



Prácticas seguras con medicamentos de uso crónico I

Introducción^{1,2,3,4}

La seguridad del paciente se ha convertido en una prioridad de los sistemas sanitarios en todo el mundo. La medicación es la primera causa de acontecimientos adversos relacionados con la asistencia sanitaria, según se recoge en los estudios realizados a escala estatal sobre la seguridad del paciente en atención primaria (APEAS) y durante la hospitalización (ENEAS).

Las estrategias en materia de seguridad del paciente han orientado su trabajo principalmente hacia dos grandes áreas: alcanzar un cambio cultural a este nivel entre los profesionales e implementar de manera progresiva **prácticas seguras** en los diferentes niveles asistenciales, entre las que se encuentra precisamente *el uso seguro del medicamento*.

Prácticas seguras: *las intervenciones orientadas a prevenir o mitigar el daño innecesario asociado a la atención sanitaria y a mejorar la seguridad del paciente.*

Así, el **Programa de mejora en la calidad de la atención al paciente crónico polimedcado** de nuestra Comunidad Autónoma tiene como objetivo mejorar la seguridad del uso de los medicamentos y los resultados en salud en los pacientes crónicos y polimedcados, a través del diseño y de la implementación de un conjunto de pautas concretas para la revisión y conciliación de la medicación en los diferentes niveles asistenciales, y, de manera complementaria, acciones específicas que mejoren la adherencia del paciente, el conocimiento de su medicación y la educación sanitaria en general.

El trabajo de un grupo de expertos de nuestra Comunidad Autónoma, cuyo objetivo es favorecer la progresiva implantación del Programa de atención al paciente crónico y polimedcado, así como su optimización, permitió priorizar las intervenciones con mayor impacto en la atención de los pacientes crónicos y polimedcados, y disponer de herramientas para identificar y seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir eventos adversos prevenibles por la medicación. Así, se ha desarrollado la herramienta de ayuda para la identificación de pacientes en los que implantar **prácticas seguras con medicamentos de uso crónico**, que incorpora 14 criterios para detectar pacientes que tienen prescritos medicamentos

de alto riesgo en pacientes crónicos⁴ u otros medicamentos que podrían causar *potenciales problemas de seguridad*.

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

Son los que tienen una probabilidad muy elevada de causar daños graves, incluso mortales, cuando se produce un error en el curso de su utilización. Esta definición no indica que los errores asociados a estos medicamentos sean más frecuentes, sino que, en caso de producirse un error, las consecuencias para los pacientes usualmente son más graves.

El objetivo del boletín **PRÁCTICAS SEGURAS CON MEDICAMENTOS DE USO CRÓNICO I y II** es dar a conocer la evidencia científica disponible (estudios, alertas de seguridad, boletines, consensos de expertos...) sobre el riesgo que puede conllevar la utilización de ciertos medicamentos en determinadas situaciones clínicas o cuando están asociados a otros medicamentos, así como proporcionar recomendaciones para evitar *potenciales problemas de seguridad*, en relación con 14 criterios seleccionados:

PRÁCTICAS SEGURAS CON MEDICAMENTOS DE USO CRÓNICO I:

1. Evitar la prescripción de dos o más medicamentos anti-trombóticos de manera indefinida (> 12 meses), salvo en situaciones muy trombogénicas.
2. Evitar prescribir ácido acetilsalicílico crónico en dosis superiores a 150 mg.
3. Evitar la prescripción de dos AINE.
4. Evitar la prescripción crónica de AINE en pacientes tratados con terapia antitrombótica.
5. Evitar la prescripción de IECA/ARAI/ALISKIRENO + diurético + AINE CRÓNICO (triple *whammy*).
6. Evitar el uso combinado de medicamentos que actúan sobre el SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA.
7. Evitar la prescripción de dos CORTICOIDES/LAMA/LABA inhalados.

PRÁCTICAS SEGURAS CON MEDICAMENTOS DE USO CRÓNICO II:

8. Revisar bifosfonatos por un periodo de tiempo superior a 5 años.
9. Evitar teriparatida por un periodo de tiempo superior a 2 años.
10. Evitar la prescripción concomitante de opioides mayores y menores.
11. Evitar la prescripción de fentanilo de liberación rápida en pacientes sin tratamiento de mantenimiento previo para el dolor crónico oncológico.
12. Evitar la prescripción de buprenorfina (agonista mixto) en pacientes en tratamiento con otros opioides.
13. Revisar la prescripción de 2 o más medicamentos con alto potencial anticolinérgico.
14. Revisar la prescripción de medicamentos anticolinérgicos en pacientes con demencia o deterioro cognitivo tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa o anti-NMDA.

(Ver boletín n.º 2)

Criterios de detección de potenciales problemas de seguridad

1. Evitar la prescripción de dos o más medicamentos antitrombóticos de manera indefinida (> 12 meses), salvo en situaciones muy trombogénicas

Determinados cuadros clínicos aconsejan administrar doble o triple terapia antitrombótica; sin embargo, hemos de tener presente que una prevención de esta magnitud conlleva un riesgo hemorrágico importante. Por ello, las asociaciones de terapias antitrombóticas han de ser revisadas para evitar cronificaciones inadecuadas.

Doble antiagregación plaquetaria más allá de los 12 meses⁵.

Tras un síndrome coronario agudo (SCA) y/o implante de *stent*, está indicada una doble antiagregación plaquetaria (DAGP) con el fin de prevenir eventos cardiovasculares. Por norma, la duración de la DAGP no ha de superar los 12 meses; transcurrido ese tiempo, el paciente ha de continuar con ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas.

Habrán situaciones clínicas en que podría considerarse una prolongación de DAGP, destacando:

- Infarto de miocardio (IM) con o sin implante de *stent*. Cuando no ha habido ninguna complicación hemorrágica, el riesgo de sangrado sea bajo y exista algún factor de riesgo trombogénico: edad ≥ 65 años, diabetes mellitus que precisa medicación, un segundo IM anterior, evidencia de enfermedad coronaria arterial (ECA) en múltiples vasos o disfunción renal crónica en fase no terminal, se podrá considerar la prolongación de la doble antiagregación más allá de un año con AAS + ticagrelor 60 mg. La evidencia de eficacia se limita a 3 años de DAGP.
- También podrá valorarse mantener la DAGP más allá de los 12 meses en pacientes que han sufrido una trombosis previa de *stent* o en aquellos en que, junto con la enfermedad coronaria, coexista enfermedad arterial de miembros inferiores. Otra situación en que la DAGP crónica podría ser útil, al margen del síndrome coronario agudo (SCA) y/o implantación de *stent*, es en la fibrilación auricular (FA) que requiera tratamiento anticoagulante oral (ACO) pero este se desaconseje⁶.

En pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular (ACV) o un accidente isquémico transitorio (AIT) de origen no cardioembólico, no se aconseja la DAGP para la prevención de un nuevo evento, al no haber demostrado mayor eficacia que la monoterapia, y sí un mayor riesgo de hemorragia. La antiagregación se llevará a cabo con monoterapia de AAS a dosis bajas (75-100 mg) o clopidogrel (75 mg) como alternativa. Excepcionalmente, la asociación de AAS (75-100 mg) + clopidogrel (75 mg/día) podrá ser utilizada durante breves periodos de tiempo, como por ejemplo durante un máximo de 90 días para la etapa aguda de ICTUS o AIT asociado a estenosis grave de arterias intracraneales⁷.

Triple terapia antitrombótica: anticoagulante oral (ACO) y doble terapia antiagregante plaquetaria (DAGP)^{5,8,9}

Sabemos que el uso temporal de triple terapia antitrombótica (ACO + DAGP) podría ser beneficioso en pacientes que necesitan ACO crónico, como en fibrilación auricular, válvula mecánica cardíaca o tromboembolismo venoso y, tras sufrir un evento coronario (por ejemplo, SCA) y/o implante de *stent*, hayan de recibir DAGP. Pero la triple terapia supone un elevado riesgo de sangrado, por lo que su duración será lo más breve posible.

En el caso de enfermedad coronaria, cuando hubiese colocación de *stent*, la DAGP asociada al ACO durará habitualmente 1 mes, pudiendo prolongarse hasta los 6 meses cuando exista un elevado riesgo isquémico; una vez transcurrido este tiempo, el paciente continuará con 1 antiagregante plaquetario (AGP) junto con el ACO. Transcurrido un año desde el inicio de la DAGP, ha de considerarse la retirada de toda la terapia antiagregante, dejándose únicamente el ACO en monoterapia, si bien, cuando haya algún factor de riesgo del tipo: trombosis *stent*, \geq tres *stents* implantados o ≥ 3 lesiones tratadas, bifurcación con dos *stents*, *stent* > 60 mm de largo o tratamiento de una oclusión crónica total, podría estar justificado mantener el AGP (AAS o clopidogrel) junto con el ACO por el elevado riesgo trombogénico. También se podría valorar mantener de manera indefinida la

doble terapia antitrombótica (ACO+AGP) en pacientes con prótesis mecánicas junto con enfermedad aterosclerótica.

En el caso de enfermedad cardiovascular estable sin colocación de *stent* en paciente anticoagulado, no se recomienda el uso de terapia antiagregante⁹. Esta recomendación se apoya en la siguiente evidencia: "el ACO ofrece cierta protección contra nuevos eventos trombogénicos y el riesgo de hemorragia mayor aumenta significativamente cuando asociamos antiagregante con anticoagulante"¹⁰.

Independientemente del régimen de ACO y/o antiagregante/s elegido para cada paciente, este debería quedar preespecificado y su futuro planificado en la historia clínica del paciente.

Por último, debemos recordar que se ha de **evitar el uso simultáneo de dos anticoagulantes orales (ACO)** por estar contraindicado¹¹.

Acción clínica:

Evitar la prescripción de dos o más medicamentos antitrombóticos de manera crónica por el elevado riesgo hemorrágico, salvo en situaciones muy trombogénicas.

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

Criterio STOPP C.1¹²

Dosis > 150 mg/día no demostraron mayor eficacia que dosis < 150mg/día en la prevención de enfermedad cerebrovascular (ECV) pero sí un mayor riesgo de sangrado^{13,14}.

En prevención secundaria de pacientes con enfermedad aterosclerótica cardiovascular (arterial coronaria, cerebrovascular y arterial periférica) se ha demostrado que el beneficio conseguido con la aspirina en la reducción de nuevos eventos vasculares (IM o ACV

no fatal o muerte cardiovascular) es de gran relevancia clínica, sin que se hayan observado diferencias de eficacia entre las dosis bajas de AAS (75-150 mg) y las dosis medias (160-325 mg).

En la prevención primaria de eventos cardiovasculares, después de valorar el beneficio/riesgo, cuando se considera oportuna la prevención, han de utilizarse dosis bajas de AAS (75-100 mg), por ser las que han demostrado beneficio clínico¹⁵.

3. Evitar la prescripción de dos AINE (crónico o agudo)^{16,17,18}

Criterio STOPP A.3

Tal como se establece en los criterios STOPP/STAR para pacientes mayores, se debe evitar cualquier prescripción regular de dos fármacos de la misma clase, haciéndose extensivo a la población general.

En pacientes a tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), no debe prescribirse un segundo AINE, ya que estaríamos ante una duplicidad que no aumentaría la eficacia antiinflamatoria pero sí sus efectos adversos, es decir: se disminuye el cociente beneficio/riesgo. Recomendación de "no hacer" (Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_ssc.htm).

Acción clínica:

Si la dosis inicial del AINE no es completamente efectiva, el médico podrá recomendar el incremento de la dosis de manera regular durante varias semanas para mejorar el beneficio antiinflamatorio del medicamento o bien cambiar a otro AINE más potente si lo cree necesario. También podría complementar la analgesia del AINE con paracetamol o bien con opioides menores.

4. Evitar la prescripción de aine en pacientes tratados con terapia antitrombótica^{17,18,19,20}

Los AINE (sean o no selectivos) aumentan el riesgo cardiovascular, siendo este riesgo mayor cuando el paciente ya ha sufrido un evento, especialmente si es reciente.

Otro problema importante es que la toxicidad gastrointestinal de los AINE se verá sustancialmente incrementada cuando se combinan con terapias antitrombóticas; así, por ejemplo, la aspirina, incluso a dosis bajas (100mg), duplica el riesgo de efectos adversos gastrointestinales de los AINE con respecto a su uso en monoterapia.

Estos efectos adversos pueden tener graves consecuencias clínicas, lo que nos obliga a tomar medidas para minimizarlos.

Acción clínica: no asociar AINE con antiagregantes o anticoagulantes⁵.

En caso de hacerlo, cuando es inevitable, procurar lo siguiente:

Evitar la cronificación. Prescribir durante el menor tiempo posible procurando no exceder el mes de tratamiento, especialmente para evitar eventos cardiovasculares, o hacer pautas intermitentes.

Utilizar la dosis efectiva más baja posible.

Utilizar los AINE con menor riesgo cardiovascular, como por ejemplo naproxeno o ibuprofeno y/o que sean poco gastrolesivos, como son el ibuprofeno o el diclofenaco^{18,20}.

Asociar un inhibidor de la bomba de protones cuando el paciente sea tratado con AINE + doble terapia antitrombótica o AAS en monoterapia (incluida dosis baja) o ACO.

Por último, hay que recordar que existen otros factores de riesgo que incrementan la toxicidad gastrointestinal de los AINE que deberán tenerse en cuenta a la hora de prescribir un IBP, como son: historia previa de úlcera, edad >65 años, uso concomitante de glucocorticoides, alta dosis de AINE.

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

Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/antagonista del receptor de angiotensina (IECA/ARAII), AINE y diuréticos son fármacos nefrotóxicos o potencialmente nefrotóxicos. Se han asociado con nefrotoxicidad tras exposición crónica y fallo renal agudo (FRA). Aunque beneficiosos en muchas circunstancias, los diuréticos también agravan el FRA bajo ciertas condiciones.

El Centro de Epidemiología Clínica de Canadá determinó que estos tres tipos de medicamentos podían aumentar el riesgo de FRA en un 30%, mientras que los tratamientos únicos y dobles lo harían en menor proporción. El FRA resultante del uso concomitante de estas tres familias de medicamentos se conoce como triple *whammy*²¹.

Los diuréticos reducen el volumen extracelular mediante la inhibición de la reabsorción de solutos y agua en diferentes partes de la nefrona, desencadenando natriuresis y diuresis. Al reducir el volumen extracelular, también disminuyen la volemia, principal determinante crónico de la presión sanguínea, y con ello la tasa de filtración glomerular (TFG).

La angiotensina II (ATII), producto de la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) sobre la angiotensina I, es un potente vasoconstrictor y péptido antinatriurético que incrementa la presión sanguínea (PA). En monoterapia, IECA/ARAII no modifican la TFG pero anulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como mecanismo de respuesta, necesario en circunstancias como depleción de volumen, insuficiencia cardíaca congestiva, estenosis de la arteria renal o el uso de fármacos vasoconstrictores, en que la TFG está comprometida.

Los AINE inhiben la ciclooxigenasa (COX), enzima implicada en la síntesis de prostanoïdes que participan en la regulación fisiológica de diferentes procesos renales. Los dos principales prostanoïdes sintetizados en el riñón son las prostaglandinas E2 e I2 y están implicadas en la regulación del transporte de iones y agua a través de la nefrona y en el mantenimiento del flujo sanguíneo renal y TFG. En una situación de hipovolemia (disminución de la perfusión renal), el mantenimiento de la función renal depende de los prostanoïdes, que contrarrestan los numerosos vasoconstrictores liberados para mantener la presión arterial²¹.

En un estudio de casos y controles sobre una base de datos de atención primaria del Reino Unido, Lapi *et al.* observaron un aumento del riesgo de fallo renal (OR 1,31; IC95 % 1,12-1,53) con el uso de la triple terapia y que este riesgo era mayor en los 30 primeros días de tratamiento (OR 1,82; IC95 % 1,35-2,46)²². En 2014, Fournier *et al.* analizaron una base de datos de farmacovigilancia francesa y encontraron que el FRA causado por la interacción entre AINE e IECA/ARAII o diuréticos era la reacción adversa más frecuentemente comunicada (20,7 %)²³. En una actualización de este análisis no se encontró asociación entre la vida plasmática de AINE y FRA²⁴. En un estudio observacional retrospectivo llevado a cabo en un hospital de nuestro país, se identificaron 85 casos de FRA asociados a la triple terapia y cerca del 80 % de los afectados superaban los 80 años. Los autores consideran que el perfil de paciente en riesgo es el del paciente de edad avanzada, pluripatológico y polimedcado²⁵.

Hay que tener mayor precaución en situaciones que predispongan a una deshidratación, como vómitos o diarrea, y en pacientes con factores de riesgo para fallo renal, como ancianos, diabéticos, insuficiencia renal previa, ascitis o fallo cardíaco²⁶.

Acción clínica:

Se debería evitar el uso de esta triple asociación siempre que sea posible y, de lo contrario, se recomienda monitorizar los niveles de creatinina y potasio, especialmente durante el primer mes de tratamiento.

En pacientes en tratamiento con IECA o ARAII y diurético, es preciso extremar las precauciones en la elección del analgésico. Debe usarse la dosis más baja y durante el menor tiempo posible, o probar paracetamol, metamizol o tramadol. Si el AINE es necesario, podría valorarse la sustitución del diurético por un calcioantagonista.

En caso de enfermedad intercurrente grave en pacientes con TFG <60 ml/min/1,73 m², se debería interrumpir temporalmente la administración de fármacos potencialmente nefrotóxicos o que se eliminan vía renal.

6. Evitar el uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina

El sistema renina-angiotensina (SRA) interviene en la regulación de la fisiología renal, cardíaca y vascular, y su activación es fundamental en hipertensión, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal. La renina escinde el angiotensinógeno para producir angiotensina I (péptido inactivo) que mediante la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se convierte en angiotensina II. Esta media la vasoconstricción y la liberación de aldosterona, lo que produce retención de sodio y aumento de la presión arterial²⁷.

La combinación de IECA/ARAII y aliskireno (inhibidor de renina) no mejora los resultados en la mayoría de los pacientes e incrementa las reacciones adversas. Dos grandes estudios aleatorizados y controlados, ONTARGET y VA NEPHRON-D, han evaluado el uso combinado de IECA y ARAII, y no han encontrado ningún beneficio signifi-

cativo en eventos cardiovasculares y/o renales, y sí un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal e hipotensión comparado con la monoterapia.

El estudio ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) examinó la combinación de telmisartán y ramipril en pacientes de alto riesgo cardiovascular (antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabéticos con lesión en órganos diana). La combinación no obtuvo mayor beneficio que la monoterapia con ramipril en disminución de eventos cardiovasculares, pero estaba asociada a un mayor número de efectos secundarios²⁸.

El estudio VA NEPHRON-D (*Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Study*) fue interrumpido de forma temprana debido a problemas

de seguridad. Incluía pacientes con nefropatía diabética y tratados con losartán, a los que se añadía lisinopril o placebo. Se encontró una tasa similar de eventos primarios (reducción del 50% de TFG, enfermedad renal terminal o muerte) para la monoterapia y la terapia combinada, y no se vio beneficio en mortalidad, pero el uso combinado de IECA y ARAl aumentó la incidencia de hiperpotasemia y fallo renal agudo²⁹.

Otro ensayo interrumpido prematuramente fue el estudio ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*), que evaluaba las complicaciones cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica con o sin enfermedad cardiovascular. Además de no mostrarse beneficio clínico en los pacientes a los que se añadía aliskireno a su tratamiento estándar que incluía un IECA o un ARA, aumentaba la incidencia de reacciones adversas, como complicaciones renales, hiperpotasemia, hipotensión e ictus³⁰. Tras la revisión de estos datos y otros precedentes de otros estudios y notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de la EMA (European Medicines Agency) introdujo restricciones al uso del aliskireno combinado con IECA o ARAl³¹:

- El uso combinado de aliskireno con IECA o ARAl está contraindicado en diabéticos y en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.
- Para el resto de pacientes no se recomienda la combinación.

Como consecuencia, el PRAC (Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo) emitió las siguientes recomendaciones³²:

- No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARAl, en particular en pacientes con nefropatía diabética. En los casos en que se considere imprescindible, debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista, con una estrecha monitorización de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.
- La combinación de aliskireno con IECA o ARAl en pacientes con alteración de la función renal o diabetes está contraindicada.
- El candesartán y el valsartán se mantienen autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con un IECA únicamente en aquellos pacientes que no pueden utilizar antagonistas de mineralocorticoides.

Estas recomendaciones incluyen la combinación de sacubitrilo-valsartán. La ficha técnica de este medicamento recoge la contraindicación de su uso con IECA debido a un aumento del riesgo de angioedema, y con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal.

Dentro del proyecto Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España, coordinado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Guía Salud y la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Nefrología hace la siguiente recomendación: no se deberá usar de forma rutinaria la asociación de un inhibidor directo de la renina e IECA o ARAl³³.

7. Evitar la prescripción de dos corticoides/dos LAMA/dos LABA inhalados^{34,35,36}

Criterio STOPP A.3

Las duplicidades constituyen uno de los problemas más importantes relacionados con la seguridad de los tratamientos, ya que pueden dar lugar a intoxicaciones e incrementar el riesgo de otras reacciones adversas a medicamentos.

Los broncodilatadores inhalados constituyen la base del tratamiento farmacológico de la EPOC. Se recomiendan los de acción larga [BDLD = LABA (beta-2 adrenérgicos de acción larga) o LAMA (anticolinérgicos de acción larga)] sobre los de acción corta (SABA o SAMA). Cuando la monoterapia resulta insuficiente para controlar los síntomas, se recomienda en primer lugar comprobar la adherencia al tratamiento, la técnica inhalatoria y la adecuación del dispositivo de inhalación; y, si estas son correctas y continúa siendo insuficiente, se emplean combinaciones de tratamientos inhalados (también utilizados en el ASMA grave). En estos casos la asociación de LABA y LAMA ofrece un beneficio funcional añadido con reducción de la necesidad de medicación de rescate, mejoría de los síntomas y de la calidad de vida frente a la monoterapia.

En pacientes de alto riesgo y que no presentan un buen control de las agudizaciones con 2 fármacos [sean 2 BDLD o 1 BDLD más un corticosteroide inhalado (CI)], se puede utilizar la triple terapia LAMA/LABA/CI.

Debido a que los inhaladores deben prescribirse por marca comercial, se generan con más frecuencia duplicidades o redundancia terapéutica, pudiendo incrementar el riesgo de reacciones adversas.

Acción clínica: Evitar la prescripción de dos inhaladores.

Duplicidad de inhaladores:

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

Redundancia terapéutica con inhaladores:

- LABA y LABA/CI - LABA y LABA/LAMA
- CI y LABA/CI - LAMA y 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.; Reboledo-García, S.; Pardo-Ponte, I.; Santaló-Ríos, J.; Santiago-Freijanes, C.; Bala-Filgueiras, J.

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

Los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría y declaran ausencia de conflictos de intereses en la elaboración de este 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 effets. [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, Monstratuc 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-Documents, 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_OK.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#.WvjUSdIUmUk
- 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