

Els efectes adversos dels medicaments i el seu impacte sobre la salut pública

Discurs de presentació de Joan-Ramon Laporte
com a membre numerari de la Secció de Ciències
Biològiques, llegit el dia 23 de maig de 2016



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Els efectes adversos dels
medicaments i el seu impacte
sobre la salut pública

Els efectes adversos dels medicaments i el seu impacte sobre la salut pública

Discurs de presentació de Joan-Ramon Laporte
com a membre numerari de la Secció de Ciències
Biològiques, llegit el dia 23 de maig de 2016

Barcelona, 2018



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

Laporte, Joan-Ramon, autor

Els Efectes adversos dels medicaments i el seu impacte sobre la salut pública. — Primera edició

Bibliografia

ISBN 9788499654089

I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques II. Títol

1. Medicaments — Efectes secundaris 2. Farmacovigilància 3. Farmacoepidemiologia

615.2.065

614.35

615.2.036

© Joan-Ramon Laporte

© 2018, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: març del 2018

Text revisat lingüísticament per la Unitat de Correcció del Servei Editorial de l'IEC

Disseny de la coberta: Azcunce | Ventura

Compost per fotocomposició gama, s. l.

Imprès a Open Print, SL

ISBN: 978-84-9965-408-9

Dipòsit Legal: B 8028-2018

Són rigorosament prohibides, sense l'autorització escrita dels titulars del *copyright*, la reproducció total o parcial d'aquesta obra per qualsevol procediment i suport, incloent-hi la reprografia i el tractament informàtic, la distribució d'exemplars mitjançant lloguer o préstec comercial, la inclusió total o parcial en bases de dades i la consulta a través de xarxa telemàtica o d'Internet. Les infraccions d'aquests drets estan sotmeses a les sancions establertes per les lleis.

Agraeixo als membres de la Secció de Ciències Biològiques de l'Institut d'Estudis Catalans (IEC) que m'hagin elegit per proposar-me com a membre numerari de la institució, i al plenari de l'IEC que ho hagi acceptat en la votació definitiva. Per a mi és un honor i una responsabilitat que procuraré correspondre en la mesura de les meves possibilitats.

Per al meu discurs d'ingrés, he optat per tractar la qüestió dels efectes adversos dels medicaments i el seu impacte sobre la salut pública. De fet, durant els darrers trenta-cinc anys la meva curiositat investigadora m'ha dirigit a estudiar la manera com s'usen els medicaments i els efectes que tenen sobre la salut del conjunt de la població. En aquests anys els patrons de consum de medicaments i els mètodes per estudiar-ne els efectes han canviat radicalment.

LA PRESCRIPCIÓ D'UN MEDICAMENT ÉS UNA HIPÒTESI

La variabilitat és consubstancial a la biologia. La teoria biològica i la pràctica clínica mostren que no hi ha dos éssers exactament iguals. En farmacologia experimental, la variabilitat en la resposta a una mateixa dosi d'un mateix fàrmac és la norma.

En terapèutica és freqüent que després de la presa d'una mateixa dosi d'un medicament, alguns pacients presentin la resposta esperada, altres responguin de manera excessiva i altres mostrin una resposta insuficient, nul·la o, fins i tot, paradoxal. En els anys seixanta i setanta del segle passat, els treballs pioners de la farmacologia clínica demostraren que la variabilitat inter i intraindividual en la resposta als fàrmacs es deu a causes farmacocinètiques; és a dir, a diferències en la seva absorció, distribució, metabolització i excreció.

En l'ésser humà, la variabilitat biològica en la resposta als fàrmacs pot resultar amplificada per la variabilitat de l'efecte placebo. En llatí, *placebo* significa 'jo complauré'. Un placebo és un medicament sense principi actiu —i, per tant, desproveït d'activitat farmacològica específica— que es prescriu o s'administra per complaure un pacient. L'efecte placebo es defineix com un canvi en la malaltia o els símptomes d'un pacient, atribuïble a l'esperança produïda pel poder de suggerió d'algun símbol, com un medicament, el fet de rebre atenció o la presència de bates blanques, i no a alguna propietat farmacològica o fisiològica específica del fàrmac. L'efecte placebo és part de l'efecte global d'un fàrmac o d'una intervenció terapèutica, i també pot aparèixer després de l'administració d'un fàrmac sense eficàcia clínica i després de l'administració d'un placebo.

Quan el metge prescriu un fàrmac a un pacient determinat, pren una decisió de resultat incert. Després de la presa hi pot haver una millora, un empitjorament o cap canvi. Si el metge, el pacient o ambdós jutgen que el nou estat és més desitjable que l'anterior, conclouen que el tractament ha estat eficaç. No obstant això, la conclusió de metge i pacient podria ser errònia, per diverses possibles raons: la malaltia pot haver evolucionat de manera espontània i el pacient s'hauria recuperat igualment sense tractament; els símptomes observats en la visita anterior poden haver estat valors extrems passatgers amb tendència a «regressar a la mitjana» (la gent tendeix a anar al metge quan es troba malament); pot haver-hi hagut un efecte placebo de la mateixa medicació administrada; pacient i metge poden haver estat influïts per l'esperança de millora, o bé el pacient pot haver minimitzat els símptomes i haver exagerat la magnitud de la recuperació per tal de no decebre el metge.

EFFECTES ADVERSOS DELS MEDICAMENTS

Un efecte advers d'un medicament (EAM) és «qualsevol efecte perjudicial o indesitjat que es presenti després de l'administració d'un fàrmac en l'ésser humà, per a la profilaxi, el diagnòstic o el tractament d'una malaltia» [1]. Es considera que els termes *efecte advers*, *efecte indesitjat* i *reacció adversa* són equivalents i responen a la definició anterior. No obstant això, s'empren molts termes que no són totalment equivalents, i hi ha confusió en les publicacions en totes les llengües. Així, sovint es parla indistintament d'efectes col·laterals (*side effects*), efectes secundaris (*secondary effects*), reaccions adverses (*adverse reactions*), efectes inadequats (*untoward reactions*), efectes indesitjats (*unwanted reactions*), patologia farmacològica (*drug-induced disease*), patologia iatrogènica (*iatrogenic disease*), etc. Aquesta multitud de termes, sovint mal utilitzats en anglès, dona lloc també a un mal ús en la nostra llengua. D'altra banda, en algunes publicacions es confonen els EAM amb els errors de medicació, els quals poden donar lloc a efectes adversos o no.

És difícil fer una classificació dels EAM segons el seu mecanisme de producció, perquè en les consideracions pertinents s'hi sobreposen elements de mecanismes farmacocinètics i farmacodinàmics, de tipus de lesió (anatòmica, bioquímica, funcional, etc.), de localització de la lesió, dels subgrups de població típicament afectats, etc. Una classificació que serveix per comprendre els principals mecanismes de producció seria la que proposa sis tipus d'efectes indesitjats:

1) *Sobredosi relativa*. Des dels temps d'Hipòcrates se sap que la diferència entre un fàrmac i un verí és la dosi. Quan un fàrmac és administrat en la dosi habitual, si hi ha un retard en els processos d'eliminació del fàrmac de l'organisme (per metabolització o per excreció en forma inalterada), el fàrmac s'acumularà, i les seves concentracions assoliran nivells superiors als habituals, possiblement tòxics. En aquest cas, es parla de sobredosi relativa. Un exemple seria la incidència més alta de sordesa en pacients amb insuficiència renal tractats amb antibiòtics aminoglicosídics (gentamicina i similars), en comparació amb pacients amb una funció renal normal.

2) *Efecte col·lateral*. És inherent a la mateixa acció farmacològica, però resulta indesitjable en un moment determinat. Alguns exemples serien la sequedat de boca produïda per fàrmacs anticolinèrgics, o el broncoespasme produït pels bloquejadors de receptors adrenèrgics β . Observeu que l'acció farmacològica pot donar lloc a diversos efectes, alguns desitjables —i buscats— i altres indesitjats.

3) *Efecte secundari*. És l'efecte indesitjat a causa no directament de l'acció farmacològica principal (que com s'acaba de veure és un efecte col·lateral), sinó de l'efecte buscat. Així, per exemple, l'acció farmacològica d'una tetraciclina consisteix a inhibir la síntesi bacteriana de proteïnes a la fracció ribosòmica 50S, i el resultat d'aquesta acció és un efecte bacterioestàtic; a conseqüència de l'efecte bacterioestàtic, es pot alterar la flora bacteriana, de manera que es pot provocar un desequilibri de la flora bacteriana intestinal, i la diarrea consegüent, que seria l'efecte secundari. Altres exemples d'efecte secundari són l'infart agut de miocardi provocat per l'antihipertensiu nifedipina, la crisi d'asma pel broncodilatador salmeterol [2], la susceptibilitat a les infeccions causades pels fàrmacs immunosupressors, l'hemorràgia digestiva per antiagregants plaquetaris [3], l'increment de la incidència de càncer per fàrmacs immunosupressors (p. ex., tacròlim, pimecròlim) [4], la malaltia tromboembòlica induïda per les epoetines, les fractures causades pels fàrmacs inhibidors de la bomba de protons (els quals, en reduir l'acidesa, impedeixen a la llarga l'absorció del calci alimentari) [5] o la fractura atípica de fèmur causada pels bifosfonats, uns fàrmacs que s'utilitzen en el tractament de l'osteoporosi [6].

4) *Idiosincràsia*. Es defineix com una sensibilitat peculiar a un producte determinat, motivada per la singular estructura d'algun sistema enzimàtic. En general, es considera que es tracta d'un fenomen de base genètica, i que les respostes

idiosincràtiques es deuen a un polimorfisme genètic. Alguns exemples són l'anèmia hemolítica en persones portadores de dèficit en glucosa-6-fosfatdeshidrogenasa després de l'administració de fàrmacs antioxidants [7], l'increment del risc de reaccions d'hipersensibilitat per l'antiretroviral abacavir en portadors dels determinants genètics HLA-B*5701, HLA-DR7 i HLA-DQ3 [8], o per l'uricosúric allopurinol en els portadors de l'HLA-B*058:01 [9] i, amb més freqüència, la manca de resposta a tamoxifèn de les dones amb càncer de mama portadores del fenotip metabolitzador lent per les vies del citocrom CYP2D6 [10] (5 % - 6 % de la població catalana) i CYP2C19 (27 % - 30 %); en aquest cas, el dèficit enzimàtic no permet que el tamoxifèn sigui metabolitzat al seu metabòlit actiu [11].

5) *Hipersensibilitat al·lèrgica*. Per tal que hi hagi una reacció al·lèrgica, cal la sensibilització prèvia de l'individu i la mediació d'algun mecanisme immunitari. Per tant, cal una noció de contacte previ. Es tracta de reaccions d'intensitat no relacionada amb la dosi administrada. En general es classifiquen en quatre grups (anafilàctiques, citotòxiques, malaltia del sèrum i de mediació cel·lular) segons els criteris de Gell i Coombs [12]. Les reaccions anafilactoides o pseudoal·lèrgiques són clínicament indistingibles de les reaccions d'hipersensibilitat al·lèrgica de tipus I, però no són mitjançades per un mecanisme immunitari, sinó sobretot per l'acció directa del fàrmac sobre els mastòcits, que dona lloc a l'alliberació massiva de mediadors de la inflamació (histamina, serotonina, leucotriens i d'altres) [13].

6) *Tolerància*. És el fenomen pel qual, en cas d'administració repetida, continuada o crònica d'un fàrmac o droga, sempre en la mateixa dosi, en disminueix progressivament la intensitat dels efectes. Quan s'ha desenvolupat tolerància, per tal d'obtenir efectes de la mateixa intensitat que al principi, cal incrementar les dosis del fàrmac també de manera progressiva.

Aquesta classificació, com totes, té inconvenients. Malgrat que és útil per descriure els principals mecanismes productors d'EAM, no té gaire aplicabilitat clínica i epidemiològica. A més, alguns EAM, com les malformacions congènites, són difícils de classificar. Per aquest motiu, actualment, la classificació que més s'utilitza és la proposada per Rawlins i Thompson [14]. En aquesta classificació, els EAM es poden dividir en dos grans grups: els que són efectes farmacològics normals, però augmentats o exagerats (de tipus A o *augmented*), i els que són efectes farmacològics inesperats sobre la base dels coneixements disponibles de les propietats del fàrmac causant (de tipus B o *bizarre*).

Els EAM de tipus A serien el resultat d'una acció i un efecte farmacològic exagerats, però d'altra banda previsibles, d'un fàrmac administrat en les dosis terapèutiques habituals. Alguns exemples serien la bradicàrdia per bloquejadors de receptors adrenèrgics β , l'hemorràgia per fàrmacs anticoagulants, la somnolència causada pels ansiolítics, i la distonia aguda causada pels fàrmacs antipsicòtics i els anomenats *procinètics gastrointestinals* (ortopramides com la metoclopramida i

la cleboprida). Es tracta de patologies previsible si es coneixen les propietats farmacològiques del producte administrat. Formen el que es podria considerar un dels extrems de l'espectre de variabilitat interindividual en la resposta als fàrmacs i, igual que aquesta variabilitat, poden ser degudes a causes farmacèutiques (quantitat de fàrmac, velocitat d'alliberació), farmacocinètiques (via d'administració, variacions en l'absorció, la distribució, la metabolització o l'excreció) i farmacodinàmiques (per variabilitat en la sensibilitat del receptor o en els mecanismes homeoestàtics que condicionen l'efecte farmacològic. Generalment depenen de la dosi i, malgrat la incidència que tenen i que la morbiditat que produeixen en la comunitat és elevada, generalment la seva letalitat¹ és baixa. Hi ha excepcions a aquesta regla: per exemple, l'hemorràgia gastrointestinal causada per antiinflamatoris no esteroidals (AINE) és una reacció de tipus A, que és freqüent i pot amenaçar la vida del pacient [15]. De fet, a partir dels seixanta-cinc anys la funció renal es deprimeix progressivament, de manera que a edats més avançades pot donar-se una situació d'insuficiència renal, que és afavorida sobretot per la hipertensió arterial i per la diabetis. Atès que el consum de medicaments es concentra en la gent gran, i que la polimedicació hi és comuna, els EAM han passat a ser una causa important de morbimortalitat.

Les reaccions de tipus B són efectes adversos l'aparició dels quals no s'esperaria sobre la base de les propietats del fàrmac administrat. No depenen de la concentració que el fàrmac assoleix en l'òrgan afectat, ni de la dosi administrada. Les reaccions d'hipersensibilitat al·lèrgica i les d'idiosincràsia de base genètica són els principals EAM de tipus B. En general, es tracta de patologies d'aparició imprevisible, que no s'acostumen a observar en les proves toxicològiques preclíniques amb animals d'experimentació. Tot i que tenen una incidència baixa, la letalitat pot ser alta.

La classificació de Rawlins i Thompson té una versió ampliada. S'ha proposat que els EAM de tipus C siguin els associats a tractaments prolongats (p. ex., necrosi papil·lar i insuficiència renal per l'ús prolongat d'analgèsics) [16]. Els EAM de tipus D serien els retardats, com per exemple la carcinogènesi i la teratogènesi [17].

EXPRESSIVITAT CLÍNICA DELS EAM

«A principis del segle xx la sífilis era la principal imitadora de les malalties sistèmiques. Després, quan el nombre i la gravetat dels casos de sífilis va comen-

1. La paraula *letalitat* no està inclosa al *Diccionari* de l'IEC. En epidemiologia es distingeixen dos conceptes: la letalitat, que és el percentatge de pacients amb una determinada malaltia que mor per causa d'aquesta malaltia i que s'expressa com a percentatge, i la mortalitat, que és el nombre d'individus de la població general que moren per una causa específica en un període de temps determinat i que s'acostuma a expressar en nombre per 100.000 habitants i any.

çar a disminuir com a conseqüència de la introducció de la penicil·lina en terapèutica, la va substituir la tuberculosi. Les dues malalties han estat dominades mercès a la quimioteràpia. Actualment, són els fàrmacs els que encapçalen la llista de simuladors de malalties [18].» Així s'expressava fa uns anys el Comitè de Seguretat de Medicaments britànic. Tot i que aquesta afirmació pot semblar exagerada, qui intenti repassar les possibles patologies produïdes per medicaments podria embrancar-se en un exercici inacabable. En tots els àmbits d'atenció sanitària i en totes les especialitats, quan es fa el diagnòstic diferencial de qualsevol quadre clínic, cal tenir en compte la possible etiologia iatrogènica. En la taula 1 s'hi indiquen alguns exemples de diagnòstics que són causa freqüent de morbiditat i mortalitat, així com de demanda d'atenció mèdica.

Els efectes indesitjats dels fàrmacs poden simular qualsevol malaltia «espontània» o per altres causes. En cardiologia, per exemple, els fàrmacs poden ser causa d'infart de miocardi, hipertensió arterial, arrítmies de vegades mortals, insuficiència cardíaca i miocardiopatia. En neurologia, poden ser causa d'ictus, de malalties autoimmunitàries com esclerosi múltiple, de la síndrome de Guillain-Barré i altres malalties invalidants, d'accident vascular cerebral o de problemes més freqüents com vertigen, inestabilitat, tremolor, parkinsonisme, discinèsia i distonia. En pneumologia, poden ser causa de broncoespasme, tos, pneumònia, fibrosi pulmonar i d'altres. En gastroenterologia, poden induir reflux gastroesofàgic, úlceres gàstriques i duodenals, hemorràgia gastrointestinal, perforació intestinal, apendicitis complicada, colecistitis, colelitiasi, pancreatitis, hepatitis i, possiblement, càncer digestiu. En psiquiatria, poden causar depressió, ansietat, amnèsia, mania, reaccions psicòtiques agudes, paranoia o qualsevol altra patologia. La llista seria inacabable. Totes les especialitats mèdiques atenen víctimes de patologia causada per medicaments. Fins i tot la traumatologia (caigudes, ferides i fractures, accidents de trànsit), l'oftalmologia (glaucoma, cataractes, retinopatia, miopia, defectes de camps visuals, daltonisme) i l'otorrinolaringologia (sordesa, acúfens, vertigen, anòsmia, disgèusia) atenen víctimes de patologia farmacològica.

L'EPIDÈMIA ACTUAL DE MORTALITAT, MALALTIA I INCAPACITAT PRODUÏDES PER MEDICAMENTS ÉS UN FRACÀS DE LA MEDICINA MODERNA

Els EAM són una causa creixent de malaltia i de mort. Al voltant d'un 25 % dels pacients visitats a atenció primària pateix un EAM, que és greu en un 13 % dels casos [19]. Els EAM són causa d'entre un 5 % i un 10 % dels ingressos hospitalaris [20]. L'any 2011 als Estats Units els EAM van produir unes 128.000 morts, així com danys greus o incapacitants a entre dos i quatre milions de persones més [21]. Alguns autors han afirmat que, en els països desenvolupats, els EAM poden ser la tercera o la quarta causa de mort, darrere de la cardiopatia isquèmica, el càncer i

TAULA 1
Patologies que sovint són induïdes per medicaments

<i>Patologia</i>	<i>Possibles fàrmacs causants</i>
Úlcera gastroduodenal	AINE, corticoides a dosis altes, sals de potassi
Hemorràgia gastrointestinal	AINE, heparina, anticoagulants orals, antiagregants plaquetaris, bloquejadors dels canals de calci
Perforació intestinal	AINE, sals de potassi
Colelitiasi	Fibrats, diürètics tiazídics, bloquejadors de receptors adrenèrgics β
Colitis	Antibiòtics d'ampli espectre
Encefalopatia hepàtica	Opiacis, benzodiazepines, altres depressors del sistema nerviós central, diürètics
Asma i broncoespasme	Bloquejadors de receptors adrenèrgics β (per acció farmacològica específica), AINE (reaccions de pseudohipersensibilitat, sobretot en pacients asmàtics o amb poliposi nasal), antibiòtics (per hipersensibilitat al·lèrgica)
Aspiració broncopulmonar	Antipsicòtics, hipnosedants
Hepatitis no vírica	Antituberculosos, amoxicil·lina + àcid clavulànic, paracetamol, diclofenac, algunes herbes medicinals
Infart de miocardi, angina de pit	Nifedipina, ergotamina, sumatriptan, cocaïna
Trombosi venosa, tromboembolisme pulmonar	Tractament hormonal substitutiu, contraceptius orals, epoetines
Hipertensió	Descongestionants nasals, AINE, agonistes β (salbutamol i anàlegs), paracetamol en formulació efervescent, corticoides, contraceptius hormonals, algunes fórmules magistrals per a l'obesitat, epoetines
Edemes i descompensació d'insuficiència cardíaca	AINE, bloquejadors dels canals de calci, pregabalina, gabapentina
Hipotensió	IECA (sobretot en gent gran), altres vasodilatadors, antipsicòtics, antidepressius tricíclics, diürètics
Fibril·lació auricular	AINE, gabapentina, pregabalina
Allargament de l'interval QT i arrítmia ventricular	Antipsicòtics, antihistamínics H_1 no sedants, cisaprida
Bloqueig A-V	Amiodarona+digoxina, diltiazem, verapamil, bloquejadors de receptors adrenèrgics β

TAULA 1 (Continuació)
Patologies que sovint són induïdes per medicaments

<i>Patologia</i>	<i>Possibles fàrmacs causants</i>
Isquèmia perifèrica	Ergotamina i derivats, dopamina, bromocriptina, alguns bloquejadors de receptors adrenèrgics β
Nefritis intersticial i altra patologia renal	Ús crònic d'analgèsics, antiinflamatoris, inhibidors de la bomba de protons (omeprazol i anàlegs)
Litiasi renal i cristal·lúria	Vitamina D i anàlegs, acetazolamida, sulfamides, aciclovir, indinavir, mercaptopurina
Rabdomiòlisi	Estatines, fibrats, amfetamines, cocaïna
Incontinència urinària	Diürètics, benzodiazepines, bloquejadors de receptors adrenèrgics α_1
Hiperpotassèmia	Diürètics estalviadors de potassi, IECA, bloquejadors de receptors adrenèrgics β , digitàlics, heparines
Retenció urinària	Espasmolítics, antihistamínics H_1 sedants, antidepressius tricíclics
Vertigen, inestabilitat	Pregabalina, gabapentina, àcid acetilsalicílic a dosis altes, macròlids, indometacina
Parkinsonisme	Antipsicòtics, metoclopramida, flunarizina, cinnarizina
Acatísia	Antipsicòtics
Mal de cap	Ús crònic d'analgèsics
Ansietat i insomni	Teofil·lina, estimulants de receptors adrenèrgics β_2 , fluoroquinolones, antidepressius ISRS (fluoxetina i similars)
Depressió	Flunarizina, cinnarizina, bloquejadors de receptors adrenèrgics β , retinoides, bloquejadors dels canals de calci, retirada d'amfetamines i de tabac
Confusió, demència, malaltia d'Alzheimer	Fàrmacs anticolinèrgics (antihistamínics H_1 , antidepressius tricíclics, alguns antipsicòtics com olanzapina i quetiapina, espasmolítics, analgèsics opiacis)
Osteoporosi	Corticoides
Glaucoma	Antidepressius tricíclics, atropínics
Cataractes	Corticoides
Sordesa	Antibiòtics aminoglicosídics, macròlids, furosemida, salicilats a dosis altes

TAULA 1 (Continuació)
Patologies que sovint són induïdes per medicaments

<i>Patologia</i>	<i>Possibles fàrmacs causants</i>
Caigudes, accidents de trànsit i laborals	Benzodiazepines, antidepressius (tricíclics i ISRS), antipsicòtics, antihistamínic H ₁ sedants, analgèsics opiacis
Hiperglucèmia i descompensació de diabetis	Inhibidors de les proteases, pentamidina, diürètics tiazídics a dosis altes, fluoroquinolones (ciprofloxacina, levofloxacina i anàlegs)
Impotència	Diürètics tiazídics, bloquejadors de receptors adrenèrgics β , antidepressius, benzodiazepines
Disfunció sexual	Antidepressius, bloquejadors de receptors adrenèrgics β , antipsicòtics, fibrats
Càncer d'endometri	Estrògens, contraceptius hormonals, tamoxifèn
Càncer de mama	Estrògens, contraceptius hormonals, bloquejadors dels canals de calci

possiblement els accidents vasculars cerebrals, i al davant de la diabetis, la malaltia pulmonar obstructiva crònica i els accidents de trànsit [22].

Més recentment, l'Institut de Medicina (IOM) dels Estats Units, equivalent a l'acadèmia nacional de medicina, ha calculat que en aquest país es produeixen 100.000 morts a l'any causades directament per efectes indesitjats, més unes 100.000 causades per errors de medicació, un total de 200.000. El 2010 als Estats Units van morir 600.000 persones de cardiopatia isquèmica i 575.000 de càncer; la tercera causa «oficial» de mort va ser la malaltia pulmonar obstructiva crònica, amb 140.000 morts [23]. Per tant, els EAM se situarien darrere de la cardiopatia isquèmica i el càncer. En les estadístiques oficials de mortalitat, s'acostumen a donar causes patològiques de mort, i no causes més mediates. Però altres estadístiques complementàries mostren que hi ha importants causes mediates o indirectes de mort que tenen un fort impacte sanitari. Per exemple, es calcula que anualment als Estats Units el tabac —encara— causa 400.000 morts a l'any (sobretot per cardiopatia isquèmica, càncer i malaltia pulmonar obstructiva crònica).

L'Agència Europea de Medicaments (EMA) calcula que a la UE els EAM produeixen 197.000 morts anuals. No s'han donat detalls de com es va arribar a aquesta xifra, la qual és probablement una infraestimació de la veritable magnitud sanitària del problema. Les xifres de l'IOM i les de l'EMA es basen en estudis parcials que han comptabilitzat casos de patologia farmacològica diagnosticats com a tals. No obstant això, cal tenir en compte que la contribució etiològica dels medicaments a ma-

lalties que són causa comuna d'incapacitat i de mort (p. ex., caiguda i fractura de fèmur en usuàries de fàrmacs hipnosedants, antidepressius, neurolèptics, analgèsics opiacis i d'altres) està ben establerta per estudis epidemiològics. Aquesta contribució etiològica dels fàrmacs a patologia comuna i, a la vegada, potencialment greu no ha estat comptabilitzada en les estimacions oficials esmentades.

D'altra banda, en els darrers quinze-vint anys el consum de medicaments ha augmentat de manera considerable, i la polimedicació ha assolit nivells elevadíssims, sobretot entre la gent gran [24], cosa que facilita les interaccions entre diversos fàrmacs i, en conseqüència, la patologia iatrogènica.

FARMACOEPIDEMIOLOGIA: EFICÀCIA I EFECTIVITAT

Quan un nou medicament és comercialitzat, se n'han estudiat les propietats farmacodinàmiques (l'acció i l'efecte que exerceix el fàrmac sobre l'organisme) i farmacocinètiques (absorció, distribució, metabolització i excreció) en animals d'experimentació. Lògicament, el nou fàrmac també ha estat estudiat en éssers humans. En els primers estudis, coneguts com de fase I, l'objectiu principal és comprovar la tolerabilitat del fàrmac en l'espècie humana. Si els resultats són satisfactoris, tot seguit, en l'anomenada fase II, s'hi estudien la farmacodinàmia i la farmacocinètica en l'ésser humà, per tal de determinar quin serà el marge o recorregut de les dosis que s'usaran en l'ésser humà. Si els resultats obtinguts en la fase II indiquen que el fàrmac pot tenir una aplicació, es passa a la fase III, l'objectiu principal de la qual és determinar el lloc en terapèutica del nou fàrmac, en termes d'indicacions, dosis, via d'administració, pauta d'administració, durada del tractament, contraindicacions i efectes indesitjats més freqüents. En general, aquestes qüestions es determinen amb l'ajut d'assaigs clínics controlats.

L'assaig clínic controlat és un experiment, en el qual es comparen dues o més opcions. En un assaig clínic es poden comparar diferents opcions terapèutiques per a una determinada malaltia o problema. L'assaig clínic té la particularitat que els grups que es comparen es constitueixen a l'atzar, de manera que, si el poder estadístic és suficient (i no hi ha mala sort), els dos grups són comparables en tots els factors pronòstics excepte en el tractament que reben, de manera que qualsevol diferència de resultat clínic pot ser atribuïda a l'única diferència entre els grups, que és el tractament que reben.

En un assaig clínic controlat amb placebo (és a dir, en un assaig clínic en el qual un tractament actiu és comparat amb un placebo), es determina l'eficàcia del tractament. La *eficàcia* es defineix com el grau en què una determinada intervenció, procediment, règim o servei originen un resultat beneficiós en condicions ideals [25]. La *efectivitat* és el grau en què una determinada intervenció, procediment, règim o servei posat en pràctica aconsegueix el que es pretén assolir per a una població determi-

nada [25]. L'eficàcia es determina en assaigs clínics, però l'efectivitat és el que ocorre a la pràctica. En la taula 2 s'hi resumeixen les diferències entre *eficàcia* i *efectivitat*. Els assaigs clínics, pas indispensable en l'avaluació d'un nou fàrmac, només donen una primera impressió parcial dels seus efectes potencials.

Les poblacions que participen en assaigs clínics són altament seleccionades. Se n'acostuma a excloure els nens, la gent molt gran, els pacients que presenten altres patologies associades i els que no acaben de complir criteris diagnòstics rigorosos de la malaltia en estudi (a la pràctica aquests pacients són la majoria). En un assaig clínic la malaltia estudiada hi està acuradament diagnosticada. Es procura evitar la presa d'altres fàrmacs per tal de no confondre'n els efectes amb els del fàrmac en estudi, fet que impedeix identificar possibles interaccions amb altres fàrmacs. Els pacients estan generalment més motivats, i se'ls fa un seguiment clínic més estret que en la pràctica habitual. D'altra banda, els assaigs clínics acos-

TAULA 2
De l'eficàcia a l'efectivitat: diferències entre les condicions de l'assaig clínic controlat en fase III i la pràctica clínica habitual

	<i>Eficàcia</i> (assaig clínic controlat)	<i>Efectivitat</i> (pràctica clínica habitual)
Nombre de pacients	10^2 - 10^3	10^4 - 10^7
Problema estudiat	Ben definit	Mal definit
Durada	Dies, setmanes	Dies a anys
Població	Edat	S'exclouen els molt joves i els molt grans
	Comorbiditat	S'exclouen els pacients amb altres malalties associades, a part de la malaltia estudiada
	Grups de risc	S'exclouen (p. ex., dones gestants)
Altres tractaments	Es tendeix a evitar-los o limitar-ne el nombre	Potencialment, tota la població
Dosi	Generalment fixa	Generalment variable
Forma d'ús	Generalment contínua	Sovint intermitent
Observança	Generalment elevada	Més baixa; sovint escassa
Seguiment clínic del pacient	Rigorós; pacient més informat	Menys rigorós; pacient menys informat

tumen a durar poc, en comparació amb el que duren els tractaments a la pràctica, sovint «per a tota la vida», de manera que no es poden identificar els efectes derivats de l'exposició prolongada al medicament.

D'altra banda, abans que un medicament sigui comercialitzat, l'han pres entre unes desenes i uns pocs milers de persones, si es compten tots els participants en la fase I, la II i la III. Això implica que els esdeveniments rars causats pel nou fàrmac poden no ser identificats abans de la comercialització del medicament. Si, per exemple, un efecte indesitjat té una incidència d'un cas per cada 100 receptors, caldrà que el rebuin unes 400 persones per tal de tenir un 95 % de probabilitats de veure un cas d'aquest efecte. Si la incidència és d'1/1.000, en caldran unes 4.000, i si és d'1/10.000, en caldran unes 40.000. Cal tenir en compte que un efecte indesitjat que tingui una incidència d'1/10.000 pot tenir una important repercussió sanitària, si hi ha centenars de milers o milions de persones que prenen aquest medicament.

A més d'un experiment, l'assaig clínic és també un requisit legal. L'objectiu de la gran majoria dels assaigs clínics anteriors a la comercialització és obtenir el registre o autorització de comercialització del fàrmac, i no tant situar el nou fàrmac en terapèutica, en comparació amb altres alternatives. Per aquest motiu, la majoria dels assaigs clínics en fase III són controlats amb placebo, de manera que només ens informen del fet que el fàrmac és eficaç segons la definició oficial, però no sobre la superioritat o inferioritat del nou fàrmac en comparació amb d'altres ja disponibles.

Per tant, quan un nou fàrmac és comercialitzat, se'n coneixen pocs detalls sobre l'eficàcia relativa a la pràctica i sobre els efectes indesitjats que provoca. D'aquí ve la necessitat de continuar-lo estudiant després que hagi estat introduït en terapèutica, per tal de confirmar, refutar o enriquir les dades clíniques inicials adquirides en les fases I, II i III del seu desenvolupament.

La *farmacoepidemiologia* és l'estudi de l'ús i els efectes dels medicaments en grans poblacions. Els seus mètodes són els estudis epidemiològics observacionals, els estudis d'utilització de medicaments i els assaigs clínics en fase IV. Com es descriu més endavant, les metanàlisis d'assaigs clínics també contribueixen de manera significativa a adquirir coneixements sobre el fàrmac.

Els *estudis d'utilització de medicaments* són els que s'ocupen del desenvolupament, la comercialització, la distribució, la prescripció, la dispensació i l'ús de medicaments en una societat, amb accent especial sobre les conseqüències mèdiques, socials i econòmiques resultants [26, 27].

CINQUANTA ANYS DE FARMACOVIGILÀNCIA

La *farmacovigilància*, la detecció, avaluació, coneixement i prevenció dels efectes adversos dels medicaments [28], va néixer fa cinquanta anys [29], com a reacció al que s'anomena «el desastre de la talidomida».

El gener de 1961 el pediatre alemany Widukind Lenz va informar d'un brot epidèmic, encara en curs, d'una malformació congènita extraordinàriament rara, la focomèlia (vegeu la figura 1) [30]. En poques setmanes l'epidèmia es va atribuir al consum del fàrmac talidomida per la mare durant l'embaràs. La talidomida era un nou hipnosedant al qual s'atribuïa més seguretat que als barbitúrics, sobre la base d'estudis poc rigorosos realitzats en animals i en éssers humans [31]. El desembre de 1961 s'havia publicat a la revista *The Lancet* la primera notificació d'un cas de focomèlia, a Austràlia [32]. Lenz es va dirigir a la companyia fabricant, el mateix laboratori Grünenthal que actualment es nega a indemnitzar les víctimes de la talidomida a Espanya, per sol·licitar-li la retirada de la talidomida del mercat. Grünenthal s'hi va negar, adduint que «la relació de causalitat no havia estat demostrada», una frase que encara sona avui dia cada vegada que es planteja un nou problema greu i inesperat d'inseguretat d'algun nou medicament [33]. A la Gran Bretanya la talidomida va ser retirada del mercat el mateix any 1962, després de la publicació de les cartes a *The Lancet*. No obstant això, era comercialitzada com a mínim amb seixanta noms comercials diferents, i en alguns països va tardar a ser-hi retirada; com ha denunciat l'AVITE (Associació de Víctimes de la Talidomida a Espanya), a l'Estat espanyol no ho va ser fins al 1968. Es calcula que a tot el món es van produir com a mínim entre 4.000 i 10.000 casos de focomèlia. Mercès a una legislació més exigent, i també a la determinació i el rigor d'una farmacòloga de l'Administració d'Aliments i Fàrmacs (Food and Drug Administration, FDA), els Estats Units es van estalviar l'epidèmia de focomèlia causada per la talidomida [34] (vegeu la taula 3).



FIGURA 1. La focomèlia és una malformació congènita extraordinàriament rara i inconfusible. Va ser aquesta raresa el que va atreure l'atenció sobre la possible causa. En pocs mesos es van notificar casos similars en fills de mares que havien pres talidomida durant l'embaràs en països de tots els continents. A la Gran Bretanya va ser retirada del mercat l'any 1962. A Espanya no va ser retirada fins al 1968. (H. B. TAUSSIG, «A study of the German outbreak of phocomelia», *JAMA*, 180 (1962), p. 1106-1114.)

TAULA 3
De com els EUA es van deslliurar de la focomèlia per talidomida [34]

Fa poc va morir, a l'edat de 101 anys, Frances Kelsey, farmacòloga de qui es diu que va salvar els Estats Units del desastre de la talidomida.

Frances Oldham Kelsey va entrar a treballar a l'agència de regulació dels medicaments dels Estats Units, l'FDA, la tardor de 1960. Havia ingressat a l'FDA per treballar en l'avaluació de nous fàrmacs per als quals les companyies sol·licitaven l'autorització de comercialització. Aviat se li va encarregar que avalués la talidomida, junt amb el químic Lee Geismar i el farmacòleg Jiro Oyama. S'esperava que aquesta avaluació fos una tasca rutinària, però es va complicar. Els tres avaluadors van identificar insuficiències en la documentació presentada per la companyia William S. Merrell.

No s'havien fet estudis detallats de pacients que haguessin rebut el fàrmac, no s'havien presentat els resultats dels estudis toxicològics i la informació sobre química era insuficient. Kelsey va demanar informació addicional, però les incerteses no es van resoldre.

A més, en una carta publicada al *British Medical Journal* l'any 1960, s'hi descrivien casos de neuritis perifèrica en pacients que havien rebut talidomida. Kelsey també va demanar a la companyia documentació sobre els efectes de la talidomida si era consumida per dones embarassades. Encara estava buscant informació sobre aquesta qüestió, i sobre altres efectes indesitjats de la talidomida, quan van començar a aparèixer notificacions de casos de malformacions provinents d'Austràlia i d'Europa.

Mercès a la determinació de Kelsey, que va resistir nombroses pressions per passar per alt les insuficiències del desenvolupament de la talidomida, el fàrmac no va ser comercialitzat als Estats Units. No obstant això, hi van tenir lloc com a mínim 17 casos de focomèlia causats per la talidomida, perquè algunes dones embarassades havien comprat talidomida a Europa o a Mèxic, o bé en varen rebre una mostra gratuïta del metge, el qual l'havia rebuda de la companyia (en aquella època era legal la distribució de mostres gratuïtes de medicaments no autoritzats per l'FDA).

Als Estats Units el desastre de la talidomida va donar pas a l'anomenada Llei Kefauver-Harris, que va contribuir a potenciar l'avaluació científica dels medicaments abans que se n'autoritzés la comercialització.

Frances Kelsey es va convertir, als 81 anys, en directora d'Afers Científics i Mèdics de l'FDA. No es va jubilar formalment fins als 90 anys. Se la recorda com la principal representant de la funció de l'FDA i altres agències de medicaments de protegir la ciutadania i els pacients; un prestigi que tant l'FDA com altres agències van perdre a partir dels anys noranta del segle passat.

La focomèlia és una malformació extraordinàriament rara. Va ser precisament aquesta raresa el que va cridar l'atenció i va ajudar a detectar i establir la relació causal amb l'exposició *in utero* a la talidomida, tot i que en aquella època no hi havia sistemes de vigilància dels medicaments.

En els seus primers anys, la farmacovigilància es va basar a reunir notifikacions anecdòtiques i sèries de pacients que tenien la mateixa patologia després d'haver pres el mateix fàrmac. La notificació espontània de reaccions adverses a medicaments es basa en el judici clínic. Aquest tendeix a concedir una atenció preferent als esdeveniments clínics poc freqüents i inesperats. En altres paraules, el metge té més probabilitats de preguntar-se pel possible paper d'un medicament o d'una altra causa externa quan es troba davant una malaltia rara, que quan diagnòstica, per exemple, un infart de miocardi, de manera que una malaltia rara té més probabilitat de ser notificada que una altra de més comuna. En els anys seixanta i començaments dels setanta del segle passat, les patologies més freqüents en les llistes de notifikacions enviades a centres nacionals eren gairebé invariablement malalties rares, la incidència de les quals és d'1 a 20 casos per milió d'habitants i any: discràsies hemàtiques com l'anèmia aplàstica i l'agranulocitosi [35, 36], reaccions d'hipersensibilitat al·lèrgica aguda com el xoc anafilàctic [37], insuficiència hepàtica aguda i reaccions cutànies greus [38]. En els primers quinze anys de la farmacovigilància, l'acció reguladora també es va concentrar en aquestes patologies [39].

La notificació espontània ha identificat molts EAM i ha ajudat a conèixer el seu curs clínic i el seu pronòstic. Ho continua fent. No obstant això, no serveix per detectar EAM freqüents, i no permet estimar la incidència o el risc. La *farmacovigilància de primera generació* es va basar en notifikacions de casos i sèries de casos, generalment reunits per sistemes de notificació espontània com la Targeta Groga a Catalunya.

NOTIFICACIÓ ESPONTÀNIA D'EAM A CATALUNYA: LA TARGETA GROGA

L'any 1982 es complien catorze anys de l'inici del Programa Internacional de Farmacovigilància de l'Organització Mundial de la Salut (OMS). En aquells moments dinou països s'havien unit oficialment a aquesta activitat. Espanya no ho havia fet. No obstant això, una ordre ministerial publicada l'any 1973 establia l'obligació de metges i laboratoris farmacèutics de notificar reaccions adverses al Centre Nacional de Farmacobiologia, que era l'organisme de regulació de la comercialització de medicaments [40]. Aquesta ordre ministerial es va promulgar en un moment en què la sensibilització professional i social sobre els EAM era molt escassa. No hi havia sensibilització dels professionals i els usuaris, el procediment de notificació era complex i poc àgil, i no hi havia cap estructura tècnica de

suport a les institucions, de manera que en dotze anys les autoritats sanitàries només van rebre unes 200 notificacions d'EAM [41].

El maig de 1982 el Fons d'Investigacions Sanitàries de la Seguretat Social va decidir finançar un projecte d'investigació per endegar un sistema de notificació voluntària de reaccions adverses a Catalunya, presentat per la Divisió de Farmacologia Clínica de la Universitat Autònoma de Barcelona [42]. El llavors Departament de Sanitat, l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de les Balears i les dues facultats de Medicina catalanes existents en aquell moment van patrocinar el projecte, el qual va ser oficialment iniciat l'octubre de 1982, amb la tramesa a tots els metges catalans d'un tríptic informatiu, junt amb impresos de la Targeta Groga perquè poguessin notificar aquestes reaccions adverses. Abans s'havia promogut el programa a diversos centres sanitaris. En els primers dos anys es van continuar fent activitats de difusió i promoció; a més, es van fer diverses trameses de targetes grogues a tots els metges. Es va iniciar la publicació del *Butlletí Groc*; actualment, la publicació mèdica viva en català més antiga de Catalunya. En dos anys es van rebre 1.055 notificacions, i es va assolir una taxa de notificació comparable a la de països que llavors ja tenien una llarga tradició en activitats de farmacovigilància [43]. Aquesta experiència va constituir el nucli inicial del Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV) [44].

L'any 1983 el Ministeri de Sanitat i Consum va assumir el programa, i va designar la Divisió de Farmacologia Clínica de la UAB com a centre representant espanyol al Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS. Al mateix temps, va sol·licitar assessorament a l'OMS per construir un sistema de farmacovigilància per a tot l'Estat. Amb aquest assessorament, es van anar constituint centres de farmacovigilància a totes les comunitats autònomes. L'Institut Català de Farmacologia va formar el personal d'aquests centres i també el que en el futur s'encarregaria de coordinar l'SEFV a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

El 1987 es va constituir la Comissió Nacional de Farmacovigilància com a òrgan consultiu de la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris. L'any 2015 l'SEFV va rebre 16.110 notificacions d'efectes indesitjats, dels quals 9.633 van ser qualificats de greus. A finals de 2016 la base de dades FEDRA de l'SEFV contenia 258.215 notificacions d'EAM, dels quals un 39 % van ser qualificats de greus, i un 2,5 % van tenir un desenllaç mortal.

En la taula 4 s'hi indiquen alguns senyals generats per la Targeta Groga a Catalunya i a Espanya que han donat lloc a actuacions administratives, i que han anat des de la modificació de la fitxa tècnica i el prospecte del medicament fins a la seva retirada del mercat [45]. Alguns dels medicaments inclosos a la taula 4 van ser retirats del mercat a tot el món com a conseqüència de la identificació de l'efecte advers corresponent.

TAULA 4
*Alguns problemes d'inseguretat de medicaments detectats o confirmats
per mitjà de la Targea Groga a Espanya*

<i>Fàrmac</i>	<i>Reacció adversa</i>	<i>Mesura reguladora</i>
Bendazac	Hepatotoxicitat	Retirat del mercat
Bismut	Encefalopatia	Retirat del mercat
Cefazolina + cefazolina-dibencil-lamina	Lesions al punt d'aplicació	Retirada del mercat
Cincofèn	Hepatotoxicitat	Retirat del mercat
Cinepazida	Agranulocitosi	Retirat del mercat
Cinnarizina	Parkinsonisme, depressió	Limitació de les indicacions
Citiolona	Disgèusia, agèusia	Modificació de la fitxa tècnica
Cleboprida	Distonia aguda	Modificació de la fitxa tècnica
Droxicam	Hepatotoxicitat	Retirat del mercat
Flunarizina	Parkinsonisme, depressió	Modificació de la fitxa tècnica
Gangliòsids d'origen boví	Síndrome de Guillain-Barré	Retirats del mercat
Glafenina	Reaccions d'hipersensibilitat i hepatotoxicitat	Retirada del mercat
Piritildiona	Agranulocitosi	Retirada del mercat
Ebrotidina	Hepatotoxicitat	Retirada del mercat
Cerivastatina	Rabdomiòlisi	Retirada del mercat
Nimesulida	Hepatotoxicitat	Retirada del mercat
Exolise® (extret etanòlic sec de te verd)	Hepatitis	Retirat del mercat
Veraliprida	Reaccions extrapiramidals i psiquiàtriques	Retirada del mercat

La notificació dels esdeveniments adversos sospitosos d'haver estat induïts per fàrmacs, sobretot si són poc coneguts o si són de comercialització recent, permet conèixer-ne millor el perfil de toxicitat i contribueix a reduir els riscos en la població. Tal com s'ha comentat abans, la Targea Groga ha detectat nombrosos efectes adversos que eren desconeguts i ha estat la base de diverses decisions regu-

ladores tendents a millorar la seguretat de l'ús dels medicaments. Des de 1983, a Catalunya hem reunit unes 28.000 notificacions a través de la Targeta Groga, i unes 22.000 més per altres vies (figura 2).

A més, la Targeta Groga desmenteix concepcions esbiaixades sobre la seguretat dels medicaments: així, per exemple, un recull de les primeres notificacions de sospites de reaccions adverses greus per rofecoxib i celecoxib va fer palès que els pacients tractats eren d'edat avançada i amb factors de risc de toxicitat digestiva, i no haurien estat inclosos en els assaigs clínics amb aquests fàrmacs [46].

També posa en relleu casos de mal ús de medicaments. Per exemple, entre els primers casos notificats de miopia aguda i glaucoma per topiramat, en totes les notificacions en què es coneixia la indicació del topiramat, el fàrmac havia estat prescrit per a una indicació no autoritzada [47].

La notificació espontània genera informació i coneixement, i no seria possible sense la participació desinteressada dels professionals sanitaris. En aquests més de trenta-cinc anys, hem gaudit de la col·laboració de milers de professionals que han notificat sospites d'efectes indesitjats. A tal fi, s'han desenvolupat tècniques i procediments per promoure la notificació de les reaccions més greus i les relacionades amb els nous medicaments [48, 49].

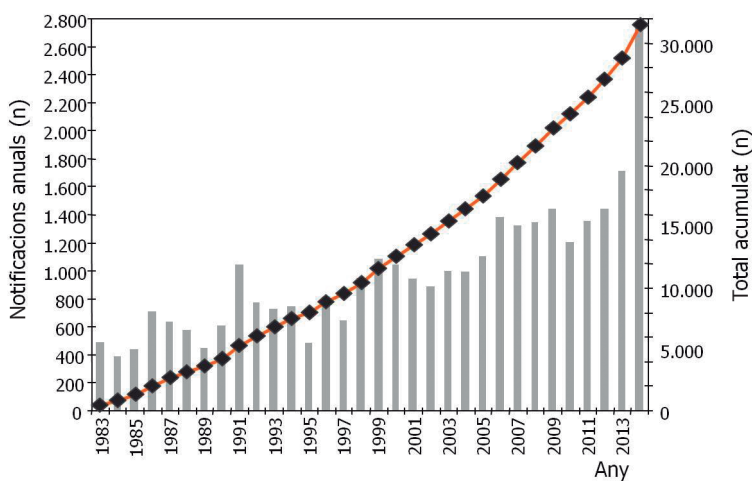


FIGURA 2. Reaccions adverses notificades a Catalunya al programa de la Targeta Groga des de l'any 1982, quan es va iniciar. Fins al desembre de 2015 s'havien rebut 47.257 notificacions, de les quals 27.919 van ser espontànies mitjançant la Targeta Groga, 7.390 procedien de programes hospitalaris de promoció de la seguretat dels medicaments, 5.361 d'altres estudis, 3.977 de companyies farmacèutiques, 2.497 corresponien a casos ocorreguts a Espanya i publicats en revistes mèdiques, i 113 de pacients (des de 2013 la legislació de la UE preveu que els pacients notifiquin sospites d'EAM).

LA RECERCA EPIDEMIOLÒGICA OBSERVACIONAL SOBRE MEDICAMENTS

En els anys setanta del segle passat, es van descobrir alguns problemes d'inseguretat dels fàrmacs mitjançant estudis que relacionaven el nombre de casos notificats a sistemes de farmacovigilància amb dades de consum. Així, es va descobrir que els contraceptius orals hormonals poden ser causa de tromboembolisme pulmonar [50], o que el fàrmac hipoglucemiant oral fenformina implicava un risc d'acidosi làctica més alt que el seu germà metformina [51]. El risc d'atac agut d'asma i mort per asma causat paradoxalment per un fàrmac broncodilatador, la isoprenalina, també va ser descobert mitjançant la relació d'estadístiques de mortalitat amb dades de vendes del fàrmac a diversos països [52].

Una extensió d'aquesta estratègia ha estat el mètode cas-població, en el qual les taxes d'exposició de casos incidents d'una determinada malaltia es relacionen amb les taxes d'exposició de la població general [53, 54].

En els anys setanta, una onada d'estudis de casos i controls va descobrir la relació entre determinades malalties i l'exposició anterior a fàrmacs. Vegem-ne alguns exemples.

El dietilestilbestrol (DES) és un estrogen sintètic no esteroïdal, amb un potent efecte cancerigen en diverses espècies animals. Va ser utilitzat en medicina durant tres dècades i ha estat afegit al pinso d'animals de granja durant quinze anys. En medicina ha estat utilitzat en diverses patologies obstètriques en les quals es considerava necessari el tractament substitutiu amb estrògens, com per exemple símptomes de la menopausa.

En els anys quaranta i cinquanta, als Estats Units una proporció elevada de les dones gestants prenia DES, perquè se'ls prescrivia per evitar l'avortament. Aquesta moda va durar fins als seixanta. Entre els anys 1960 i 1969, en un hospital de Boston es varen identificar vuit casos d'una rara forma de càncer de vagina, l'adenocarcinoma de cèl·lules clares. L'aparició de diversos casos d'aquesta malaltia, fins llavors pràcticament desconeguda, va cridar l'atenció d'un grup de metges que van tenir la sort de poder consultar les històries clíniques obstètriques d'aquestes pacients, que es guardaven a l'hospital des de feia més de vint anys. L'estudi de Herbst i col·laboradors [55] i les seves conclusions ja formen part de la història: de les vuit històries clíniques de les mares d'aquestes pacients, en set hi constava que havien pres DES, comparat amb cap d'un grup de 32 dones que havien donat a llum al mateix centre i en la mateixa època. L'aspecte potser més preocupant d'aquest cas és que l'eficàcia del DES per prevenir l'avortament no havia estat demostrada. De fet, un assaig clínic amb més de 1.600 participants no va poder demostrar que el DES tingués algun efecte beneficiós sobre el curs de la gestació i del part [56]. Des de llavors s'han identificat milers de casos d'aquest càncer, i s'ha descobert que l'ús de DES durant la gestació també pot donar lloc a

altres anomalies estructurals del coll de l'úter, la vagina, l'úter i les trompes, a més d'esterilitat, embaràs ectòpic, avortament espontani i part prematur entre les filles de les usuàries, així com un increment del risc de criptorquídia, hipospàdies, varicocele, hipoplàsia testicular i quistos de l'epidídim entre els fills mascles [57, 58]. A Catalunya també se n'han registrat casos [59].

La talidomida va ser introduïda en terapèutica com a fàrmac hipnòtic. Més endavant s'ha comprovat que les suposades proves de la seva eficàcia eren molt dèbils, i que no té efecte hipnòtic. És a dir, que l'epidèmia de focomèlia va ocórrer a canvi d'un efecte beneficiós nul. El mateix va passar amb el DES: se'n va fer un ús massiu als Estats Units (en alguns estats, entre un 25 % i un 30 % de les dones embarassades en van prendre, durant una part dels anys cinquanta i seixanta), però no era millor que un placebo per evitar l'avortament o el part prematur.

Aquests no han estat els únics casos de medicaments que produeixen greus efectes indesitjats a canvi d'una eficàcia nul·la. Els casos de la talidomida i el DES semblen excepcionals, accidents que no s'haurien de tornar a repetir. Des dels anys setanta les publicacions mèdiques varen començar a reflectir una preocupació creixent per la inseguretat dels medicaments i, en particular, per la relació entre els beneficis i els riscos potencials associats a l'ús. Però les publicacions mèdiques són un món, i la realitat, un altre, de vegades molt diferent i sobretot més resistent al canvi. Així, per exemple, un dels medicaments més prescrits a Espanya en els anys vuitanta, la cinnarizina, no tenia cap eficàcia terapèutica demostrada en les indicacions per a les quals se la promovia i, a més, podia donar lloc a parkinsonisme, altra simptomatologia extrapiramidal i depressió [60, 61, 62, 63]. Un altre producte, de gangliòsids d'origen boví, recomanat per al tractament de neuropaties de diversa naturalesa, però sense eficàcia clínica demostrada en aquestes indicacions (ni en d'altres), va ocupar també un dels primers llocs de les llistes de fàrmacs més consumits a Itàlia i Espanya en els anys vuitanta i noranta. El seu ús podia donar lloc a la síndrome de Guillain-Barré i a altres neuropaties agudes possiblement immunitàries [64, 65, 66, 67]. Va ser retirat del mercat a tot el món.

Casos similars registrats al nostre medi han estat l'agranulocitosi induïda per un suposat vasodilatador cerebral d'eficàcia no demostrada, la cinepazida [68], l'hepatotoxicitat de l'antiinflamatori bendazac [69, 70] i les alteracions del gust (disgèusia) pel mucolític citiolona [71, 72]. En tots aquests casos no hi havia assaigs clínics que demostrassin que aquests medicaments eren tan sols superiors a un placebo per millorar les malalties o símptomes per als quals eren promoguts.

Aquests exemples posen de manifest la necessitat d'avaluar globalment la relació entre els beneficis i els riscos que es poden derivar de l'ús de medicaments i no sols els beneficis o els riscos per separat.

Als anys setanta, nombrosos estudis varen començar a mostrar que els medicaments no sols són causa de malalties rares, sinó que també poden ser un factor de risc contributiu a la gènesi d'altres malalties greus i molt més comunes. Alguns exemples són els següents:

- El tractament hormonal substitutiu (THS) incrementa en unes tres vegades el risc de càncer d'endometri [73].

- L'àcid acetilsalicílic, en les dosis en què es prenia en aquella època, com a analgèsic o antiinflamatori (1-6 g al dia), era una causa freqüent d'hemorràgia gastrointestinal [74].

- Els contraceptius orals disminueixen el risc de càncer d'endometri [75, 76, 77] i el de càncer d'ovari [77, 78], però incrementen lleugerament el de mama [79].

- Els medicaments hipnòtics i sedants incrementen el risc d'accident de trànsit [80].

- Els diürètics tiazídics incrementen el risc de colecistitis [81].

- Els contraceptius orals incrementen el risc d'infart de miocardi, sobretot en les consumidores de més de quaranta anys [82].

De manera gradual, i des d'una perspectiva clínica, basada en l'estudi de pacients individuals o de sèries de pacients que cridaven l'atenció perquè compartien alguna característica en comú, generalment una malaltia rara a l'aparició de la qual els medicaments contribueixen amb una elevada fracció etiològica (p. ex., agranulocitosi [83], reaccions d'hipersensibilitat aguda com ara el xoc anafilàctic [84]), l'interès es va desplaçar cap a malalties més comunes, amb taxes d'incidència de l'ordre de 10^2 - 10^3 per milió i any, que són generalment EAM de tipus A; és a dir, relacionats amb la dosi.

Alguns exemples d'aquests EAM són l'hemorràgia gastrointestinal relacionada amb l'ús previ de fàrmacs AINE, la mort per asma amb el broncodilatador fenoterol [85] o l'històric estudi del Royal College of General Practitioners britànic en 46.000 dones, la meitat de les quals eren usuàries de contraceptius hormonaals [86].

Aquests i altres estudis varen contribuir a un reconeixement general de la importància de les taxes d'incidència i dels riscos relatius i absoluts. És clar que, si un fàrmac (p. ex., diclofenac o celecoxib) o un grup de fàrmacs (p. ex., AINE), és responsable d'un 5 % de tots els casos d'infart de miocardi (que té una incidència d'entre 1.000 i 2.500 casos per milió d'habitants i per any [87]), causaria moltes més víctimes que un fàrmac que fos causant, per exemple, d'un 50 % dels casos d'una malaltia cutània greu, la síndrome de Stevens-Johnson, que té una incidència d'un cas per milió d'habitants i any [88].

A finals dels anys setanta del segle passat i en els vuitanta, es varen fer i publicar les experiències pioneres del que avui anomenaríem *big data* o *megadades* en l'estudi dels EAM. En aquests estudis es va relacionar informació de bases de da-

des administratives de prestació farmacèutica de sistemes de salut, amb registres de diagnòstics i motius d'ingrés hospitalari i de mortalitat dels pacients integrants d'aquests sistemes de salut [89, 90, 91, 92]. Des de llavors, la recerca observacional sobre la inseguretat dels medicaments ha estat sobretot dominada per l'ús de grans bases de dades de salut, les quals s'han anat refinant en la seva fiabilitat, la completeness de dades clíniques, les mesures per garantir el respecte de la privacitat i els mètodes d'anàlisi aplicats. Aquests avenços han estat òbviament paral·lels al desenvolupament de les tecnologies de la informació i la comunicació (TIC).

En anys més recents, els desenvolupaments metodològics i la iniciativa de nombrosos grups d'investigació, primer als Estats Units i la Unió Europea, i ara també en alguns països asiàtics, han permès identificar efectes indesitjats dels medicaments amb un fort impacte sobre la salut pública i comprovar-los en diversos contextos socials, culturals i sanitaris. Tot plegat ha permès identificar alguns EAM, anteriorment coneguts o desconeguts, amb un fort impacte sobre la salut pública. Alguns exemples són l'hemorràgia gastrointestinal per AINE [93], anti-coagulants i antiagregants plaquetaris [94], la mort sobtada per fàrmacs neurolèptics o antipsicòtics [95, 96], les caigudes [97], fractures [98], accidents de trànsit [99], pneumònia [100] i, probablement, demència [101, 102], càncer i mortalitat per totes les causes amb els fàrmacs hipnosedants [103], la fractura i altres efectes indesitjats amb els antidepressius, hipnosedants, antipsicòtics [104, 105], inhibidors de la bomba de protons i d'altres [106, 107].

En una perspectiva històrica, la recerca observacional ha configurat la *farmacovigilància de segona generació*. La recerca observacional ha fet contribucions fonamentals al coneixement dels efectes adversos potencials de medicaments nous i no tan nous. No obstant això, la validesa dels seus resultats està limitada pel risc de cometre errors en la classificació de les exposicions i dels resultats clínics i la seva seqüència temporal, d'incórrer en errors deguts a biaixos i factors de confusió (és a dir, característiques dels pacients o les poblacions que estan a la vegada lligades a l'exposició o factor de risc, i al resultat clínic objecte d'estudi).

A més, cal tenir en compte el possible efecte del biaix de publicació que suposa l'avaluació de la inseguretat dels fàrmacs a partir solament de les publicacions mèdiques. El biaix de publicació consisteix a creure que el que es publica correspon al que s'estudia i es descobreix. Per exemple, s'estima que aproximadament la meitat dels assaigs clínics finalitzats no es publiquen, de manera que els seus resultats romanen desconeguts per a la comunitat científica. Un assaig clínic finalitzat —o qualsevol altre estudi, també, i encara més, els observacionals— pot no ser publicat perquè no ha donat els resultats esperats, perquè no s'hi han trobat diferències entre dues alternatives terapèutiques per a una mateixa malaltia, o perquè la companyia promotora ha perdut l'interès comercial pel fàrmac estudiat. Per als assaigs clínics, actualment se'n promou el registre obligatori, que està previst en la

legislació de la UE. No obstant això, és impossible evitar el biaix de publicació dels estudis observacionals. En primer lloc, perquè de fet són una extensió d'una pràctica clínica acurada (és desitjable que un professional, un servei o un centre avaluin els resultats de la seva activitat, però aquestes avaluacions només es publiquen si revelen alguna novetat o algun fet que crida especialment l'atenció). I, en segon lloc, perquè mentre no hi hagi transparència sobre qui examina les bases de dades sanitàries i què hi examina, les companyies farmacèutiques continuaran essent disposades a gastar sumes enormes només per tenir el dret de mirar les bases de dades —convenientment anonimitzades, és clar— abans de registrar un protocol d'investigació.

D'altra banda, i de manera més general, mentre les companyies farmacèutiques continuïn essent els principals promotors de la recerca observacional, hi haurà un biaix de prioritat industrial que consisteix a dirigir l'activitat investigadora a qüestions d'un interès més comercial que clínic.

A més, en els darrers anys s'han acumulat les proves que el frau científic de les companyies farmacèutiques no és una excepció, sinó la regla [108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117].

Finalment, en els darrers anys s'han fet importants progressos en el desenvolupament de programari i de procediments per compatibilitzar les diferents bases de dades sanitàries existents a Europa [118]. No obstant això, una de les prioritats de la farmacovigilància hauria de ser els nous medicaments, biotecnològics i d'altres, emprats en oncologia i altres especialitats; la manca de bases de dades públiques sobre aquests pacients i sobre aquests medicaments és paradoxal. Recentment, el CatSalut ha iniciat un registre de pacients receptors dels tractaments introduïts fa poc en terapèutica. Com s'ha explicat en un apartat anterior, és precisament sobre els fàrmacs d'introducció més recent en terapèutica que tenim més incerteses relatives als seus possibles EAM i altres problemes (p. ex., pèrdua d'eficàcia amb l'ús continuat, més enllà del que duren els assaigs clínics).

ASSAIGS CLÍNICS I METANÀLISIS D'ASSAIGS CLÍNICS PER AVALUAR LA INSEGURETAT DELS MEDICAMENTS

En ocasions, es descobreixen efectes adversos relativament freqüents en el curs d'assaigs clínics. L'any 1991 l'assaig clínic CAST (cardiac arrhythmia suppression trial) va demostrar que, contràriament a les expectatives i creences, el tractament antiarrítmic profilàctic després d'un infart de miocardi incrementa la mortalitat [119]. Aquesta troballa va ser confirmada en una revisió sistemàtica d'assaigs clínics [120].

Els assaigs clínics han objectivat altres efectes greus amb incidència sobre la salut pública. Per exemple, en l'assaig ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-

Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), el més gran i amb pacients més representatius que s'ha fet mai sobre el tractament de la hipertensió arterial, de concepció i anàlisi de dades independent de les companyies farmacèutiques, s'hi va haver d'interrompre el tractament en els pacients que havien resultat aleatoritzats a doxazosina [121]. En aquells anys la doxazosina era un dels fàrmacs antihipertensius més consumits (i més cars) als Estats Units i a l'Estat espanyol.

Un altre assaig, promogut per una companyia farmacèutica, conegut amb la sigla SEAS (simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis), va mostrar un increment considerable de la mortalitat per càncer amb un fàrmac, ezetimiba, que redueix els nivells de colesterol, però no s'ha demostrat que redueixi la incidència d'infart o la mortalitat [122].

L'any 2002 una revisió sistemàtica d'assaigs clínics va demostrar que en malalts amb insuficiència renal les dosis altes d'epoetines incrementen la mortalitat en un 22 % [123], en comparació amb dosis més baixes, dirigides a assolir un nivell d'hemoglobina en sang de 10 g / 100 mL [124].

En aquell mateix any, dos grans assaigs clínics de finançament públic sobre el tractament hormonal substitutiu (THS) es van haver d'aturar a causa d'un excés de risc de càncer de mama, accident vascular cerebral i infart de miocardi entre les participants aleatoritzades a THS [125]. En els 8-10 anys anteriors, el THS s'havia prescrit massivament a dones en menopausa, malgrat les proves dèbils dels seus efectes beneficiosos. Les projeccions poblacionals dels resultats de la metanàlisi d'assaigs clínics esmentada suggerien desenes de milers de víctimes al Regne Unit [126] i centenars de milers als Estats Units [127], en un període de deu anys. A l'Institut Català de Farmacologia calculem que a Espanya, on el consum de THS no va ser tan alt, hi va haver unes 18.000 víctimes addicionals de càncer de mama a causa del THS en el període 1994-2003.

L'any 2004, després de la retirada de l'antiinflamatori rofecoxib (Vioxx[®]) del mercat, diverses metanàlisis d'assaigs clínics van demostrar que altres AINE, sobretot els que són més selectius sobre la COX-2 (p. ex., celecoxib [128] i diclofenac [129]), també incrementen el risc cardiovascular; l'impacte de salut pública al conjunt de la UE podria ser de milers de morts anuals. Aquestes xifres subratllen la necessitat de metanàlisis acumulades, amb dades individuals dels participants en els assaigs clínics, sobre els nous medicaments i probablement també sobre els vells, i també la necessitat que les prioritats de la recerca clínica es fixin de manera transparent i sota control social. Vistes les proves que indiquen que en els assaigs clínics i altres estudis hi són freqüents el frau i la publicació selectiva o tendenciosa de resultats [130, 131], les metanàlisis acumulades de dades individuals dels participants haurien de ser una obligació legal de l'EMA i de les agències nacionals de regulació del mercat farmacèutic.

Des de 2004, altres EAM amb un impacte sanitari potencial important han estat descoberts mitjançant la revisió sistemàtica i la metanàlisi d'assaigs clínics.

Un cas d'especial interès va ser el descobriment que els nous antidepressius no sols no redueixen el risc de suïcidi en nens i adolescents amb depressió, sinó que, paradoxalment, l'incrementen. L'any 2004 es va publicar una revisió sistemàtica de tots els assaigs clínics amb aquests fàrmacs en el tractament de la depressió en joves. Aquesta revisió tenia un interès especial, perquè va incloure no sols els estudis publicats fins llavors, sinó també els no publicats, als quals els autors havien tingut accés perquè eren funcionaris de l'agència britànica de control de medicaments. S'hi va trobar que els antidepressius incrementen la freqüència de la ideació i el comportament suïcides, des del 2 % en els grups placebo al 5 % a l'any en els grups tractats (no hi va haver cap cas de suïcidi completat) [132]. Això implica que per cada cent nens o adolescents tractats amb antidepressius, hi ha tres casos addicionals d'ideació o de comportament suïcida. L'Agència Europea de Medicaments i l'Agència Espanyola van advertir d'aquest risc [133]. L'any 2015, per exemple, a Catalunya uns 5.100 menors de divuit anys van rebre algun antidepressiu, cosa que implica que hi hauria uns 160 joves que van rebre aquest tractament [134]. Per tant, es pot predir que hi podria haver hagut uns 90 episodis addicionals d'ideació o de comportament suïcida entre nens i adolescents, atribuïbles a l'ús d'antidepressius en aquesta població.

L'any següent una metanàlisi d'assaigs clínics publicats i no publicats sobre l'antidepressiu paroxetina en el tractament de la depressió, aquesta vegada realitzada per funcionaris de l'agència noruega de medicaments, va mostrar vuit intents de suïcidi en els pacients aleatoritzats amb paroxetina i cap entre els aleatoritzats amb placebo, en els assaigs clínics sobre aquest fàrmac [135]. Sembla que aquest risc està confinat a la paroxetina, perquè una exhaustiva revisió sistemàtica i una metanàlisi realitzades per l'FDA varen confirmar el risc d'ideació i comportament suïcida en els menors de vint-i-cinc anys que reben antidepressius, però van descartar aquest efecte en els pacients adults [136].

Els assaigs clínics controlats i les metanàlisis d'assaigs clínics han permès identificar efectes indesitjats de fàrmacs de comercialització relativament recent. El 2005 es va descriure un increment del 40 % del risc d'infart de miocardi en els pacients que rebien el fàrmac hipoglucemiant rosiglitazona [137], utilitzat en el tractament de la diabetis de tipus 2. El fàrmac no es va retirar del mercat fins al setembre de 2009. Altres EAM identificats aquests darrers anys són l'increment del risc d'accident vascular cerebral i de la mortalitat en gent gran tractada amb fàrmacs antipsicòtics o neurolèptics [138], infart de miocardi i increment de la mortalitat cardiovascular per fàrmacs anticolinèrgics inhalats com a broncodilatadors per pacients amb pneumopatia obstructiva crònica [139], fibril·lació auricular amb bifosfonats [140, 141], un increment del 10 % al 12 % del risc de diabe-

tis en les persones que reben les populars estatines per disminuir el colesterol (és preferible tenir el colesterol elevat que una diabetis) [142], i els efectes adversos cardiovasculars dels AINE [143].

La magnitud dels riscos registrats als assaigs clínics no és necessàriament la mateixa que en la pràctica clínica habitual. Com s'ha explicat a l'apartat «Farmacoepidemiologia: eficàcia i efectivitat», en principi, és d'esperar que en la pràctica clínica habitual la incidència d'efectes indesitjats sigui més elevada, i també que el pronòstic de cada EAM sigui pitjor en la pràctica habitual que en l'assaig clínic. No obstant això, els senyals d'inseguretat terapèutica generats en assaigs clínics i en metanàlisis d'assaigs clínics són generalment patologies relativament freqüents, que poden amenaçar la vida del pacient. Si els fàrmacs implicats són de consum elevat, la repercussió sanitària serà important. La metanàlisi d'assaigs clínics és la *farmacovigilància de tercera generació*. També ha contribuït enormement al coneixement de les causes de l'epidèmia actual de mort, incapacitat i malaltia causades pels medicaments [144].

EL FUTUR EN FARMACOVIGILÀNCIA

En els darrers anys s'han realitzat importants progressos per ampliar les possibilitats de recerca amb bases de dades sanitàries. Té un interès particular el Registre Nacional Danès de Prescripcions (DNPR), que conté informació individualitzada sobre els medicaments prescrits i dispensats a tota la població, incloent-hi la que està ingressada en residències i altres institucions de llarga estada [145]. El DNPR està connectat a altres fonts d'informació que també cobreixen la totalitat de la població: cens, registre d'ingressos hospitalaris, de mortalitat, de salut mental, naixements, diàlisi i trasplantaments, entre d'altres, mitjançant un número únic d'identificació de cada ciutadà [146]. Als Estats Units el projecte Mini-Sentinel és un sistema coordinat per l'FDA que reuneix dades procedents d'històries clíniques i informació administrativa dels diferents proveïdors públics (Medicaid, Medicare) i privats de serveis sanitaris [147], i que cobreix uns 200 milions de persones i 5.500 milions de visites l'any [148].

Més recentment, s'han desenvolupat iniciatives sobre l'aprofitament de recursos no tradicionals, com per exemple els generats per la recerca d'informació a Internet que fa la ciutadania. Hi ha un nombre creixent de fòrums en línia sobre patologies específiques [149], i les xarxes socials també s'utilitzen per buscar informació sobre salut. S'han desenvolupat sistemes de cerca per relacionar les cerques d'informació sobre medicaments amb les de patologies concretes [150]. Un comitè científic de l'FDA ha recomanat desenvolupar aquesta tecnologia, a fi d'optimitzar l'ús de la informació sobre cerques [151]. Aquesta estratègia va ser aplicada a un estudi sobre interaccions de medicaments que provoquen episodis

d'hipoglucèmia en persones amb diabetis [152]. Fa poc, un estudi sobre 181 fàrmacs i quatre patologies que poden ser produïdes per medicaments ha demostrat que, combinar les dades reunides per l'FDA mitjançant els sistemes existents de farmacovigilància amb les obtingudes de l'anàlisi del trànsit a la Xarxa, pot millorar la detecció de nous efectes indesitjats en un 19 % [150].

En la història de la farmacovigilància, cada nova estratègia metodològica ha estat construïda sobre els coneixements i l'experiència acumulats en les etapes anteriors. La notificació espontània permet identificar efectes adversos no descrits abans, i conèixer-ne l'expressivitat clínica, el curs clínic i el pronòstic. La recerca observacional produeix estimacions de risc, és a dir, de probabilitat, i els estudis prospectius, tant si són observacionals com si són assaigs clínics, donen a més a més estimacions de la incidència. La metanàlisi d'assaigs clínics dona taxes d'incidència i estimacions del risc absolut, bé que en poblacions generalment més sanes que les de la pràctica clínica. La recerca recent sobre el trànsit a la Xarxa, esmentada abans, demostra la complementarietat entre la notificació espontània, la recerca observacional, la metanàlisi d'assaigs clínics i la recerca sobre activitat a la Xarxa. La *farmacovigilància de quarta generació* serà l'enriquiment de la notificació espontània, la recerca observacional i les metanàlisis d'assaigs clínics amb la recerca en *big data*.

ESTUDIS D'UTILITZACIÓ DE MEDICAMENTS A CATALUNYA

En els darrers vint-i-cinc anys, el mercat farmacèutic ha canviat de manera radical. Els anys vuitanta a Espanya la regulació de medicaments era caòtica: els d'eficàcia demostrada no eren ni un 40 % dels consumits [153]; més de la meitat dels medicaments disponibles eren combinacions a dosis fixes de dos o més principis actius, molt sovint irracionals (p. ex., xarops amb més d'un antibiòtic més un corticoide, més un suposat antitussigen i un analgèsic, proposats per a «quadres respiratoris aguts»; combinacions de psicofàrmacs, etc.). S'aprovaven molts productes sense proves d'eficàcia clínica, sovint sense ni tan sols efecte farmacològic (recordem vasodilatadors cerebrals, hepatoprotectors, protectors capil·lars, estimulants cardíacs, suposats antiespasmòdics que ni tan sols s'absorbien per via oral, coenzims, etc.) [154].

Fins al 1980, any de publicació de la primera edició de l'*Índex farmacològic*, no hi havia cap font d'informació independent sobre medicaments. A penes hi havia legislació sobre assaigs clínics. La farmacovigilància era desconeguda gairebé per a tothom: l'octubre de 1982 el Servei de Farmacovigilància del Ministeri de Sanitat es dedicava exclusivament a inspeccionar farmàcies («farmaco-vigilància»)!

Des dels anys noranta del segle passat, l'aplicació a escala global de legislacions protectores de les patents sobre medicaments i l'harmonització internacional de la

regulació farmacèutica (i en particular l'entrada d'Espanya a la UE), han determinat una important modificació de l'oferta i el consum de medicaments: s'ha modernitzat la regulació del mercat, i sobretot s'ha estimulat el registre i la promoció comercial de medicaments amb «proves» d'eficàcia obtingudes en assaigs clínics. A Espanya, aquests nous productes, comercialitzats en exclusiva (o sota llicència) per protecció de patent, han tingut preus sensiblement més alts que els existents abans, i això ha determinat que hagin estat objecte d'una promoció més intensa i hagin passat a ocupar els primers llocs (en despesa) al sistema de salut. Tot plegat ha determinat canvis profunds i en aparença positius en el consum.

Els canvis en el consum també han estat conseqüència dels canvis en el sistema de salut. Els centres de salut s'anomenaven *ambulatoris*. S'hi atenia sobretot patologia aguda, que motivava l'ús d'antibiòtics i altres medicaments simptomàtics per a quadres autolimitats, en tractaments que duraven dies. Ara, als centres de salut s'hi atenen sobretot factors de risc crònics, i el consum està dominat pels medicaments per a prevenció cardiovascular, protectors gàstrics i psicofàrmacs, medicaments que «ni curen ni maten» (generalment), i que es prenen durant períodes prolongats o, fins i tot, de per vida. També ha augmentat la densitat del consum de medicaments, des de 12 receptes per habitant i any el 1987 [155], a 19,8 per habitant l'any 2015. A més, la polimedicació s'ha concentrat en la gent gran, que és precisament la més susceptible a les interaccions farmacològiques i als EAM.

En aquests vint anys hem presenciat l'aparició de medicaments importants com els antiretrovirals, els nous medicaments per al tractament de l'hepatitis C, l'àcid acetilsalicílic a dosis baixes per a prevenció cardiovascular, els inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA), les estatines, els inhibidors de la bomba de protons, els immunosupressors o els fàrmacs bloquejadors del factor de necrosi tumoral per al tractament de l'artritis reumatoide i altres malalties autoimmunitàries. També hem presenciat canvis radicals de certes pràctiques terapèutiques o preventives, com per exemple el tractament farmacològic de la hipertensió «lleugera», la prevenció secundària de l'infart de miocardi amb àcid acetilsalicílic i bloquejadors de receptors adrenèrgics β , l'ús d'estatines, el tractament de l'úlcera gastroduodenal o el tractament prolongat de la depressió lleugera.

Els estudis d'utilització de medicaments han demostrat de manera consistent que sovint els medicaments es prescriuen i es consumeixen de manera innecessària. Es calcula que la meitat dels medicaments que es consumeixen són innecessaris [23]. Hi ha tres grans formes de consum innecessari de medicaments:

- el que parteix de considerar malaltes persones que en realitat estan sanes (p. ex., estatines en prevenció primària cardiovascular),
- el que ocorre quan el tractament és innecessàriament llarg (p. ex., doble antiagregació plaquetària després d'un infart de miocardi amb col·locació d'un

stent més enllà de sis mesos [156], bifosfonats per a l'osteoporosi durant més de dos anys [157], medicaments per a la malaltia d'Alzheimer durant més de dos anys), i quan es prenen dosis innecessàriament altes (p. ex., 600 mg d'ibuprofèn per a un mal de cap),

— i quan el medicament és consumit per persones en les quals estan contraindicats.

L'ús innecessari de medicaments és una causa especialment preocupant de malaltia, incapacitat i mort. A la taula 5 s'hi indiquen algunes estimacions del nombre de víctimes d'alguns EAM a Catalunya, basades en projeccions dels riscos trobades en estudis específics als nivells de consum a Catalunya. Aquest tipus d'anàlisi ajuda a conèixer quines són les principals causes específiques de malaltia, incapacitat i mort per medicaments.

TAULA 5

Nombre de víctimes anuals d'alguns efectes adversos greus dels medicaments a Catalunya, calculades com a projeccions dels resultats d'estudis epidemiològics sobre les nostres xifres de consum

-
- Més de 10.000 casos d'hemorràgia greu causada per medicaments antitrombòtics (anticoagulants i antiagregants plaquetaris).
 - Uns 1.400 ingressos per hemorràgia gastrointestinal atribuïbles a AINE; 150 morts.
 - De 8.000 a 9.000 casos anuals de fractura de fèmur: 1.100 són atribuïbles a inhibidors de la bomba de protons (omeprazol i similars), 745 a fàrmacs hipnosedants, 650 a antidepressius, de 150 a 300 a neurolèptics, i un nombre indeterminat a medicaments per a la hipertensió arterial.
 - Entre 1.500 i 5.100 nous casos de diabetis atribuïbles a estatines.
 - Entre 1.150 i 1.320 casos d'hepatitis i uns 1.100 de malaltia muscular per estatines.
 - Uns 600 casos de fibril·lació auricular atribuïbles a bifosfonats.
 - De 100 a 300 casos de mort sobtada causada per fàrmacs neurolèptics (antipsicòtics).
 - De desenes a centenars de morts per epoetines a dosis massa altes (Registre de Malalts Renals de Catalunya).
 - Com a mínim, 100 casos d'infart de miocardi atribuïbles a fàrmacs antiinflamatoris.
 - Uns 160 casos de comportament autolesiu o suïcida en nens i adolescents que reben antidepressius.
 - Entre 150 i 250 ingressos hospitalaris per pneumònia, atribuïbles a hipnosedants i inhibidors de la bomba de protons.
 - Un nombre indeterminat de casos de demència i demència d'Alzheimer atribuïbles a hipnosedants, antidepressius, antipsicòtics, fàrmacs amb acció anticolinèrgica (p. ex., per a la incontinència urinària), i estatines.
-

LA MILLOR MANERA DE PREVENIR ELS EAM ÉS FER UN ÚS SALUDABLE DELS MEDICAMENTS

Es considera que la majoria dels medicaments d'ús més generalitzat a atenció primària (p. ex., inhibidors de la bomba de protons, estatines, antiagregants plaquetaris, hipnòtics i sedants, i antidepressius) tenen una relació benefici/risc favorable en les indicacions aprovades; és a dir, que la probabilitat d'efectes beneficiosos és clarament superior a la probabilitat d'efectes indesitjats. No obstant això, a la pràctica aquesta relació benefici/risc, vista des d'una mirada epidemiològica, no és tan favorable. Per diversos motius:

— *En primer lloc*, cal tenir en compte que la relació entre efectes beneficiosos i efectes indesitjats no sols depèn del fàrmac, sinó també de qui el rep, i del grau d'evolució de la malaltia que pateix.

Suposem que un fàrmac és eficaç per al tractament de la insuficiència cardíaca. En pacients amb una malaltia molt evolucionada, la mortalitat anual és de més del 20 % o el 30 %. En aquests pacients, una reducció de la mortalitat del 50 % implica que es poden guanyar molts anys de vida amb l'ús del fàrmac. Per contra, si aquest mateix fàrmac el prenen pacients amb formes inicials de la malaltia, amb una mortalitat anual per exemple d'entre el 2 % i el 4 %, una reducció a la meitat implicarà un guany molt menor d'anys de vida. La probabilitat d'efectes indesitjats és, en principi, la mateixa per als pacients de pronòstic greu i els de pronòstic lleu. Per tant, la relació benefici/risc serà més favorable en els pacients amb formes més evolucionades de la malaltia. De manera anàloga, s'entén que la disposició de pacients i de professionals a córrer riscos d'efectes indesitjats dels fàrmacs antidepressius és o hauria de ser més gran en pacients amb depressió greu que en persones amb una depressió lleu: la magnitud de l'efecte beneficiós és més gran en els més evolucionats (de fet, els antidepressius només tenen un efecte beneficiós —i moderadament— en les formes greus de depressió), però el risc d'efectes indesitjats és, en principi, el mateix en tots els pacients.

En conseqüència, es pot esperar una relació benefici/risc més favorable de l'ús d'un fàrmac en pacients més evolucionats, i una relació menys favorable en persones de baix risc. Un dels factors que més contribueix a l'actual epidèmia de morbi-mortalitat induïda per medicaments és que són fortament promoguts per a persones essencialment sanes que no els necessiten.

En els darrers anys, societats científiques i grups d'experts han recomanat de manera contínua que es rebaixin els llindars terapèutics per iniciar el tractament d'una malaltia. Això equival a promoure que persones sanes utilitzin medicaments. Es parla de «prehipertensió», de «prediabetis» i de «preosteoporosi», entre d'altres. En patologia cardiovascular, els llindars de colesterol en sèrum que es

consideren mereixedors de tractament han estat rebaixats de manera contínua en els darrers vint-i-cinc anys, i es promou la prescripció i l'ús d'estatines per a la prevenció cardiovascular primària, és a dir, per a persones que no han patit cap complicació cardiovascular (infart, ictus), però presenten factors de risc cardiovascular. Les estatines tenen una eficàcia modesta en prevenció secundària (en pacients que han patit un esdeveniment cardiovascular, per prevenir-ne un segon), però en prevenció primària (pacients que no han patit malaltia cardiovascular) la seva relació benefici/risc és desfavorable. Per exemple, si es tracten 345 homes amb un risc cardiovascular a cinc anys de 7,5 % s'evita un cas d'infart de miocardi, però es produeixen tres casos de miopatia greu i dos d'hepatitis [158, 159, 160]. Calculem que a Catalunya el consum innecessari d'estatines està causant anualment desenes o centenars de casos de diabetis de tipus 2 [161, 162, 163, 164], miopatia greu i hepatitis (vegeu la taula 6).

TAULA 6

Efectes indesitjats causats per l'ús innecessari d'estatines a Catalunya

Segons el registre de malalties cardiovasculars de Girona, Regicor, a Catalunya hi ha unes 145.000 persones amb risc cardiovascular a deu anys de més del 15 %. Hi ha consens en el fet que en aquestes persones val la pena provar-hi una estatina, i continuar-la prenent si és ben tolerada (entre un 18 % i un 28 % dels pacients han d'abandonar el tractament a causa d'efectes indesitjats).

També segons Regicor, a Catalunya hi ha 250.000 persones amb risc cardiovascular a deu anys d'entre un 10 % i un 15 %. En aquest grup hi ha menys consens sobre la necessitat de prendre una estatina per prevenir la malaltia cardiovascular.

Per tant, amb un criteri rigorós, caldria esperar que hi hagués com a màxim unes 145.000 persones que prenen una estatina, potser entre un 18 % i un 28 % menys (percentatge que equival a la proporció d'usuaris inicials que no tolera el fàrmac i no el pot continuar prenent).

Si s'apliquessin els criteris més intervencionistes proposats pels experts del colesterol amb lligams financers amb els fabricants d'aquests medicaments, hi hauria d'haver unes 400.000 persones tractades amb estatines.

Les dades de CatSalut indiquen que l'any 2014 a Catalunya 890.000 persones van rebre alguna estatina. Per tant, tractem el doble de persones que les que serien tractades si s'apliquessin els criteris més agressius de tractament.

En principi, el tractament amb estatines hauria de ser indefinit, si està indicat. No obstant això, sobre els pacients que varen iniciar tractament amb una estatina l'any 2013, només la meitat continuaven prenent-la dotze mesos després. La causa que s'abandoni el tractament podria ser que el pacient no tolera el tractament, o simplement l'abandona per algun altre motiu.

TAULA 6 (Continuació)
Efectes indesitjats causats per l'ús innecessari d'estatines a Catalunya

A Catalunya cada any inicien tractament amb una estatina unes 140.000 persones. En estudis observacionals s'ha estimat que per cada 255 pacients que inicien tractament amb una estatina, un desenvolupa diabetis de tipus 2. Per tant, les estatines induirien 549 nous casos de diabetis l'any, dels quals més de la meitat en pacients que no necessitaven una estatina.

— *En segon lloc*, perquè els fàrmacs comercialitzats, fins i tot els inclosos en el finançament del sistema de salut, àdhuc alguns dels més consumits, no són sempre els de primera elecció en les seves indicacions respectives. Per una banda, romanen al mercat molts fàrmacs que havien estat aprovats fa molts anys, quan els criteris per a l'aprovació eren encara menys exigents, que no tenen eficàcia clínica demostrada. Per l'altra, és generalitzada la promoció comercial de medicaments per a indicacions no autoritzades; és a dir, en situacions clíniques en les quals el regulador ha conclòs que els riscos superen els efectes beneficiosos.

— *En tercer lloc*, molts fàrmacs útils durant un temps són consumits durant períodes de temps innecessàriament llargs: a Catalunya hem documentat durades excessives del tractament amb bifosfonats en la prevenció de l'osteoporosi [165], de la doble antiagregació plaquetària després d'un infart [166], dels hipnosedants en el tractament de l'insomni [167] i dels medicaments per a la malaltia d'Alzheimer [168].

Els EAM de tipus A són els que tenen un impacte sanitari més important. En gran part es poden prevenir mitjançant la promoció d'un ús més saludable dels medicaments. Això depèn de les prioritats de cada sistema sanitari, de la regulació del mercat farmacèutic, de la qualitat de la informació sobre terapèutica que arriba als prescriptors, de la formació mèdica continuada i d'altres factors, entre els quals no és menor la promoció comercial del consum de medicaments [169].

CONSIDERACIONS FINALS

Cinquanta anys després del naixement de la farmacovigilància, l'actual epidèmia de malaltia, incapacitat i mort produïdes per medicaments obliga a una revisió crítica dels objectius i les finalitats del conjunt d'activitats dirigides a promoure un ús saludable i segur dels medicaments.

La farmacovigilància és només un dels múltiples components de qualsevol política farmacèutica. Per exemple, si els nous medicaments fossin aprovats només si oferissin proves convinents d'algun avantatge sobre els ja disponibles, en termes d'eficàcia, seguretat, comoditat o cost, s'evitarien molts EAM innecessaris. Al mateix temps, un ús més prudent dels medicaments, més ajustat a les necessi-

tats individuals de cada pacient i al context social, també contribuiria a evitar el patiment, la malaltia, la incapacitat i la mort produïdes per medicaments, així com la càrrega econòmica que això suposa per al nostre sistema de salut.

Actualment, la farmacovigilància està més orientada a estudiar la salut dels medicaments que la de les poblacions. Expressat de manera metafòrica, un medicament emmalalteix si apareixen EAM inesperats i se'n fa publicitat; pateix una malaltia greu si es reuneix algun comitè de seguretat de medicaments en alguna agència de regulació, i mor si és retirat del mercat. D'altra banda, quan en una agència reguladora s'avalua la «relació benefici/risc», de manera general s'assumeix que els efectes beneficiosos demostrats en assaigs clínics es tradueixen directament en la pràctica clínica habitual. En contrast, la farmacovigilància orientada a la salut pública s'ha de centrar en la salut dels pacients i els ciutadans, i no en la dels medicaments. La salut de pacients i ciutadans és responsabilitat dels sistemes de salut. Els *centres nacionals de farmacovigilància* han de promoure de manera activa un ús saludable dels medicaments. El seu principal objectiu hauria de ser prevenir-los, i no reunir-ne un nombre elevat. Han d'estar arrelats profundament en les organitzacions sanitàries, el sistema de salut i el conjunt de la societat. No sols han de recollir notificacions d'efectes indesitjats, sinó que també han d'estar prop dels prescriptors, per donar-los suport. Han d'oferir informació de retorn als professionals. Han de fer un seguiment crític dels patrons de consum de medicaments, i contribuir a detectar i, eventualment, a corregir els que no siguin òptims. També haurien de disseminar informació independent i objectiva sobre medicaments i terapèutica, a través de butlletins i xarxes socials, entre d'altres. Les xarxes del sistema sanitari relacionades amb la història clínica electrònica (HCE) han de disseminar notes d'alerta de l'Agència Europea de Medicaments i de les agències nacionals; han d'atendre consultes terapèutiques sobre pacients complexos [170]; han de promoure activitats independents de formació mèdica continuada, incloent-hi la formació sobre el diagnòstic i la notificació d'EAM (fins i tot amb incentius financers) [171, 172], i participar-hi; han de promoure la notificació d'efectes indesitjats pels pacients, ara prevista a la legislació europea, i han de col·laborar amb els comitès farmacoterapèutics del sistema sanitari i els seus grups de treball [173]. Les organitzacions prestadores de serveis sanitaris haurien de ser responsables de manera legal del seguiment dels patrons de consum de medicaments, incloent-hi el seguiment de l'efectivitat i els efectes indesitjats dels nous medicaments. A la taula 7 s'hi indiquen àrees de col·laboració entre l'Institut Català de Farmacologia, com a centre de farmacovigilància de Catalunya, i CatSalut que han permès identificar situacions d'ús injustificat de medicaments a Catalunya. Cal posar en marxa una xarxa europea d'observatoris de la utilització dels medicaments, que recullin dades posades al dia de manera contínua, que donin suport a la presa de decisions en farmacovigilància i que facin un seguiment de l'ús de medicaments [174].

TAULA 7

Problemes d'inseguretat de fàrmacs adreçats pel Grup de Treball conjunt de l'Institut Català de Farmacologia i la Gerència d'Atenció Farmacèutica del Servei Català de la Salut en el període 2014-2016

Gabapentina i pregabalina i risc d'insuficiència cardíaca i d'arrítmies
Pregabalina i risc de dependència
Fluoroquinolones i alteracions de la glucèmia
Inhibidors de la bomba de protons i dèficit de vitamina B₁₂
Estatines i risc de diabetis
Broncodilatadors de llarga durada en el tractament de l'asma en nens
Anticoagulants orals i risc d'hemorràgia intracranial
Nous anticoagulants orals i risc d'hemorràgia gastrointestinal
Polimedicació
Tractaments antitrombòtics en gent gran
Medicaments que afecten la funció cognitiva
Ús d'antidepressius en gent gran
Ús d'antipsicòtics en gent gran
Medicació per al TDAH en nens i adolescents
Polimedicació en gent gran i ús de fàrmacs evitables
Ús de combinacions de psicofàrmacs en gent gran
Ús d'antidepressius en menors de divuit anys

Actualment, Catalunya no té competències en matèria de regulació del mercat farmacèutic. La futura legislació ha de ser dissenyada per protegir la ciutadania i donar suport als professionals de salut, i no per protegir la indústria farmacèutica. La transparència en tots els procediments reguladors i de presa de decisions ha de ser la norma [175]. Cal obligar per llei els fabricants a presentar la totalitat de les proves acumulades durant la investigació i el desenvolupament d'un nou fàrmac, sobretot les dades individuals dels participants en els assaigs clínics. Aquesta informació ha de ser accessible a qualsevol persona o institució interessada. S'han d'evitar els conflictes d'interessos en tots els passos de l'avaluació de medicaments i en tots els nivells dels sistemes de farmacovigilància. Els estudis de farmacovigilància no els han de dissenyar, realitzar ni analitzar les companyies farmacèutiques [176]. A més, les decisions reguladores sobre medicaments no s'haurien de basar només en criteris d'eficàcia i d'inseguretat, sinó també de necessitat: no té sentit córrer el risc derivat del desconeixement i la incertesa sobre els nous fàrmacs, si no aporten res de millor que els que ja hi havia, en termes d'eficàcia, d'efectes indesitjats, de comoditat d'ús o de cost.

Pel que sabem fins ara, els principals determinants de la salut són la constitució genètica, la classe social, la dieta, el clima i les condicions materials. Els siste-

mes sanitaris hi tenen un impacte menor, i els medicaments encara menys. I, no obstant això, estan presents en gairebé tots els actes mèdics. En general, la seva prescripció és el resultat de la visita al metge. La ubiqüitat que tenen en el sistema de salut els converteix en un indicador de les actituds i les esperances de professionals i del funcionament mateix del sistema sanitari.

La nostra societat creu que la medicina moderna pot fer coses extraordinàries, que pot mirar dins nostre i esclarir el que no funciona, que sap tot el que ha de saber, que pot resoldre molts problemes, fins i tot si estan relacionats amb les condicions personals, familiars i socials. El cert és que la medicina moderna té poders limitats, el marge entre beneficiar i danyar és molt estret, no resol tots els problemes i menys els que tenen causes socials, i sovint no sap tot el que hauria de saber o sovint ho sap, però no ho aplica. Per dissociació cognitiva, individual i col·lectiva? Perquè les decisions que pren estan motivades en part per les emocions, individuals i col·lectives?

Richard Smith, exdirector del *British Medical Journal*, va proposar un nou contracte, basat en les premisses següents [177]: la mort, la malaltia i el dolor són part de la vida; el poder de la medicina és limitat, sobretot per resoldre malalties amb una base social; la medicina té riscos; el metge de manera individual i la medicina de manera col·lectiva haurien de reconèixer obertament les seves limitacions: no ho saben tot; el pacient no pot abandonar els seus problemes a la cura del metge.

Em permeto afegir altres comentaris de Smith: «El problema subjacent per a la majoria dels professionals sanitaris és intel·lectual [...] de profunditat [...] de manca de pensament reflexiu. El pensament reflexiu és la característica més important que defineix l'actuació professional. A diferència de l'ofici —en el qual qui l'exerceix està centrat en el domini d'uns sabers tècnics—, en una professió, a més dels sabers tècnics, cal construir una autonomia i un criteri professional. El professional és sempre executor, però al mateix temps, de manera inevitable, també és creador».

No és rar trobar professionals sanitaris que no aspiren a exercir realment una professió: prefereixen funcionar respectant un «protocol» o els procediments prescrits, perquè és més còmode. Un equilibri en el qual tot va a favor perquè sigui còmode: les demandes de ciutadans consumidors de salut (com més medicina millor), els interessos de la indústria farmacèutica i de tecnologies mèdiques, la negligència dels gestors públics, els interessos corporativistes de la professió, etc.

D'aquesta manera, s'està produint un decalatge creixent entre, per una banda, els elements estructurals que condicionen el marc d'acció —com l'organització de l'assistència, la distribució dels recursos, les condicions de la pràctica professional, la societat medicalitzada i d'altres—, i per l'altra, les necessitats reals dels ciutadans i de la societat [178].

AGRAÏMENTS

En la meua vida professional he tingut la sort de conèixer moltes persones de qui he après i amb qui he compartit multitud i varietat de raonaments, il·lusions i emocions.

Els més immediats han estat els meus companys de feina. Agraïixo a tots ells l'oportunitat de compartir, interactuar i, en definitiva, ser humans en el ple sentit; és a dir, cooperar. No puc esmentar-los a tots, a l'Institut Català de Farmacologia s'hi han format més de dos-cents professionals i hi han treballat al voltant d'un centenar de persones. N'hi ha cinc amb els quals he treballat més estretament. Amb en Josep Maria Arnau, antic cap del Servei de Farmacologia Clínica a l'Hospital de Bellvitge hi vaig compartir la creació i la definició de funcions dels serveis de farmacologia clínica als hospitals universitaris de Catalunya, i uns trenta anys de feina plegats al servei de l'Hospital Vall d'Hebron. També vaig treballar amb na Dolors Capellà, actualment, catedràtica de farmacologia a la Universitat de Girona, amb qui vàrem iniciar la notificació espontània de reaccions adverses a medicaments a Catalunya, i la vàrem estendre a tot Espanya per bastir el Sistema Espanyol de Farmacovigilància. La doctora Capellà va promoure l'ensenyament virtual orientat a la resolució de problemes i va coordinar el mestratge en farmacoepidemiologia, pel qual han passat desenes d'estudiants. Amb en Xavier Carné, cap del Servei de Farmacologia Clínica a l'Hospital Clínic de Barcelona, vàrem renovar les funcions i la legislació que governava l'activitat dels primers comitès d'assaigs clínics de Catalunya i d'Espanya, vàrem compartir l'aprenentatge sobre els mètodes de la investigació epidemiològica i vàrem fer els primers estudis observacionals. Amb n'Eduard Diogène, actualment cap del Servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital Vall d'Hebron, hi he compartit la preparació d'iniciatives de formació continuada i d'investigació en el conjunt del sistema sanitari, amb accent en l'atenció primària. Amb n'Albert Figueras vàrem treballar junts en la Targeta Grogga uns anys, i després en cooperació internacional en nombrosos països de l'Amèrica Llatina, que ell ha estès a altres continents. No puc donar una llista de tots els altres companys que em venen al cap.

Els meus primers mestres a Barcelona van ser el meu pare, Josep Laporte, i el professor José Antonio Salvá Miquel, catedràtic de farmacologia a la Universitat Autònoma de Barcelona. El professor Sergi Erill em va descobrir l'assaig clínic de fàrmacs. Vaig tenir l'oportunitat de formar-me com a farmacòleg clínic a l'Institut de Recerca Farmacològica Mario Negri de Milà, on el director, Silvio Garattini, i el doctor Paolo Morselli em van fer descobrir la importància de la farmacocinètica (el pas dels fàrmacs per l'organisme) i em van formar en tècniques de laboratori per a la determinació de concentracions de fàrmacs en líquids orgànics.

El professor Folke Sjöqvist des de l'Institut Karolinska a Europa i el professor Marcus Reidenberg des de la Universitat Cornell als Estats Units van ser els principals impulsors de la farmacologia clínica els anys vuitanta del segle passat. Amb el primer hi vaig col·laborar durant molts anys en la realització d'estudis comparatius sobre el consum de medicaments als països europeus, i amb ell i altres companys vàrem fundar l'Associació Europea de Farmacologia Clínica i Terapèutica. Amb el segon hi vaig treballar al Comitè de Medicaments Essencials de l'OMS en dues ocasions. El professor Per Knut Lunde, de la Universitat d'Oslo, una persona de profundes conviccions democràtiques i humanistes, em va endinsar en els estudis d'utilització de medicaments, la selecció de medicaments essencials, les polítiques de medicaments i la cooperació internacional. Vaig tenir la sort de treballar amb ell en països dels cinc continents.

Vaig conèixer Gianni Tognoni als anys setanta a l'Institut Mario Negri, a Milà. Amb ell hem compartit desenes de projectes. Hem escrit llibres i articles i hem treballat plegats en molts països, en ocasions amb un altre «marionegrista» que va treballar molt de temps a l'OMS, Valerio Reggi. En Gianni és metge farmacòleg i moltes altres coses: pensador, activista pels drets humans com a secretari del Tribunal dels Drets dels Pobles, inspirador de projectes d'investigació orientats a la gent i no a les tecnologies, inspirador de l'epidemiologia comunitària [179], i sobretot mestre, un mestre d'aquells que no voldrien ser-ho.

Va ser en Tognoni qui em va unir a un estudi internacional en el qual vaig treballar amb el professor Sir Richard Doll, «inventor» de l'assaig clínic controlat junt amb Sir Austin Bradford Hill, i primer descobridor dels efectes del tabac sobre la salut, així com d'altres avenços que han estat fonamentals per a la salut pública [180]. De Richard Doll en vaig aprendre la precisió en la formulació de les preguntes de la investigació, i a distingir entre el que és important i el que no ho és tant. Un altre integrant d'aquest grup era el professor Sydney Shapiro, de la Universitat de Boston, amb qui vaig aprendre la pràctica dels estudis epidemiològics observacionals. En Syd Shapiro em va presentar en Paul Stolley, professor de medicina a la Universitat de Pennsilvània, que ens va fer un curs d'epidemiologia dels medicaments a Barcelona, i amb qui vam fer un estudi sobre l'ús crònic d'analgèsics i el risc d'insuficiència renal, entre altres publicacions.

Va ser en Gianni Tognoni qui em va presentar Archibald Cochrane, lluitador a les Brigades Internacionals a la Guerra Civil (durant un temps amb el doctor Moisès Broggi com a cap [181]), després pres en un camp dels nazis a Salònica, i autor de l'històric llibre *Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services*, que vaig tenir l'honor de traduir al castellà [182]. La Col·laboració Cochrane és una xarxa internacional de referència, formada per desenes de milers de professionals que treballen en la revisió sistemàtica de la investigació clínica que es fa arreu, amb accent sobre els assaigs clínics. El nostre company Xa-

vier Bonfill en dirigeix el Centre Iberoamericà des de l'Hospital de Sant Pau a Barcelona.

En la feina realitzada a Catalunya, Espanya, Europa, l'Amèrica Llatina i la resta del món, he conegut moltes altres persones amb les quals m'he sentit enriquit. No puc deixar d'esmentar la professora Mabel Valsecia, de la Universitat de Corrientes, com una de les moltes persones que han dedicat la seva vida acadèmica a protegir els pacients de les pràctiques terapèutiques innecessàries i perilloses.

I finalment vull expressar el meu agraïment a la doctora Claudia Roitter, en aquesta ocasió en representació simbòlica dels molts amics i amigues que he tingut el privilegi de conèixer a l'Amèrica Llatina, per haver-se cuidat de la intenció en l'etapa final de la redacció d'aquest text i per haver-me ajudat en la localització de materials.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *International Drug Monitoring: the role of national centres*. Ginebra: World Health Organization, 1972. (Technical Report Series; 498)
- [2] «Risc d'episodis greus d'asma per salmeterol». *Butlletí Groc* [en línia], 16 (2003), p. 9-11. <<http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg163.03c.pdf>>.
- [3] «Antiangregants plaquetaris i risc d'hemorràgia digestiva». *Butlletí Groc* [en línia], 18 (2005), p. 17-18. <<http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg185.05c.pdf>>.
- [4] «Risc de càncer amb tacròlim i pimecròlim per a l'èczema atòpica». *Butlletí Groc* [en línia], 18 (2005), p. 5-6. <<http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg182.05c.pdf>>.
- [5] «Ús prolongat d'inhibidors de la bomba de protons i risc de fractura». *Butlletí Groc* [en línia], 25 (2012), p. 5-8. <<http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg252.12c.pdf>>.
- [6] BOSCH, M. *Identificació de reaccions adverses greus a nous medicaments*. Tesi doctoral. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona, 2015.
- [7] YOUNGSTER, I.; ARCAVI, L.; SCHECHMASTER, R.; AKAYZEN, Y.; POPLISKI, H.; XIMONOV, J. [et al.]. «Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review». *Drug Safety*, 33 (2010), p. 713-726.
- [8] WOODCOCK, J.; LESKO, L. J. «Pharmacogenetics - Tailoring treatment for the outliers». *N. Engl. J. Med.*, 360 (2009), p. 811-813.
- [9] KO, T.-M.; TSAI C.-Y.; CHEN, S.-Y.; CHEN, K.-S.; YU, K.-H.; CHU, C.-S. [et al.]. «Use of HLA-B*58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study». *BMJ*, 351 (2015), p. h4848.
- [10] SCHROTH, W.; GOETZ, M. P.; HAMANN, U.; FASCHING, P. A.; SCHMIDT, M.; WINTER, S. [et al.]. «Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen». *JAMA*, 302 (2009), p. 1429-1436.
- [11] BAUER, T.; BOUMAN, H. J.; WERKUM, J. W. van; FORD, N. F.; BERG, J. M. ten; TAUBERT, D. «Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis». *BMJ*, 343 (2011), p. 353.
- [12] MCQUEEN, E. G. «Pharmacological basis of adverse drug reactions». A: SPEIGHT, T. M. (dir.). *Avery's drug treatment: Principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics*. 3a ed. Auckland: Adis Press, 1987, p. 223-252.
- [13] WALLER, D. G. «Allergy, pseudo-allergy and non-allergy». *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 71 (2011); p. 637-638.
- [14] RAWLINS, M. D.; THOMPSON, J. W. «Mechanisms of adverse drug reactions». A: DAVIES, D. M. (dir.). *Textbook of adverse drug reactions*. 4a ed. Oxford: Oxford University Press, 1991, p. 18-45.
- [15] LAPORTE, J. R.; CARNÉ, X.; VIDAL, X.; MORENO, V.; JUAN, J. «Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs». *Lancet*, 337 (1991), p. 85-89.
- [16] IBÁÑEZ, L.; MORLANS, M.; VIDAL, X.; MARTÍNEZ, M. J.; LAPORTE, J. R. «Case-control study of regular analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory use and end-stage renal disease». *Kidney Int.*, 67 (2005), p. 2393-2398.

- [17] EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. «Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management». *Lancet*, 356 (2000), p. 1255-1259.
- [18] COMMITTEE ON SAFETY OF MEDICINES. «CSM Update: adverse drug reactions and the liver». *BMJ*, 291 (1985), p. 46.
- [19] GANDHI, T. K.; WEINGART, S. N.; BORUS, J.; SEGER, A. C.; PETERSON, J.; BURDICK, E. [et al.] «Adverse drug events in ambulatory care». *N. Engl. J. Med.*, 348 (2003), p. 1556-1564.
- [20] POUYANNE, P.; HARAMBURU, F.; IMBS, J. L.; BÉGAUD, B. «Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study». *BMJ*, 320 (2000), p. 1036.
- [21] INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES. «Anticoagulants the leading reported drug risk in 2011. May 31, 2012. New data from 2011 Quarters 3-4». *QuarterWatch: Monitoring FDA MedWatch Reports* [en línia]. <<http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2011Q4.pdf>> [Consulta: 28 desembre 2014].
- [22] LAZAROU, J.; POMERANZ, B. H.; COREY, P. N. «Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies». *JAMA*, 279 (1998), p. 1200-1205.
- [23] GOTTSCHKE, P. C. *Deadly medicines and organised crime: How big pharma has corrupted healthcare*. Londres: Radcliffe Publishing, 2013, p. 259. [Traduït al castellà: *Medicamentos que matan y crimen organizado: Cómo las grandes farmacéuticas han corrompido el sistema de salud*. Barcelona: Los Libros del Lince, 2014.]
- [24] NYBORG, G.; STRAAND, J.; BREKKE, M. «Inappropriate prescribing for the elderly - A modern epidemic?». *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 67 (2012), p. 1085-1094.
- [25] LAST, J. M. *Diccionario de epidemiología*. Barcelona: Salvat, 1989.
- [26] COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS. *Selección de medicamentos esenciales*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1977. (Serie de Informes Técnicos; 615)
- [27] WHO EXPERT COMMITTEE ON THE SELECTION AND USE OF ESSENTIAL MEDICINES. *The selection and use of essential medicines*. Ginebra: World Health Organization, 2003. (WHO Technical Report Series; 914)
- [28] ISPE Glossary of Pharmaceutical and Biotechnology Terminology [en línia]. <<http://www.ispe.org/glossary?term=Pharmacovigilance>> [Consulta: 28 desembre 2014].
- [29] «Telling stories about medicines safety». *Drug and Ther. Bull.*, 52 (2014) p. 1.
- [30] LENZ, W. «Thalidomide and congenital abnormalities». *Lancet*, 45 (1962), p. 1.
- [31] LENZ, W. «Thalidomide: facts and inferences». A: SODA, T. (dir.). *Drug-induced sufferings*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980, p. 103-109.
- [32] MCBRIDE, W. G. «Thalidomide and congenital abnormalities». *Lancet*, 4 (1961), p. 1358.
- [33] AVORN, J. «Learning about the safety drugs - A half-century of evolution». *N. Engl. J. Med.*, 365 (2011), p. 2151-2153.
- [34] WATTS, G. «Frances Oldham Kelsey». *Lancet*, 386 (2015), p. 1334.
- [35] BÖTTIGER, L. E.; WESTERHOLM, B. «Acquired haemolytic anaemia. II Drug-induced haemolytic anaemia». *Acta Med. Scand.*, 193 (1973), p. 227-231.
- [36] BÖTTIGER, L. E.; WESTERHOLM, B. «Drug induced blood dyscrasias in Sweden». *BMJ*, 3 (1973), p. 339-343.
- [37] BÖTTIGER, L. E. «Adverse drug reaction: an analysis of 310 consecutive reports to the Swedish Drug Reaction Committee». *J. Clin. Pharmacol.*, 13 (1973), p. 373-382.

- [38] BÖTTIGER, L. E.; STRANDBERG, J.; WESTERHOLM, B. «Drug-induced febrile mucocutaneous syndrome». *Acta Med. Scand.*, 198, p. 229-233.
- [39] SPRIET-POURRA, C.; AURICHE, M. «Drug withdrawal from the market for safety in three European countries: contributing reasons and implications». A: FRACCHIA, G. N. (dir.). *European medicines research: Perspectives in pharmacotoxicology and pharmacovigilance*. Amsterdam: IOS Press, 1994, p. 67-75.
- [40] MINISTERIO DE LA GOBERNACIÓN. «Orden de 12 de noviembre de 1973 sobre farmacovigilancia». BOE, 287 (1973), p. 23190-23191.
- [41] PALOP, R.; ADÍN, J. «El Sistema Español de Farmacovigilancia: organización y funciones». A: ABAJO, F. J. de; MADURGA, M.; OLALLA, J. F.; PALOP, R. (dir.). *La farmacovigilancia en España*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1992, p. 19-34.
- [42] CAPELLÀ, D.; LAPORTE, J. R. «La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos». A: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. (dir.). *Principios de epidemiología del medicamento*. 2a ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993, p. 147-170.
- [43] INSTITUT CATALÀ DE FARMACOLOGIA. DIVISIÓ DE FARMACOLOGIA CLÍNICA. *Notificació Voluntària de Reaccions Adverses a Medicaments. Targeta Groga. Butlletí Informatiu* [Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona] (1985).
- [44] CAPELLÀ, D. «El programa de Tarjeta Amarilla en España: sus orígenes». A: MAN-SO, G.; HIDALGO, A.; CARVAJAL, A.; ABAJO, F. J. de (dir.). *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*. Oviedo: Ediciones de la Universidad de Oviedo, 2010, p. 25-29.
- [45] «20 anys de Butlletí Groc. Nous reptes en farmacovigilància». *Butlletí Groc* [en línia], 21 (2008), p. 5-8. <<http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg212.08c.pdf>>.
- [46] PEDRÓS, C.; CEREZA, G.; LAPORTE, J. R. «Primeras notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los nuevos antiinflamatorios selectivos sobre la ciclooxigenasa-2». *Med. Clín.*, 118 (2002), p. 415-417.
- [47] CEREZA, G.; PEDRÓS, C.; GARCÍA, N.; LAPORTE, J. R. «Topiramate in non-approved indications and acute myopia or angle closure glaucoma». *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 60 (2005), p. 578-579.
- [48] CASTEL, J. M.; FIGUERAS, A.; PEDRÓS, C.; LAPORTE, J. R.; CAPELLÀ, D. «Stimulating adverse drug reaction reporting. Effect of a drug safety bulletin and of including yellow cards in prescription pads». *Drug Safety*, 26 (2003), p. 1049-1055.
- [49] VALLANO, A.; CEREZA, G.; PEDRÓS, C.; AGUSTÍ, A.; DANÉS, I.; AGUILERA, C.; ARNAU, J. M. «Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital». *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 60 (2005), p. 653-658.
- [50] INMAN, W. H. W.; VESSEY, M. P.; WESTERHOLM, B.; ENGELUND, A. «Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs». *BMJ*, 2 (1970), p. 203-209.
- [51] BERGMAN, U.; BOMAN, G.; WIHOLM, B.-E. «Epidemiology of adverse drug reactions to phenformin and metformin». *BMJ*, 2 (1978), p. 464-466.
- [52] STOLLEY, P. D. «Asthma mortality. Why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma». *Am. Rev. Respir. Dis.*, 105 (1972), p. 883-890.
- [53] CAPELLÀ, D.; PEDRÓS, C.; VIDAL, X.; LAPORTE, J.-R. «Case-population studies in pharmacoepidemiology». *Drug Safety*, 25 (2002), p. 7-19.
- [54] THÉOPHILE, H.; LAPORTE, J. R.; MOORE, N.; MARTIN, K.-L.; BÉGAUD, B. «The case-

- population study design: an analysis of its application in pharmacovigilance». *Drug Safety*, 34 (2011), p. 861-868.
- [55] HERBST, A. L.; ULFELDER, H.; POSKANZER, D. C. «Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women». *N. Engl. J. Med.*, 284 (1971), p. 878-881.
 - [56] DIECKMANN, W. J.; DAVIS, M. E.; RYNKIEWICZ, L. M. «Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value?». *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 66 (1953), p. 1062-1081.
 - [57] SHAPIRO, S.; SLONE, D. «The effects of exogenous female hormones on the fetus». *Epidemiol. Rev.*, 1 (1979), p. 110-123.
 - [58] BUITENDIJK, S. «DES: the time-bomb drug». A: *Drugs in pregnancy and delivery. Report of the Thirteenth European Symposium on Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control*. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe, 1984, p. 53-60.
 - [59] LAPORTE, J. R. «Historia de un desastre terapéutico. El dietilestilbestrol y el cáncer de vagina». *El País* (10 febrer 1986), p. 26.
 - [60] MARTÍ MASSÓ, J. F.; CARRERA, N.; PUENTE, E. de la. «Posible parkinsonismo por cinaricina». *Med. Clín.*, 85 (1985), p. 614-616.
 - [61] MARTÍ MASSÓ, J. F. «Cinaricina y enfermedad de Parkinson: estudio doble ciego frente a placebo». *Neurología*, 1 (1986), p. 55-57.
 - [62] LAPORTE, J. R.; CAPELLÀ, D. «Useless drugs are not placebos: lessons from flunarizine and cinnarizine». *Lancet*, 2 (1986), p. 853-854.
 - [63] CAPELLÀ, D.; LAPORTE, J. R.; CASTEL, J. M.; TRISTÁN, C.; COS, A.; MORALES-OLIVAS, F. J. «Parkinsonism, tremor and depression induced by cinnarizine and flunarizine». *BMJ*, 297 (1988), p. 722-723.
 - [64] SCHONHÖFFER, P. S. «Guillain-Barré syndrome and parenteral gangliosides». *Lancet*, 338 (1991), p. 757.
 - [65] LATOV, N.; KOSKI, C.; WALICKE, P. «Guillain-Barré syndrome and parenteral gangliosides». *Lancet*, 338 (1991), p. 757.
 - [66] YUKI, N.; SATO, S.; MIYATAKE, T. «Motoneuron-disease-like disorders after ganglioside therapy». *Lancet*, 337 (1991), p. 1109-1110.
 - [67] FIGUERAS, A.; MORALES-OLIVAS, F. J.; CAPELLÀ, D.; PALOP, V.; LAPORTE, J. R. «Bovine gangliosides and acute motor polyneuropathy». *BMJ*, 305 (1992), p. 1330-1331.
 - [68] LAPORTE, J. R.; CAPELLÀ, D.; JUAN, J. «Agranulocytosis induced by cinepaccide». *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 38 (1990), p. 387-388.
 - [69] «Hepatotoxicitat per bendazac». *Butlletí Groc* [en línia], 4 (1991), p. 5-6. <http://ddd.uab.cat/pub/butgroc/butgrocCAT/butgroc_a1991m4-6v4n2.pdf>.
 - [70] LAPORTE, J. R.; CAPELLÀ, D. «Insuficiencia hepática fulminante por bendazaco». *Med. Clín.*, 104 (1995), p. 396.
 - [71] «Més placebos amb efectes indesitjats: citiolona i trastorns del sentit del gust». *Butlletí Groc* [en línia], 11 (1987), p. 3-4.
 - [72] «Trastorns del gust induïts per fàrmacs». *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya*, 6 (2008), p. 1-3.
 - [73] ANTUNES, C. M. F.; STOLLEY, P. D.; ROSENHEIN, N. B.; DAVIES, J. L.; TONASCIA, J. A.; BROWN, C. [et al.]. «Endometrial cancer and estrogen use. Report of a large case-control study». *N. Engl. J. Med.*, 300 (1979), p. 9-13.

- [74] LEVY, M. «Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic-ulcer disease. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program». *N. Engl. J. Med.*, 290 (1974), p. 1158-1162.
- [75] WEISS, N. S.; SAYVETZ, T. A. «Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives». *N. Engl. J. Med.*, 302 (1980), p. 551-554.
- [76] KAUFMAN, D. W.; SHAPIRO, S.; SLONE, D.; ROSENBERG, L.; MIETTINEN, O. S.; STOLLEY, P. D. [et al.]. «Decreased risk of endometrial cancer among oral-contraceptive users». *N. Engl. J. Med.*, 303 (1980), p. 1045-1047.
- [77] BERAL, V.; HANNAFORD, P.; KAY, C. «Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study». *Lancet*, 2 (1988), p. 1331-1335.
- [78] ROSENBERG, L.; SHAPIRO, S.; SLONE, D.; KAUFMAN, D. W.; HELMRICH, S. P.; MIETTINEN, O. S. [et al.]. «Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives». *JAMA*, 247 (1982), p. 3210-3212.
- [79] COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. «Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies». *Lancet*, 347 (1996), p. 1713-1727.
- [80] SKEGG, D. C. G.; RICHARDS, S. M.; DOLL, R. «Minor tranquilizers and road accidents». *BMJ*, 1 (1979), p. 917-919.
- [81] ROSENBERG, L.; SHAPIRO, S.; SLONE, D.; KAUFMAN, D. W.; MIETTINEN, O. S.; STOLLEY, P. D. «Thiazides and acute colecystitis». *N. Engl. J. Med.*, 303 (1980), p. 546-548.
- [82] SLONE, D.; SHAPIRO, S.; KAUFMAN, D. W.; ROSENBERG, L.; MIETTINEN, O. S.; STOLLEY, P. D. «Risk of myocardial infarction in relation to current and discontinued use of oral contraceptives». *N. Engl. J. Med.*, 305 (1981), p. 420-424.
- [83] IBÁÑEZ, L.; VIDAL, X.; BALLARÍN, E.; LAPORTE, J.-R. «Population-based drug-induced agranulocytosis». *Arch. Intern. Med.*, 165 (2005), p. 869-874.
- [84] THE INTERNATIONAL COLLABORATIVE STUDY OF SEVERE ANAPHYLAXIS. «An epidemiological study of severe anaphylactic and anaphylactoid reactions among hospital patients: methods and overall risks». *Epidemiology*, 9 (1998), p. 141-146.
- [85] GRAINGER, J.; WOODMAN, K.; PEARCE, N.; CRANE, J.; BURGESS, C.; KEANE, A. [et al.]. «Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-7: a further case-control study». *Thorax*, 46 (1991), p. 105-111.
- [86] ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONER'S ORAL CONTRACEPTION STUDY. «Further analysis of mortality in oral contraceptive users». *Lancet*, 1 (1981), p. 541-546.
- [87] ROGER, V. L. «Epidemiology of myocardial infarction». *Med. Clin. North Am.*, 91 (2007), p. 537-549.
- [88] ROUJEAU, J.-C.; KELLY, J. P.; NALDI, L.; RZANY, B.; STERN, R. S.; ANDERSON, T. [et al.]. «Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis». *N. Engl. J. Med.*, 333 (1995), p. 1600-1607.
- [89] JICK, H.; WATKINS, R. N.; HUNTER, J. R.; DINAN, B. J.; MADSEN, S.; ROTHMAN, K. J. [et al.]. «Replacement estrogens and endometrial cancer». *N. Engl. J. Med.*, 300 (1979), p. 218-222.
- [90] FRIEDMAN, G. D.; URY, H. K. «Initial screening for carcinogenicity of commonly used drugs». *JNCI*, 65 (1980), p. 723-733.

- [91] JICK, H.; WALKER, A. M.; ROTHMAN, K. J.; HUNTER, J. R.; HOLMES, L. B.; WATKINS, R. N. [et al.]. «Vaginal spermicides and congenital disorders». *JAMA*, 245 (1981), p. 1329-1332.
- [92] JICK, H.; BRANDT, D. E. «Allopurinol and cataracts». *Am. J. Ophthalmol.*, 98 (1984), p. 355-358.
- [93] LAPORTE, J. R.; IBÁÑEZ, L.; VIDAL, X.; VENDRELL, L.; LEONE, R. «Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents». *Drug Safety*, 27 (2004), p. 411-420.
- [94] IBÁÑEZ, L.; VIDAL, X.; VENDRELL, L.; MORETTI, U.; LAPORTE, J. R.; SPANISH-ITALIAN COLLABORATIVE GROUP FOR THE EPIDEMIOLOGY OF GASTROINTESTINAL BLEEDING. «Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs». *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 23 (2006), p. 235-242.
- [95] RAY, W. A.; CHUNG, C. P.; MURRAY, K. T.; HALL, K.; STEIN, M. «Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death». *N. Engl. J. Med.*, 360 (2009), p. 225-235.
- [96] SCHNEEWEISS, S.; AVORN, J. «Antipsychotic agents and sudden cardiac death - How should we manage the risk?». *N. Engl. J. Med.*, 360 (2009), p. 294-296.
- [97] KOLLA, B. P.; LOVELY, J. K.; MANSUKHANI, M. P.; MORGENTHAUER, T. I. «Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls». *J. Hosp. Med.*, 8 (2013), p. 1-6.
- [98] KHONG, T. P.; VRIES, F. de; GOLDENBERG, J. S.; KLUNGEL, O. H.; ROBINSON, N. J.; IBÁÑEZ, L. [et al.]. «Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States». *Calcif. Tissue Int.*, 91 (2013), p. 24-31.
- [99] DASSAMAYAKE, T.; MICHIE, P.; CARTER, G.; JONES, A. «Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence». *Drug Safety*, 34 (2011), p. 125-156.
- [100] OBIORA, E.; HUBBARD, R.; SANDERS, R. D.; MYLES, P. R. «The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort». *Thorax*, 68 (2013), p. 163-170.
- [101] BILLIOTI DE GAGE, S.; BÉGAUD, B.; BAZIN, F.; VERDOUX, H.; DARTIGUES, J.-F.; PÉRÈS, K. [et al.]. «Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study». *BMJ*, 345 (2012), p. 14.
- [102] BILLIOTI DE GAGE, S.; MORIDE, Y.; DUCRUET, T.; KURTH, T.; VERDOUX, H.; TOURNIER, M. [et al.]. «Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study». *BMJ*, 349 (2014), p. g5205.
- [103] KRIPKE, D. F.; LANGER, R. D.; KLINE, L. E. «Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study». *BMJ Open*, 2 (2012), p. e000850.
- [104] PRIETO-ALHAMBRA, D.; PETRI, H.; GOLDENBERG, J. S.; KHONG, T. P.; KLUNGEL, O. H.; ROBINSON, N. J. [et al.]. «Excess risk of hip fractures attributable to the use of antidepressants in five European countries and the USA». *Osteoporos. Int.*, 25 (2014), p. 847-855.
- [105] COUPLAND, C.; DHIMAN, P.; MORRISS, S.; ARTHUR, A. «Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study». *BMJ*, 343 (2011), p. d4551.

- [106] NGAMRUENGPHONG, S.; LEONTIADIS, G. I.; RADHI, S.; DENTINO, A.; NUGENT, K. «Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies». *Am. J. Gastroenterol.*, 106 (2011), p. 1209-1218.
- [107] «Inhibidors de la bomba de protons: no són protectors, són fàrmacs». *Butlletí Groc* [en línia], 29 (2016), p. 1-4. <<http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg291.16c.pdf>>.
- [108] COHEN D. «Rivaroxaban: can we trust the evidence?». *BMJ*, 352 (2016), p. i575.
- [109] COHEN D. «Data on trial of anticoagulant is to be reanalyzed after discovery that investigators used faulty device». *BMJ*, 351 (2015), p. h6431.
- [110] LE NOURY, J.; NARDO, J. M.; HEALY, D.; JUREIDINI, J.; RAVEN, M.; TUFANARU, C.; ABI-JAOUDE, E. «Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence». *BMJ*, 351 (2015), p. h4320.
- [111] WHITAKER, R.; COSGROVE, L.; SAFRA, E. J. «Corruption impairs discussion on long term use of psychiatric drugs». *BMJ*, 350 (2015), p. h2953.
- [112] MINTZES, B. «When drugs don't make it to market». *BMJ*, 350 (2015), p. h2852.
- [113] DYER, O. «Drug maker must restart obesity drug study after releasing early data». *BMJ*, 350 (2015), h2844.
- [114] MAUND, E.; TENDAL, B.; HRÓBJARTSSON, A.; LUNDH, A.; GOTZSCHE, P. C. «Coding of adverse events of suicidality in clinical study reports of duloxetine for the treatment of major depressive disorder: descriptive study». *BMJ*, 348 (2014), p. g3555.
- [115] MAUND, E.; TENDAL, B.; HRÓBJARTSSON, A.; JORGENSEN, K. J.; LUNDH, A.; SCHROLL, J. [et al.]. «Benefits and harms in clinical trials of duloxetine for treatment of major depressive disorder: comparison of clinical study reports, trial registries, and publications». *BMJ*, 348 (2014), p. g3510.
- [116] O'DOWD, A. «Fraud office launches criminal inquiry into GSK». *BMJ*, 348 (2014), p. g3612.
- [117] COHEN, D. «FDA official: "clinical trial system is broken"». *BMJ*, 347 (2013), p. f6980.
- [118] TRIFIRÒ, G.; COLOMA, P. M.; RIJNBEEK, P. R.; ROMIO, S.; MOSSEVELD, B.; WEIBEL, D. [et al.]. «Combining multiple healthcare databases for postmarketing drug and vaccine safety surveillance: why and how?». *J. Intern. Med.*, 275 (2014), p. 551-561.
- [119] ECHT, D. S.; LEIBSON, P. R.; MITCHELL, L. B.; PETERS, R. W.; OBIAS-MANNO, D.; BARKER, A. H. [et al.]. «Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial». *N. Engl. J. Med.*, 324 (1991), p. 781-788.
- [120] TEO, K. K.; YUSUF, S.; FURBERG, C. D. «Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials». *JAMA*, 270 (1993), p. 1589-1595.
- [121] THE ALLHAT OFFICERS AND COORDINATORS FOR THE ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. «Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)». *JAMA*, 283 (2000), p. 1967-1975.
- [122] ROSSEBO, A. B.; PEDERSEN, T. R.; BOMAN, K.; BRUDI, P.; CHAMBERS, J. B.; EGSTRUP, K. [et al.]. «Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis». *N. Engl. J. Med.*, 359 (2008), p. 1343-1356.

- [123] «Riscos d'una excessiva correcció de l'anèmia amb eritropoetina». *Butlletí Groc* [en línia], 20 (2007), p. 5-8. <<http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg202.07c.pdf>>.
- [124] PHROMMINTIKUL, A.; HAAS, S. J.; ELSIK, M.; KRUM, H. «Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis». *Lancet*, 369 (2007), p. 381-388.
- [125] BERAL, V.; BANKS, E.; REEVES, G. «Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy». *Lancet*, 360 (2002), p. 942-944.
- [126] PARKIN, D. M. «Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy?» *Eur. J. Cancer.*, 1649-1653 (2009), p. 1649-1653.
- [127] RAVDIN, P. M.; CRONIN, K. A.; HOWLADER, N.; BERG, C. D.; CHLEBOWSKI, R. T.; FEUER, E. J. [et al.]. «The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States». *N. Engl. J. Med.*, 356 (2007), p. 1670-1674.
- [128] SOLOMON, S. D.; WITTES, J.; FINN, P. V.; FOWLER, R.; VINER, J.; BERTAGNOLLI, M. M. [et al.]. «Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials. The Cross Trial Safety analysis». *Circulation*, 117 (2008), p. 2104-2113.
- [129] KEARNEY, P. M.; BAIGENT, C.; GODWIN, J.; HALLS, H.; EMBERSON, J. R.; PATRONO, C. «Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials». *BMJ*, 332 (2006), p. 1302-1308.
- [130] KRUMHOLZ, H.; ROSS, J. S.; PRESLER, A. H.; EGILMAN, D. S. «What have we learnt from Vioxx?». *BMJ*, 334 (2007), p. 120-123.
- [131] ROSS, J. S.; HILL, K. P.; EGILMAN, D. S.; KRUMHOLZ, H. M. «Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib. A case study of industry documents from rofecoxib litigation». *JAMA*, 299 (2008), p. 1800-1812.
- [132] WHITTINGTON, C. J.; KENDALL, T.; FONAGY, P.; COTTRELL, D.; COTGROVE, A.; BODDINGTON, E. «Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data». *Lancet*, 363 (2004), p. 1341-1345.
- [133] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. «Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios, ref: 2005/09. Nota informativa. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos en niños y adolescentes. Actualización de las notas informativas 2004/06 y 2004/14 de junio y diciembre de 2004» [en línia]. <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI_2005-09_ISRS_antidepresivos.htm>.
- [134] GENERALITAT DE CATALUNYA. MEDICAMENTS I FARMÀCIA. «Riscos associats a l'ús d'antidepressius en joves (març 2017)» [en línia] (2017). <<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/antidepressius-en-joves>>.
- [135] AURNES, I.; TVETE, I. F.; GAASEMYR, J.; NATVIG, B. «Suicide attempts in clinical trials with paroxetine randomised against placebo». *BMC Medicine*, 3 (2005), p. 14.
- [136] STONE, M.; LAUGHREN, T.; JONES, M. L.; LEVENSON, M.; HOLLAND, P. C.; HUGHES, A. [et al.]. «Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration». *BMJ*, 339 (2009), p. 431-434.

- [137] NISSEN, S. E.; WOLSKI, K. «Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes». *N. Engl. J. Med.*, 356 (2007), p. 2457-2471.
- [138] SCHNEIDER, L. S.; DAGERMAN, K. S.; INSEL, P. «Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials». *JAMA*, 294 (2005), p. 1934-1943.
- [139] SINGH, S.; LOKE, Y. K.; FURBERG, C. D. «Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis». *JAMA*, 300 (2008), p. 1439-1450.
- [140] LOKE, Y. K.; JEEVANANTHAM, V.; SINGH, S. «Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis». *Drug Safety*, 32 (2009), p. 219-228.
- [141] SHARMA, A.; CHATTERJEE, S.; ARBAB-ZADEH, A.; GOYAL, S.; LICHSTEIN, E.; GHOSH, J. [et al.]. «Risk of serious atrial fibrillation and stroke with use of bisphosphonates: evidence from a meta-analysis». *Chest*, 144 (2013), p. 1311-1322.
- [142] SWERDLOW, D. I.; PREISS, D.; KUCHENBAECKER, K. B.; HOLMES, M. V.; ENGMANN, J. E. L.; SHAH, T. [et al.]. «HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials». *Lancet*, 385 (2015), p. 351-361.
- [143] COXIB AND TRADITIONAL NSAID TRIALISTS' (CNT) COLLABORATION. «Vascular and upper gastrointestinal effects on non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials». *Lancet*, 382 (2013), p. 769-779.
- [144] LAPORTE, J. R. «Fifty years of pharmacovigilance». *Pharmacoepidemiol. Drug Safety*, 25 (2016), p. 725-732.
- [145] KILDEMOES, H. W.; SØRENSEN, H. T.; HALLAS, J. «The Danish National Prescription Registry». *Scand. J. Public. Health*, 39, suppl. 7 (2011), p. 38-41.
- [146] OLESEN, J. B.; LIP, G. Y. H.; KAMPER, A.-L.; HOMMEL, K.; KØBER, L.; LANE, D. A. [et al.]. «Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease». *N. Engl. J. Med.*, 367 (2012), p. 625-635. [Appendix supplementari]
- [147] PSATY, B. M.; BRECKENRIDGE, A. M. «Mini-Sentinel and regulatory Science - Big data rendered fit and functional». *N. Engl. J. Med.*, 370 (2014), p. 2165-2167.
- [148] KUEHN, B. M. «FDA's foray into big data still maturing». *JAMA*, 315 (2016), p. 34-36.
- [149] DEMONACO, H. J. «Patient- and physician-oriented web sites and drug surveillance: bisphosphonates and severe bone, joint, and muscle pain». *Arch. Intern. Med.*, 169 (2009), p. 1164-1166.
- [150] WHITE, R. W.; HARPAS, R.; SHAH, N. H.; DUMOUCHEL, W.; HORVITZ, E. «Toward enhanced pharmacovigilance using patient-generated data on the Internet». *Clin. Pharmacol. Ther.*, 96 (2014), p. 239-246.
- [151] FDA SCIENCE BOARD. «FDA Science Board Subcommittee: Review of the FDA/CDER Pharmacovigilance Program» (2011). <<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/ScienceBoardtotheFoodandDrugAdministration/UCM276888.pdf>>.
- [152] WHITE, R. W.; TATONETTI, N. P.; SHAH, N. H.; ALTMAN, R. B.; HORVITZ, E. «Web-scale pharmacovigilance: listening to signals from the crowd». *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, 20 (2013), p. 404-408.
- [153] LAPORTE, J. R.; PORTA, M.; CAPELLÀ, D. «Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use». *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 16 (1983), p. 301-304.

- [154] LAPORTE, J. R.; PORTA, M.; CAPELLÀ, D.; ARNAU, J. M. «Drugs in the Spanish health system». *Int. J. Health Serv.*, 14 (1984), p. 635-648.
- [155] DÍAZ DE TORRES, P.; BENEDÍ GONZÁLEZ, A. «La prestación farmacéutica de la Seguridad Social en el período comprendido entre los años 1979 y 1987». *Información Terapéutica de la Seguridad Social*, 12 (1988), p. 52-59.
- [156] HOLTZMAN, N. A. «Chronicle of an unforetold death». *Arch. Intern. Med.*, 172 (2012), p. 1174-1178.
- [157] BLACK, D. M.; BAUER, D. C.; SCHWARTZ, A. V.; CUMMINGS, S. R.; ROSEN, C. J. «Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis - For whom and for how long?». *N. Engl. J. Med.*, 366 (2012), p. 2051-2053.
- [158] «Estatines: en fem un gra massa?». *Butlletí Groc* [en línia], 26 (2013), p. 9-12. <<http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg263.13c.pdf>>.
- [159] «L'altra cara de la moneda». *Butlletí Groc* [en línia], 26 (2013), p. 13-16. <<http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg264.13c.pdf>>.
- [160] «Estatines per a tothom?». *Butlletí Groc* [en línia], 27 (2014), p. 1-4. <<http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg271.14c.pdf>>.
- [161] MARRUGAT, J.; VILA, J.; BAENA DÍEZ, J. M.; GRAU, M.; SALA, J.; RAMOS, R. [et al.]. «Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio Regicor». *Rev. Esp. Cardiol.*, 64 (2011), p. 385-394.
- [162] SATTAR, N.; PREISS, D.; MURRAY, H. M.; WELSH, P.; BUCKLEY, B. M.; CRAEN, A. J. M. de [et al.]. «Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials». *Lancet*, 375 (2010), p. 735-742.
- [163] CARTER, A. A.; GOMES, T.; CAMACHO, X.; JUURLINK, D. N.; SHAH, B. R.; MAMDANI, M. M. «Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study». *BMJ*, 346 (2013), p. f2610.
- [164] NACI, H.; BRUGTS, J.; ADES, T. «Comparative tolerability and harms of individual statins». *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 6 (2013), p. 390-399.
- [165] «Cal aturar el tractament amb bisfosfonats?». *TerapICS* [en línia], 3 (2012). <http://www.ics.gencat.cat/butlleti_medicaments/public/view.php?ID=4>.
- [166] «Quant ha de durar el tractament antiagregant plaquetari doble després d'un infart?». *TerapICS* [en línia], 10 (2016). <http://www.ics.gencat.cat/butlleti_medicaments/public/view.php?ID=28>.
- [167] «Com ajudar els pacients a deixar de prendre fàrmacs hipnòtics i sedants». *TerapICS* [en línia], 8 (2014). <http://www.ics.gencat.cat/butlleti_medicaments/public/view.php?ID=21>.
- [168] «Seguiment i eventual retirada del tractament amb fàrmacs per a la malaltia d'Alzheimer». *TerapICS* [en línia], 4 (2013). <http://www.ics.gencat.cat/butlleti_medicaments/public/view.php?ID=7>.
- [169] LAPORTE, J. R.; BOSCH, M. «Crisis y política de medicamentos». *Atención Primaria*, 44 (2012), p. 306-308.
- [170] RODRÍGUEZ, C.; ARNAU, J. M.; VIDAL, X.; LAPORTE, J. R. «Therapeutic consultation: a necessary adjunct to independent drug information». *Br. J. Clin. Pharmac.*, 35 (1993), p. 46-50.
- [171] CASTEL, J. M.; FIGUERAS, A.; PEDRÓS, C.; LAPORTE, J. R.; CAPELLÀ, D. «Stimulating adverse drug reaction reporting. Effect of a *Drug Safety* bulletin and of including yellow cards in prescription pads». *Drug Safety*, 26 (2003), p. 1049-1055.

- [172] PEDRÓS, C.; VALLANO, A.; CEREZA, G.; MENDOZA-ARAN, G.; AGUSTÍ, A.; AGUILE-
RA, C. [et al.]. «An intervention to improve spontaneous adverse drug reaction re-
porting by hospital physicians. A time series analysis in Spain». *Drug Safety*, 32
(2009), p. 77-83.
- [173] GENERALITAT DE CATALUNYA. MEDICAMENTS I FARMÀCIA. «Seguretat en l'ús dels
medicaments en la pràctica clínica» [en línia] (2017). <[http://medicaments.gencat.
cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/](http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/)>.
- [174] PROTECT (PHARMACOEPIDEMOLOGICAL RESEARCH ON OUTCOMES OF THERA-
PEUTICS BY A EUROPEAN CONSORTIUM). EUROPEAN MEDICINES AGENCY. «Drug
consumption databases in Europe» [en línia]. <[http://www.imi-protect.eu/
drugConsumption.shtml](http://www.imi-protect.eu/drugConsumption.shtml)>.
- [175] «European Medicines Agency - more transparency needed». *Lancet*, 375 (2010),
p. 1753.
- [176] GARATTINI, S.; BERTELÈ, V. «Anything new in the EU pharmacovigilance?». *Eur. J.
Clin. Pharmacol.*, 67 (2011), p. 1199-1200.
- [177] SMITH, R. «Why are doctors so unhappy?». *BMJ*, 322 (2001), p. 1073.
- [178] NOVOA, A. «La verdad sobre los Reyes Magos» [en línia]. *No Gracias* (6 gener 2016).
<[http://www.nogracias.eu/2016/01/06/la-verdad-sobre-los-reyes-magos-por-abel-
novoa/#sthash.nWqEx5nB.dpuf](http://www.nogracias.eu/2016/01/06/la-verdad-sobre-los-reyes-magos-por-abel-novoa/#sthash.nWqEx5nB.dpuf)>.
- [179] TOGNONI, G.; SAMPAOLI, A.; BARRI, H.; BUTINOF, M. *Manual de epidemiología co-
munitaria: el camino de las comunidades*. Córdoba (Argentina): Universidad Na-
cional de Córdoba, 2011.
- [180] ORANSKI, I. «Sir Richard Doll». *Lancet*, 366 (2005), p. 448.
- [181] BROGGI, M. «The organization of the health services at the battle front». A: BOSCH,
F. X. (dir.). *Archie Cochrane: Back to the front*. Barcelona: Ajuntament de Barcelona:
Cochrane Collaboration: Institut Català d'Oncologia, 2003, p. 144-151.
- [182] LAPORTE, J. R. «Observational reflections of a clinical pharmacologist on Archie
Cochrane's legacy». A: BOSCH, F. X. (dir.). *Archie Cochrane: Back to the front*. Bar-
celona: Ajuntament de Barcelona: Cochrane Collaboration: Institut Català d'Onco-
logia, 2003, p. 280-289.

