



bg

Despesa en medicaments i innovació terapèutica

Cada any, els nous medicaments que aporten un progrés terapèutic tangible per als pacients es poden comptar amb els dits de la mà i, en canvi, la despesa farmacèutica augmenta de manera desproporcionada.¹ A Espanya, el 2003 va augmentar en un 11,7% respecte de l'any anterior. Prop d'un 4% s'atribueix als nous fàrmacs.² Es tracta de l'increment interanual més alt des de 1996 (12,9%).³ Dels medicaments que van generar més despesa a càrrec de l'SNS durant el 2003, la majoria eren nous i protegits per patent (vegeu la taula 1).

Convé examinar si els medicaments més recents i més cars en els quals el sistema de salut inverteix els seus recursos són veritables innovacions, és a dir, si ofereixen algun avantatge en termes d'eficàcia, de seguretat, de conveniència o de cost, per a la majoria dels pacients o per a subgrups específics.

Estatines: les diferències més rellevants entre elles són de preu

A Espanya el consum i la despesa d'hipolipemians van augmentar des de 27 milions d'€ l'any 1987 a 600 milions d'€ el 2002.^{4,5} Tot i que s'observen variacions entre països, a tota Europa el consum d'estatines creix de manera ràpida i generalitzada.⁶ De fet, el 2003 els dos fàrmacs de més consum al món, en valor monetari, van ser atorvastatina i simvastatina.⁷ Com es pot veure a la taula 1, a Espanya el 2003 l'atorvastatina va ser el fàrmac que va generar més despesa a l'SNS, en forma de tres marques comercials. A partir de l'1 de gener de 2004, i com a conseqüència de la caducitat de la patent de simvastatina, el preu d'aquest fàrmac es va reduir en quatre vegades (de 32 € a 8 € aproximadament), mercès a la comercialització de genèrics i a l'aplicació de preus de referència. No obstant, l'atorvastatina, amb un PVP de 29,39 €,

continua essent l'estatina en la qual l'SNS esmerça més recursos.

De les cinc estatines comercialitzades actualment a Espanya, l'atorvastatina és la més cara perquè és l'única que encara està protegida per patent i no té competència de genèrics. La preferència d'alguns prescriptors per l'atorvastatina no sembla justificada: és l'estatina per a la qual s'ha tardat més a disposar de proves d'eficàcia clínica sobre variables de morbimortalitat. Les proves de la seva eficàcia en la prevenció de la cardiopatia isquèmica estan rodejades d'incerteses: a l'assaig ASCOT⁸ només va mostrar efecte preventiu en homes, però no en dones; l'eficàcia en diabètics és dubtosa (en l'assaig ASCOT, amb 2.532 diabètics, no s'hi va observar efecte preventiu en aquests pacients, i en el més recent CARDS⁹ s'hi ha observat un efecte discret en termes absoluts, en unes condicions experimentals difícilment reproduïbles en la pràctica clínica).¹⁰

La rosuvastatina, encara no comercialitzada a Espanya, ha estat motiu de forta controvèrsia^{11,12} sobre la seva eficàcia i seguretat (miositis, rabdomiòlisi, insuficiència renal), que han obligat a les autoritats sanitàries europees a modificar-ne la fitxa tècnica i recomanar-ne dosis inicials més baixes de les originalment suggerides.¹³ Fa tres anys, la cerivastatina va ser retirada del mercat mundial a causa d'un risc inacceptablement elevat de rabdomiòlisi, en ocasions mortal.¹⁴ Totes les estatines poden produir rabdomiòlisi.¹⁵ Atès l'ampli consum que se'n fa, no és rar veure alteracions musculars produïdes per aquests fàrmacs. Els assaigs clínics difícilment donen una veritable incidència del problema de la toxicitat muscular, perquè es fan en poblacions seleccionades. Per exemple, en l'assaig HPS,¹⁶ de prevenció cardiovascular, tots els pacients candidats a participar-hi van rebre simvastatina durant tres mesos abans d'iniciar l'assaig, per tal d'assegurar que la toleraven bé; els que no la toleraven n'eren

Taula 1. Medicaments que han originat més despesa a càrrec de l'SNS l'any 2003 (fins a 30/9). Font: Correo Farmacéutico, 15-21 desembre 2003, pàg. 17. (L'import total dels medicaments en aquesta taula inclou més de 10% de la despesa en medicaments de l'SNS).

Fàrmac	Marca	Grup farmacològic	Despesa (x10 ⁶ €)	Creixement (% s 2002)
1. Olanzapina	Zyprexa®	Antipsicòtic	90,65	17%
2. Alendronat	Fosamax®	Bifosfonat	61,96	60%
3. Risperidona	Risperdal®	Antipsicòtic	61,70	10%
4. Salmeterol+fluticasona	Seretide®	Asma	60,38	16%
5. Atorvastatina	Zarator®	Estatina	58,64	23%
6. Atorvastatina	Cardyl®	Estatina	57,12	32%
7. Clopidogrel	Plavix®	Antiagregant	52,30	38%
8. Paroxetina	Seroxat®	ISRS	49,57	8%
9. Amlodipina	Norvasc®	Antihipertensiu	44,43	9%
10. Atorvastatina	Prevencor®	Estatina	44,43	27%
11. Gabapentina	Neurontin®	Antiepilèptic/Dolor neuropàtic	37,24	28%
12. Sertralina	Besitrán®	ISRS	36,27	17%
13. Simvastatina	Zocor®	Estatina	35,41	-8%
14. Amoxicil·lina + àc clavulànic	Augmentine®	Antibiòtic	34,40	0,3%
15. Pravastatina	Liplat®	Estatina	34,12	11%
16. Doxazosina	Carduran Neo®	Antihipertensiu	33,44	24%

A més dels fàrmacs comentats al text, convé recordar que la combinació de salmeterol amb fluticasona no té avantatges clínics sobre alternatives més ben conegudes i es podria associar a un risc elevat d'atac greu d'asma i mort (vegeu Butll Groc 2003;16:9-11), que el clopidogrel no està desproveït de risc d'hemorràgia, i que la gabapentina és un fàrmac de segona elecció en l'epilèpsia i el dolor neuropàtic.

exclusos. Doncs bé, es va excloure un terç dels pacients inicialment identificats.

Per tant, no s'ha de confondre novetat comercial amb millora terapèutica per als pacients. Entre les estatines, cal seguir considerant d'elecció les més ben avaluades en prevenció cardiovascular.

D'altra banda, és urgentment necessari que el nostre SNS es preocupi per comprovar la relació benefici/risc i la relació cost/efectivitat de les estatines i altres intervencions preventives en la nostra població, perquè entre nosaltres l'epidemiologia de les malalties cardiovasculars és ben diferent de la de les poblacions anglosaxones i nòrdiques en les quals s'han fet els assaigs clínics amb aquests fàrmacs.^{17,18} Amb aquestes incerteses, ens preguntem si no s'haurien de destinar els recursos que actualment es dediquen a finançar aquests fàrmacs, a altres intervencions, com per ex., per reduir l'hàbit tabàquic, o estudis per conèixer millor l'epidemiologia i els factors de risc de la cardiopatia isquèmica i l'accident vascular cerebral (AVC) al nostre medi i la seva prevenció.

Els antipsicòtics atípics: avantatges incerts

A la taula 1 hi apareixen dos antipsicòtics, olanzapina i risperidona. La introducció dels antipsicòtics anomenats atípics, de preu elevat, ha modificat substancialment el patró d'ús d'aquests fàrmacs.¹⁹ En els darrers 10 anys el seu consum s'ha duplicat, per la contribució dels atípics (que va passar d'un 1% del consum el 1993 a un 54% el 2001) i el cost de la dosi diària definida (DDD) s'ha triplicat.²⁰

Els resultats d'una metaanàlisi recent indiquen que, excepte la clozapina, que pot ser eficaç en pacients resistents als antipsicòtics clàssics, en l'esquizofrènia l'eficàcia dels atípics no és superior a la dels convencionals.²¹

Res no suggereix que l'increment de l'ús d'antipsicòtics en els darrers anys es degui a un augment de la prevalença de l'esquizofrènia. Aquests fàrmacs han estat promoguts per a altres indicacions, per exemple símptomes de demència. Una metaanàlisi recent mostra que en el tractament dels símptomes psicològics i de conducta de la demència, no són superiors a l'haloperidol i en alguns assaigs clínics ni tan sols són superiors a placebo. Aquesta metaanàlisi també mostra que només amb un tractament de 6 a 12 setmanes ja s'associen amb freqüència a efectes extrapiramidals (EEP) (13 a 23% dels pacients tractats), somnolència i dificultat per caminar.²²

Respecte als efectes indesitjats, els missatges promocionals insisteixen en què els antipsicòtics atípics produeixen menys EEP que els clàssics, però tendeixen a obviar els efectes metabòlics i altres. No obstant, hi ha dubtes sobre aquest possible avantatge, perquè en la majoria d'assaigs se'ls va donar a dosis variables i se'ls va comparar amb haloperidol a dosis fixes i relativament altes. A més, gairebé en cap assaig s'havia donat l'haloperidol junt amb un anticolinèrgic (per tal de prevenir els EEP), tal com és pràctica habitual. Són il·lustratius els resultats d'un recent assaig clínic comparatiu entre olanzapina i haloperidol + anticolinèrgic, en el qual no es van trobar diferències d'adhesió al tractament, ni tampoc en símptomes positius o negatius de l'esquizofrènia, EEP ni qualitat de vida. Tot i que en els pacients tractats amb olanzapina es va observar

menys acatísia i una millora de la funció motora i cognitiva, també s'hi va observar augment de pes i un increment notable dels costos en comparació de la combinació d'haloperidol i anticolinèrgic.²³ D'altra banda, la metaanàlisi esmentada ha posat en dubte els dogmes promocionals, perquè els autors en van concloure que les dosis òptimes dels antipsicòtics convencionals de baixa potència (com la clorpromazina) podrien no induir més EEP que els atípics.²¹

En números anteriors hem descrit altres efectes adversos no infreqüents amb els antipsicòtics atípics, com arítmies greus, augment de pes i hiperglucèmia.²⁴ Recentment, s'ha descrit un risc del triple d'AVC en pacients d'edat avançada amb demència tractats amb olanzapina o risperidona, i el doble de mortalitat en els tractats amb olanzapina.²⁵

La promoció dels antipsicòtics atípics, no sols per via de la visita mèdica, sinó també de congressos, sessions de "formació continuada" i ampliació de les indicacions més enllà de les permeses per la fitxa tècnica, ha induït a la prescripció d'aquests fàrmacs en situacions en les quals no hi tenen eficàcia demostrada o bé no hi són de primera elecció. És molt probable que les principals víctimes d'aquesta intoxicació massiva induïda per l'afany de lucre hagin estat gent gran, de vegades en situació d'aïllament (per ex., residències d'avis). Els escassos recursos disponibles per a l'atenció geriàtrica es malbaraten. Cal aturar aquest desgavell.

Quadre 1. ¿Per què l'estatina, l'antipsicòtic o l'antihipertensiu que generen més despesa no són "el millor" de cada grup?

- Perquè el preu dels medicaments no té relació amb el seu valor terapèutic. El preu és molt alt mentre no hi ha competència, però baixa de manera brusca quan apareixen genèrics competidors (els quals, sovint, tenen una bioequivalència més ben controlada i comprovada que els propis medicaments de marca original).
- Perquè en el mercat dels medicaments els compradors i venedors no hi juguen el seu rol clàssic, sinó que es regeixen per unes normes perversament atípiques: qui decideix el consum (el prescriptor) no consumirà ni pagarà, qui consumirà (l'usuari) no ha decidit ni pagarà la totalitat de l'import, i qui paga (l'SNS) ni ha decidit ni consumirà.
- Així, com més alt és el preu d'un medicament, més agressiva n'és la promoció. A més, la lògica empresarial porta a reinvertir un determinat percentatge dels guanys en promoció. El resultat final és que com més car és un medicament, més benefici econòmic genera, i com més benefici genera, més es reinverteix en la seva promoció. Així, d'entre els fàrmacs d'un mateix grup, el més consumit no és el de millor relació benefici/risc, sinó el que genera més guanys.

Els ISRS: s'amplia el ventall d'indicacions

De manera similar als antipsicòtics atípics, la introducció dels antidepressius ISRS a finals dels anys vuitanta també va suposar un canvi substancial en el patró d'ús d'aquest grup de fàrmacs. Entre 1985 i 1994, a Espanya el consum d'antidepressius s'ha triplicat, sobretot el dels ISRS, el qual va determinar un increment d'un 71% del consum total d'aquest grup.²⁶

Aquest creixement en la prescripció d'antidepressius es podria atribuir en part a la difusió combinada de dos conceptes: d'una banda, les campanyes per reconceptualitzar els trastorns afectius i, de l'altra, l'exageració de la importància dels efectes adversos anticolinèrgics i de la letalitat en cas de sobredosi dels tricíclics, la minimització dels efectes adversos dels ISRS, i la promoció de l'ús dels nous antidepressius en altres indicacions més o menys "noves" en medicina, com el trastorn d'ansietat generalitzada o la fòbia social. Les modes també afecten a la pràctica mèdica: es medicalitza el malestar ("discomfort"), el qual, segons les prioritats del mercat, s'anomenava ansietat als setanta i vuitanta quan es promovien les benzodiazepines, i s'anomena depressió des que es van llançar els ISRS als noranta. Els antidepressius ISRS, protegits per patent, van desplaçar les benzodiazepines, no protegides per patent.

Publicacions recents han mostrat que els assaigs clínics en els quals s'ha avaluat l'eficàcia dels antidepressius no són representatius de la pràctica real.²⁷ D'altra banda, cal esmentar el recent escàndol relacionat amb l'ocultació d'informació, per part de la companyia GSK, sobre el risc de suïcidi associat a paroxetina en nens, així com l'augment del risc de suïcidis amb el conjunt dels ISRS.²⁸ Recentment s'ha fet públic com es promovia l'ús del fàrmac per a nens i adolescents, quan ja es disposava de dades procedents d'assaigs clínics que indicaven aquest risc.²⁹

Seria convenient conèixer amb més detall quines són les circumstàncies que originen la prescripció d'aquests fàrmacs i quin és el seu impacte sobre la salut de les persones tractades. Una part important dels ISRS són consumits per gent gran i per persones amb important comorbiditat, no representades en els assaigs clínics. La pressió per prescriure afavoreix que sovint no es plantegi la psicoteràpia i s'oblidi que els ISRS tenen efectes indesitjats freqüents, alguns potencialment greus, com la hiponatrèmia, sobretot en gent gran i en els pacients tractats simultàniament amb diürètics.³⁰

Quadre 2. La lògica del mercat pot afectar de manera adversa la salut de la població.

Vegeu la taula 1. Els efectes indesitjats dels nous medicaments són preocupants:

- Miositis, rabdomiòlisi i insuficiència renal per estatines
- Risc d'ictus i augment de la mortalitat entre gent gran usuària d'antipsicòtics atípics
- Increment del risc de suïcidi o ineficàcia terapèutica amb ISRS en nens
- Esofagitis per bifosfonats
- Pronòstic cardiovascular més desfavorable amb alguns nous antihipertensius
- Increment del risc d'atac greu d'asma i de mort per estimulants β -adrenèrgics de llarga durada
- Hemorràgies greus per clopidogrel
- Incertesa sobre l'efectivitat clínica i els efectes indesitjats de la gabapentina (astènia, fatiga, sedació, depressió)

Medicalització de l'osteoporosi

Més que una malaltia, l'osteoporosi és un factor de risc per patir fractures. La seva prevenció es basa en la ingesta adequada de calci i de vitamina D, l'exercici físic regular, l'evitació del tabac i la moderació en la ingesta d'alcohol.

El segon medicament en despesa de l'SNS és l'alendronat, la indicació del qual és el tractament de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques. En el 2003 el seu consum es va disparar en un 67% respecte de 2002, i en el 2004 també està creixent molt el de risedronat. Aquest increment s'ha produït al mateix temps que disminuïa el de tractament hormonal substitutiu (THS) a causa del reconeixement "oficial" dels seus riscos de càncer i de malaltia tromboembòlica (els quals ja es coneixien des de feia més de vint anys³¹⁻³⁴). El creixement del consum de bifosfonats pot reflectir una percepció exagerada de les seves indicacions i eficàcia. La seva promoció comercial convida a considerar, erròniament, la menopausa com a sinònim d'osteoporosi que requereix tractament.³⁵

L'eficàcia de l'alendronat en l'osteoporosi va ser demostrada en pacients que prenen suplementes de calci i vitamina D de manera simultània, però al nostre medi s'acostuma a prescriure sense que no s'hagin ni tan sols provat el calci i la vitamina D. A més, la seva eficàcia per prevenir fractures ha estat demostrada en dones amb antecedent de fractura osteoporòtica, però en les dones sense antecedent els resultats no són tan clars.³⁶⁻³⁸ No hi ha resultats de comparacions directes amb altres tractaments, de manera que és difícil establir-ne el lloc en terapèutica. Per tant, és probable que

moltes dones tractades no s'assemblin de bon tros a les incloses en els assaigs clínics. De manera paradoxal, pacients d'alt risc, com per exemple els que han patit una fractura espontània o els tractats amb corticoides de manera crònica (prevenció secundària), no reben tractament.³⁹ Respecte a la prevenció primària en dones postmenopàusiques, al nostre medi caldria desenvolupar recerca epidemiològica local per determinar l'abast del problema, els seus principals factors de risc corregibles, i les mesures preventives més adequades, per tal de produir orientacions clíniques sobre les mesures més recomanables en cada cas.

Els efectes indesitjats esofàgics de l'alendronat han conduït al desenvolupament de preparats d'administració setmanal, a fi de reduir el nombre d'episodis de molèsties. Aquests preparats (d'alendronat o risedronat) tenen l'inconvenient que en cas d'efectes indesitjats no es pot ajustar el tractament; malgrat això, són objecte d'intensa promoció.

Per prevenir fractures en gent gran, hi ha moltes mesures no farmacològiques eficaces sense les molèsties esofàgiques de l'alendronat: modificar hàbits de vida inadequats, assegurar una ingesta suficient de calci i vitamina D,⁴⁰ evitar l'ús de psicofàrmacs i emprar protectors de maluc en gent gran amb factors de risc.

Antihipertensius

Com recordaran els lectors, a l'assaig ALLHAT es van comparar clortalidona, lisinopril, amlodipina i doxazosina en el tractament de la hipertensió arterial, en més de 33.000 pacients, durant cinc anys. En un número anterior vam informar que a finals de 1999, dos anys i mig abans de la seva finalització prevista, el braç de pacients tractats amb doxazosina es va haver d'interrompre a causa d'una incidència elevada d'esdeveniments adversos cardiovasculars, sobretot insuficiència cardíaca, en comparació de clortalidona.⁴¹ Al final de l'assaig, l'amlodipina no va mostrar cap avantatge sobre clortalidona en la variable principal, però es va associar a un risc més elevat d'insuficiència cardíaca (tal com cal esperar amb els bloquejadors dels canals del calci).⁴²

Malgrat aquestes notícies sobre doxazosina i amlodipina en el tractament de la hipertensió, els antihipertensius pels quals l'SNS paga més són precisament aquests dos. Des d'un punt de vista mèdic, és inexplicable que des de la publicació de l'ALLHAT el consum de doxazosina hagi augmentat en un 24%, i que l'amlodipina sigui l'antihipertensiu que genera més despesa a l'SNS. Les explicacions d'aquesta situació només poden ser extramèdiques.

Si es comportessin èticament, les companyies farmacèutiques no sols haurien d'interrompre la promoció de medicaments subòptims, sinó que haurien d'assegurar amb el mateix interès que els prescriptors siguin coneixedors de les males notícies sobre la seguretat dels medicaments que comercialitzen. Aquest comportament mancat d'ètica posa en relleu la necessitat que les administracions públiques assumeixin de manera decidida la seva obligació de promoure i garantir un ús segur dels medicaments.

Preu dels medicaments i valor terapèutic

Vegeu el Quadre 1. La despesa en medicaments creix ràpidament. La majoria dels que generen més despesa són els nous, protegits per patent, els quals, mal o poc avaluats i a un preu de venda desorbitat, aporten un progrés terapèutic mínim, nul o incert, i en ocasions perjudicial per a la salut dels pacients (vegeu el Quadre 2).

L'aplicació dels preus de referència modifica aquesta situació, però introdueix nous desequilibris. No obstant, si s'aplica el preu de referència per fàrmacs (per ex., simvastatina, o omeprazol), es redueix el del producte, però també s'estimula el desviament del consum cap a altres fàrmacs més cars protegits per patent (respectivament, atorvastatina o lansoprazol en l'exemple anterior). Per això, s'hauria de considerar l'aplicació de preus de referència de grup farmacològic (per ex., d'estatines, o d'inhibidors de la bomba de protons). En alguns casos, també es podrien aplicar preus de referència de grup terapèutic (per ex., d'antipsicòtics, o d'antihipertensius).

Quadre 3. El Ministeri de Sanitat, l'SNS i les seves organitzacions prestadores no posen a disposició dels prescriptors un context adequat i les eines necessàries per afrontar aquesta situació.

- Els **preus** dels nous medicaments i la decisió de **finançar-los** a càrrec de l'SNS no es decideixen per mecanismes transparents.
- La **promoció comercial** d'aquests fàrmacs no està sotmesa a cap control de fet.
- L'SNS ha deixat que la indústria farmacèutica monopolitzi la **formació continuada** dels professionals.
- L'SNS hauria de comptar amb un sistema propi i autònom d'**informació sobre medicaments i terapèutica i de creació de coneixement**, per deixar de ser una distribuïdora de falses esperances i de mitificacions al servei d'una indústria (estrangera) que ha perdut la seva "ànima" mèdica i que només mira el benefici econòmic immediat.

L'escenari és complex i els recursos de l'SNS són limitats. La seva equitat i sostenibilitat estan amenaçades. Cal optimitzar l'eficiència en l'ús dels recursos. La qüestió és si estem emprant aquests recursos de la millor manera possible perquè es tradueixin en efectes beneficiosos per als pacients.

El metge viu entre la pressió industrial per prescriure i les advertències dels gestors sobre el cost de la seva prescripció. Vegeu el Quadre 3. L'administració pública hauria d'assumir les seves responsabilitats de manera més valenta, per seleccionar les opcions terapèutiques més eficients, estimular i oferir la formació continuada que els seus professionals necessiten, i estimular la participació en l'elaboració i l'aplicació d'estratègies preventives i terapèutiques centrades en els pacients i lliures d'influències industrials i comercials. Un sistema de salut que es reclami intel·ligent hauria de convidar els seus prescriptors a avaluar l'efectivitat de les mesures que s'apliquen en la pràctica. Entre els seus professionals, aquesta activitat hauria de ser norma, i no excepció.

Bibliografia

- 1 Gaspard. Rev Prescrire 2004;2004;24:484.
<http://www.prescrire.org/editoriaux/EDI23804.pdf>
- 2 Anònim. Scrip 2004;2921:6.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=68878>
- 3 Anònim. Butll Groc 1996;9:17-22.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg95.96c.pdf>
- 4 Siles Gutiérrez M, Goldaracena Tanco M, Ávila Muñoz L, Crespo Sánchez-Eznarriaga BC. Rev Esp Salud Pública 2001;75:129-41.
http://www.msc.es/profesional/biblioteca/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol75/vol75_2/RS752C_129.pdf
- 5 Anònim. Inf Ter SNS 2004;28:50-3.
http://www.msc.es/Diseno/informacionProfesional/profesional_biblioteca.htm
- 6 Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U, van Ganse E, EuroMedStat group. BMJ 2004;328:385-6.
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/328/7436/385>
- 7 http://www.ims-global.com/insight/news_story/0403/news_story_040316.htm
- 8 Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, *et al*, for the ASCOT investigators. Lancet 2003;361:1149-58.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=65637>
- 9 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, *et al*, on behalf of the CARDS investigators. Lancet 2004;364:685-96.
- 10 Lindholm LH, Samuelsson O. Lancet 2003;361:1144-5.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=65633>
- 11 Wolfe SM. Lancet 2004;363:2189-90.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=70570>
- 12 Olsson GO. Lancet 2004;364:135.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=70724>
- 13 Anònim. Scrip 2004;2961:24.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=69524>

- 14 Anònim. Butll Groc 2001;14:13-5.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg144.01c.pdf>
- 15 Anònim. WHO Drug Information 2004;18:17-9.
- 16 Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet 2002;360:7-22.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=62966>
- 17 Anònim. Butll Groc 2002;15:9-11.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg153.02c.pdf>
- 18 Anònim. Butll Groc 2003;16:5-8.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg162.03c.pdf>
- 19 Anònim. Butll Inf Ter SCS 1999;11:3-4.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/Bit/BIT110199.pdf>
- 20 Pérez J, Marín N, Vallano A, Castells X, Capella D. Actas Esp Psiquiatr 2004;32:259-63.
- 21 Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. Lancet 2003;361:1581-9.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=66022>
- 22 Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. BMJ 2004;329:75-8.
http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint_abr/329/7457/75
- 23 Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, *et al.* JAMA 2003;290:2693-702.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=68224>
- 24 Anònim. Butll Groc 2002;15:1-4.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg151.02c.pdf>
- 25 Anònim. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2004;2:9-10.
<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/bfvc032004.pdf>
- 26 Alonso MP, De Abajo FJ, Martínez JJ, Montero D, Martín-Serrano G, Madurga M. Med Clin (Barc) 1997;108:161-6.
- 27 Zimmerman M, Mattia JI, Posternak MA. Am J Psychiatry 2002;159:469-73.
- 28 Anònim. Butll Groc 2003;16:13-4.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg164.03c.pdf>
- 29 Anònim. Butll Groc 2004;17:6.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg172.04c.pdf>
- 30 Pedrós C, Cereza G, Garcia N. Med Clin (Barc) 2004;123 (en premsa).
- 31 Coronary Drug Project Research Group. JAMA 1970; 214:1303-1.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=5582>
- 32 Coronary Drug Project Research Group. JAMA 1973; 226:652-7.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=5585>
- 33 Antunes CMF, Stolley PD, Rosenhein NB, *et al.* N Engl J Med 1979;300:9-13.
- 34 Hoover R, Gray LA, Cole P, MacMahon B. N Engl J Med 1976;295:401-05.
- 35 Moynihan R, Heath I, Henry D. BMJ 2002;324:886-91.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=61612>
- 36 Liberman UA, Weiss SR, Broll J, *et al.* N Engl J Med 1995;333:1437-43.
- 37 Black DM, Cummings SR, Karpf DB, *et al.* Lancet 1996;348:1535-41.
- 38 Cummings SR, Black DM, Thompson DE, *et al.* JAMA 1998;280:2077-82.
- 39 Andrade SE, Majumdar SR, Chan A, *et al.* Arch Intern Med 2003;163:2052-7.
- 40 Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. BMJ 2003;326:469-72.
http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint_abr/326/7387/46
- 41 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2000;283:1967-75.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=50535>
- 42 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002;288:2981-97.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=64484>

Director Joan-Ramon Laporte.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial JM Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, A Vallano, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

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

Subscripcions. Espanya, 17,50 €; estranger 18,75 €. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

El Butlletí Groc és membre de:



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.