



bg

Farmacovigilancia en Europa: ¿protege realmente a los pacientes?

La farmacovigilancia es el conjunto de actividades que tienen por objeto identificar, evaluar, cuantificar el riesgo y prevenir los efectos adversos de los medicamentos. La directiva de la UE sobre farmacovigilancia prevé, entre otros, los denominados Planes de Gestión de Riesgos (PGR), un conjunto de estudios para reunir los primeros datos sobre efectividad y sobre efectos adversos en la práctica clínica.

En este número repasamos la experiencia en farmacovigilancia en la UE desde que se aprobó la directiva vigente, en 2010.

Nuevos medicamentos, grandes desconocidos

Cuando un fármaco es comercializado, lo han tomado sólo unas decenas, o unos centenares, o raramente unos miles de personas.¹ Supongamos que un nuevo fármaco produce un efecto adverso grave que aparece en uno de cada 1.000 pacientes tratados. Con el fin de tener un 95% de probabilidades de detectar como mínimo un caso, sería necesario que lo recibieran unas 4.000 personas. Casi nunca un fármaco ha sido comercializado después de que lo hubieran tomado más de 4.000 personas. Por este motivo, los efectos adversos de baja incidencia suelen ser identificados tras la comercialización.

Si un fármaco produce un efecto adverso con una incidencia baja (por ej., entre 1/1.000 y 1/10.000), será poco probable que quien lo ha prescrito vea ni tan sólo un caso. Ahora bien, si es consumido por centenares de miles o por millones de personas, el número de afectados puede ser considerable.

Por otro lado, los ensayos clínicos difieren de la práctica clínica habitual en varios aspectos, que pueden modificar considerablemente la eficacia y los efectos adversos² (véase el Cuadro 1).³⁻¹²

- La duración de los ensayos clínicos es generalmente más corta que la del uso del fármaco en la práctica real, de manera que los efectos consecutivos a una exposición prolongada no serán identificados en los ensayos clínicos.
- Los pacientes que participan en los ensayos clínicos son más jóvenes que los de la práctica habitual. Además, los niños, las personas de edad avanzada y las mujeres en edad fértil raramente están representados.
- Los pacientes de los ensayos clínicos tienen menos enfermedades asociadas y un mejor pronóstico.
- En el ensayo clínico los criterios de inclusión suelen definir diagnósticos más precisos que los de la práctica habitual, en la que es frecuente el *wait and see*.
- A menudo, los participantes en un ensayo clínico toman sólo el fármaco objeto de evaluación (o un número limitado de fármacos), mientras que en la práctica los pacientes están generalmente polimedificados. Por este motivo raramente se descubren interacciones farmacológicas en los ensayos clínicos.
- Las dosis utilizadas en los ensayos son más uniformes y constantes que las de la práctica habitual. El cumplimiento también es más regular y continuado.
- El seguimiento clínico es más intensivo y más cuidadoso en los ensayos clínicos.

En resumen, un fármaco de comercialización reciente es una hipótesis, y hay que completar los conocimientos sobre su efectividad y efectos adversos a medida que se acumula experiencia de su uso.

Consumo de medicamentos, efectos adversos y salud pública

Los efectos adversos de los medicamentos se han convertido en una de las primeras causas de enfermedad, incapacidad y muerte (véase el Cuadro 2).¹³⁻¹⁷ Todos los tratamientos implican un riesgo. Por este motivo, sólo deben ser prescritos si se les considera realmente necesarios, si no están contraindicados, y si se adapta la dosificación a las características de cada paciente.

Cuadro 1. Eficacia o efectividad: el ensayo clínico (EC) se parece poco a la práctica clínica real.

De 80 EC que “demostraban” la pretendida eficacia de cinco AINE registrados en el Reino Unido, 25 duraron menos de un día; sólo 4 duraron tres meses o más.³

La mayoría de los EC sobre antihipertensivos dura menos de 6 meses.

De los 22 primeros EC con fluoxetina, sólo uno duró como mínimo 8 semanas.⁴

De 214 EC sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio, en un 60% se excluyeron los >75 años; sin embargo, un 80% de las muertes por infarto ocurren en >75 años.⁵

Sólo un 2,1% de los participantes en EC con AINE tenían >65 años.⁶

En 164 EC en oncología, los >65 años fueron un 25%, pero en la práctica real eran 63%.⁷

Más de 20 EC muestran que los bloqueadores α -adrenérgicos reducen la mortalidad en la insuficiencia cardíaca. La edad media de los participantes fue de 60 años, y un 75% eran hombres. En la práctica clínica, la edad media es de 74 años y un 54% son mujeres.⁸

Menos de un 10% de los pacientes con depresión en la práctica clínica cumple los criterios de inclusión en los EC sobre antidepresivos.⁹

Un 40% de los candidatos potenciales a participar en los 20 EC más influyentes sobre 14 enfermedades diferentes, publicados entre 2002 y 2010, no acabaron participando, en la mayoría de los casos porque no cumplían los criterios de inclusión.¹⁰

La incidencia anual de hemorragia en los EC sobre anticoagulantes es de 1 a 3%, mientras que en la práctica clínica es de 4 a 17%.¹¹

En muchos EC sobre estatinas, todos los pacientes reciben el fármaco en una fase de entrada (*run in*) de unos meses; al final de esta fase se excluyen los pacientes que han presentado efectos adversos.¹²

En Cataluña y en España, en 20 años el número de recetas por habitante y año casi se ha duplicado. En la web del Departament de Salut se puede encontrar información que indica que entre un tercio y la mitad de los medicamentos prescritos en Cataluña son innecesarios o están contraindicados.¹⁸ Además, la polimedicación es la norma: 700.000 personas toman cinc o más fármacos diferentes al día, y más de 100.000 toman 10 o más. De estas últimas, 60.000 tienen 70 años o más. Pues bien, casi la mitad recibe algún fármaco considerado “inapropiado” o “evitable” (es decir, de eficacia clínica no demostrada, o contraindicado en este grupo).¹⁹

Los centros de farmacovigilancia no sólo deben recoger información sobre lo que ha ocurrido, sino que también deben evitar que ocurra, hacer una farmacovigilancia preventiva, consistente en promover la prescripción saludable de los medicamentos. El médico juega un papel fundamental: es responsable de revisar la medicación en cada visita, y de examinar los fármacos que está tomando el paciente antes de prescribir uno nuevo.²⁰

Situación en la Unión Europea

La legislación de la UE de 2010 sobre farmacovigilancia incorporó algunas novedades:^{21,22}

- Se amplió la **definición de efecto adverso**, de manera que ahora incluye también los efectos adversos originados por el uso del fármaco en indicaciones y a dosis no autorizadas por las agencias reguladoras.

Un fármaco de comercialización reciente es una hipótesis. Tener prisa por prescribirlo puede perjudicar la salud.

- Estableció criterios y procedimientos uniformes, con un formato estándar, para la transmisión electrónica de notificaciones espontáneas, y una única base de datos, denominada **Eudravigilance**, para incluir todas las notificaciones. Esto ha ido acompañado de un debilitamiento de los centros regionales de farmacovigilancia, más próximos a los prescriptores y conocedores de los hábitos prescriptivos de su área.²³
- Promovió la **notificación por los pacientes**, además de los profesionales sanitarios.

- La novedad quizás más importante para la salud pública fueron los **Planes de Gestión de Riesgos** (RMP, *risk management plans*), un conjunto de estudios postautorización (EPA) que la EMA exige desarrollar a la compañía farmacéutica titular en el momento de autorizar el registro del nuevo fármaco.

El riesgo de los Planes de Gestión

Si la EMA exige a las compañías que hagan estudios posteriores a la autorización de los nuevos medicamentos, parece que esto debería garantizar que si no se confirma la eficacia del fármaco o aparece algún problema de inseguridad, este será rápidamente identificado y evaluado en el marco de estudios rigurosos.

Pero la realidad es que en la UE la identificación y evaluación de los efectos adversos de los nuevos medicamentos depende de estudios diseñados, (a menudo no) ejecutados, analizados y (no) publicados por las compañías farmacéuticas. Véase el Cuadro 3: la EMA raramente exige es-

Cuadro 2. Los medicamentos son una causa importante de enfermedad, incapacidad y muerte.

Un 5% de todas las muertes ocurridas en un hospital universitario fueron atribuibles a un efecto adverso de un medicamento. Se registró una reacción adversa mortal por cada 2.000 pacientes ingresados.¹³

En EEUU, en cuatro años (2008-11), se produjeron más de 47 millones de ingresos hospitalarios atribuidos a efectos adversos de medicamentos. Comparados con los demás, estos pacientes sufrieron una mortalidad un 27% más alta y dos días más de hospitalización y ocasionaron un gasto adicional de 1.850 \$.¹⁴

En el período 2013-2014, en EEUU, 4 de cada 1.000 habitantes (3,1/1.000 de los <65 años y 9,7/1.000 de los ≥65 años) visitaron un servicio hospitalario de urgencias a causa de un efecto indeseado de un fármaco. Esto daría 1.285.600 ingresos anuales (cifra no ajustada, bien diferente de la anterior).

- Un 27,3% (IC95%, 22,2%-32,4%) requirió ingreso hospitalario.
- Los mayores de 65 años requirieron ingreso hospitalario con mayor frecuencia.
- Sólo un 10% fueron atribuidos a errores de medicación.
- Los principales medicamentos implicados fueron anticoagulantes, antibióticos e hipoglucemiantes (44% de los casos).¹⁵

Según un metanálisis reciente de 22 estudios, en Europa los efectos adversos son responsables:

- De un 3,6% de los ingresos hospitalarios en la población general, con una letalidad de 0,05%,
- De un 12,3% de los ingresos hospitalarios de los mayores de 65 años,
- afectan a un 10,1% de los pacientes hospitalizados, con una letalidad de 0,5%.

Dado que en Europa hay 83,6 millones de ingresos hospitalarios anuales, esto se traduciría en 42.000 muertes anuales por efectos adversos sólo en pacientes hospitalizados, y unas 15.000 en servicios de urgencias, es decir, unas 67.000 muertes anuales, sin contar las que no llegan a un servicio hospitalario.¹⁶

Hay que tener en cuenta que muchas patologías con frecuencia causadas por medicamentos (por ej., caída, fractura, accidente de tráfico, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio) no son registradas como tales, de manera que estas cifras son seguramente infraestimaciones de magnitud desconocida.

tudios adicionales con registros de pacientes,²⁴ y **tarda casi 20 años en retirar del mercado los fármacos tóxicos.**²⁵ Además, en los últimos años el registro de los EPA observacionales sólo era obligatorio en Alemania.

Un estudio reciente sobre los EPA en Alemania ha descrito un panorama desolador.²⁶ Los investigadores obtuvieron –no sin dificultades– información sobre todos los EPA registrados entre 2008 y 2010. Examinaron la estadística descriptiva, el número previsto de pacientes y de médicos participantes, las remuneraciones, el plan y el protocolo del estudio, la existencia de publicaciones sobre los resultados, y las notificaciones al sistema de farmacovigilancia (Cuadro 3). En total, en tres años unos 100.000 médicos implicaron a más de un millón de pacientes en 558 estudios sobre nuevos medicamentos y productos sanitarios, con contratos que garantizaban resultados secretos, para los que se pagaron 217 M€ en remuneraciones a médicos. No se notificó un solo efecto adverso al sistema de farmacovigilancia.

Los autores concluyen que los EPA no están mejorando la farmacovigilancia; los tamaños de muestra son demasiado reducidos para detectar efectos adversos raros y los resultados son convertidos en secreto comercial. Mala calidad científica, secretismo y dinero son los ingredientes del engaño generalizado sobre las verdaderas relaciones beneficio/riesgo de los medicamentos que consumimos. Como dice Marcia Angell, los EPA son “marketing disfrazado de investigación”.²⁷

Los EPA no están mejorando la farmacovigilancia; los tamaños de muestra son demasiado reducidos para detectar efectos adversos raros.

Regulación *soft* en la era de la postverdad

Un componente esencial de la regulación de los medicamentos es su autorización o registro. El objetivo principal de las legislaciones sobre medicamentos desarrolladas desde hace 50 años, como reacción a la epidemia de focomelia por talidomida, ha sido la protección de la salud pública.²⁸ Los requisitos para obtener la autorización de nuevos medicamentos se fueron haciendo más exigentes, al menos aparentemente, y se desarrollaron sistemas de farmacovigilancia.²⁹ A partir de los años setenta en EEUU y en los países europeos más avanzados, y de los noventa en España, se han exigido ensayos clínicos que demuestran la supuesta eficacia de los nuevos fármacos.

La industria farmacéutica encuentra que los procedimientos actuales son demasiado complejos y caros. Desde hace unos años, las grandes compañías farmacéuticas están promoviendo un cambio de paradigma.³⁰ A la industria le interesa el acceso de sus nuevos productos al mercado, pero cambia el orden de los términos y presenta su interés como “el acceso de los pacientes a medicamentos que salvan vidas”. Afirma que se podrían comercializar nuevos fármacos para “necesidades médicas no cubiertas”, con más rapidez y con menos datos clínicos. Pretende que los nuevos medicamentos sean autorizados sólo sobre la base de resultados preliminares, de manera que la

Cuadro 3. ¿Innovación, ciencia, conocimiento y protección de los pacientes? El mercado de los estudios postautorización (EPA).

Las exigencias de la EMA en materia de seguridad son escasas, y no son cumplidas por las compañías:²

- Entre 2005 y 2013 la EMA aprobó 335 productos.
- Sólo exigió un registro de seguimiento de pacientes para 30 fármacos (9%).
- Un 71% de los registros fueron para vigilar problemas de inseguridad.
- En 2015 un 23% de los registros habían sido abandonados sin que se hubiera reclutado un solo paciente.
- Un 6% de los registros no abandonados no habían sido puestos en marcha en 2015.

El número de pacientes incluidos fue de menos de la mitad de los previstos.

La tardanza a tomar medidas perjudica la salud pública:²⁵

Entre 2001 y 2012, la EMA efectuó 107 reevaluaciones de la relación beneficio/riesgo (61 fármacos individuales y 12 grupos farmacológicos).

- En 19 casos recomendó la retirada del medicamento del mercado.
- Sólo 17 productos llevaban menos de 5 años comercializados cuando se hizo la reevaluación (de éstos, 6 fueron efectivamente retirados del mercado).
- Con las 19 decisiones de retirada, transcurrió una media de 18,7 años desde la fecha de comercialización hasta la retirada.

Estudios postautorización (EPA) de las compañías: mucho dinero y ninguna ciencia:²⁶

Análisis de los 558 estudios postautorización (EPA) promovidos por 148 compañías farmacéuticas registrados en Alemania entre 2008 y 2010. Muchos de estos EPA se hacen también en otros países, sobre todo Francia, España e Italia:

- El diseño metodológico era mayoritariamente de series de casos, y muy raramente un estudio con grupo de control.
- Sólo 156 EPA (28%) preveían incluir más de 1.000 pacientes.
- Coste total sólo de las remuneraciones a médicos: 217 M€.
- Remuneración media de cada médico: 19.424 € (de 0 a 2.080.000 €).
- Dos tercios de los medicamentos y productos sanitarios objeto de los EPA habían sido comercializados hacía más de dos años.
- Generalmente los contratos entre compañía promotora e investigadores establecían que cualquier acontecimiento adverso tenía que ser notificado al promotor, y que los datos, información y resultados eran estrictamente confidenciales y propiedad exclusiva del promotor.
- No se identificó ninguna notificación de reacción adversa al sistema de farmacovigilancia procedente de alguno de estos 558 estudios.
- En 2015, se habían publicado en revistas científicas resultados de 5 estudios, menos de un 1%.

información sobre efectividad y efectos adversos se recogería después de la comercialización, en el marco de los EPA correspondientes.

Este nuevo “modelo” de evaluación y autorización de nuevos fármacos, denominado “**vías adaptativas**”, es el producto del *think tank* *NEWDIGS* (*New Drug Development Paradigms*), financiado por la PhMRA, la asociación de la industria farmacéutica de los EUA.

Los medicamentos serían aprobados en fases más precoces de su desarrollo clínico, con datos preliminares obtenidos en grupos reducidos y muy seleccionados de pacientes. Los ensayos clínicos serían (¿serán?) más cortos y en menos pacientes, y se usarán variables subrogadas en vez de las clínicas. Incluso las compañías podrán ser autorizadas a saltarse la fase III y obtener el registro con estudios en fase II sin grupo control. Estas propuestas son muy peligrosas. Casi la mitad de los fármacos en desarrollo que superan la fase II fallan en la fase III, principalmente por falta de eficacia o por efectos adversos.³¹ Por tanto, si los nuevos fármacos fuesen aprobados con datos de fase II, la probabilidad de que resulten ser tóxicos, ineficaces o ambas cosas a la vez sería de 50%. La evaluación sistemática de la investigación médica ha demostrado repetidamente que los ensayos clínicos con menor

número de pacientes, más cortos, únicos o con variables subrogadas tienden a sobreestimar la magnitud del efecto del tratamiento, e incluso a hacer creer que parezca que un fármaco tóxico sea eficaz y seguro.³²

No se puede negar que en determinadas circunstancias excepcionales puede estar justificado acelerar el acceso a un nuevo fármaco del que sólo se tienen datos preliminares. Sin embargo, la experiencia de los últimos años indica más bien que hasta ahora los reguladores han sido demasiado permisivos. En EEUU, los nuevos fármacos aprobados por procedimientos acelerados generan el doble de alertas de farmacovigilancia.³³

Unión Europea: ¿regresión normativa?

Cuando en 2006 la EMA anunció el procedimiento de autorización condicional de nuevos medicamentos, lo reservó explícitamente para enfermedades graves debilitantes, enfermedades huérfanas y situaciones de emergencia.³⁴

Por ello, sorprendió que en mayo del 2016 el director de la EMA insinuara al NEJM que los procedimientos adaptativos serían aplicados a todos los medicamentos, y afirmara que redu-

cirían los precios de los nuevos.³⁵ Dos meses después, la EMA publicó un informe³⁶ que:

- Describe un “plan piloto” de vías adaptativas con 11 nuevos fármacos, de los cuales seis fueron estudiados con detalle.
- Ni tan sólo explica cuáles son estos fármacos. Sólo menciona LentiGlobin BB305[®], un producto de terapia génica para la talasemia β), y en una presentación adjunta³⁷ se citan Olysis[®] (antivírico para la hepatitis C de genotipo 1), Entresto[®] (sacubitril + valsartán en insuficiencia cardíaca) y Lemtrada[®] (alemtuzumab) en esclerosis múltiple.
- No da información básica sobre el diseño, fiabilidad y resultados de los estudios (aportados por las compañías) con los que se han generado supuestas pruebas de eficacia y de seguridad.
- Afirma que “el entramado regulador ofrece mecanismos sólidos para asegurar el seguimiento estrecho de los efectos beneficiosos y los riesgos del medicamento tras la comercialización, y, si es preciso, se volverá a evaluar (el producto) y se pueden tomar medidas rápidamente”. Parece como si sus autores no fuesen conscientes de la inutilidad de los EPA que demuestra el estudio alemán, ni de la lentitud de los procedimientos de evaluación de los efectos adversos que pueden acabar con la retirada del fármaco del mercado (véase el Cuadro 3).
- Dice que los ensayos clínicos serán sustituidos en parte por EPA. Sin embargo, no obliga a hacer públicos los planes de farmacovigilancia de los nuevos medicamentos y sus protocolos, ni dice que estos estudios son legalmente obligatorios, con un régimen de sanciones para las compañías que no los cumplen.³⁸
- Admite que los sistemas sanitarios (a los que denomina significativamente “pagadores”) no participaron en los debates, y afirma que podrán participar en reuniones en las que la compañía planteará preguntas específicas, “a condición de que deben aportar información sobre la factibilidad de las formas de pago que se proponen, pero en ningún caso se podrá hablar del precio”. Además, por si no se había entendido, deja claro que “es responsabilidad de la compañía contactar con los participantes que desea que asistan a los debates anteriores a la presentación de la solicitud de registro”. La EMA parece haber olvidado que es en el sistema sanitario donde se usan los medicamentos, y donde son identificados sus efectos adversos.

A pesar de ello, el informe concluye que el proyecto fue un éxito, y anuncia que integrará las vías adaptativas a la regulación europea. Lamentablemente, todo indica que con el nuevo procedimiento se aprobarán medicamentos que normalmente serían aprobados por el procedimiento habitual.

Tal como muestra el estudio alemán, los planes de gestión de riesgos no contribuyen a proteger a los pacientes, no generan nuevo conocimiento público sobre medicamentos financiados por el sector público, y son una estrategia comercial para implantar los nuevos medicamentos en una población ya excesivamente medicada, a menudo con fármacos que no necesita. De todas maneras, la industria y las agencias reguladoras afir-

man que los “datos del mundo real” (*real world evidence*) y el tratamiento de grandes bases de datos sanitarios y de *big data* en general permitirán detectar y evaluar los efectos perjudiciales y la efectividad de los tratamientos con facilidad.

La realidad es que, de momento, la investigación farmacoepidemiológica observacional da con frecuencia resultados discordantes, o bien que han sido después desmentidos por ensayos clínicos.³⁹

Conclusiones

El uso de medicamentos puede producir efectos muy favorables sobre la salud individual y colectiva, pero también es causa de efectos adversos que pueden ser graves. Desde los años setenta se han desarrollado legislaciones y normativas tendentes a proteger la salud pública, a menudo como reacción a accidentes masivos (por ej., la focomelia por talidomida). A pesar de ello, los efectos adversos de los medicamentos son una causa creciente de enfermedad, incapacidad y muerte. Actualmente, la legislación de la UE de 2010 basa la farmacovigilancia en la notificación de efectos adversos y, para los nuevos medicamentos, en los Planes de Gestión de Riesgos (PGR). Esta legislación no ha promovido una mejor farmacovigilancia.

La EMA es poco exigente con las garantías de seguridad de los nuevos fármacos y tarda mucho a reaccionar cuando aparece un problema. Las compañías gastan cantidades enormes en pagar a decenas de miles de médicos, los cuales exponen a millones de pacientes a nuevos medicamentos en protocolos de valor científico nulo, con cláusulas secretistas en los contratos, que no generan nuevas señales de efectos adversos, y cuyos resultados no son publicados. Las compañías no cumplen sus compromisos, porque no están “legalmente obligadas”, en el sentido de que no hay régimen de sanciones previsto en caso de incumplimiento.

La ciudadanía no está protegida ante un problema creciente de salud pública.

Los procedimientos “adaptativos” propuestos por la industria confían en datos clínicos preliminares, variables subrogadas y estudios observacionales, todos ellos métodos reconocidamente inefectivos para conocer la relación beneficio/riesgo de los medicamentos. Sus defensores afirman que una vez el nuevo medicamento esté comercializado, se reunirán rápidamente datos fiables sobre eficacia y efectos adversos, y que, en caso de que aparezcan problemas, las agencias reguladoras nos avisarán y dejaremos de usar el medicamento problemático de manera inmediata. La realidad es otra: la mayoría de los médicos no conocen que la EMA publique alertas de seguridad, y muy

pocos las leen: los sistemas sanitarios, que son el lugar donde ocurre y se atiende la patología causada por medicamentos, otorgan una atención a la vigilancia del uso de medicamentos que es nula o exclusivamente orientada a “controlar el gasto”, pero no han elaborado estrategias de defensa de la seguridad de los pacientes ni participan de los planes de la EMA.

Los efectos adversos graves de los medicamentos son una patología cada día más frecuente, causada por el consumo creciente de medicamentos. Lamentablemente, en un 30 a 50% de los casos el medicamento no estaba indicado, no era necesario o había sido prescrito a dosis inadecuadas o sin tener en cuenta posibles inte-

racciones graves. Por tanto, si la prescripción de fármacos fuera más prudente, se podría prevenir una parte muy importante de la iatrogenia.

Insistimos en recordar que antes de prescribir un medicamento a una persona de edad avanzada, sobre todo si ya recibe otros fármacos, hay que evaluar cuidadosamente el problema y las necesidades individuales del paciente, y evitar las conductas “por protocolo”, que inciten a prescribir analgésicos ante cualquier dolor, antidepresivos para la tristeza o hipnóticos para el sueño fragmentado de la edad avanzada. Tal como se ha comentado recientemente, morir por un medicamento que no se necesita es un escándalo. El médico lo puede evitar.

Bibliografía

1. Ioannidis JPA. JAMA 2013; 309: 239-40.
2. Anónimo. Butlletí Groc 2003; 16: 1-4.
3. Bland JM, Jones DR, Bennett S, Cook DG, Haines AP, MacFarlane AJ. Br J Clin Pharmacol 1985; 19: 155-60.
4. Capellà D, Bruguera M, Figueras A, Laporte JR. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 545-46.
5. Rochon PA, Gurwitz JH. Lancet 1995; 346: 32-36.
6. Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, et al. Arch Intern Med 1994; 154: 157-63.
7. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. NEJM 1999; 341: 2061-67.
8. Lindsay J, Freemantle N, Nazareth I. Lancet 1999; 353: 1033-34.
9. Zimmerman M, Mattia JI, Posternak MA. Am J Psychiatry 2002; 159: 469-73.
10. Humphreys K, Maisel NC, Blodgett JC, Fuh IL, Finney JW. JAMA Intern Med 2013; 173: 1029-31.
11. Gomes T, Mamdani MM, Holdbrook AM, Paterson JM, Hellings C, Juurlink DN. CMAJ 2013; 185: 121-27.
12. Laporte J-R, Bosch M. BMJ 2014; 348: g2940.
13. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 479-82.
14. Poudel DR, Acharya P, Ghimire S, Dhital R, Bharati R. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017; 26: 635-41.
15. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. JAMA 2016; 316: 2115-25.
16. Bouvy J, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Drug Saf 2015; 38: 437-453.
17. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Eur J Clin Pharmacol 2017; 73: 759-70.
18. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/>
19. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/Riscs-de-la-polimediacio-en-gent-gran/>
20. Anónimo. Butlletí Groc 2011; 24: 5-12.
21. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council 2001.
22. Regulation 726/2004 of the European Parliament and of the Council. 2004.
23. Laporte JR. La Revue Prescrire 2010; 319: 391-93.
24. Bouvy JC, Blake K, Slattery J, De Bruin ML, Arlett P, Kurz X. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017; 26: 26 marzo.
25. Bouvy JC, Huinink L, De Bruin ML. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016; 25: 1004-14.
26. Spelsberg A. BMJ 2017; 356: j337.
27. Angell M. The New York Review on Books. July 15, 2004.
28. Avorn J. NEJM 2011; 365: 2151-53.
29. Laporte J-R. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016; 25: 725-32.
30. Davis C, Lexchin J, Jefferson T, Gotzsche P, McKee M. BMJ 2016; 354: i4437.
31. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Nat Biotechnol 2014; 32: 40-51.
32. Ciani O, Buyse M, Garside R, et al. BMJ 2013; 346: 12.
33. Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, et al. JAMA 2017; 317: 1854-63.
34. Commission Regulation EC No 507/2006.
35. Eichler H-G, Hurts H, Broich K, Rasi G. NEJM 2016; 374: 1807-09.
36. EMA, 2014.
37. EMA/276376/2016, 28 de julio de 2016.
38. Garattini S, Gotzsche P, Jefferson T, et al. May 26, 2016.
39. Moore TJ, Furberg CD. Drug Saf 2015; 38: 601-10.

Director Joan-Ramon Laporte **Redactora jefe** Montserrat Bosch

Comité de redacción M Bosch, I Danés

Comité editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal

Maquetación C Figuerola

Fundació Institut Català de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 489 41 05. www.icf.uab.es. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1922 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia.



Centro Colaborador de la OMS para la Investigación y la Formación en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqueu-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.