou potencialmente nefrotóxicos. Asociáronse con nefrotoxicidade tras exposición crónica e fallo renal agudo (FRA). Aínda que beneficiosos en moitas circunstancias, os diuréticos tamén agravan o FRA baixo certas condicións.

O Centro de Epidemioloxía Clínica de Canadá determinou que estes tres tipos de medicamentos podían aumentar o risco de FRA nun 30 %, mentres que os tratamentos únicos e dobres o farían en menor proporción. O FRA resultante do uso concomitante destas tres familias de medicamentos coñécese como triple *whammy*²¹.

Os diuréticos reducen o volume extracelular mediante a inhibición da reabsorción de solutos e auga en diferentes partes do nefrón, desencadeando natriurese e diurese. Ao reduciñen o volume extracelular, tamén diminúen a volemia, principal determinante crónico da presión sanguínea, e con iso a taxa de filtración glomerular (TFG).

A anxiotensina II (ATII), produto da acción da enzima convertidora de anxiotensina (ECA) sobre a anxiotensina I, é un potente vasoconstrictor e péptido antinatriurético que incrementa a presión sanguínea (PA). En monoterapia, IECA/ARAII non modifican a TFG pero anulan o sistema renina-anxiotensina-aldosterona (SRAA) como mecanismo de resposta, necesario en circunstancias como depleción de volume, insuficiencia cardíaca conxestiva, estenose da arteria renal ou o uso de fármacos vasoconstrictores, en que a TFG está comprometida.

Os AINE inhiben a ciclooxixenasa (COX), enzima implicada na síntese de prostanoïdes que participan na regulación fisiolóxica de diferentes procesos renais. Os dous principais prostanoïdes sintetizados no ril son as prostaglandinas E2 e I2 e están implicadas na regulación do transporte de ións e auga a través do nefrón e no mantemento do fluxo sanguíneo renal e TFG. Nunha situación de hipovolemia (diminución da perfusión renal), o mantemento da función renal depende dos prostanoïdes, que contrarrestan os numerosos vasoconstrictores liberados para manter a presión arterial²¹.

Nun estudo de casos e controis sobre unha base de datos de atención primaria do Reino Unido, Lapi *et al.* observaron un aumento

do risco de fallo renal (OR 1,31; IC95 % 1,12-1,53) co uso da tripla terapia e que este risco era maior nos 30 primeiros días de tratamento (OR 1,82; IC95 % 1,35-2,46)²². En 2014, Fournier *et al.* analizaron unha base de datos de farmacovixilancia francesa e atoparon que o FRA causado pola interacción entre AINE e IECA/ARAII ou diuréticos era a reacción adversa máis frecuentemente comunicada (20,7 %)²³. Nunha actualización desta análise non se atopou asociación entre a vida plasmática de AINE e FRA²⁴. Nun estudo observacional retrospectivo levado a cabo nun hospital do noso país, identificáronse 85 casos de FRA asociados á tripla terapia e preto do 80 % dos afectados superaban os 80 anos. Os autores consideran que o perfil de paciente en risco é o do paciente de idade avanzada, pluripatolóxico e polimedicado²⁵.

Cómpre ter maior precaución en situacións que predispoñan a unha deshidratación, como vómitos ou diarrea, e en pacientes con factores de risco para fallo renal, como anciáns, diabéticos, insuficiencia renal previa, ascite ou fallo cardíaco²⁶.

Acción clínica:

Deberíase evitar o uso desta tripla asociación sempre que sexa posible e, pola contra, recoméndase monitorizar os niveis de creatinina e potasio, especialmente durante o primeiro mes de tratamento.

En pacientes en tratamento con IECA ou ARAII e diurético, é preciso extremar as precaucións na elección do analxésico. Debe usarse a dose máis baixa e durante o menor tempo posible, ou probar paracetamol, metamizol ou tramadol. Se o AINE é necesario, podería valorarse a substitución do diurético por un calcioantagonista.

En caso de enfermidade intercorrente grave en pacientes con TFG <60 ml/min/1,73 m², deberíase interromper temporalmente a administración de fármacos potencialmente nefrotóxicos ou que se eliminan vía renal.

6. Evitar o uso combinado de medicamentos que actúan sobre o sistema renina-anxiotensina

O sistema renina-anxiotensina (SRA) intervéñen na regulación da fisioloxía renal, cardíaca e vascular, e a súa activación é fundamental en hipertensión, insuficiencia cardíaca e enfermidade renal. A renina escinde o anxiotensinóxeno para producir anxiotensina I (péptido inactivo) que mediante a acción da enzima convertidora de anxiotensina (ECA) se converte en anxiotensina II. Esta media a vasoconstrición e a liberación de aldosterona, o que produce retención de sodio e aumento da presión arterial²⁷.

A combinación de IECA/ARAII e aliskireno (inhibidor de renina) non mellora os resultados na maioría dos pacientes e incrementa as reaccións adversas. Dous grandes estudos aleatorizados e controlados, ONTARGET e VA NEPHRON-D, avaliaron o uso combinado de IECA e ARAII, e non atoparon ningún beneficio significativo en eventos cardiovasculares e/ou renais, e si un aumento do risco de

hiperpotasemia, dano renal e hipotensión comparado coa monoterapia.

O estudo ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) examinou a combinación de telmisartán e ramipril en pacientes de alto risco cardiovascular (antecedentes de enfermidade cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabéticos con lesión en órganos diana). A combinación non obtivo maior beneficio que a monoterapia con ramipril en diminución de eventos cardiovasculares, pero estaba asociada a un maior número de efectos secundarios²⁸.

O estudo VA NEPHRON-D (*Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Study*) foi interrompido de forma temperá debido a problemas de seguridade. Incluía pacientes con nefropatía diabética e tratados con losartán, aos que se lles engadía lisinopril ou placebo. Atopouse

unha taxa similar de eventos primarios (redución do 50 % de TFG, enfermidade renal terminal ou morte) para a monoterapia e a terapia combinada, e non se viu beneficio en mortalidade, pero o uso combinado de IECA e ARAII aumentou a incidencia de hiperpotasemia e fallo renal agudo²⁹.

Outro ensaio interrompido prematuramente foi o estudo ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*), que avaliaba as complicacións cardiovasculares e renais en pacientes con diabetes tipo 2 e enfermidade renal crónica con ou sen enfermidade cardiovascular. Ademais de non se mostrar beneficio clínico nos pacientes aos que se lles engadía aliskiireno ao seu tratamento estándar que incluía un IECA ou un ARAII, aumentaba a incidencia de reaccións adversas, como complicacións renais, hiperpotasemia, hipotensión e ictus³⁰. Tras a revisión destes datos e outros procedentes doutros estudos e notificación espontánea de sospeitas de reaccións adversas, o Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) da EMA (European Medicines Agency) introduciu restricións ao uso do aliskiireno combinado con IECA ou ARAII³¹:

- O uso combinado de aliskiireno con IECA ou ARAII está contraindicado en diabéticos e en pacientes con insuficiencia renal moderada ou grave.
- Para o resto de pacientes non se recomenda a combinación.

Como consecuencia, o PRAC (Comité para a Avaliación de Riscos en Farmacovixilancia Europeo) emitiu as seguintes recomendacións³²:

- Non se recomenda o uso da terapia combinada de IECA con ARAII, en particular en pacientes con nefropatía diabética. Nos casos en que se considere imprescindible, debe levarse a cabo baixo a supervisión dun especialista, cunha estreita monitorización da función renal, balance hidroelectrolítico e tensión arterial.
- A combinación de aliskiireno con IECA ou ARAII en pacientes con alteración da función renal ou diabetes está contraindicada.
- O candesartán e o valsartán mantéñense autorizados para o tratamento da insuficiencia cardíaca en combinación cun IECA unicamente naqueles pacientes que non poden utilizar antagonistas de mineralocorticoides.

Estas recomendacións inclúen a combinación de sacubitrilo-valsartán. A ficha técnica deste medicamento recolle a contraindicación do seu uso con IECA debido a un aumento do risco de anxioedema, e con aliskiireno en pacientes con diabetes mellitus ou con insuficiencia renal.

Dentro do proxecto Compromiso pola Calidade das Sociedades Científicas en España, coordinado polo Ministerio de Sanidade, Servizos Sociais e Igualdade, Guía Salud e a Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), a Sociedad Española de Nefrología fai a seguinte recomendación: non se deberá usar de forma rutineira a asociación dun inhibidor directo da renina e IECA ou ARAII³³.

7. Evitar a prescrición de dous corticoides/dous LAMA/dous LABA inhalados^{34,35,36}

Criterio STOPP A.3

As duplicidades constitúen un dos problemas máis importantes relacionados coa seguridade dos tratamentos, xa que poden dar lugar a intoxicacións e incrementar o risco doutras reaccións adversas a medicamentos.

Os broncodilatadores inhalados constitúen a base do tratamento farmacolóxico da EPOC. Recoméndanse os de acción longa [BDLD = LABA (beta-2 adrenérxicos de acción longa) ou LAMA (anticolinérxico de acción longa)] sobre os de acción curta (SABA ou SAMAs). Cando a monoterapia resulta insuficiente para controlar os síntomas, recoméndase en primeiro lugar comprobar a adherencia ao tratamento, a técnica inhalatoria e a adecuación do dispositivo de inhalación; e, se estas son correctas e continúa sendo insuficiente, empréganse combinacións de tratamentos inhalados (tamén utilizados na ASMA grave). Nestes casos a asociación de LABA e LAMA ofrece un beneficio funcional engadido con redución da necesidade de medicación de rescate, melloría dos síntomas e da calidade de vida fronte á monoterapia.

En pacientes de alto risco e que non presentan un bo control das agudizacións con 2 fármacos [sexan 2 BDLD ou 1 BDLD máis un corticosteroide inhalado (CI)], pódese empregar a tripla terapia LAMA/LABA/CI.

Debido a que os inhaladores deben prescribirse por marca comercial, xéranse con máis frecuencia duplicidades ou redundancia terapéutica, podendo incrementar o risco de reaccións adversas.

Acción clínica: Evitar a prescrición de dous inhaladores.

Duplicidade de inhaladores:

- 2 LABA
- 2 LABA/CI
- 2 LABA/LAMA
- 2 LAMA
- 2 CI

Redundancia terapéutica con inhaladores:

- LABA e LABA/CI
- LABA e LABA/LAMA
- CI e LABA/CI
- LAMA e LABA/LAMA

LABA: formoterol, salmeterol, indacaterol, vilanterol, olodaterol.

LAMA: tiotropio, aclidinio, glicopirronio, umeclidinio.

SABA: salbuterol, terbutalina.

SAMA: ipatropio.

CI: beclometasona, ciclesonida, budesonida, mometasona, fluticasona.

Centro de Información Farmacoterapéutica, Subdirección Xeral de Farmacia, SERGAS
Ed. Administrativo San Lázaro, s/n. Santiago de Compostela, 15703. A Coruña. España
Tel.: 881 540 289/881 540 288/881 540 286. Fax: 881 541 804. E-mail: infomega@sergas.es

Autores: Casal-Llorente, C.; Reboredo-García, S.; Pardo-Ponte, I.; Santaló-Ríos, J.; Santiago-Freijanes, C.; Balea-Filgueiras, J.

Revisores externos: Rosana Castelo Domínguez, Francisco Pascual Rodríguez, Isabel Sastre Gervás, Juan Carlos Yáñez Rubal.

Os autores asinantes cumpren os requisitos de autoría e declaran ausencia de conflito de intereses na elaboración deste documento

Bibliografía

- 1 Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
- 2 Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud. Período 2015-2020 Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2015/Estrategia%20Seguridad%20del%20Paciente%202015-2020.pdf?cdnv=2>
- 3 Proyecto MARC. Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
- 4 Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP). [Internet]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Relación%20medicamentos%20alto%20riesgo%20en%20cronicos.pdf>
- 5 Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Heart Journal. 2018; 39(3): 213-260.
- 6 The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 360:2066-2078.
- 7 Cucchiara B, Messé S. Antiplatelet therapy for secondary prevention of stroke. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/home>
- 8 Sarafoff N, Holmes D. Coronary artery disease patients requiring combined anticoagulant and antiplatelet therapy.[Internet]. Waltham (MA): UpToDate, 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/home>
- 9 Steffel J, Verhamme, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L *et al.* The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136. [Epub ahead of print]
- 10 Hennekens CH. Aspirin for the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/home>
- 11 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica PRADAXA. [internet] AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442005/FT_08442005.html
- 12 Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, *et al.* Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP- START. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2015; 50(2): 89-96.
- 13 Hennekens C. Aspirin for secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/home>
- 14 Revisando la medicación en el anciano: ¿Que necesito saber?. [Internet]. INFAC 2015;23(2):1-15. Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>
- 15 Spencer F, Guyatt g, Hennekens C. Aspirin in the primary of cardiovascular disease and cancer. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/home>
- 16 Revisión de prescripción para evitar problemas de seguridad. [Internet]. Bol Ter Andal. 2017; 32(1): 1-5.
- 17 Solomon D. Nonselective NAIDs. Overview of adverse effects.[Internet]. Waltham (MA): UpToDate, 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/home>
- 18 Feldman M, Das S. NSAIDs (including aspirin): Primary prevention of gastroduodenal toxicity. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/home>
- 19 Solomon D. Patient education: Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) (Beyond the Basics). [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/home>
- 20 Solomon D. Nonselective NSAIDs. Adverse Cardiovascular effects. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/home>
- 21 Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez S, Sánchez A, Martínez-Salgado C, López-Novoa JM *et al.* Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. Pharmacol Ther. 2016 Nov; 167: 132-45.
- 22 Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. BMJ.2013; 346: e8525.
- 23 Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JC, Lapeyre-Mestre M, Monstrat JL; French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. Fundam Clin Pharmacol. 2014 Apr; 28(2): 230-5.
- 24 Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JC, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL; French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. More on the "Triple Whammy": antihypertensive drugs, non-steroidal anti-inflammatory agents and acute kidney injury-a case/non case study in the French pharmacovigilance database. Ren Fail. 2014 Aug; 36(7): 1166-8.

- 25 Camin RM, Cols M, Chevarria JL, Osuna RG, Carreras M, Lisbona JM *et al.* Fracaso renal agudo secundario a combinación de inhibidores del sistema renina-angiotensina, diuréticos y AINEs. "La Triple Whammy". Nefrología. 2015; 35(2): 197-206.
- 26 PL Detail-Document, The "Triple Whammy". Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. April 2013.
- 27 Fisher N. Overview of the renin-angiotensin system. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/home>
- 28 ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008 Apr 10; 358(15): 1547-59.
- 29 Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W *et al.*; VA NEPHRON-D Investigators. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. N Engl J Med. 2013 Nov 14; 369(20):1892-903.
- 30 Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD *et al.*; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2012 Dec 6; 367(23): 2204-13.
- 31 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa MUH (FV), 3/2012. Aliskireno: Conclusiones de la reevaluación del balance beneficio-riesgo. [internet]. Aemps; 2012. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_03-2012.htm
- 32 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa MUH (FV), 6/2014. Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA/ARAII): Restricciones de uso. [internet]. AEMPS; 2014 Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_06-renina-angiotensina.htm
- 33 Recomendaciones de "No hacer". Proyecto "Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España". Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/A_S_E_NEFROLOGIA_0K.pdf
- 34 Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. [Internet]. Bol Ter ANDA 2014; 29(3): 17-24. Disponible en: http://www.cadime.es/es/boletin_terapeutico_andaluz.cfm?bid=180#.WvjUSdIUUmUk
- 35 Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Trigueros JA, *et al.* Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. Arch Bronconeumol. 2017; 53(6): 324-335.
- 36 GEMA 4.2. Guía Española para el manejo del ASMA. [Internet]. Madrid 2017. Disponible en: www.gemasma.com