CIRCULAR FARMACÈUTICA

vol. 69 nº3 tercer trimestre 2011

Malaltia d'Alzheimer
diagnòstic clínic i tractament individualitzat

Vernakalant
un nou fàrmac per a revertir la fibrilació auricular

Roflumilast
teràpia addicional pel tractament del MPOC greu

Enterotoxicitat per E. coli
la traçabilitat com a eina de seguretat alimentària

El farmacèuticonline sempre al seu costat

www.farmaceuticonline.com

... i molt més

SUMARI

EDITORIAL 4

T. Casasín

FARMACOTERÀPIA

Selecció de fàrmacs en el tractament de l'alzheimer 5

A. Coma, C. Alerany, C. Ibáñez

Espigolant 17

N. Casamitjana

Vernakalant 19

G. Riu, A. Estefanell, N. Corominas, H. Anglada, G. Molas, J. Ribas

Roflumilast: un nou fàrmac per al tractament de la malaltia pulmonar obstructiva crònica 22

M.T. Arenas

FARMASSISTÈNCIA

Malalties minoritàries i medicaments orfes: el paradigma de la raresa 27

J.M. Fontanet, J. Torrent-Farnell

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Fibromiàlgia i nutrició, què en sabem? (Part I) 35

L. Arranz

SALUT PÚBLICA

E. Coli O104:H4, un nou perill alimentari? 38

F. Parrilla

INNOVADORS

Farmacèutics innovadors 43

J. Boatella

VADEMÈCUM CULTURAL

«Devorar París. Picasso 1900-1097» 45

M. Ramoneda

Vol. 69, núm. 3, juliol-setembre 2011. **Director i Director científic:** Tomás Casasín Edo. **Consell de redacció:** Mercè Barau Germes, Carme Capdevila Prim, Núria Casamitjana Cucurella, Mònica Gallach Patau, Rafel Guayta Escolies, Montserrat Ponsa Roca. **Coordinació editorial:** Cristina Rodríguez Caba. **Secretària del Consell de redacció:** Maribel Gómez Gómez. **Comitè científic:** M. José Alonso Osorio, Carme Alerany Pardo, Monserrat Amorós Sedó, Elisabeth Ardèvol Ferrer, Carlos Berga Martí, Ramon Bonet Miralbés, Rafael Borràs Vives, Alfons del Pozo Carrascosa, Marian Carretero Colomer, Montserrat Boada Solsona, M. Assumpció Roset Elias, M. Pilar Gascón Lecha, Antoni Brugueras Bonet, Mayte Pérez Rodriguez, Àngel Torres Sancho. **Col·laboradors:** M. Teresa Arenas Gou, Pilar Domingo Gómez, Anna Calopa Cusí, Maria Estrada Campmany, Elisabet Leiva Badosa, Anna Ramírez Murillo, Maria Perelló Casadó. **Correcció lingüística:** Glòria Llopart Sala. **Edició i publicitat:** Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. C/ Girona, 64-66. 08009 BARCELONA. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. E-mail: cofb@cofb.net **Impressió:** Litogama. **Dipòsit legal:** GI 97-1960 ISSN 0009-7314.
La redacció de CIRCULAR FARMACÈUTICA no subscriu necessàriament tots els punts de vista que els autors reflecteixen en els treballs que signen.

editorial

Diuen que dels temps difícils en surten les grans oportunitats. És evident que situacions complicades com les que travessa la sanitat catalana i, en general, l'economia de la majoria de països del món desenvolupat confirma un estat de precarietat econòmica i social. Sembla evident que cal aprimar la despesa social i, per descomptat, la sanitària.

La política de medicaments d'aquest país és inversemblant. Mentre l'*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* és la responsable d'aprovar el registre i el preu dels nous medicaments que surten al mercat, són les comunitats autònomes corresponents les que han de pagar la despesa farmacèutica independentment del cost d'eficàcia incremental que representa. D'aquesta manera, l'asseguradora pública catalana (CatSalut) no pot executar una política de finançament dels medicaments que aporti eficiència real als fàrmacs de referència i que tingui una eficàcia incremental sostenible per al sistema sanitari públic i, sobretot, que garanteixi la seguretat clínica. Només d'aquesta manera es podria moderar la despesa farmacèutica que duen associada els nous fàrmacs que apareixen al mercat.

Tres fàrmacs actuals són bons exemples d'aquesta situació:

Dronedarona, fàrmac antiarítmic que abans de sortir al mercat ja figurava com a antiarítmic d'elecció a la Guia de la Societat Europea de Cardiologia 2010 per al maneig de la fibril·lació auricular, tot i que l'únic assaig clínic comparatiu amb amiodarona (assaig DIOYSOS) mostrava menys eficàcia que aquesta. Les alertes sanitàries de toxicitat hepàtica greu posteriors han tornat a situar aquest fàrmac en el mapa farmacoterapèutic. El cost del tractament amb dronedarona és pràcticament 20 vegades superior al d'amiodarona.

Rivaroxaban, fàrmac autoritzat per prevenir el tromboembolisme venós en pacients intervinguts d'artroplàstia de genoll i maluc, està pendent d'assignació de preu per tractar la fibril·lació auricular tractada principalment amb anticoagulants orals. Tot i no conèixer el preu de mercat de ribaroxavan de 150 mg —es requereixen tractar 92 pacients durant dos anys per evitar un ictus o una embòlia sistèmica (assaig clínic RE-LY)— amb un cost incremental encara desconegut però que és segur que serà extremadament alt. El sistema sanitari públic pot assumir aquest increment de despesa amb tan poc benefici clínic?

Ticagrelor, fàrmac antiagregant, a punt de comercialitzar i pendent únicament del preu per a la indicació síndrome coronària aguda. Tot i resultar lleugerament superior a clopidogrel en l'assaig clínic PLATO, cal tractar 53 pacients per evitar un episodi cardiovascular i 90 pacients per evitar una mort d'origen cardiovascular. De nou caldrà veure si el sistema sanitari públic podrà assumir la diferència de cost que representa en comparació al clopidogrel genèric.

El sistema sanitari ha de ser més resolutiu i valent a l'hora de decidir quins medicaments finança i per a quines indicacions. Altrament, la factura farmacèutica ens tornarà a atrapar.

Tomàs Casasín

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 97

SELECCIÓ DE FÀRMACS EN EL TRACTAMENT DE L'ALZHEIMER

A. COMA[1], C. ALERANY[2], C. IBÁÑEZ[1]

[1]Farmacèutica. Direcció de Farmàcia, regió sanitària Barcelona, [2]Farmacèutica, Servei de farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron.

La demència és una síndrome clínica caracteritzada per un dèficit adquirit en més d'un domini cognitiu com ara la memòria, el llenguatge, l'emoció o la personalitat i la cognició, que representa una pèrdua amb relació al nivell previ i que redueix de forma significativa l'autonomia funcional del pacient. Sovint la demència cursa amb símptomes conductuals i psicològics (SCPD) també denominats símptomes conductuals i emocionals o símptomes neuropsiquiàtrics.[1,2,3]

COM ES CLASSIFIQUEN LES DEMÈNCIES?

Actualment no hi ha una metodologia específica que permeti classificar les demències segons criteris de "medicina basada en l'evidència" i el criteri de classificació més utilitzat és l'etiològic[4]. Hi ha múltiples causes que poden propiciar una demència i es classifiquen en tres grans categories etiològiques:[1,4,5,6]

– ***Demències degeneratives primàries***

Es caracteritzen per la pèrdua neuronal i sinàptica i pel dipòsit cerebral d'agregats proteics insolubles intracel·lulars o extracel·lulars.

- Malaltia d'Alzheimer (MA)
- Degeneració lobular frontotemporal (DLFT),
- Demència associada a la malaltia de Parkinson (PDD)
- Demència de cossos de Lewy (DLB)
- Altres

– ***Demències secundàries***

Són les causades per un trastorn neurològic no degeneratiu o que no té origen en el sistema nerviós.

- Demència vascular de diferents tipus: isquèmiques, isquèmiques hipòxiques i hemorràgiques
- Associada a neoplàstia
- D'origen infecciós
- D'origen metabòlic, carencial o tòxic
- Per alteració de la dinàmica del líquid cefalorraquidi
- Altres

La forma de demència més comuna és la malaltia d'Alzheimer (50-70% de les demències), seguida de la vascular (15-20%) i la demència associada a la malaltia de Parkinson (10-15%)

– ***Demències combinades o mixtes***

Es caracteritzen pel solapament de processos neuropatològics diversos encara que un tipus acostuma a predominar sobre la resta.

- demència tipus Alzheimer amb malaltia cerebrovascular associada
- Altres

La forma de demència més comuna és la malaltia d'Alzheimer (50-70% de les demències), seguida de la vascular (15-20%) i la demència associada a la malaltia de Parkinson (10-15%).[6] Les formes més corrents de demència són irreversibles, però hi ha un 5-10% que són potencialment reversibles, i entre aquestes cal destacar les associades a l'ús de fàrmacs.[6,7] A la taula 1 podeu trobar una llista dels fàrmacs que poden produir un deteriorament cognitiu.

D'altra banda, s'ha descrit el concepte de deteriorament cognitiu lleu (DCL) que inclou diferents síndromes de deteriorament cognitiu amb relació a un estadi previ però que no és prou intens per considerar-lo demència. El DCL és un intent d'identificar l'MA en les fases més inicials i identificar la població amb més risc de patir la malaltia d'Alzheimer en fase de predemència Segons alguns estudis aquest grup de població passarà a ser demència d'un 10 a un 15% cada any.[4]

QUINA INCIDÈNCIA I PREVALENÇA TÉ L'ALZHEIMER?

Degut al fet que en la majoria de demències no hi ha un marcador biològic diagnòstic, els estudis que ava-

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 98

Taula 1. Medicaments que poden produir deteriorament cognitiu[2,7]

- Anticolinèrgics: atropina, buscapina
- Antagonistes H1 i H2
- Antiinflamatoris
- Antibiòtics: fluoroquinolones i penicil·lines
- Cardiològics: digoxina, quinidina, lidocaïna, flecainamida disopiramida
- Diürètics
- Blocadors alfa, oxibutina
- Antiparkinsonians: levodopa, amantadina, selegilina, bromocriptina
- Hipnòtics sedants: benzodiazepines, barbitúrics
- Antipsicòtics: típics i atípics
- Antidepressius: tetracíclics
- Anticonvulsius: fenitoïna, valproat

luen la incidència i la prevalença mostren resultats molt variables.[4] La incidència global mundial fa una estimació que gira al voltant de 7,5/1.000 persones-any.[8] La incidència anual de demència en un estudi fet a l'Estat espanyol es van determinar entre 10-15 casos per 1.000 persones-any en la població més gran de 65 anys.[9]

En el nostre entorn, les dades del consell assessor del Departament de Salut sobre el tractament de la malaltia d'Alzheimer (CATMA) ens diuen que la incidència de tractament que no de malaltia, durant l'any 2009, va ser d'11,3 casos per cada 1.000 persones. Aquesta incidència és més alta en el cas de les dones (14,8) que en el dels homes (7,76). De 8.324 pacients que van iniciar tractament durant l'any 2009, el 34,1% eren homes i el 65,8% dones. En començar, les mitjanes d'edat eren, respectivament, 79 i 80 anys. Entre les edats de 66 i 85 anys es concentraven el 83,6% dels pacients que van iniciar tractament l'any 2009. Hi ha un 3,5 % de pacients amb edats inferiors a 65 anys.[10]

La prevalença de demència en la població europea es calcula que està entre el 5,9% i el 9,4% en més grans de 65 anys[1] i entre un 15 i un 25% en edats superiors a 80 anys[11]. Els estudis de prevalença a l'estat Espanyol han mostrat xifres que oscil·len entre el 5% i el 14,9% en més grans de 65 anys[1] i entre el 6,6% i el 17,2% en més grans de 70 anys.[12] A Catalunya, per cada 100.000 habitants la prevalença de tractaments per l'Alzheimer és de 556,9 (357,13 per a homes i 754,2 per a dones). Per cada 100.000 habitants més grans de 65 anys la prevalença de tractaments és de 3.428,8 (2.602,9 per a homes i 4.027,3 per a dones).[10]

Els estudis de prevalença a l'estat Espanyol han mostrat xifres que oscil·len entre el 5% i el 14,9% en més grans de 65 anys

PREVENCIÓ DE L'ALZHEIMER: FACTORS DE RISC I FACTORS PROTECTORS

El principal factor de risc de la malaltia d'Alzheimer és l'edat. S'han descrit altres possibles factors de risc i també alguns factors protectors[13] encara que segons guies recents no hi ha prou evidència per recomanar-los.

– ***Possibles factors de risc:***[13]
- Genotip APOE-e4
- Utilització d'estrògens en combinació amb metil-progesterona
- Alguns AINE
- Trastorn depressiu
- Diabetis mellitus
- Hiperlipèmia de l'adult
- Dany cerebral traumàtic en homes
- Exposició a pesticides
- Persones que mai han estat casades, amb suport social
- Tabaquisme actiu

– ***Possibles factors de protecció-prevenció de l'Alzheimer:***[13]
- Dieta mediterrània
- Àcid fòlic
- Estatines
- Nivell educatiu elevat
- Ingesta d'alcohol (de lleu a moderada)
- Mantenir-se intel·lectualment productiu
- Exercici físic (de moderat a intens)

És recomanable controlar els factors de risc vascular (hipertensió, diabetis, hipercolesterolèmia) i seguir hàbits de vida saludables a causa de la clara evidència que hi ha sobre el benefici en altres aspectes de la salut tot i que no hi ha estudis dissenyats ade-

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 99

quadament que confirmin el benefici sobre la reducció del risc de demència.[4]

El consum moderat d'alcohol o el consum crònic d'AINE s'han associat a menor risc d'MA en algun estudi tot i que no hi ha prou evidències per recomanar-los ja que també presenten altres riscos per a la salut. Tampoc no es recomana prendre vitamina C o vitamina E ni teràpia hormonal substitutiva per prevenir la demència.[4]

Per altra banda, el tractament amb inhibidors de l'acetilcolinesterasa (IACE) o altres fàrmacs com AINE, estrògens, ginkgo biloba o vitamina E no han demostrat benefici i, per tant, no es recomanen per evitar o retardar la progressió de DCL a demència[4]. També falten evidències per recomanar l'estimulació cognitiva i l'exercici.[4]

En la majoria de casos la malaltia de l'Alzheimer es presenta de manera fortuïta però hi ha casos hereditaris, si bé estranys, que acostumen a iniciar-se abans dels 60 anys i alguns s'associen a mutacions conegudes de transmissió autosòmica dominant com les alteracions en els gens APP, PS-1 i PS-2.[1,2,4]

DIAGNÒSTIC DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER

El diagnòstic de demència és fonamentalment clínic i està basat en la història clínica i en l'exploració[4]. Quan es detecta la presència de deteriorament cognitiu cal valorar si compleix els criteris diagnòstics de demència per poder considerar-los una síndrome de demència. El cribratge de la població general, però, no està indicat.[14]

És recomanable que la informació per fer el diagnòstic provingui d'un informador independent i fiable sempre que sigui possible[4]. Per diagnosticar demència es recomana utilitzar els criteris clínics del "Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales" (DSM-IV-TR)[15] o de la "Clasificación Internacional de las Enfermedades" CIE-10[16] que no presenten diferències importants entre ells.[4] També es recomana els criteris del "National Institute of Neurologial an Communicative disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association" (NNCDS/ADRDA).[17]

La taula 2 recull els criteris DSM-IV-TR[15] per al diagnòstic de la demència tipus Alzheimer. Posteriorment caldrà especificar el subtipus:

– D'inici precoç: si comença abans dels 65 anys
– D'inici tardà: si comença després dels 65 anys

Taula 2. Criteris diagnòstics DSM-IV-TR[15] per al diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer

1. La presència dels múltiples dèficits cognoscitius que es noten per:
   1. Deteriorament de la memòria (capacitat de retenir informació nova o recordar informació apresa prèviament)
   2. Una (o més) de las següents alteracions cognoscitives:
      a. Afàsia (alteració de la capacitat per comprendre, anomenar, llegir o escriure)
      b. Apràxia (deteriorament de la capacitat de dur a terme activitats motores, tot i que la funció motora està intacta)
      c. Agnòsia (problemes per reconèixer o identificar objectes, tot i que la funció sensorial està intacta)
      d. Alteració de l'execució (per exemple: planificació, organització, seqüenciació i abstracció)
2. Els dèficits cognoscitius dels criteris 1.1 i 1.2 provoquen un deteriorament significatiu de l'activitat laboral o social i representen una pèrdua important del nivell previ de activitat.
3. El curs es caracteritza per un inici gradual i un deteriorament cognitiu continuat.
4. Els dèficits cognoscitius dels criteris 1.1 i 1.2 no es deuen a cap dels factors següents:
   1. Altres malalties del sistema nerviós central que provoquen dèficit de memòria i cognició (per exemple: malaltia cerebrovascular, malaltia de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefàlia normotensiva, tumor cerebral)
   2. Malalties sistèmiques que poden provocar demència (per exemple: hipotiroïdisme, deficiència d'àcid fòlic, vitamina B12 i niacina, hipercalcèmia, neurosífilis, infecció per VIH)
   3. Malalties induïdes per substàncies
5. Els dèficits no apareixen exclusivament en el transcurs d'un deliri.
6. L'alteració no s'explica millor per la presència d'un altre trastorn de l'Eix I (p. ex. trastorn depressiu major, esquizofrènia).

El diagnòstic és fonamentalment clínic i està basat en la història clínica i en l'exploració

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 100

També s'ha d'especificar la presència o l'absència de símptomes psicològics o d'una alteració del comportament clínicament significativa (caminar sense rumb, agitació...).

El diagnòstic ha d'incloure també una avaluació cognitiva objectiva mitjançant instruments validats per avaluar el grau d'afectació del pacient. Un dels més utilitzats és el test mini-mental o Mini Mental State Examination (MMT o MMSE).[18] Es caracteritza per ser un test ràpid, uns 10 minuts, fàcil d'interpretar i que està validat en espanyol.[19] La puntuació obtinguda és més baixa quan la disfunció cognitiva és més gran. La interpretació de la puntuació final ha de tenir en compte dues variables importants: l'edat i el nivell d'educació. La puntuació màxima de l'MMSE és de 30 punts. Una puntuació entre 25 i 30 és considerada normal. Entre 21-24 suggereix un deteriorament cognitiu lleu, entre 10-20 un deteriorament moderat i <10 un deteriorament greu.[2,11]

Altres tests de cribratge como el test de Pfeiffer, el MIS, el test dels 7 minuts, el test del rellotge, el Eurotest també es poden utilitzar.[4]

Exploracions complementàries:[4,14]

– Una exploració física general i neurològica per detectar comorbiditat i signes neurològics associats que puguin ajudar al diagnòstic diferencial d'alguns tipus de demència.
– Anàlisis: hemograma complet, VSG, bioquímica i electròlits (sodi, potassi, calci, glucèmia, urea, creatinina, transaminases), funció tiroïdal, vitamina B12 i àcid fòlic. Permet descartar causes potencialment reversibles de demència i el cribratge de comorbiditats, per exemple, possibles alteracions electrolítiques derivades de la deshidratació que poden donar alteracions cognitives.
– La ressonància magnètica nuclear cerebral contribueix al diagnòstic precoç, detecta canvis vasculars, identifica lesions tractables amb cirurgia i exclou altres patologies cerebrals.
– No està indicat l'estudi genètic de forma rutinària.

En el procés de diagnòstic és molt important fer un diagnòstic diferencial ja que hi ha altres patologies que poden causar una pèrdua de memòria i es podrien confondre amb una síndrome de demència sense que ho siguin. Un dels més importants a tenir present és el diagnòstic de depressió ja que és una de les poques causes de pèrdua de memòria susceptible de tractament efectiu, el deliri o l'efecte d'alguns fàrmacs com hem vist abans.[2,4]

Tests com el MMSE (Mini Mental State Examination) són útils per apreciar la gravetat dels símptomes i avaluar l'evolució de la malaltia

QUINES SÓN LES CARACTERÍSTIQUES CLÍNIQUES DE L'ALZHEIMER?

Podem enumerar diferents característiques que es presenten a mesura que avancen les diferents etapes de la malaltia tenint encompte que els pacients amb Alzheimer tenen una supervivència d'uns 8 anys:[2,4,11]

– Una ***fase inicial*** que pot durar uns dos anys en la qual apareixen els primers lapsus de memòria recent i una dificultat més gran per registrar informació nova, desinterès, humor deprimit, canvis de personalitat, desorientació i falta d'adaptació a situacions noves.
– Posteriorment, una ***fase intermèdia*** que pot durar entre tres i cinc anys. Hi ha una major afectació de la memòria que inclou no només la memòria recent sinó també la remota. Apareixen les alteracions del llenguatge, l'escriptura, la lectura, el càlcul, apràxies i agnòsies. Es veuen afectades les relacions socials, la capacitat de mantenir una conversa o discussió. Hi ha una pèrdua progressiva de l'autonomia en les activitats habituals de la vida diària com la higiene personal, la capacitat de vestir-se i de menjar sol. En aquesta fase poden aparèixer els primers símptomes psicòtics que són importants per la freqüència i per la reprecussió que tenen en la qualitat de vida dels pacients i en la càrrega que representen per als cuidadors.
– En la ***fase terminal*** (demència greu) el pacient és incapaç de caminar, es torna incontinent i ja no fa cap activitat de la vida diària per ell mateix. El llenguatge es fa inintel·ligible o sovint presenta mutisme. En alguns casos es produeix disfàgia. Això fa que sigui

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 101

freqüent la presència de pneumònies, deshidratació, malnutrició i úlceres per pressió per causa de la immobilització. Els malalts acostumen a morir d'una pneumònia o d'una altra infecció intercurrent.

Per avaluar la progressió de la malaltia i l'afectació de diferents aspectes de l'esfera cognitiva com la memòria, l'orientació, el llenguatge, les habilitats o l'atenció s'utilitzen diferents tests com l'MMSE que hem esmentat anteriorment. Es útil per apreciar la gravetat dels símptomes i avaluar-ne l'evolució al llarg del temps, i també per valorar la resposta del pacient al tractament instaurat.[4,11]

TRACTAMENT DE LA MALALTIA

Igual que el de la resta de demències, el tractament de l'Alzheimer és complex ja que presenta unes característiques que s'han de tenir en compte a l'hora de planificar l'abordatge de la patologia. És una patologia que afecta el pacient i té repercussions en el cuidador, la síndrome clínica és múltiple i variable i per tant implica diferents estratègies de tractament. Generalment, són pacients d'edat avançada amb pluripatologia i polimedicació i tractats per diferents professionals a l'hora circumstància que implica que hi ha d'haver una bona coordinació entre ells.

Mesures no farmacològiques

Les mesures no farmacològiques són tant important com les farmacològiques. Van destinades a donar suport mèdic, social i afectiu tant al pacient com als cuidadors. Es recomana mantenir el pacient en un entorn social estable, corregir dèficits auditius, visuals, mantenir una higiene correcta, una nutrició i una hidratació adequades, mobilitzar el pacient i evitar caigudes. Un estudi de residències geriàtriques va mostrar una reducció significativa de l'ús d'antipsicòtics en les residències en què els professionals havien rebut formació especifica per al tractament integral de les crisis d'agitació dels pacients amb demència.[20] Cal tenir present que és una malaltia d'evolució llarga i que en les fases avançades hi ha una incapacitat total. És imprescindible orientar i recolzar la família i/o els cuidadors i donar expectatives realistes dels beneficis dels tractaments farmacològics disponibles actualment.

Tractament farmacològic

Actualment, a l'Estat hi ha dos tipus de fàrmacs per al tractament simptomàtic de l'Alzheimer:

a) Inhibidors de l'enzim acetilcolinesterasa (IACE): donepezil, rivastigmina i galantamina
b) Antagonista no competitiu del receptor N-metil D-aspartat pel glutamat (NMDA): memantina

A Catalunya, l'any 1997 el Departament de Salut va crear el Consell Assessor per al Tractament de la Malaltia d'Alzheimer (CATMA) amb l'objectiu de garantir un ús correcte dels fàrmacs utilitzats per tractar l'Alzheimer i assegurar a malalts i familiars que la persona afectada es pot beneficiar d'una atenció acurada i un seguiment regular de la malaltia.

Aquests tractaments només poden ser determinats per especialistes en neurologia, psiquiatria o geriatria que han d'omplir una sol·licitud d'inici de tractament i fer-la arribar al CATMA per obtenir un informe favorable del tractament d'aquell pacient. Cada dos anys aquesta sol·licitud s'ha de renovar perquè el pacient continuï autoritzat a rebre el tractament sinó l'autorització queda suspesa.[21,22,23]

A la figura 1 es pot veure la distribució farmacològica dels diferents tractaments autoritzats pel CATMA el 2009.[10]

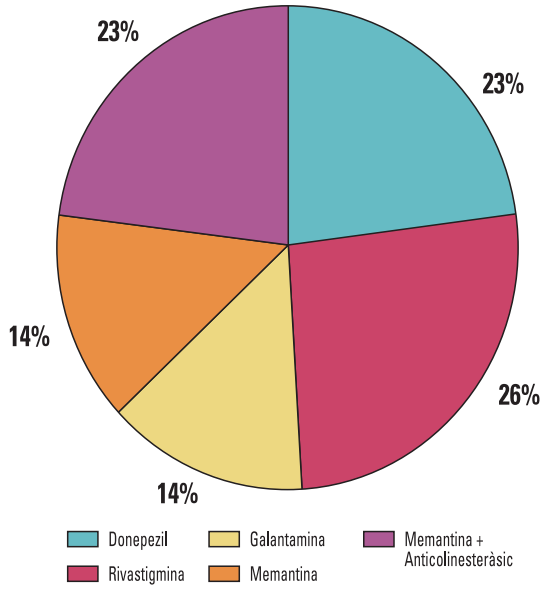


Figura 1. Distribució farmacològica dels tractaments autoritzats pel CATMA durant el 2009-[10]

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 102

a) Inhibidors de la colinesterasa

El mecanisme d'actuació dels IACE és inhibir l'acció de la acetilcolinesterasa, l'enzim que degrada l'acetilcolina en l'espai sinàptic i així potencia la transmissió colinèrgica. La majoria d'efectes adversos dels IACE són de tipus digestiu (nàusees, vòmits, diarrea, dolor abdominal, anorèxia, fatiga o bradicàrdia), habitualment són lleus, transitoris i es redueixen administrant els fàrmacs amb aliments.

En cas que el pacient s'hagi de sotmetre a una intervenció quirúrgica mentre pren un IACE es recomana que n'informi el metge ja que poden potenciar els efectes d'alguns relaxants musculars utilitzats en l'anestèsia.

Tots tres estan autoritzats per al tractament simptomàtic de l'MA de lleu a moderadament greu. La rivastigmina també està autoritzada per al tractament simptomàtic de la demència de lleu a moderadament greu en pacients amb malaltia de Parkinson idiopàtica.

No s'han pogut constatar diferències notables entre els tres fàrmacs. Tots tres han demostrat efectes beneficiosos tant en els símptomes cognitius com en els psiquiàtrics i en la funcionalitat.[24,25,26] Les evidències, però, de millora de qualitat de vida són menys positives i la relació cost-benefici d'aquests tractaments continua sent controvertida.[27,28] No modifiquen el curs de malaltia, però atenuen els símptomes i segons els estudis actuals sembla que l'efecte pot prolongar-se fins a uns 5 anys.[29]

Segons les principals guies es recomana iniciar el tractament amb IACE quan la puntuació de MMSE és de 20 punts o menor i continuar-lo mentre l'MMSE es mantingui per sobre dels 10 punts.[14]

El tractament de manteniment s'ha de revaluar al cap de tres mesos.[30,31,32] En la pràctica clínica, l'efectivitat dels IACE s'entén com una millora d'un o dos punts en l'MMSE als sis mesos de tractament.[2] El tractament pot continuar mentre hi hagi un benefici terapèutic per al pacient i aquest el toleri. Per tant, és important reavaluar-lo periòdicament. La interrupció del tractament ha de ser considerada quan no hi hagi evidència d'efecte terapèutic o el malalt ja no toleri el tractament.[30,31,32]

No s'han pogut constatar diferències notables entre el donepezil, la galantamina i la rivastigmina. Tots tres han demostrat efectes beneficiosos tant en els símptomes cognitius com en els psiquiàtrics i en la funcionalitat

Donepezil

És un inhibidor reversible i selectiu de l'acetilcolinesterasa cerebral. La dosi inicial és de 5 mg/dia durant les primeres quatre setmanes per tal d'avaluar les primeres respostes clíniques al tractament i permetre arribar a les concentracions de l'estadi estacionari. Després es pot augmentar fins a 10 mg/dia la dosi màxima recomanada. Té una semivida llarga que permet una única administració al dia per via oral i a la nit abans d'anar a dormir. Es pot seguir la mateixa pauta en pacients amb insuficiència renal o pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada.[30]

Habitualment, la millora dels símptomes apareix després de 2-4 mesos d'haver iniciat tractament. Si el tractament s'interromp s'ha observat una reducció gradual dels efectes beneficiosos. No hi ha evidència, però, d'un efecte rebot després d'una interrupció brusca del tractament.[30]

És un fàrmac ben tolerat i amb efectes secundaris bàsicament digestius, fatiga, mareig, insomni que solen disminuir amb una administració conjunta amb aliments i un escalat progressiu de la dosi. Únicament és necessari tenir precaució en casos d'història de broncoespasme, MPOC, epilèpsia, úlcera pèptica o bradicàrdia a causa dels efectes colinèrgics.[30]

El metabolisme és de tipus hepàtic pel citocrom P450 (CYP3A4 i CYP2D6). Com a conseqüència presenta interaccions amb els fàrmacs que inhibeixen el citocrom P450 com ketoconazole, quinidina, itraconazole, eritromicina, fluoxetina o paroxetina i augmenta les concentracions de donepezil i, per tant, el risc d'efectes adversos de tipus colinèrgic. Per altra banda, els inductors del citocrom P450 com rifampicina, fenitoïna, carbamazepina o l'alcohol poden reduir les concentracions de donepezil.[30]

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 103

El donepezil també pot interferir amb fàrmacs que presenten activitat anticolinèrgica i també té potencial sinèrgic amb tractaments concomitants com succinilcoïna o altres fàrmacs blocadors neuromusculars o ß-blocadors que tenen efectes sobre la conducció cardíaca. Cal evitar, doncs, l'administració concomitant amb altres IACE o antagonistes del sistema colinèrgic.[30]

Galantamina

La galantamina és un alcaloide terciari, inhibidor selectiu, competitiu i reversible de la acetilcolinesterasa. A més, millora l'acció intrínseca de l'acetilcolina sobre els receptors nicotínics i pot aconseguir una millor activitat colinèrgica associada.[31] La dosi inicial recomanada és de 8 mg/dia durant quatre setmanes. Posteriorment, es pot augmentar fins a una dosi de manteniment de 16 mg/dia quatre setmanes més. L'augment a una dosi de manteniment de 24 mg/dia s'ha de fer de forma individualitzada després d'avaluar tant el benefici clínic com la tolerància del tractament. Si no hi ha un augment de la resposta s'ha de pensar a reduir de nou la dosi a 16 mg/dia. No hi ha evidència d'un efecte rebot després de la interrupció sobtada del tractament.[31]

Té una semivida llarga que permet una administració única al dia per via oral i al matí, preferentment amb aliment. Cal assegurar la ingesta adequada de líquid durant el tractament, especialment si el pacient presenta vòmits.[31] En pacients amb insuficiència hepàtica moderada el tractament ha de ser en una dosi màxima de 16 mg/dia. En pacients amb insuficiència hepàtica o renal greu està contraindicada.[31]

Igual que el donepezil, els efectes secundaris són bàsicament digestius (nàusees i vòmits) i es presenten a l'inici del tractament. Únicament cal tenir precaució en casos d'història de broncoespasme, MPOC, epilèpsia, úlcera pèptica o bradicàrdia per raó dels efectes colinèrgics.[31]

La possibilitat d'interaccions clínicament rellevants és baixa a causa dels diversos mecanismes d'eliminació. Un dels principals, igual que el donepezil, és el metabolisme hepàtic mitjançant el citocrom P450 (CYP3A4 i CYP2D6). Igual que el donepezil cal tenir precaució ja que també pot interferir potencialment amb fàrmacs que tenen activitat anticolinèrgica i presentar cert potencial sinèrgic amb altres d'activitat colinèrgica.[31]

La interrupció del tractament s'ha de tenir en compte quan ja no hi ha evidència d'efecte terapèutic

Rivastigmina

La rivastigmina és un inhibidor pseudoirreversible i selectiu de l'acetil-i-butirilcolinesterasa de tipus carbamat que facilita la neurotransmissió colinèrgica i alenteix la degradació de l'acetilcolina alliberada per neurones.[32]

La dosi inicial és d'1,5 mg, dues vegades al dia, via oral, amb l'esmorzar i amb el sopar. Després de dues setmanes es pot incrementar fins a 3 mg, dos cops al dia. Posteriorment, després de mínim dues setmanes, es pot augmentar fins a 4,5 mg o 6 mg (dosi màxima), dos cops al dia segons la tolerància del pacient. La rivastigmina també està disponible com a pegat que permet també una administració única diària[32]. No es necessari ajustar la dosi en pacient amb insuficiència renal o hepàtica de lleu a moderada. No s'han dut a terme estudis en pacients amb insuficiència renal greu i per tant cal extremar el monitoratge si s'utilitza en aquests pacients.[32]

Els efectes adversos més comuns són també gastrointestinals [nàusees(38%) i vòmits (23%)], especialment en les fases de determinació de dosi.[32] La rivastigmina no té metabolisme hepàtic motiu pel qual el risc d'interaccions és menor que amb donepezil o galantamina però també pot interferir amb fàrmacs que presenten activitat anticolinèrgica i potencial sinèrgic amb d'altres amb activitat colinèrgica.[32]

b) Antagonista no competitiu dels receptors de N-metil D-Aspartat (NMDA): memantina

La memantina és l'únic fàrmac d'aquest grup comercialitzat. La indicació és l'ús en pacients amb MA en fase moderada o greu. La memantina és un antagonista del receptor N-metil-D-aspartat pel glutamat, no competitiu que presenta una afinitat moderada dependent del voltatge. El benefici en el tractament de l'MA es relaciona amb el mal funcionament de la neurotransmissió glutamatèrgica en aquests malalts. La memantina modula els efectes dels nivells tònics de glutamat elevats que poden ocasionar disfunció neuronal.[33]

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 104

S'administra un cop al dia independentment dels àpats. La dosi inicial és de 5 mg/dia durant una setmana i es va incrementant 5 mg per setmana fins a assolir la dosi de manteniment després d'un mes de tractament. La dosi de manteniment recomanada és de 20 mg/dia en dos comprimits de 10 mg al dia.[33] Cal ajustar la dosi en els pacients amb insuficiència renal moderada, que és d'un màxim de 10mg/dia. Si es tolera bé en alguns casos es pot augmentar fins a 20 mg/dia. En els pacients amb insuficiència renal greu la dosi recomanada és de 10 mg/dia. En pacients amb insuficiència hepàtica greu la memantina no està recomanada.[33] Té una tolerabilitat bona i pocs efectes adversos. Els principals efectes adversos observats són vertigen, mal de cap, restrenyiment, somnolència i hipertensió.[33]

Cal precaució en el tractament de pacients amb epilèpsia o antecedents de crisis convulsives, en pacients amb antecedents d'infart agut de miocardi o insuficiència cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensió no controlada a causa de la falta d'estudis en aquests pacients.[33]

Per causa del mecanisme d'acció es poden produir interaccions amb d'altres fàrmacs:[33]

- Augmentar els efectes de la L-dopa, agonistes dopaminèrgics i els anticolinèrgics
- Reduir els efectes dels barbitúrics, els neurolèptics i la hidroclorotiazida
- Modificar els efectes d'agents antiespasmòdics amb el necessari ajustament de dosi
- S'aconsella fer un monitoratge estricte de l'INR en pacients tractats amb anticoagulants orals.
- S'aconsella evitar l'administració concomitant amb d'altres antagonistes NMDA com la amantadina, la ketamina i el dextrometorfan ja que actuen sobre el mateix sistema receptor que la memantina i poden augmentar els efectes adversos principalment relacionats amb el sistema nerviós central.

La memantina produeix un efecte beneficiós encara que discret en la cognició i les activitats diàries en pacients amb MA de moderada a greu després de sis mesos de tractament.[34] Per aquest motiu està recomanada[4,14] en el tractament de l'MA de moderada a greu. També està recomanada[4,14] com a tractament de l'MA de moderada a greu en combinació amb IACE encara que els beneficis que ha demostrat en diferents estudis són mínims i de dubtosa significació clínica[35,36]. En estudis amb pacients amb MA de lleu a moderadament greu tractats amb IACE l'addició de memantina no va mostrar canvis als sis mesos.[37]

EVOLUCIÓ DE LA MALALTIA I RETIRADA DEL TRACTAMENT

No hi ha evidència de la durada recomanable per al tractament farmacològic de l'MA. Es recomana fer una avaluació individual de la idoneïtat de suspendre el tractament ja que en l'únic estudi[38] en què es va interrompre el tractament amb donepezil, la cognició i la funció no van tornar als nivells aconseguits abans de la interrupció.[4]

Segons recomana la fitxa tècnica, la interrupció del tractament ha de ser tinguda en compte quan no hi ha evidència d'efecte terapèutic o no es tolera el tractament. Tot i això, segons dades del CATMA la causa més freqüent per la qual acaben els tractaments és la mort del pacient i representa un 59% de totes les causes de finalització notificades durant els darrers anys.[10] Caldria destacar el 19% de retirades informades per falta d'efectivitat i manca de seguiment del tractament. La figura 2 mostra gràficament els diferents motius de finalització notificats.

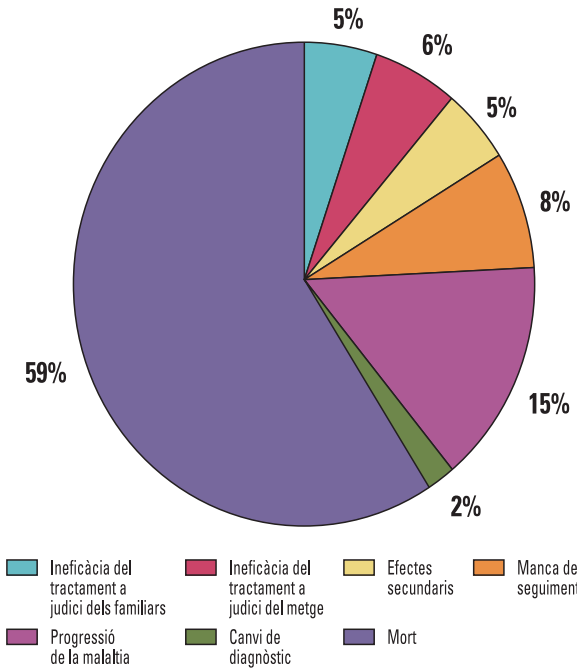


Figura 2. Motius de finalització de tractaments notificats al CATMA durant el 2009[10]

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 105

TRACTAMENT DELS SÍMPTOMES CONDUCTUALS I PSICOLÒGICS EN LA DEMÈNCIA (SCPD)

Per SCPD s'entén un conjunt de símptomes relacionats amb l'alteració de la percepció, el contingut del pensament, l'ànim i la conducta que poden presentar-se en els malalts amb demència.

Les persones amb demència poden presentar principalment tres tipus d'SCPD[4]:

- Trastorns de l'estat d'ànim (depressió, ansietat i apatia)
- Agitació (agressivitat, irritabilitat, inquietud, crits, deambulació)
- Símptomes psicòtics (al·lucinacions visuals, auditives i deliris)

Els SCPD són importants a causa de l'alta freqüència d'aparició. S'ha observat que entre el 70 i el 90% dels pacients presentava algun SCPD i molts cops eren el primer símptoma que identifica la família i pel qual consulta els professionals sanitaris. A l'inici de la demència, l'apatia és l'SCPD més freqüent (50-60%), la depressió un 40-50% i l'ansietat al voltant del 35% dels pacients.[39,40]

Per altra banda, els SCPD poden facilitar el diagnòstic diferencial i determinen el pla assistència del pacient i en molts casos la necessitat d'assistència urgent o d'institucionalització. Per aquest motiu es recomana avaluar sistemàticament la presència per poder-los abordar de la forma més oportuna.[4]

Segons les recomanacions de les guies i tenint en compte els efectes adversos dels fàrmacs, l'abordatge terapèutic dels SCPD es basa en primer lloc en estratègies no farmacològiques i reserva el tractament farmacològic quan els SCPD són més greus i les estratègies no farmacològiques han fracassat.[4]

Pel que fa al tractament farmacològic es recomana començar amb IACE o memantina que han demostrat cert benefici en el tractament dels SCPD[24,27] i si la resposta no resulta suficient associar-hi un psicofàrmac encara que l'evidència de l'eficàcia en pacients amb demència és baixa i el risc d'efectes adversos, elevat.[4] Conseqüentment es recomana començar amb dosis baixes fins a arribar a una dosi mínima eficaç. Posteriorment, la recomanació és revisar la dosi i la necessitat de tractament a intervals de tres mesos[4]. També és important definir bé el tipus d'SCPD que presenta el pacient per poder determinar quin tipus de psicofàrmac seria el més indicat.

L'abordatge dels SCPD es basa en estratègies no farmacològiques, reservant els fàrmacs per quan aquests han fracassat

Símptomes psicòtics (agressivitat, agitació, al·lucinacions)

L'únic que té indicació a l'Estat espanyol és la risperidona amb indicació en tractament fins a sis setmanes de l'agressivitat persistent en pacients amb demència tipus Alzheimer de moderada a greu que no responen a altres mesures no farmacològiques i quan hi ha un risc de lesió per ells i pels altres. La dosi òptima és de 0,5mg, dos cops al dia i en alguns casos fins a 1mg, dos cops al dia.

Al 2004, l'AEMPS va publicar dues alertes de seguretat que advertien de l'augment de risc d'accident cerebrovascular amb risperidona[41] i d'un augment de la mortalitat amb risperidona i olanzapina[42]. Conseqüentment, es van extremar les precaucions d'ús i el temps de tractament tal com indica la fitxa tècnica de la risperidona i es va alertar que l'olanzapina no tenia l' indicació aprovada.

Posteriorment, l'any 2005, la FDA va publicar una anàlisi respecte l'increment de la mortalitat dels antipsicòtics atípics a causa d'accidents cardiovasculars[43]. Per tal de conèixer si aquests riscos també es presentaven amb els antipsicòtics típics el 2008 l'EMA va revisar l'evidència en aquest grup de fàrmacs i va arribar a la conclusió que l'increment de risc de mortalitat era similar amb la dels antipsicòtics atípics.[44]

Depressió

Hi ha pocs estudis en població amb demència. La sertralina i el citalopram que mostren alguna evidència serien els recomanats[4] encara que un estudi recent arriba a la conclusió que ni setralina ni mirtazapina, molt utilitzada per l'efecte sedant en depressió associada a ansietat, no van mostrar cap benefici en aquests pacients[45]. Els antidepressius tricíclics no es recomanen a causa dels efectes adversos.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 106

Ansietat i insomni

Hi ha poca evidència sobre com encarar el tractament d'aquests símptomes en pacients amb demència. L'ansietat com a símptoma aïllat és poc freqüent i normalment s'associa a depressió o agitació. En el cas d'insomni es poden utilitzar benzodiazepines de semivida curta o trazondona i sempre en la menor dosi i durada possible.[4]

CONCLUSIONS

L'Alzheimer és una malaltia que té un diagnòstic clínic, sovint després de l'alerta dels familiars per la presència d'algun símptoma conductual o psicològic associat. Fer un diagnòstic diferencial entre els diferents tipus de demència i amb altres patologies és essencial per planificar-ne l'abordatge i el tractament. Aquest ha de ser individualitzat i tenir en compte les necessitats del pacient i dels seus cuidadors. Actualment hi ha fàrmacs indicats per alentir el deteriorament cognitiu encara que els beneficis clínics que aporten són qüestionats. En l'abordatge del tractament de l'Alzheimer és tant important el tractament del deteriorament cognitiu com dels SCPD que sovint són el motiu principal d'assistència urgent o d'institucionalització del pacient.

BIBLIOGRAFIA

1. Molinuevo JL, Peña-Casanova J, Grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. Barcelona: Sociedad Española de Neurología (SEN); 2009. Guía Nº 8.
2. Castro C et al. Demencia tipo Alzheimer. Guias Clínicas Fisterra 2010;10 (28).
3. Martín Carrasco M. Consenso Español sobre Demencias. Barcelona: SANED; 2005.
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Cataluña; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07
5. Baquero Toledo M, Carnero Pardo C, Martínez Lozano MD. Clasificación. A: Molinuevo JL, Peña-Casanova J, editores. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009. Barcelona: Prous Science, SAU. Thomson Reuters. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología Nº 8; 2009. p. 51-60.
6. Weiner MF, Lipton AM. Demencias. Investigación, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Masson; 2005.
7. Gonzalez MJ. Utilidad de los fármacos en la demencia. FMC. 2010;17(5):326-35
8. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005;366(9503):2112-7.
9. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. J Neurol Sci. 2008;264(1-2):63-72.
10. Informe d'activitats: Any 2009. Consell Assessor sobre el Tractament farmacològic de a Malaltia d'Alzheimer. Servei de Planificació Farmacèutica. Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris.
11. Malaltia d'Alzheimer: El tractament amb fàrmacs contra la demència a Catalunya. Butlletí Epidemiològic de Catalunya (BEC). Juliol, agost setembre 2008. Volum XXIX. Número 3.
12. De Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. BMC Neurol. 2009;9:55.
13. Williams JW, Plassman BL, Burke J, Holsinger T, Benjamin S. Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. Evidence Report/Technology Assessment No. 193. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. HHSA 290-2007-10066-I.) AHRQ Publication No. 10-E005. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2010
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dementia [Internet]. NICE- clinical guideline 42; November 2006.
15. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Madrid: Masson; 2002.
16. Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor; 1992.
17. Mckhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology, 1984; 34: 939-944.
18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189–198.
19. Versió validada pel Mini-Mental State Examination. Peña-Casabona J, Aguilar M, Bertran-Serra I, Santacruz P,Hernández G, Insa R, Pujol A, Sol JM, Blesa R, grup NORMACODEM. Normalización de instrumentos cognitivos y funcionales para la evaluación de la demencia (NORMACODEM). I: Objetivos, contenidos y población. Neurología 1997; 12: 61-8.
20. Fossey J, Ballard C, Juszczak E, James I, Alder N, Jacoby R, et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. BMJ. 2006;332:756-61.

21. Ordre del 5 d'abril de 1997 de Creació del Consell assessor sobre el tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer. Disponible a: http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/farmacia/dogc2393.htm (consultat el 3 d'agost de 2011).

22. Instrucció 01/2002 de la Direcció General de Recursos Sanitaris:"Procediment per a la prescripció, la validació, la dispensació i el seguiment dels tractaments farmacològics a assegurats del CatSalut corresponents a sol·licituds informades favorablement pels consells assessors adscrits a la Direcció General de Recursos Sanitaris del Departament de Sanitat i Seguretat Social mitjançant l'Ordre de 25 de maig de 2001.

23. Instrucció 3/2003 de la Direcció General de Recursos Sanitaris: "Criteris d'indicació i seguiment del tractament de la malaltia d'Alzheimer

24. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. Nº: CD005593.

25. Burns A, O'Brien J; BAP Dementia Consensus group, Auriacombe S, Ballard C, Broich K, Bullock R et al British Association for Psychopharmacology. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology.J Psychopharmacol. 2006;20(6):732-55.

26. Farlow MR, Cummings JL. Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. Am J Med. 2007 ;120(5):388-97

27. Birks J. Flicke L. Donepezil for mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. Nº: CD006104.

28. Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E, Clegg A. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. Health Technol Assess. 2006 Jan;10(1):iii-iv, ix-xi, 1-160.

29. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. Lancet.2006;368:387-403.

30. Aricept 10mg® (Donepezilo) Fitxa tècnica. [accés 3/08/2011]. Disponible a: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61870&formato=pdf&formulario=FICHAS

31. Reminyl 8mg® (galantamina) Fitxa tècnica. [accés 3/08/2011]. Disponible a: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=66650&formato=pdf&formulario=FICHAS

32. Exelon 3mg® (rivastigmina). Fitxa tècnica. [accés 3/08/2011]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000169/WC500032598.pdf

33. Auxura 20mg® (memantina).Fitxa tècnica. [accés 3/08/2011]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000378/WC500029678.pdf

34. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantina para la demencia; 2005 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

35. Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, Becker H, Pere JJ, Bourdeix I. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. Int J Clin Pract. 2006;60:110-8.

36. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:317-24.

37. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res. 2008;5(1):83-9.

38. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, Perdomo CA, Pratt RD. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol. 2001;58(3):427-33.

39. Assal F, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in the dementias. Curr Opin Neurol. 2002;15(4):445-50.

40. Fernandez MM, Castro FJ, Perez de las HS, Mandaluniz LA, Gordejuela MM, Zarranz Imirizaldu JJ. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in elderly patients with dementia in Mungialde County (Basque Country, Spain). Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;25(2):103-8

41. Nota informativa 2004/03 de la AEMPS sobre Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia. [accés 3/08/2011]. Disponible a: http://aemps.es/fr/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/olanzapina.htm

42. Nota informativa 2004/04 de la AEMPS sobre Risperidona: Riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso. [accés 3/08/2011]. Disponible a: http://aemps.es/fr/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/risperidona.htm

43. US FDA Public Health Advisory. Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioural disturbances, April 11 2005. [accés 3/8/2011]. Disponible a http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/UCM053171

44. Nota informativa 2008/19 de la AEMPS sobre antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. [accés 3/08/2011]. Disponible a: http://aemps.es/fr/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2008-19_antipsicoticos.htm

45. Banerjee S et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial Lancet. 2011 Jul 30;378(9789):403-11.

MGOF

MÀSTER EN GESTIÓ DE L'OFICINA DE FARMÀCIA

Millori la gestió

i obtingui més rendibilitat

Adreçat a titulars d'oficina de farmàcia

4 Mòduls

El farmacèutic com a responsable financer i de fiscalitat
El farmacèutic com a responsable de la gestió de persones
El farmacèutic com a responsable de màrqueting
Desenvolupament personal

7 Seminaris

Fitness mental
Gestió de qualitat
Compres, estocs i logística
Prevenció de riscos laborals
Requisits legals de la farmàcia actual
Internet 2.0 com a eina de màrqueting
Tècniques de venta

3 Conferències *farmaexperience*

Més de 20 professors experts en gestió i farmàcia

Possibilitats de finançament

Places limitades

Informació: Tel. 93 244 07 13 formacio@cofb.net www.cofb.cat

COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 109

ESPIGOLANT

N. CASAMITJANA
Cap del Centre d'Informació del Medicament (CIM) del COFB

A PHARMACOLOGICAL APPROACH TO FIRST AID TREATMENT FOR SNAKEBITE

SAUL ME, THOMAS PA, DOSEN PJ, ISBISTER GK, O'LEARY MA, WHYTE IM, I COL·LABORADORS

NATURE MEDICINE 2011; 17 (7): 809-11.
DOI:10.1038/NM. 2382

Cada any les mossegades de serp causen uns cent mil morts i una xifra molt més elevada d'amputacions a tot el món. La majoria de verins de serp contenen una toxina de molècula gran que no entra directament a la circulació sanguínia sinó que per arribar-hi, el sistema limfàtic l'ha d'absorbir i transportar. Aquest fet és el que propicia que les tècniques o procediments que s'apliquen en un primer moment després de la picada, com compressió local o embenats amb immobilització de l'àrea afectada, busquin retardar el transport limfàtic sense comprometre el flux arterial.

Entre els mecanismes que influencien la circulació limfàtica, que no té bomba impulsora, hi ha la contracció de la musculatura esquelètica que comprimeix els vasos limfàtics i les contraccions rítmiques i espontànies de les fibres musculars llises de la paret dels vasos. L'equip del Dr Dirk van Helden, de la Universitat de Newcastle, a Austràlia, país amb moltes serps verinoses, va prendre en consideració la hipòtesi que per via de l'òxid nítric era possible disminuir el ritme de les fibres musculars llises i retardar l'entrada del verí a la circulació i en darrer terme la toxicitat.

Com que l'activitat farmacològica de la nitroglicerina es produeix per l'alliberament de l'òxid nítric, van conjecturar que l'aplicació tòpica possiblement podria desaccelerar el flux limfàtic i van dissenyar un estudi amb aquest preparat per comprovar-ne l'efecte.

En primer lloc van simular una picada de serp amb un mètode validat amb el qual injectaven al peu dels voluntaris (sis homes i nou dones, tots ells entre 20 i 60 anys d'edat) un marcador col·loïdal estèril per detectar posteriorment la presència en els nòduls limfàtics. Un altre dia van repetir el mateix procediment però afegint-hi l'aplicació tòpica de 15 g de pomada de nitroglicerina al 0,2% en un diàmetre d'uns 5 cm al voltat del punt de la injecció del marcador. L'administració de la pomada de nitroglicerina va modificar el temps de detecció del marcador en 13 minuts (amplitud entre 4 i 81 minuts) a 54 (amplitud entre 6,5 i 162) quan s'havia aplicat. Van fer el mateix en rates anestesiades i es va veure que el resultat era similar al que havien observat en els voluntaris.

Posteriorment van injectar verí de serp a les rates i van observar els resultats de disseminació i aturada respiratòria en el grup control i en el grup al qual s'administrà la pomada de nitroglicerina. El temps fins a l'aturada respiratòria va augmentar en el grup que havia rebut l'aplicació de la pomada de nitroglicerina des de 65 (± 4 minuts) a 96 minuts (± 6 minuts).

L'equip australià va observar que després d'injectar a les rates el verí de serp el temps de supervivència arribava a augmentar un 50% si se'ls aplicava una pomada de nitroglicerina. De mitjana havien viscut una hora, però el grup al qual se'ls va aplicar el preparat va viure 90 minuts. La magnitud del retard depèn del tipus de toxina i del punt de la mossegada.

Amb aquest retard de la disseminació de les toxines de les serps per arribar al sistema limfàtic, disminueix el pic de concentració del verí quan arriba a la circulació sanguínia i també els efectes que indueix. L'administració tòpica del fàrmac pot oferir més temps als que han patit la mossegada de la serp per intentar rebre assistència mèdica i incrementar significativament la supervivència dels pacients.

DOSE-DEPENDENT RISK OF MALFORMATIONS WITH ANTIEPILEPTIC DRUGS: AN ANALYSIS OF DATA FROM THE EURAP EPILEPSY AND PREGNANCY REGISTRY

TOMSON T, BATTINO D, BONIZZONI E, CRAIG J, LINDHOUT D, SABERS A I COL·LABORADORS

LANCET NEUROLOGY 2011; 10 (7): 609 –17
DOI:10.1016/S1474-4422(11)70107-7

Entre un 0,3 i un 0,7% dels embarassos són de dones que pateixen epilèpsia i la majoria necessita continuar usant els medicaments per mantenir el control dels episodis i el benestar del fetus durant aquesta etapa. Sabem que l'exposició a fàrmacs antiepilèptics en l'embaràs està associada a un major risc de malformacions congènites i que aquest risc està influït no només pel tipus de medicament sinó també per la dosi i altres variables que han de tenir-se en compte en el seguiment dels tractaments antiepilèptics de les dones que tenen previst ser mares.

En aquest context, els autors es van proposar establir els riscos de malformació congènita de diferents dosis dels quatre antiepilèptics més usats, en un estudi de cohorts observacional, amb 700 col·laboradors i dades de 42 països. Van fer seguiment prospectiu dels embarassos de dones que havien pres diferents dosis de carbamazepina, lamotrigina, àcid valproic o fenobarbital en el moment de concebre el fill, independentment dels canvis de dosis posteriors que es podien haver introduït. Van excloure els embarassos que acabaven

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 110

en avortaments espontanis, els que presentaven malformacions genètiques, aquells en què les dones havien canviat la dosi en el primer trimestre i aquells en què hi podia haver altres malalties o medicaments que podien afectar el desenvolupament del fetus.

En principi van entrar a l'estudi 4.540 dones embarassades que prenien medicaments antiepilèptics en el moment de la concepció a les quals van fer seguiment fins a un any després del part. 2.625 dones no van presentar cap crisi convulsiva durant l'embaràs, sense diferències significatives en funció dels medicaments administrats objecte de l'estudi. Del total d'embarassos, 3.909 (un 86%) havien estat exposats a un dels quatre fàrmacs de l'estudi: 1.402 a carbamazepina, 1.280 a lamotrigina, 1010 a valproic i 217 a fenobarbital. Es va observar un augment de les malformacions relacionat amb les dosis més altes al moment de la concepció per a tots els fàrmacs estudiats. Van trobar especialment nivells alts de malformació en dosis de 1.500 mg al dia o més d'àcid valproic. Les dosis d'àcid valproic de 700 mg o menys van donar lloc a malformacions amb la mateixa freqüència que dosis de carbamazepina de 400 mg a menys de 1.000 mg per dia, que dosis de menys de 150 mg de fenobarbital al dia i que dosis de 300 mg o més al dia de lamotrigina. Els autors puntualitzen que aquest resultat no significa una equivalència de tractaments ja que l'estudi no comparava tractaments sinó malformacions.

El percentatge global de presentació de malformacions al cap de 12 mesos va ser del 6%, les malformacions cardíaques van ser les més habituals. El menor percentatge de malformacions va ser en la dosi menor de 300 mg al dia de lamotrigina i en menys de 400 mg per dia de carbamazepina. Comparativament, el risc de malformació fou significativament més alt amb valproic i fenobarbital en totes les dosis investigades. No es van observar diferències segons la regió de residència de les embarassades. El tipus d'epilèpsia amb crisis generalitzades o crisis focals durant el primer trimestre d'embaràs no va afectar el risc de malformacions.

LONG-TERM USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS DECREASES THE RISK OF CUTANEOUS MELANOMA: RESULTS OF A UNITED STATES CASE–CONTROL STUDY

CURIEL-LEWANDROWSKI C, NIJSTEN T, GÓMEZ ML, HOLLESTEIN LM, ATKINS MB I STERN RS.

JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY (2011) 131, 1460–1468. DOI: 10.1038/JID.2011.58; PUBLISHED ONLINE 10 MARCH 2011

Davant de resultats contradictoris entre diversos estudis experimentals i observacionals pel que fa a la funció preventiva d'alguns medicaments en el desenvolupament de melanoma, els autors van dissenyar un estudi de casos-control per establir si hi ha relació entre la utilització de llarg termini d'antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) o d'estatines i el risc de presentació de melanoma. Van participar en l'estudi prospectiu un total de 400 pacients amb diagnòstic de melanoma i 600 controls. Tots els participants presentaven característiques demogràfiques similars sense diferències estadísticament significatives pel que fa a nivell d'educació, treball, estatus social o fumador. La utilització dels serveis de salut que havien fet els participants, era similar excepte que els pacients amb melanoma havien fet un major nombre de revisions dermatològiques al llarg de la vida.

La meitat dels participants eren homes amb una mitjana d'edat de 60 anys; la mitjana d'edat de les dones era de 58 anys. El color dels cabells i dels ulls així com el nombre de pigues, el tipus de pell i la resposta al sol, i les setmanes de platja si que eren diferents entre els grups. Dels 1.000 casos i controls 695 (un 69,5%) van comunicar que havien pres AINE l'any anterior, 402 dels quals (un 57,8%) havien usat àcid acetilsalicílic, el 45,3 % ibuprofèn i el 10,6% naproxèn. Només el 6,6% va comunicar exposició als inhibidors selectius de la ciclooxigenasa-2.

En el cas de medicaments hipolipemiants, 280 participants van comunicar haver-ne pres l'any anterior, d'aquests 276 (98,6%) havia pres estatines, en el 69, 9% dels casos atorvastatina. Tot i que la dosi concreta de medicament no va quedar recollida, el 70% dels que prenien àcid acetilsalicílic ho feien més de quatre vegades a la setmana, dada que suggereix un possible ús com a profilaxi cardiovascular. Els autors van aplicar models de regressió logística multivariable per fer una estimació de l'associació entre l'ús d'AINE i/o acetilsalicílic, l'exposició a estatines i el risc de melanoma. Un cop fet l'ajustament, van obtenir que la utilització d'AINE durant més de cinc anys va reduir significativament el risc de desenvolupar melanoma en comparació amb exposicions menors (OR ajustat = 0,57; 95% CI = 0,43–0,77). L'anàlisi dels subgrups va mostrar que la reducció del risc era majoritàriament per la presa d'àcid acetilsalicílic (>5 anys OR ajustat =0,51, 95% CI=0,35–0,75). No es va observar efecte protector per la presa d'estatines (OR=0.97, 95% CI=0.73–1.29).

Comparat amb els casos, una proporció significativa de controls va comunicar la presa d'àcid acetilsalicílic durant l'any anterior 43% davant un 36%, després d'ajustar-ho per altres variables com cremades solars, els que havien usat acetilsalicílic encara presentaven un 25% menys de diagnòstic de melanoma. Els controls també havien utilitzat acetilsalicílic durant més de 5 anys en major proporció que els afectats (el 21% amb relació al 13%).

Els autors arriben a la conclusió que l'administració durant temps d'antiinflamatoris no esteroïdals, i en especial d'àcid acetilsalicílic, podria relacionar-se amb un risc menor de desenvolupar melanoma i que falten investigacions posteriors per acabar de discernir el paper que poden tenir-hi com a preventius.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 111

VERNAKALANT

G. RIU[1], A. ESTEFANELL[1], N. COROMINAS[2], H. ANGLADA[1], G. MOLAS[1], J. RIBAS[3]

[1]Resident de farmàcia, Hospital Clínic de Barcelona, [2]Farmacèutica especialista, Hospital Clínic de Barcelona, [3]Cap de servei de farmàcia, Hospital Clínic de Barcelona.

LA FIBRIL·LACIÓ AURICULAR

La fibril·lació auricular (FA) és l'arítmia cardíaca sostinguda més prevalent i la causa de més del 3% de les urgències generals i de més del 10% d'ingressos hospitalaris. Més de sis milions d'europeus pateixen aquest tipus d'arítmia i es calcula que la prevalença com a mínim es doblarà en els pròxims 50 anys a causa de l'envelliment de la població.[1]

Les guies europees defineixen la FA com una arítmia cardíaca amb les característiques següents:[1]

1) L'electrocardiograma (ECG) de superfície mostra intervals R-R "absolutament" irregulars, és a dir, els intervals no segueixen un patró repetitiu.
2) No hi ha ones P definides en l'ECG de superfície.
3) La longitud del cicle auricular (quan és visible), és a dir, l'interval entre dues activacions auriculars, acostuma a ser variable i inferior de 200 ms (més de 300 batecs per minut).

La FA augmenta cinc vegades el risc d'accident cerebrovascular (ACV), a més, els ACV isquèmics associats a FA solen ser fatals[1]. Segons la presentació i la durada de l'arítmia podem distingir cinc tipus de FA: diagnosticada per primera vegada, paroxística (principalment autolimitada a 48 hores però que podria durar fins a 7 dies), persistent (més de 7 dies de duració), persistent de llarga duració (més d'un any de duració) i permanent.[1]

L'objectiu terapèutic en els pacients amb FA és recuperar el ritme sinusal a partir de la cardioconversió ja sigui elèctrica (desfibril·lador) o farmacològica, amb un més gran percentatge d'èxits quan la FA fa menys de 24 hores que s'ha produit. La prevenció de les complicacions es basa en el tractament antitrombòtic, el control de la freqüència ventricular i el tractament adequat de les malalties cardíaques concomitants.[1]

Els fàrmacs antiarítmics més utilitzats actualment per a la conversió de la FA aguda en pacients en absència de cardiopatia són **flecaïnida** i **propafenona**, però estan contraindicats en pacients amb cardiopatia estructural pel risc de desenvolupar proarítmia. En aquests casos s'utilitza **amiodarona** tot i que presenta una efectivitat inferior i un inici d'acció més lent. L'absència d'una alternativa farmacològica disponible fa que l'amiodarona sigui el fàrmac antiarítmic més utilitzat en els serveis d'urgències per tractar la FA d'inici recent.[2]

Vernakalant és un fàrmac nou que ha demostrat una eficàcia superior a l'amiodarona per a la conversió de la FA a ritme sinusal

Fa poc ha rebut autorització **vernakalant**, un fàrmac nou que ha demostrat una eficàcia superior a l'amiodarona per a la conversió de la FA a ritme sinusal.[3,4] Vernakalant és el primer fàrmac d'una nova sèrie d'agents antiarítmics conversors al ritme sinusal que no presenta analogies estructurals amb altres antiarítmics i que actua principalment a l'aurícula. Les guies europees de cardiologia ja l'inclouen per a la conversió de la FA d'inici recent juntament amb **amiodarona, flecaïnida i propafenona.**[1,5]

INDICACIONS

Vernakalant està indicat en pacients adults amb FA d'inici recent de menys de set dies de duració en pacients no quirúrgics i de menys de tres dies en pacients de cirurgia cardíaca.[3]

POSOLOGIA

La perfusió inicial recomanada és de 3 mg/kg a infondre durant un període de 10 minuts. Si en 15 minuts del final de la perfusió inicial no es produeix la conversió a ritme sinusal, és possible administrar una segona perfusió de 10 minuts de 2 mg/kg. No s'han d'administrar dosis acumulades de més de 5 mg/kg en 24 hores ni cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal o hepàtica.[3]

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 112

FARMACODINÀMIA

Vernakalant bloqueja els canals de potassi d'activació precoç I_{Kur} i I_{KACh} que afecten la repolarització auricular i bloqueja els canals de sodi I_{Na} que depenen de voltatge i freqüència. Prolonga la refractarietat auricular i alenteix la conducció dels impulsos de forma dependent de la freqüència. La selectivitat per l'aurícula suggereix que vernakalant té un potencial proarítmic escàs.[3]

FARMACOCINÈTICA

Vernakalant es reparteix de forma ràpida i àmplia amb un volum de distribució de 2 L/Kg. La Cmax i l'AUC van ser proporcionals a dosis d'entre 0,5 mg/Kg i 5 mg/Kg. La fracció lliure de vernakalant en sèrum és de 53-63%. Presenta una semivida de 3-5 hores en plasma i s'elimina fonamentalment per O-desmetilació pel CYP2D6.[2,3] La glucuronidació i l'excreció renal són els principals mecanismes d'eliminació en persones amb escassa metabolització per CYP2D6. La semivida d'eliminació mitjana de vernakalant va ser d'aproximadament 3 hores en metabolitzadors ràpids del CYP2D6 i d'unes 5,5 hores en metabolitzadors lents.[3]

PRECAUCIONS I CONTRAINDICACIONS

Vernakalant està contraindicat en pacients amb:[3]

- Estenosi aòrtica greu.
- Pressió arterial sistòlica inferior a 100 mmHg i insuficiència cardíaca de classe NYHA III i IV.
- Interval QT prolongat en la situació inicial o bradicàrdia greu, disfunció del nòdul sinusal o bloqueig auriculoventricular de segon i tercer grau, sense marcapassos.
- Ús d'antiarítmics endovenosos per controlar el ritme (classe I i classe II) dintre de les quatre hores prèvies a l'administració de vernakalant.
- Síndrome coronària aguda (inclòent-hi infart de miocardi) dintre dels últims 30 dies.

A causa de la limitada experiència, vernakalant s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients en tractament amb antiarítmics orals (de classe I i III). El risc d'aleteig auricular pot augmentar en pacients que reben fàrmacs antiarítmics de classe I.[3] Com que l'experiència en els assajos clínics en pacients amb insuficiència hepàtica avançada és limitada, no es recomana vernakalant en aquest grup.[3]

Els efectes adversos més freqüents detectats van ser disgèusia, esternuts i parestèsies. Aquests efectes van aparèixer en el moment de la perfusió i van ser transitoris

EFECTES ADVERSOS

Els efectes adversos més freqüents detectats van ser disgèusia (20,1%), esternuts (14,6%) i parestèsies (9,7%). Aquests efectes van aparèixer en el moment de la perfusió i van ser transitoris.[3,6] Els episodis adversos qualificats com a greus en les 24 hores post dosi més comuns van ser hipotensió i arítmia ventricular, per això la fitxa tècnica recomana utilitzar vernakalant amb precaució en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva (ICC) de classe I i II i no utilitzar-lo en pacients amb ICC de classe III i IV.[6]

EFICÀCIA CLÍNICA

L'aprovació de vernakalant es basa en els resultats de tres estudis controlats amb placebo, doble cecs i aleatoritzats (ACT I, ACT II i ACT III), un assaig comparat amb amiodarona (AVRO) i un assaig de seguretat obert i no controlat (ACT IV). Els estudis ACT I i ACT III van avaluar l'eficàcia de vernakalant en 145 i 86 pacients no quirúrgics respectivament, amb l'objectiu d'eficàcia principal del percentatge de pacients amb un episodi de FA d'inici recent (entre 3 hores i 7 dies) que convertien a ritme sinusal durant almenys un minut en els primers 90 minuts de l'administració. Aquests estudis van demostrar que vernakalant era més eficaç per obtenir una conversió ràpida d'una FA d'inici recent.[7,8] La mitjana de temps va ser d'11 minuts en l'ACT I i de 8 minuts en l' ACT III. A causa de les similituds d'ambdós estudis, les dades registrades van ser valorades conjuntament i es va obtenir una taxa de conversió a ritme sinusal del 51,1% vs. el 3,8%. en els pacients amb FA de curta durada i del 6,5% vs. 1,3% en els pacients amb FA de llarga dura-

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 113

da. Considerades conjuntament, les taxes van ser del 36,9% vs. 3,0%.[7,8]

L'estudi ACT II es va fer a 150 pacients que havien presentat un episodi d'FA entre 24 hores i 7 dies després d'una cirurgia cardíaca amb una duració de l'episodi d'entre 3 i 72 hores. El 47% dels pacients amb FA tractats amb vernakalant van convertir a ritme sinusal durant 90 minuts, mentre que en el grup control va ser del 14%. La mitjana de temps a conversió en els pacients amb vernakalant va ser de 12,3 minuts.[9]

L'AVRO és un estudi aleatoritzat, doble cec i doblement emmascarat, multicèntric i comparat amb amiodarona (administrada en infusió IV de 5mg/Kg en 60 segons, seguida d'una infusió de manteniment de 50 mg en 60 minuts). Es va fer en 232 pacients amb FA de 3 a 48 hores de duració. Es va observar que el 51,7% dels pacients tractats amb vernakalant van convertir a ritme sinusal en els primers 90 minuts en comparació amb el 5,2% dels pacients amb amiodarona.[10] Tot i així, el seguiment va ser només de 90 minuts raó per la qual l'amiodarona no va ser utilitzada en les condicions òptimes ja que aquest fàrmac necessita diverses hores per actuar i requereix infusions de 24 hores.

L'estudi obert ACT IV va incloure 236 pacients amb FA d'entre 3 hores i 45 dies, també estratificats en curta o llarga durada en funció de si va ser de més de 7 dies o de menys. La conversió a ritme sinusal es va aconseguir als 90 minuts en el 50,9% dels pacients, amb una mitjana de temps de conversió de 14 minuts.[6]

CONCLUSIONS

En diversos assajos clínics vernakalant ha demostrat eficàcia i seguretat en el tractament de la FA d'inici recent amb taxes de conversió ràpida la qual cosa redueix la duració dels ingressos i dels símptomes associats a la FA i també la possible necessitat d'anticoagulació. Tot i això, l'eficàcia i la seguretat a llarg termini no ha estat demostrada i pel fet de ser un fàrmac d'introducció recent hi ha una menor experiència d'ús. També cal tenir present que té un cost elevat comparat amb les dosis habitualment utilitzades de flecaïnida i amiodarona. Tot plegat fa que el vernakalant sigui considerat com una alternativa terapèutica per a pacients amb FA d'inici recent en els quals sigui convenient una conversió ràpida a ritme sinusal.

Vernakalant ha demostrat eficàcia i seguretat en el tractament de la FA d'inici recent amb taxes de conversió ràpida la qual cosa redueix la duració dels ingressos i dels símptomes associats a la FA

BIBLIOGRAFIA

1. Camm AJ et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. 2a edició. Rev Esp Cardiol. 2010;63(12):1483.e1-e83
2. Kalus JS. Pharmacologic management of atrial fibrillation: established and emerging options. J Manag Care Pharm. 2009;15:S10-8.
3. Fitxa tècnica Brinavess®. Consultada el 9/06/2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001215/WC500097154.pdf
4. Informe EPAR, European Medicines Agency. Consultada el 9/06/2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001215/WC500097152.pdf
5. Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Informe Génesis v3.0. Consultada el 15/07/2011. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Vernakalant_fa_GFTA_borrador_06_2011.doc
6. Tian D, Frishman WH. Vernakalant: a new drug to treat patients with acute onset atrial fibrillation. Cardio Rev. 2011;19(1):41-4.
7. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al. Atrial Arrythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation. A phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Circulation. 2008;117:1518-25.
8. Pratt C, Roy D, Juul-Moller S, et al. Efficacy and tolerance of RSD1235 in the treatment of atrial fibrillation or atrial flutter: results of a phase III, randomised, placebo-controlled, multicenter trial. J Am Coll Cardiol. 2006;47:10A, abstract.
9. Kowey P R, Dorian P, Mitchell L B, *et al*. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;2:652-9.
10. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G, on behalf of the AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 313–21.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 114

ROFLUMILAST: UN NOU FÀRMAC PER AL TRACTAMENT DE LA MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA

M. T. ARENAS

Farmacèutica del Centre d'Informació del Medicament (CIM) del COFB

L'MPOC és una afecció pulmonar amb obstrucció crònica del flux aeri, és progressiva i no reversible. En general és una complicació derivada de l'hàbit de fumar cigarrets, de la inhalació habitual de substàncies irritants per motius professionals, de la pol·lució atmosfèrica o d'infeccions broncopulmonars repetides. Quan evoluciona provoca una disminució progressiva de la capacitat respiratòria. El símptoma principal és la dispnea (dificultat de respirar). Al principi només són episodis esporàdics i després apareixen en fer qualsevol moviment fins i tot tan simple com vestir-se.

La prevalença, la morbiditat i la mortalitat associada a MPOC varia segons el país i en general està directament relacionada amb el consum de tabac. A Espanya, la prevalença és del 9,1% en edats compreses entre 40 i 70 anys. És la quarta causa de mortalitat en el món i va en augment. L'hàbit de fumar es els risc més important de desenvolupar MOPC, però no tots els fumadors acaben tenint-ne, dada que suggereix que poden haver-hi altres factors individuals per desenvolupar la malaltia, i encara que no se sap exactament quins són se sospita que poden ser genètics. Per altra banda, les persones no fumadores i lliures de qualsevol altra malaltia respiratòria a partir del 25 anys experimenten una caiguda del volum expirat forçat (FEV_1) d'uns 35 ml/any, que s'atribueix a l'envelliment natural del pulmó. En els fumadors aquesta caiguda és superior als 50ml/any. Hi ha un grup de fumadors susceptibles de patir MPOC en els quals la pèrdua de funció respiratòria és superior i poden arribar a un FEV_1 de 100ml/any. Els pacients que abandonen el consum de tabac aconsegueixen reduir el deteriorament de la funció respiratòria, però no fins a la normalitat.

La morbiditat augmenta amb l'edat i el grau de obstrucció al flux aeri. També els malats amb MPOC, tenen problemes cardiovasculars, metabòlics, musco-loesquelètics. Ja en els anys 80 se sabia que pacients amb MPOC greu es podien associar a hipoxèmia i aquesta circumstància repercutia en una major mortalitat. Alguns pacients perdien molt de pes i presentaven caquèxia circumstàncies atribuïbles a efectes extrapulmonars o sistèmics de la malaltia.

El roflumilast és el primer medicament d'una nova classe farmacològica: els inhibidors selectius de la fosfodiesterasa-4 (IPDE4), aprovat per tractar el manteniment de pacients amb MPOC greu, un agent antiinflamatori dissenyat per actuar tant sobre la inflamació sistèmica com la pulmonar associades a l'MPOC

El progrés comporta insuficiència respiratòria en un termini més o menys llarg pel fet que la pèrdua de superfície alveolar i la retenció d'aire dificulten l'aportació d'oxigen i l'eliminació de diòxid de carboni. La manca d'oxigen origina cianosi (coloració blavosa de la pell). La retenció de diòxid de carboni a vegades es manifesta amb trastorns com mal de cap, somnolència, dificultat de concentració o irritabilitat. En aquesta situació si es produeix una infecció respiratòria, la insuficiència es pot agreujar i ocasionar una deficiència d'oxigen greu.

En alguns casos, els malats amb MPOC també presenten insuficiència cardíaca, potser perquè la destrucció d'envans pulmonars afecta el nombre de vasos sanguinis que hi circulen i dificulta el pas de la sang que el cor impulsa, també pot ser que els vasos de les zones del pulmó estiguin mal ventilats en tractar-se d'un reflex de vasoconstricció que evita el pas de la sang i aquests no s'oxigenen adequadament.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 115

Aquest dos factors obliguen el cor a treballar amb més força i a la llarga poden provocar una insuficiència cardíaca. D'altra banda, la disminució d'oxigen de la sang desencadena una reacció compensadora de la medul·la òssia, amb una producció superior d'hematies cosa que fa que la sang sigui més viscosa i la coagulació més ràpida i com a conseqüència sigui més fàcil la formació de trombes.

ROFLUMILAST

El roflumilast és el primer medicament d'una nova classe farmacològica: els inhibidors selectius de la fosfodiesterasa-4 ($IPDE_4$), aprovat per tractar el manteniment de pacients amb MPOC greu, volum expirat forçat en un segon (VEMS), post-broncodilatador inferior al 50% del normal, associada a bronquitis crònica en pacients adults amb historial d'exacerbacions freqüents i amb teràpia addicional a un tractament broncodilatador. No està indicat com medicament de rescat per alleujar els broncospasmes aguts.

FARMACODINÀMICA

El roflumilast és un inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE_4), un agent antiinflamatori dissenyat per actuar tant sobre la inflamació sistèmica com la pulmonar associades a l'MPOC. El mecanisme d'acció és la inhibició de la PDE_4, que és el principal enzim que metabolitza l'adenosin monofosfat cíclic (AMP_c) que hi ha a les cèl·lules estructurals i inflamatòries importants en la patogènesi de l'MPOC. En models experimentals la inhibició de la PDE_4 es tradueix en un augment dels nivells intracel·lulars de l'AMP_c, que mitiga el mal funcionament lligat a l'MPOC dels leucòcits (cèl·lules musculars llises vasculars de les vies respiratòries) dels pulmons, cèl·lules endotelials i de l'epiteli respiratori i dels fibroblastos. Els pacients amb MPOC que varen prendre roflumilast van reduir els neutròfils en l'esput.

Eficàcia clínica

L'eficàcia clínica es va valorar en dos estudis iguals d'un any de durada i en dos de complementaris de sis mesos, amb un total de 4.768 pacients, dels quals 2.374 van ser tractats amb roflumilast. El disseny d'aquests estudis va ser de grups paral·lels, doble cec i controlats amb placebo.

Els estudis d'un any incloïen pacients amb historial d'MPOC de greu a molt greu (VEMS ≤ 50%), associats a bronquitis crònica, almenys amb una exacerbació documentada de l'any anterior i amb símptomes basals determinats amb el nivell de tos i esput. L'ús d'agonistes ß de llarga durada ($LABA_s$) estava permès i en van prendre el 50% dels pacients. També estaven permesos anticolinèrgics de curta durada ($SAMA_s$) en els pacients tractats amb $LABA_s$.

També van ser acceptats medicaments de rescat (salbutamol o albuterol) a demanda. Els corticoides inhalats i la teofil·lina no es van utilitzar durant els estudis.

L'anàlisi combinada dels resultats d'un any va demostrar que 500 micrograms de roflumilast, un cop al dia, millorava de forma significativa la funció pulmonar en comparació amb el grup placebo en un de 48 ml VEMS pre-broncodilatador i de 55 ml VEMS post-broncodilatador. La millora de la funció pulmonar ja va aparèixer a les quatre setmanes de tractament i es va mantenir durant l'any de l'estudi. En pacients amb MOPC moderada el roflumilast no va reduir de forma significativa el nombre d'exacerbacions en comparació amb el placebo. Però prenent roflumilast i LABA, la reducció d'exacerbacions moderades o greus, comparada amb placebo i LABA, va ser del 21%, i en el grup que no va prendre LABA, la reducció d'exacerbacions va ser d'un 15%.

Dos estudis complementaris de sis mesos de durada inclogueren pacients amb historial d'MPOC d'un mínim de 12 mesos abans de començar l'estudi. Els pacients que van participar tenien un VEMS entre el 40% i el 70%. El tractament va ser continu amb roflumilast o placebo i un broncodilatador d'acció prolongada (salmeterol o tiotropió). En el dos estudis el VEMS pre-broncodilatador va millorar significativament 49 ml per sobre de l'efecte broncodilatador en el cas del salmeterol i 80 ml amb tiotropió.

FARMACOCINÈTICA

El roflumilast és àmpliament metabolitzat en humans i el principal metabòlit actiu és roflumilast N-òxid.

Absorció

La biodisponibilitat absoluta del roflumilast és aproximadament del 80%. La concentració plasmàtica màxima arriba al cap d'una hora d'ingerir la dosi (en un rang que va de 0.5 a 2 hores), en dejú. La concentració màxima (C_{max}) del metabòlit actiu roflumilast N-òxid arriba després de vuit hores (en un rang que va

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 116

de 4 i 13 hores). La ingesta d'aliments no afecta l'activitat inhibidora total de la PDE_4, però redueix una hora el temps (t_{max}) per arribar a la concentració màxima de roflumilast i redueix la C_{max} un 40%. La C_{max} i t_{max}, de roflumilast N-òxid no queden afectats.

Distribució

La unió a les proteïnes plasmàtiques de roflumilast i el seu metabòlit N-òxid és aproximadament del 99% i el 97%, respectivament. El volum de distribució d'una única dosi de 500 micrograms de roflumilast és aproximadament de 2.9 l/kg.

Eliminació

Després de l'administració oral d'una dosi de roflumilast, la semivida plasmàtica és de 17 hores i la del metabòlit N-òxid, de 30. Les concentracions plasmàtiques constants del roflumilast i el seu metabòlit N-òxid amb una dosi diària s'aconsegueixen després de quatre dies en el cas del roflumilast i sis del metabòlit N-òxid. Després de l'administració intravenosa o oral de roflumilast marcat radioactivament, aproximadament el 20% de radioactivitat es recupera en les femtes i el 70% en l'orina com a metabòlits inactius.

POSOLOGIA

La dosi recomanada és de 500 micrograms un cop al dia amb una vas d'aigua i sempre a la mateixa hora. Es pot prendre amb aliments o sense. Per aconseguir l'efecte terapèutic cal prendre'l durant algunes setmanes. En pacients de més de 65 anys no es necessari ajustar la dosi. En pacients amb insuficiència renal no cal ajustar la dosi. Els pacients amb insuficiència hepàtica lleu poden prendre roflumilast amb precaució, i els que tenen insuficiència hepàtica moderada o greu no n'han de prendre.

ADVERTÈNCIES I PRECAUCIONS

Estudis d'un any de durada van detectar pèrdua de pes, més freqüent en pacients que havien pres roflumilast en comparació als que havien pres placebo. Als tres mesos d'interrompre el tractament amb roflumilast la majoria de pacients va recupera el pes perdut. S'aconsella revisió dels pes dels pacients durant el tractament amb aquest fàrmac.

Per causa de la manca d'experiència no s'han d'iniciar o interrompre tractaments amb roflumilast en pacients amb malalties immunològiques greus (ex. infecció pel VIH, esclerosi múltiple, lupus eritematós,...), malalties infeccioses agudes i greus, pacients oncològics (excepte els pacients amb carcinoma de cèl·lules basals) o pacients tractats amb medicaments immunosupressors (ex. metotrexat, azatioprina, infliximad, etanercept o corticoides orals amb tractaments prolongats, excepte els corticoides sistèmics d'acció curta). No s'ha estudiat l'ús de roflumilast en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva, per tant, no és recomanable el tractament en aquest grup de pacients.

L'ús de roflumilast ha estat associat a un increment del risc d'experimentar trastorns psiquiàtrics com ansietat, nerviosisme i depressió. En assajos clínics s'han observat casos de comportament suïcida. Si els pacients amb tractament amb roflumilast informen d'algun d'aquest símptomes psiquiàtrics s'ha d'avaluar amb molta cura el tractament amb roflumilast.

EMBARÀS I LACTÀNCIA

Estudis en animals han evidenciat toxicitat reproductiva. No es recomana roflumilast durant l'embaràs ni tampoc en dones en edat fèrtil si no és que utilitzen anticonceptius. S'ha demostrat que el roflumilast traspassa la placenta de rates prenyades. El roflumilast i el seu metabòlit s'excreta en la llet d'animals d'experimentació. No s'ha de utilitzar en dones en període de lactància.

INTERACCIONS

El pas principal del metabòlit de roflumilast és l'N-oxidació de roflumilast a roflumilast N-òxid en el CYP3A4 i CYP1A2. Estudis clínics d'interacció amb els inhibidors del CYP3A4, eritromicina ketoconazole han mostrat un augment del 9% en l'activitat inhibidora total del PDE4.

Estudis d'interacció amb l'inhibidor CYP1A2, fluvoxamina i inhibidors de CYP3A4/1A2 enoxacina i cimetidina han donat mostres d'un augment de l'activitat inhibidora total de la PDE4 d'un 59%, un 25% i un 47% respectivament. No s'ha observat interacció amb salbutamol, formoterol, budesonida per via inhalada, ni amb montelukast, digoxina, warfarina, sildenafil ni midazolan per via oral.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 117

REACCIONS ADVERSES

En estudis clínics amb pacients amb MPOC, aproximadament un 16% van presentar reaccions adverses amb el roflumilast (en comparació al 5% que va tenir els que van prendre placebo). Les reaccions adverses notificades van ser: diarrea (5,9%), pèrdua de pes (3,4%), nàusees (2,9%), dolor abdominal i mal de cap (1,7%). La majoria van ser lleus o moderades i es van presentar principalment durant les primeres setmanes de tractament i en la majoria del casos van desaparèixer durant el tractament continuat (veure taula 1).

Classificació de les reaccions adverses:

– molt freqüents (≥ 1/10)
– freqüents (≥ 1/100 a < 1/10)
– poc freqüents (≥ 1/1.000 a < 1/100)
– rares (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
– molt rares (< 1/10.000), freqüència no coneguda

CONCLUSIÓ

Últimament s'han registrat a l'Estat dos nous medicaments amb roflumilast que són els primers d'una nova classe farmacològica per al tractament de l'MPOC, els noms són Daxas® i Libertek®, es presenten en forma de comprimits de 500 micrograms amb coberta pel·licular de color groc i amb forma de D, marcats amb una D en un lateral.

BIBLIOGRAFIA

– Farreras Rozman. Medicina Interna, Decimosexta Ed. 2009: Vol I: 742-53
– Enciclopedia de Medicina i Salut. Enciclopedia Catalana. 1989; Vol. IV: 222-31
– AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fitxa tècnica Daxas®. Disponible a http://www.agemed.es/ (data consulta 06 juliol 2011)
– AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fitxa tècnica Libertek®. Disponible a http://www.agemed.es/ (data consulta 06 juliol 2011
– Micromedex® *Healthcare Series* (versió electrònica). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponible a http://www.thomsonhc.com (data consulta 06 juliol 2011)
– Cosío, B.G., Agustí, A.G.N. EPOC: ¿Una enfermedad inflamatoria obstructiva o sistémica? Patologia Respiratoria 2007;10 (supl.2):117-22
– Grootendorst, C, et al. Reduction in sputun neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 Inhibitor roflumilast in patients with COPD. Thorax 2007;62:1081-87
– Fabbri, M. et, al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators two randomised clinical trials. The Lancet 2009;374: 695-703
– Calverly, Peter M. A. et, al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. The Lancet 2009; 374: 685-94

Taula 1. Reaccions Adverses

Freqüència	Freqüents	Poc freqüents	Rares
Classificació òrgans			
Trastorns del sistema immunològic		Hipersensibilitat	
Trastorns endocrins			Ginecomàstia
Trastorns del metabolisme i de la nutrició	Pèrdua de pes Pèrdua de gana		
Trastorns psiquiàtrics	Insomni	Ansietat	Depressió, Nerviosisme
Trastorns del sistema nerviós	Cefalea	Tremolor, Vertigen, Mareig	Disgèusia
Trastorns cardíacs		Palpitacions	
Trastorns respiratoris, toràcics i mediastinals			Infeccions del tracte respiratori (exclosa la pneumònia)
Trastorns gastrointestinals	Diarrea, Nàusees, Dolor abdominal	Gastritis, Vòmits, Reflux gastroesofàgic, Dispèpsia	Hematoquèzia, Restrenyiment
Trastorns hepatobiliars			Augment de la GGT, Augment de la AST
Trastorns de la pell i del teixit subcutani		Granissada	Urticària
Trastorns dels teixits muscular esquelètic i conjuntiu		Espasmes musculars i debilitat, Miàlgia, Mal d'esquena	Augment del nivell de creatina fosfoquinasa en sang
Trastorns generals i patologies en el punt de l'administració		Malestar, Astènia Fatiga	

Tenen la mateixa **professió**
Una d'elles és més **professional**

més formats, més professionals

COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 119

MALALTIES MINORITÀRIES I MEDICAMENTS ORFES: EL PARADIGMA DE LA RARESA

J.M. FONTANET[1], J. TORRENT-FARNELL[2]

[1]Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària, Fundació Dr. Robert-UAB, [2]Membre comitè de medicaments orfes de la Agència Europea del Medicament, Fundació Dr. Robert-UAB

Els medicaments orfes són aquells productes medicinals destinats a diagnosticar, prevenir o tractar malalties minoritàries. En l'àmbit de la Unió Europea es consideren malalties minoritàries les patologies que representen un risc per a la vida dels malalts o que fan que quedin incapacitants crònicament i que afecten no més de cinc pacients cada 10.000 habitants.(1)

Les malalties minoritàries porten associada una problemàtica important per als pacients i familiars afectats a causa de les peculiaritats complexes que presenten aquest ampli grup de patologies. Des d'un punt de vista global, les malalties minoritàries es caracteritzen per ser malalties complexes, cròniques i de baixa o molt baixa prevalença. Aquests trets diferencials comporten que abordar-les esdevingui especialment complicat per la manca de tractaments eficaços, l'escassa investigació, l'absència de coneixement científic i el risc del baix interès dels estaments que configuren el sistema sanitari.

S'estima que el nombre de pacients afectats per una malaltia minoritària a Europa i els Estats Units sobrepassa els 55 milions i segons l'OMS hi ha aproximadament entre 5.000 i 7.000 malalties minoritàries. No obstant això, la gran majoria de malalties minoritàries afecten només un grup reduït de pacients a tot el món.(2)

Precisament, aquesta baixa prevalença descrita en el grup de les malalties minoritàries durant molts anys ha estat la principal barrera en el desenvolupament de tractaments farmacològics per als pacients afectats. El nombre limitat de pacients a tractar fa que la indústria farmacèutica no consideri viables els plans de desenvolupament i investigació de fàrmacs en les condicions habituals per la manca de rendiment econòmic amb relació a la inversió feta. Per aquest motiu, les diferents agències mundials reguladores del medicament han estimulat el desenvolupament de noves molècules destinades al tractament de malalties minoritàries per mitjà de la creació de legislació específica i incentivació econòmica per als medicaments orfes.

Les malalties minoritàries són aquelles que representen un risc per la vida del pacient o són crònicament incapacitants i afecten no més de 5 pacients cada 10.000 habitants

En aquest sentit, amb l'aprovació de l'Orphan Drug Act, l'any 1983, els Estats Units van ser els pioners de la investigació de medicaments orfes amb la creació d'un marc legislatiu i impositiu favorable a aquesta finalitat. Posteriorment, el Japó, l'any 1993, Austràlia, el 1998 i Europa, l'any 2000, van aprovar legislacions reguladores pròpies favorables al desenvolupament de medicaments orfes.(3)

Taula 1. Exemples de malalties minoritàries

Malalties més prevalents	Malalties menys prevalents
Fibrosi quística	Síndrome de Li-Fraumeni
Mieloma múltiple	Síndrome de Krabbe
Ductus arteriós persistent	Síndrome de Cohen
Carcinoma renal	Malaltia de Blackfan-Diamond
Porpra trombocitopènica autoimmune (PTI)	Malaltia de Gunther

EL MARC REGULADOR EUROPEU

En la Unió Europea, l'any 2000 van entrar en vigor el Reglament Europeu 141/2000 i el Reglament Europeu 847/2000 sobre medicaments orfes. Aquest nou marc legislatiu europeu va permetre regular tant els criteris de designació de medicaments orfes com els incentius oferts a les empreses investigadores.(1)

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 120

A Europa, el Comitè de Productes Medicinals Orfes (COMP) de la Agència Europea del Medicament (EMA) és el responsable de designar els medicaments orfes a partir de les sol·licituds que reben dels laboratoris farmacèutics. Així, doncs, els criteris establerts perquè un medicament pugui ser designat com a orfe van quedar definits de la següent manera:[2] [4]

– Destinat al diagnòstic, la prevenció o el tractament de malalties que posen en perill la vida dels pacients o els deixen crònicament incapacitants i que no afecten més de cinc pacients cada 10.000 habitants a la Unió Europea.
– Destinat al diagnòstic, la prevenció o el tractament de malalties que posen en perill la vida del pacients o els deixen crònicament incapacitants i que sense incentius la comercialització no seria viable.
– Sense alternativa terapèutica.
– En cas d'alternativa terapèutica, el nou medicament aporta un benefici significatiu comparat amb els ja disponibles.

El fet de rebre la designació de medicament orfe de l'EMA porta associat un seguit d'incentius tant econòmics (reducció o eliminació de taxes, exclusivitat de mercat durant 10 anys i altres possibles incentius que ofereixen els estats membres) com tècnics (suport a l'elaboració de protocols dels assajos clínics) i tenen com a objectiu promoure la investigació en aquest tipus de fàrmacs i fer que esdevingui econòmicament solvent.

Fins a finals del 2010, 10 anys després de l'entrada en vigor dels reglaments europeus reguladors dels medicaments orfes, el COMP ha concedit 850 designacions positives de medicaments orfes de les 1.235 peticions rebudes per l'EMA[2] (*taula 2*).

La taula 2 permet veure l'augment progressiu anual de sol·licituds de designació de medicaments orfes rebudes a l'EMA des de l'entrada en vigor dels reglaments reguladors.

La designació de medicament orfe otorgada per la EMA comporta tot un seguit d'incentius per a la investigació i desenvolupament d'aquests fàrmacs

Una anàlisi de les designacions positives concedides pel COMP va comprovar que el 52% de les designacions de medicament orfe atorgades eren per al tractament d'afeccions amb una prevalença inferior a un cas cada 10.000 habitants i que el 41% de les designacions positives eren per a tractaments de tipus oncològic.[2]

Tot i l'elevat nombre de designacions positives del COMP, cal remarcar que la designació com a medicament orfe tan sols proporciona als laboratoris responsables la incentivació prevista als reglaments europeus i no els eximeix d'haver de complir tots els requeriments que exigeix el Comitè de Productes Medicinals d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA que és el comitè que concedeix les autoritzacions de comercialització. Per aquest motiu, de les 850 designacions positives concedides, a principis de l'any 2011, només 63 medicaments havien estat comercialitzats a Europa com a medicaments orfes[5] (*annex 1*).

En el procés per obtenir el permís per comercialitzar, els laboratoris responsables han de superar un seguit de dificultats pròpies de les particularitats dels medicaments orfes. Pel fet de tractar-se de malalties rares, la manca de models preclínics i la dificultat de reclutament d'un nombre adequat de pacients per demostrar eficàcia de manera estadísticament signifi-

Taula 2. Peticions de medicaments orfes rebudes a l'EMA i designacions positives del COMP del 2000 al 2010

	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	Total
Nombre peticions designació medicament orfe	72	83	80	87	108	118	104	126	119	164	174	1235
Nombre opinions positives COMP	26	64	43	54	75	88	81	97	86	113	123	850

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 121

cativa, dificulten l'obtenció de dades en termes de benefici/risc per avalar la comercialització.

Cal remarcar també que si un fàrmac presenta diferents indicacions, el reglament europeu obliga les companyies farmacèutiques a tenir un nom de fantasia per a les indicacions considerades orfes i un altre de diferent per a les indicacions no orfes. Així, per exemple, sildenafil rep el nom de Revatio® per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar i de Viagra® per a la disfunció erèctil.

LA IMPLICACIÓ D'ESPANYA

L'Estat espanyol està implicat en el procés regulador dels medicaments orfes per la representació de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en el si de l'EMA. Així, doncs, en la concessió de les autoritzacions atorgades per via centralitzada hi prenen part membres de les agències del medicament estatals. La fixació del preu que aquests medicaments han de tenir a tot el país és competència exclusiva dels estats membres però el finançament dels medicaments a Espanya va a càrrec dels pressupostos transferits a les diferents comunitats autònomes.

A partir de la Ponència d'estudi de la situació de les malalties minoritàries presentada al Senat espanyol l'any 2007[6], el ministeri de sanitat espanyol va impulsar, l'any 2009, l'estratègia nacional de malalties rares[7] per fomentar l'equitat interterritorial, la promoció de la salut i potenciar la qualitat de l'atenció als malalts. En aquest document queden definides les línies estratègiques d'abordatge de les malalties minoritàries i també els objectius i les recomanacions consensuades que posteriorment han de complir els organismes autonòmics.

Són diverses les organitzacions i les institucions estatals que sustenten la investigació, hi donen suport i proporcionen informació en el camp de les malalties minoritàries. Així, cal destacar el paper d'institucions com la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), l'Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER), el Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias de Burgos (Creer) o la xarxa d'investigació CIBERER que promouen activament la investigació en el camp de les malalties rares.

Les linies estratègiques que defineixen l'abordatge de les malalties minoritàries al Sistema Nacional de Salut Espanyol queden recollides a l'*Estrategia en Enfermedades Raras* aprobada l'any 2009

Un fet destacable dels darrers anys ha estat el desenvolupament i l'organització d'associacions de malalts per fer sentir la veu dels pacients, donar suport a malalts i famílies, promocionar la investigació, fomentar la divulgació de la problemàtica de les malalties minoritàries i estimular la col·laboració entre entitats per aconseguir millores en la qualitat de vida dels afectats. Així, doncs, EURORDIS a escala europea, FEDER a nivell estatal o la Federació Catalana de Malalties Poc Freqüents en l'àmbit català tenen un paper preponderant com a federacions que aglutinen diferents associacions de malalts i destaquen per la forta implicació per aconseguir millores en l'atenció global a pacients i famílies i més visibilitat pública. Actualment hi ha actives més de 70 associacions de malalts afectats de malalties minoritàries a Catalunya.
(www. http://www.malaltiesminoritaries.uab.cat).

LA IMPLICACIÓ A CATALUNYA

El juliol del 2008, el Parlament de Catalunya va iniciar el procés de reconeixement de la problemàtica referida a les malalties minoritàries per mitjà d'una resolució que instava l'administració pública a coordinar l'atenció, potenciar la formació, fomentar la integració i divulgar les necessitats de les persones i de les famílies afectades per malalties de prevalença baixa.[8]

Per aconseguir instaurar polítiques de salut específiques de persones afectades de malaltia minoritària, l'abril del 2009, el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya va crear la Comissió Assessora en Malalties Minoritàries (CAMM) que entre les principals funcions té la d'assessorar els diferents agents implicats en l'atenció de malalties minoritàries, la de recomanar les mesures adequades per millorar l'atenció als malalts, la d'establir registres o la de potenciar la coordinació entre estaments.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 122

Annex 1.

Medicament	Principi actiu	Indicació	Prevalença
SISTEMA DIGESTIU I METABOLISME			
Carbaglu®	Carglúmic, àcid	Tractament de dèficit de N-acetilglutamat sintasa (NAGS)	0,001
Cystadane®	Betaïna anhidra	Tractament de la homocistinúria	0,165
Naglazyme®	Galsulfasa	Mucopolisacaridosi VI (MPS VI) o síndrome Maroteaux-Lamy	0,024
Replagal®	Agalsidasa alfa	Tractament malaltia Fabry	0,027
Fabrazyme®	Agalsidasa beta	Tractament malaltia Fabry	0,027
Aldurazyme®	Laronidasa	Tractament de mucopolisacaridosi tipus I	0,025
Myozyme®	Alglucosidasa alfa	Tractament de malaltia de dipòsit de glucògen (malaltia de Pompe)	0,317
Elaprase®	Idursulfasa	Tractament de mucopolisacaridosi tipus II (síndrome de Hunter)	0,020
VPRIV®	Velaglucerasa alfa	Tractament de malaltia de Gaucher	0,300
Orfadin®	Nitisinona	Tractament de tirosinèmia tipus I	0,100
Wilzin®	Zinc, acetat	Tractament de la malaltia de Wilson	0,600
Zavesca®	Miglustat	Tractament de la malaltia de Gaucher	0,600
Zavesca®	Miglustat	Tractament de la malaltia de Niemann-Pick tipus C	0,100
Kuvan®	Sapropterin	Tractament de hiperfenilalaninèmia	1,700
SANG I ÒRGANS HEMATOPOÈTICS			
Ventavis®	Iloprost	Tractament d'hipertensió pulmonar primària i formes secundàries	2,200
Nplate®	Romiplostin	Tractament de púrpura trombocitopènica idiopàtica	1,000
Revolade®	Eltrombopag	Tractament de púrpura trombocitopènica idiopàtica	1,000
SISTEMA CARDIOVASCULAR			
Pedea®	Ibuprofèn	Tractament del ductus arteriosus persistent	2,130
Firazyr®	Icatibant	Tractament d'angioedema	3,000
Tracleer®	Bosentan	Tractament de hipertensió arterial pulmonar i hipertensió pulmonar crònica tromboembòlica	0,950
Tracleer®	Bosentan	Tractament d'esclerosi sistèmica (esclerodermia)	1,300
Volibris®	Ambrisentan	Tractament d'hipertensió arterial pulmonar i hipertensió pulmonar crònica tromboembòlica	2,000
APARELL GENITOURINARI I HORMONES SEXUALS			
Revatio®	Sildenafil	Tractament d'hipertensió arterial pulmonar i hipertensió pulmonar crònica tromboembòlica	1,000
PREPARATS HORMONALS SISTÈMICS (excepte hormones sexuals)			
Increlex®	Mecasermin	Tractament del dèficit primari del factor de creixement insulínic tipus I per defectes moleculars o genètics	2,000
Somavert®	Pegvisomant	Tractament d'acromegàlia	0,600
ANTIINFECCIOSOS			
Cayston®	Aztreonam lisinat	Tractament d'infeccions bacterianes pulmonars per gramnegatius en fibrosi quística	1,300
AGENTS ANTINEOPLÀSTICS I IMMUNOMODULADORS			
Busilvex®	Busulfan	Condicionament previ al trasplantament de cèl·lules progenitores hematopoètiques	0,700
Tepadina®	Thiotepa	Tractament del condicionament abans d'un trasplantament de cèl·lules mare hematopoètiques	0,600
Litak®	Cladribina	Tractament de limfoma no Hodgkin indolent	3,650
Evoltra®	Clofarabina	Tractament de leucèmia limfoblàstica aguda	0,400

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 123

Medicament	Principi actiu	Indicació	Prevalença
Atriance®	Nelarabina	Tractament de leucèmia limfoblàstica aguda	1,100
Vidaza®	Azacitidina	Tractament de síndromes mielodisplàstiques i leucèmia mieloide aguda	3,000
Yondelis®	Trabectidina	Tractament de sarcomes de teixits tous	0,600
Yondelis®	Trabectidina	Tractament de càncer d'ovari	2,400
Arzerra®	Ofatumumab	Tractament de leucèmia limfocítica crònica	3,500
Photobarr®	Porfímer sòdic	Tractament de displàsia d'alt grau en esòfag de Barrett	3,600
Gliolan®	5-aminolevulínic, àcid	Diagnòstic fotodinàmic intraoperatori de glioma residual	1,000
Glivec®	Imatinib	Tractament de leucèmia mieloide crònica	0,900
Glivec®	Imatinib	Tractament de tumors malignes de l'estroma gastrointestinal	2,250
Glivec®	Imatinib	Tractament de dermatofibrosarcoma protuberans	1,000
Glivec®	Imatinib	Tractament de leucèmia limfoblàstica aguda	0,500
Glivec®	Imatinib	Tractament de malalties mielodisplàstiques/mieloproliferatives	1,600
Glivec®	Imatinib	Tractament de leucèmia eosinofílica crònica i síndrome hipereosinofílica	1,000
Nexavar®	Sorafenib	Tractament del carcinoma de cèl·lules renals	3,000
Nexavar®	Sorafenib	Tractament del carcinoma hepatocel·lular	1,000
Sprycel®	Dasatinib	Tractament de leucèmia limfoblàstica aguda	1,100
Sprycel®	Dasatinib	Tractament de leucèmia mieloide crònica	0,400
Tasigna®	Nilotinib	Tractament de leucèmia mieloide crònica	0,400
Torisel®	Temsirolimus	Tractament de carcinoma de cèl·lules renals	3,500
Torisel®	Temsirolimus	Tractament de limfoma de cèl·lules del mantell	0,400
Afinitor®	Everolimus	Tractament de carcinoma de cèl·lules renals	3,100
Siklos®	Hidroxicarbamida	Tractament anemia drepanocítica	0,500
Lysodren®	Mitotan	Tractament de carcinoma adrenocortical	0,100
Trisenox®	Triòxid d'arsènic	Tractament de leucèmia promielocítica aguda (APL)	0,800
Xagrid®	Anagrelida	Tractament de trombocitemia essencial	3,000
Ceplene®	Histamina, dihidroclur	Tractament de leucèmia mieloide aguda	0,700
Mepact®	Mifamurtida	Tractament d'osteosarcoma	0,500
Mozobil®	Plerixafor	Tractament per mobilitzar cèl·lules previ al trasplantament de cèl·lules mare	1,000
Soliris®	Eculizumab	Tractament d'hemoglobinúria paroxística nocturna	0,100
Rilonacept Regeneron®	Rilonacept	Tractament de síndromes periòdiques associades a criopirina: urticària familiar per fred (FCUS), síndrome de Muckle-Wells (MWS) i malaltia neonatal multisistèmica inflamatòria (NOMID/CINCA)	0,050
Thalidomida Celgene®	Talidomida	Tractament de mieloma múltiple	1,200
Revlimid®	Lenalidomida	Tractament del mieloma múltiple	1,300
Esbriet®	Pirfenidona	Tractament de la fibrosi pulmonar idiopàtica	3,000
SISTEMA NERVIÓS			
Prialt®	Ziconotida	Tractament de dolor crònic que requereix analgesia intratecal	1,550
Inovelon®	Rufinamida	Tractament de la síndrome Lennox-Gastaut	2,000
Diacomit®	Stiripentol	Tractament d'epilèpsia miclònica greu en pediatria	0,400
Peyona®	Cafeïna, citrat	Tractament de l'apnea primària dels nounats prematurs	1,200
Firdapse®	Amifampridina	Tractament simptomàtic de la síndrome miastènica de Lambert-Eaton (SMLE)	0,100
DIVERSOS			
Exjade®	Deferasirox	Tractament de sobrecàrrega fèrrica que requereix quelació	2,700
Savene®	Dexrazoxà	Tractament d'extravasacions d'antraciclines	0,030

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 124

Pel que fa als tractaments farmacològics de les malalties minoritàries, a Catalunya, la pràctica totalitat dels medicaments orfes són de dispensació hospitalària. Aquest fet, afegit a la circumstància que sovint el preu dels medicaments per tractar malalties minoritàries porta associat un cost econòmic elevat i una evidència científica de l'eficàcia més aviat limitada, pot representar dificultats en l'accés als fàrmacs pel pes i la repercussió econòmica que aquesta despesa por tenir en el pressupost dels centres hospitalaris.

Per evitar situacions d'inequitat en el territori català i millorar l'eficiència en l'ús dels tractaments farmacològics d'alta complexitat, entre els quals hi ha els medicaments orfes, el CatSalut va crear, l'any 2008, el Programa d'Avaluació, Seguiment i Finançament de Tractaments Farmacològics d'Alta Complexitat (PASFTAC). Les principals funcions del PASTFAC són avaluar els tractaments d'alta complexitat, definir les recomanacions d'ús, autoritzar i fer el seguiment dels tractaments i proveir de sistemes de finançament.

El PASTFAC s'articula en tres estaments:

- El comitè d'avaluació de medicaments d'utilització hospitalària (CAMUH): avalua els tractaments farmacològics i emet les recomanacions pertinents per a l'ús.
- El consell assessor de tractaments farmacològics d'alta complexitat (CATFAC): emet els dictàmens dels fàrmacs avaluats, defineix els criteris d'indicació i seguiment i autoritza i renova els tractaments demanats.
- El comitè de provisió i finançament dels tractaments farmacològics d'alta complexitat (COPIF): defineix condicions de facturació i estratègies pel finançament dels tractaments farmacològics.

A Catalunya, la Comissió Assessora en Malalties Minoritàries (CAMM) del Departament de Salut vetlla per millorar l'atenció dels malalts afectats per malalties minoritàries

Per tal d'evitar situacions d'inequitat en l'accès als fàrmacs d'alta complexitat a Catalunya, el CatSalut va crear l'any 2008 el Programa d'Avaluació, Seguiment i Finançament de Tractaments Farmacològics d'Alta Complexitat (PASFTAC) que avalua i estableix recomanacions en l'ús de medicaments orfes

El CATFAC, constituït l'any 2010, ha avaluat i definit els criteris d'ús de 15 fàrmacs considerats orfes (13 amb designació d'orfe per l'EMA i 2 sense designació d'orfes però considerats orfes per la baixa prevalença de la malaltia tractada) fins al maig del 2011 [9] (*taula 3*).

ATENCIÓ FARMACÈUTICA EN MALALTIES MINORITÀRIES

Hi ha consens a l'hora de definir l'atenció farmacèutica com la participació activa del farmacèutic a l'assistència al pacient en la dispensació i el seguiment d'un tractament farmacològic en cooperació amb altres professionals sanitaris per aconseguir millorar la qualitat de vida dels pacients i també la implicació en activitats que proporcionin bona salut i previnguin malalties.[10]

Tot i que inicialment es podria pensar que l'atenció de les malalties minoritàries queda fora d'alguns àmbits assistencials farmacèutics, la realitat és que l'abordatge d'aquestes afeccions és complex i requereix la participació de tots els professionals sanitaris del sistema.

En aquest sentit, els farmacèutics també poden jugar un paper important en el suport a malalts i famílies, orientar-los i recolzar-los no tan sols en la patologia de base, sinó també amb l'atenció a la resta de comorbiditats que sovint pateixen els afectats i el seu entorn familiar. La necessitat de teràpies coadjuvants al tractament de base és molt freqüent en aquest entorn. Així, doncs, l'ús de productes dermocosmètics (cremes hidratants, cicatritzants, solars o desinfectants), material de cures (gases i apòsits), col·liris

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 125

humectants, laxants, complements dietètics, productes bucodentals, material ortoprotètic o medicaments per a patologies menors, és habitual en els malalts afectes de malalties minoritàries (*taula 4*). Aquesta conjuntura reserva un paper molt rellevant als farmacèutics en la seva tasca.[11]

Una eina de gran ajuda tant per a professionals com per a pacients per obtenir informació fiable de les malalties minoritàries i els medicaments orfes és Orphanet (www.orpha.net), un portal d'informació que ofereix una selecció àmplia de recursos i informació d'accés lliure que pot ser molt útil per a la divulgació, l'aprenentatge i l'adquisició de coneixements relacionats amb les malalties minoritàries i els medicaments orfes.

La informació de més de 5.000 malalties minoritàries, en espanyol i redactada per experts en la matèria pot ajudar als farmacèutics a informar-se per millorar l'atenció i el suport a aquells pacients afectats de malaltia de baixa prevalença (*taula 5*).

El farmacèutic ha de col·laborar en l'atenció a malalts i families per la gran necessitat de suport que les malalties minoritàries exigeixen

Taula 3. Fàrmacs que ha avaluat el CATFAC

Fàrmacs	Indicació
Ambrisentan	Hipertensió arterial pulmonar
Amifampridina	Síndrome miastènica de Lambert Eaton (SMLE)
Azacitidina	Síndromes mielodisplàstiques (SMD)
Eculizumab	Hemoglobinúria paroxismal nocturna (HPN)
Eltrombopag	Porpra trombocitopènica immune idiopàtica (PTI) crònica
Everolimus	Carcinoma de cèl·lules renals avançat (CCRa)
Galsulfasa	Síndrome de Maroteaux-Lamy (mucopolisacaridosi VI; MPS VI)
Idursulfasa	Síndrome de Hunter (mucopolisacaridosi II, MPS II)
Lapatinib	Càncer de mama metastàtic (CMM)
Laronidasa	Mucopolisacaridosi I (MPS I)
Miglustat	Niemann-Pick C
Plerixafor	Mobilització de cèl·lules mare hematopoètiques
Romiplostin	Porpra trombocitopènica immune idiopàtica (PTI) crònica
Tolvaptan	Hiponatrèmia secundària a síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica (SSIHAD)
Trabectedina	Sarcoma de teixits tous en estadi avançat

Taula 4. Exemples de medicaments i productes sanitaris de dispensació a l'oficina de farmàcia per a algunes malalties considerades minoritàries

Medicament/Producte sanitari	Malaltia minoritària
Col·liris humectants	Síndrome de Sjögren
Protecció solar específica	Porfíries
Hidratació i cures tòpiques	Epidermòlisi ampul·lar
Alimentació específica	Metabolopaties
Corticoides	Malalties autoimmunes

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 126

Taula 5. Recursos d'informació de malalties minoritàries

European Medicines Agency: www.ema.europa.eu	U.S. Food and Drug Administration: www.fda.gov
EURORDIS: www.eurordis.org	FEDER: www.enfermedades-raras.org
Federació Catalana Malalties Poc Freqüents: www.fcmpf.entitatsbcn.net	National Organization for Rare Diseases (NORD): www.rarediseases.org
Orphanet: www.orpha.net	Centro Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER): www.ciberer.es
Directorate General for Health and Consumers (DG SANCO): http://ec.europa.eu/dgs/health_ consumer/index_en.htm	Programa d'avaluació, seguiment i finançament dels tractaments farmacològics d'alta complexitat (PASFTAC): http://www10.gencat.cat/catsalut/cat/prov_farmacia_pasftac.htm
Fundació Dr. Robert: www.fdrobert.uab.es	Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias de Burgos (Creer): www.creenfermedadesraras.es

CONCLUSIONS

El desenvolupament de medicaments orfes és un procés dificultós ja que parteix del paradigma de la raresa i la complexitat de les malalties minoritàries. La incentivació d'aquests processos per mitjà de reglaments europeus ha permès donar impuls a l'aparició de fàrmacs nous, tal com demostra l'augment progressiu de designacions de medicaments orfes i d'autoritzacions de comercialització de l'EMA.

La investigació de tractaments nous per a malalties de baixa prevalença ha demostrat tenir un impacte positiu alt en salut pública.

Malalties cròniques, greus, incapacitants, que sovint afecten des de la infantesa, amb una morbiditat i mortalitat elevades i una forta càrrega familiar de les que no tenen tractament, ara poden ser tractades per aconseguir millores en termes de salut, qualitat de vida o expectativa de vida.

Les malalties minoritàries comporten també un grau alt de dependència i, per tant, una alta càrrega familiar, social i econòmica. El suport sanitari per aquest tipus de pacients és multidisciplinari i l'atenció a malalts i famílies es planteja com un enfocament global i integral de la malaltia.

Així, doncs, el fet d'informar-se activament sobre malalties minoritàries que pateixen els pacients i l'atenció farmacèutica a aquests malalts, pot ser un suport valuós tant per a pacients com per a famílies a causa de la gran necessitat de suport que les malalties minoritàries exigeixen.

BIBLIOGRAFIA

1. Parlament Europeu i Consell de la Unió Europea. Reglament EC 141/2000 del Parlament Europeu i del Consell de 16 de desembre de 2009 sobre medicaments orfes. Official J.Eur. Communities L *18*/1 - L 18/5 (2000).
2. Committee for Orphan Medicinal Products and the European Medicines. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. Nat Rev Drug Discov. 2011 May;10(5):341-9.
3. Haffner, M, Torrent-Farnell, J i Maher, P.D. Does orphan drug legislation really answerthe needs of patients? Lancet 371, 2041-2044 (2008).
4. Casamitjana, N i Bel, E. Malalties poc freqüents i medicaments orfes. Circ. Farm. 2009 vol.67 núm.3 pàg.125-129.
5. European Medicines Agency. European public assessment reports. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. [En línia] [Consultat: 15 / Juny / 2011.]
6. Boletin General de la Cortes Estatales. Senado. Núm 659. 23 de febrero de 2007.
7. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009.
8. Resolució 336/VIII del Parlament de Catalunya, sobre l'adopció de mesures relatives a les necessitats de les persones afectades de malalties rares. Butlletí Oficial del Parlament de Catalunya. Núm 353. Nov 2008.
9. CatSalut. Servei Català de la Salut. Consell Assessor de Tractaments Farmacològics d'Alta Complexitat (CATFAC). http://www10.gencat.cat/catsalut/cat/prov_farmacia_pasftac _catfac.htm. [En línia] [Consultat: 15 / Juny / 2011.]
10. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Consenso sobre Atención Farmacéutica*. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002.
11. Bonet, F, Alsina, C i Bel, E. Los medicamentos huérfanos y las oficinas de farmacia. Offarm. Vol 27. Núm 1. Enero 2008.
12. Hawkes, N i Cohen, D. What makes an orphan drug? BMJ 2010; 341:c6459.
13. Mariz, S, Llinares, J i Westermark, K. Orphan drugs. EU regulations. BMJ. 2011 Jan 11;342:d136.
14. Coté, TR, Xu, K i Pariser, AR. Accelerating orphan drug development. Nat Rev Drug Discov. 2010 Dec;9(12):901-2.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 127

FIBROMIÀLGIA I NUTRICIÓ, QUÈ EN SABEM? (Part I)

L. ARRANZ

Farmacèutica,màster i doctoranda en nutrició, professora associada Departament de Nutrició i Bromatologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona

QUÈ ES LA FIBROMIALGIA?

La fibromiàlgia (FM) és una malaltia reumàtica que té el dolor com a símptoma principal, però també la fatiga, els trastorns cognitius, les alteracions del son, la depressió i l'ansietat entre altres. El dolor acostuma a estar localitzat en un mínim d'11 dels 18 punts sensibles que serveixen com a criteri diagnòstic. La història de la fibromiàlgia com a entitat patològica pròpia és relativament recent. Pels volts del 1970 l' FM va començar a ser identificada com una síndrome diferent de la resta de malalties reumàtiques. Tot i així, l'OMS i totes les organitzacions mèdiques no la van reconèixer com a tal fins al 1992. Actualment, està registrada en la classificació internacional de malalties de l'OMS amb el codi CIE-10-M79.7 (versió 2007).

La causa de la malaltia és desconeguda i no hi ha cap tractament eficaç per guarir-la. El maneig integral del pacient amb fibromiàlgia és el que s'ha mostrat més efectiu i inclou activitat física adequada, recolzament psicològic, teràpia cognitivo-conductual i fàrmacs per pal·liar la simptomatologia. A més, han demostrat certa eficàcia l'exercici de força (anaeròbic), l'acupuntura, la hipnoteràpia, el biofeedback i la balneoteràpia. Per a algunes pràctiques àmpliament utilitzades, com l'ozonoteràpia i l'ús de suplements nutricionals, es requereix més investigació per descobrir el potencial beneficiós.

La prevalença de la fibromiàlgia a Espanya està al voltant del 2,4%, tot i que alguns estudis han situat aquesta xifra en un 4%. Cal destacar que són les dones les que més la presenten, amb gran diferència amb relació als homes. L'FM, a més, es presenta sovint en combinació amb altres patologies com la síndrome de la fatiga crònica, l'artritis reumatoide, el lupus eritematós, la síndrome del còlon irritable i l'osteoartritis. De fet, es tracta d'una malaltia que afecta seriosament la funcionalitat i la qualitat de vida de les persones que la pateixen de manera que perden la capacitat de fer moltes de les activitats quotidianes com ara anar a comprar, sortir a fer activitats de lleure o treballar.

La fibromiàlgia (FM) és una malaltia reumàtica que té el dolor com a símptoma principal però també la fatiga, els trastorns cognitius, les alteracions del son, la depressió i l'ansietat entre d'altres. La causa d'aquesta malaltia és desconeguda i no hi ha un tractament eficaç per guarir-la

POSSIBLES CAUSES I MECANISMES

La causa i els mecanismes de l'FM són desconeguts i per això és difícil trobar un tractament efectiu. Hi ha diverses hipòtesis sobre els mecanismes de desenvolupament de la malaltia entre les quals n'hi ha una que apunta a estrès oxidatiu. S'ha observat que les persones amb fibromiàlgia presenten uns nivells elevats de radicals lliures i una capacitat antioxidant reduïda, dada que indicaria un estat pro-oxidatiu a l'organisme. Aquests nivells oxidants provoquen danys cel·lulars que afecten moltes de les funcions bàsiques en aquest nivell. Per exemple, s'ha observat que algunes pacients amb FM tenen nivells baixos d'alguns nutrients antioxidants com el magnesi i el seleni. Els mecanismes cel·lulars d'oxidació interns i els efectes negatius dels radicals lliures podrien ser, sinó la causa, factors coadjuvants en el desenvolupament o manteniment de la fibromiàlgia. Des que es coneixen amb més detall les possibles repercussions de la disfunció mitocondrial en l'envelliment però també en el desenvolupament de determinades malalties cròniques, aquest és un tema que cada dia pren més importància. L'FM sembla presentar mecanismes fisiopatològics molts similars als de la síndrome de fatiga crònica que involucren l'acumulació de radicals lliures en la mitocòndria i per tant, danys a nivell de l'ADN. Tenint en compte que més del 90% de l'energia cel·lular es produeix a la mitocòndria mitjançant mecanismes d'oxi-

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 128

dació, no és estrany que sigui molt important que les defenses antioxidants, tant endògenes com exògenes, estiguin en nivells adequats. Molts factors nutricionals intervenen en els processos que es duen a terme a la mitocòndria com, per exemple, la cisteïna, el ferro, el zinc, la niacina, el magnesi, el manganès, la tiamina, el coenzim Q10 i el coure, entre altres. El funcionament correcte de totes les funcions mitocondrials depèn per tant de la presència en quantitat adequada de tots i cada un d'aquests nutrients. A més, cal que els antioxidants endògens com l'enzim superòxid dismutasa i la glutation peroxidasa estiguin actius, cosa que no passa completament quan hi ha excessius radicals lliures. D'aquesta manera, si la mitocòndria perd la funcionalitat antioxidant, pot provocar una situació retroactiva en la qual el procés oxidatiu es manté i causa danys addicionals.

FIBROMIÀLGIA I DIETES

Relacionat amb el possible rol de l'estrès oxidatiu, alguns estudis apunten a la idea que l'FM podria millorar amb dietes riques en antioxidants com les que es basen en aliments vegetals no cuinats (*living food diet*). En un estudi en què els pacients feien aquest tipus de dieta, a més de presentar augments dels nivells sèrics de carotens, licopens, polifenols, vitamina C i vitamina E, la percepció del dolor i la rigidesa de les articulacions havien disminuït i la idea de salut havia millorat. Dos estudis van comparar els efectes de canviar una dieta omnívora (amb aliments de tot tipus) per una de vegetariana, sense cap canvi en el tractament mèdic dels pacients. Tots dos van obtenir resultats positius de millora en els símptomes de l'FM, si bé el dolor va ser la variable que menys va canviar. També hi va haver altres millores de salut quant al pes corporal, el colesterol plasmàtic, etc. Els autors van arribar a la conclusió que era interessant recomanar dietes, principalment vegetarianes, als pacients amb FM si bé assenyalaven que calen més estudis per confirmar i generalitzar aquesta recomanació.

Alguns treballs han assenyalat que el glutamat monosòdic i l'aspartam (additius utilitzats en alimentació) ingerits en excés, podrien actuar com a toxines per al sistema nerviós i que el fet d'eliminar-los de la dieta va fer disminuir els símptomes d'alguns pacients passats uns mesos. Però l'efecte d'aquestes substàncies en el dolor musculoesquelètic i en l'FM, no es considera ben demostrat i el mecanisme d'acció no és conegut, per la qual cosa seria una hipòtesi que requereix més investigació.

L'FM sembla presentar mecanismes fisiopatològics molts similars als de la síndrome de fatiga crònica que impliquen l'acumulació de radicals lliures en la mitocòndria i per tant, danys a nivell de l'ADN

També a Internet hi ha molta informació adreçada a aquest tipus de pacients que busquen tractaments i remeis, encara que no hi hagi evidència científica. És el cas de la "dieta d'eliminació", basada en el fet d'identificar i evitar aliments irritants i que consisteix en una rotació d'aliments que són introduïts cada cinc dies i durant aquest període valorar amb atenció especial els efectes. En funció d'aquests, alguns aliments són eliminats de la dieta, a vegades sense una orientació nutricional correcta que procuri una bona alimentació. Un altre mètode similar i sense solidesa científica és la "dieta oligoantigènica" en la qual els aliments processats són eliminats de la dieta i substituïts pels seus equivalents "paleolítics" o sense processar. A més, algunes pàgines web, revistes o llibres, destinats a pacients amb FM, proporcionen informació sobre el benefici potencial, moltes vegades exagerat i no contrastat, de diferents tipus de dietes i aliments.

FIBROMIÀLGIA I SUPLEMENTACIÓ I NUTRICIONAL

A causa, en part, de la manca d'un tractament eficaç de la fibromiàlgia i tal com passa amb les dietes, hi ha molta informació sobre els beneficis potencials d'alguns productes a base d'ingredients nutricionals o vegetals, tot i així s'han fet molt pocs estudis. Alguns treballs han avaluat els efectes del coenzim Q10, el ginkgo biloba, la vitamina C, l'acetil-L-carnitina, l'alga *Chlorella pyreinoidosa*, el 5-hidroxitriptofan i l'hidrolitzat de col·lagen. Tots aquests estudis van obtenir resultats de millora de la simptomatologia de l'FM, en quant a dolor, fatiga, rigidesa i qualitat de vida. Però aquests resultat són encara insuficients per poder fer recomanacions sòlides i generalitzades.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 129

FIBROMIÀLGIA I ESTAT NUTRICIONAL

Un estudi de l'Associació Nacional de Fibromiàlgia dels Estats Units en el qual van participar més de 2.500 pacients, va identificar alguns punts de rellevància especial com la idoneïtat de recomanar bons hàbits de salut a aquestes persones i la gran prevalença de sobrepès i de l'obesitat en aquest grup de població. Aquest i altres estudis han evidenciat que com més elevat és el valor de l'índex de massa corporal (IMC) pitjors són els símptomes i la qualitat de vida dels pacients amb FM. De moment, es desconeix si aquesta més gran prevalença de sobrepes en la població amb la malaltia és conseqüència d'aquest mateix excés de pes i de la manca d'activitat física o és que realment són persones més propenses a pesar més que la població sana. De fet, el control de pes és una via de tractament o millora per a qualsevol transtorn musculoesquelètic, i encara més ho hauria de ser en l'FM en què hi ha manca d'activitat física i alimentació desequilibrada.

Relacionat amb l'estat nutricional també hi ha dades sobre possibles deficiències de nutrients com el magnesi, el iode, el ferro, el seleni, el zinc, la vitamina D, el triptòfan (precursor de la serotonina), els aminoàcids de cadena ramificada o la melatonina. Per exemple, algunes dades apunten al fet que les persones amb anèmia per deficiència de ferro, talassèmia i osteoporosi tenen una major prevalença d'FM. També sembla que en alguns casos pot haver-hi una disfunció tiroïdal de tipus hipotiroïdisme que fins i tot sense donar alteracions en els paràmetres bioquímics (T3, T4 i TSH), podrien ser la causa o el potenciador de la simptomatologia de l'FM. De fet, sembla que com més símptomes d'hipotiroïdisme presenta el pacient més probabilitat hi ha d'aparició també d'FM. Per tot plegat cal posar atenció especial, detectar aquests problemes i utilitzar tractaments adequats ja sigui amb suplementació nutricional, amb ferro, calci i vitamina D o amb fàrmacs quan calgui.

Tant per a les dietes específiques com per a la suplementació nutricional encara no hi ha prou evidència científica per poder fer recomanacions clares, tot i que alguns estudis han apuntat possibles efectes positius que caldrà avaluar amb més detall

A l'estudi sobre l'estat nutricional, la qualitat de vida i la capacitat funcional de dones amb fibromiàlgia i de l'anàlisi encara parcial de les dades se'n desprèn que aquestes pacients tenen una alimentació desequilibrada, poca activitat física, una alta prevalença d'excés de pes i d'altres malalties relacionades amb la dieta; tot en detriment de la seva qualitat de vida

CONCLUSIÓ

A la vista de totes les dades, sembla que la nutrició juga un paper important en l'FM i, per tant, hi hauria un benefici per als pacients si la seva conducta alimentària millorés. Si l'alimentació no és equilibrada es poden produir deficiències nutricionals i un problema de excés de pes, per aquest motiu l'orientació dietètica ajudaria a mantenir el pes en uns valors normals i a aconseguir un estat nutricional òptim i probablement la simptomatologia milloraria. És per això que cal aprofundir en aquest tema i arribar a un consens sobre les recomanacions que els professionals de la salut poden fer a aquest col·lectiu de malalts per millorar els seus hàbits dietètics i de salut en general.

NOTA. Aquest article és un extracte de:

- *Arranz LI, Canela MA, Rafecas M. Fibromyalgia and nutrition, what do we know? Rheumatol Int (2010) 30:1417-1427.* Disponible a: http://www.springerlink.com/content/g10216r52r156082/
- Més informació sobre l'estudi ENCAVI: http://encavi.blogspot.com/

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 130

E. COLI O104:H4, UN NOU PERILL ALIMENTARI?

F. PARRILLA
Farmacèutic, Màster en Salut Pública, Agència de Protecció de la Salut

Escherichia coli és un bacil gramnegatiu, immòbil o mòbil mitjançant flagels perítrics que fermenta la glucosa i normalment produeix gas.[1] Forma part de la flora intestinal de molts animals i també de l'ésser humà, i algunes soques poden produir una gran varietat de malalties intestinals o extraintestinals com, per exemple, diarrea, infeccions del tracte urinari, septicèmia i meningitis neonatal.[2]

La classificació de les diferents soques d'*Escherichia coli* es fa a partir dels antígens superficials: O (somàtics), K (capsulars) i H (flagel·lars).[1] També s'ha establert la següent classificació de les soques en funció del tipus de malaltia diarreica que produeixen en humans[3] (veure taula 1):

- E. coli enteropatogènica (ECEP)
- E. coli enterotoxigènica (ECET)
- E. coli enteroinvasiva (ECEI)
- E. coli verotoxigènica (ECVT) o E. coli enterohemorràgica (ECEH)
- E. coli enteroagregativa (ECEA)

ECEH

Algunes soques d'E. coli produeixen toxines semblants a la toxina Shiga de *Shigella dysenteriae* que poden ser de dos tipus: verotoxina tipus 1 (VT1) i verotoxina tipus 2 (VT2).[1,2] El quadre clínic que presenta pot anar des d'una diarrea afebril fins a una colitis hemorràgica que pot progressar a síndrome hemolítica urèmica (SHU). L'SHU consisteix en una anèmia hemolítica microangiopàtica, trombocitopènia i fallida renal aguda greu que requereixen cures intensives.[3]

La traçabilitat és una eina fonamental per a la seguretat alimentària que permet actuar de manera ràpida i eficaç per esbrinar l'origen de la contaminació microbiana dels aliments

ECEH s'uneix a l'epiteli del budell gros i produeix una lesió d'adhesió que produeix la destrucció de les microvellositats intestinals. A més, la producció de les citotoxines verotoxines destrueix les cèl·lules Vero intestinals.[1]

ECEH rarament provoca malaltia en els animals tot i ser els remugants els seus reservoris naturals.[5] El

Taula 1. Tipus d'enteritis causades per E. coli (adaptat)[4]

Grups d'E. coli	Quadre clínic	Epidemiologia
ECEP clàssica	Diarrea líquida amb mocs. Vòmits. Febre	Freqüent en països desenvolupats com el nostre. Freqüent en nens < 2 anys
ECEI	Diarrea disenteriforme (moc i sang). Dolor abdominal. Febre	Freqüent en països subdesenvolupats. Molt rara a casa nostra (habitualment són casos de diarrea del viatger o d'origen alimentari d'aliments importats)
ECET	Diarrea líquida abundant. Nàusees	Freqüent en països subdesenvolupats. Molt rara a casa nostra (habitualment són casos de diarrea del viatger o d'origen alimentari d'aliments importats)
ECVT	Diarrea sanguinolenta afebril Síndrome hemolítica urèmica	Freqüent en països desenvolupats. Relativament infreqüent en el nostre país

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 131

principal mecanisme de transmissió és la ingesta d'aliments contaminats (derivats de la llet sense pasteuritzar, vegetals no higienitzats i carn de bestiar principalment), però també és possible la transmissió per la ingesta d'aigua contaminada amb material fecal, el contacte directe o indirecte amb els animals i la transmissió persona – persona.[5]

Les diferents soques d'ECEH estan classificades en més de 180 serogrups (antigen O) i 56 serotips (antígen H).[5] A la Unió Europea (UE) es va produir un total de 16.263 casos confirmats d'ECEH en el període 2005-2009. El 52% dels serotips coneguts corresponien al serogrup O157[3] (veure taula 2). En el període 2007-2009 es va produir un total de 556 casos d'SHU. Dels 400 serotips coneguts el 71% correspon al serogrup O157[3] (veure taula 3).

Brots a Alemanya i a França

El 21 de maig de 2011, l'autoritat sanitària d'Alemanya declarava un brot d'ECEH serotip O104:H4 (veure taula 4). Entre el primer de maig i el 28 de juny de 2011 es van produir 838 casos d'SHU i 3.091 casos de diarrea, amb un total de 47 persones mortes.[6] Segons els resultats de les investigacions, l'origen del brot van ser les llavors germinades d'una granja de la Baixa Saxònia.[5]

Taula 2. Casos confirmats de ECVT per al període 2008-2009[3]

2009			2008		
Serogrup	**N**	**% total**	**Serogrup**	**N**	**% total**
O157	1.848	51,7	O157	1.673	53,0
NT[1]	1.008	28,2	NT[1]	819	25,9
O26	192	5,4	O26	166	5,3
O103	82	2,3	O103	88	2,8
O91	48	1,3	O145	49	1,6
O145	47	1,3	O91	50	1,6
O146	31	0,9	O111	43	1,4
O128	26	0,7	O128	28	0,9
O111	25	0,7	O146	25	0,8
O113	22	0,6	O117	20	0,6
Altre	244	6,8	Altre	198	6,3
Total	**3.573**		**Total**	**3.159**	

1. No tipificat

Taula 3. Serogrups associats a casos de SHU. Període 2007-2009[3]

O Serogrup	N	% total
O157	282	71
O26	60	15
O145	19	5
0111	17	4
O103	6	2
O121	6	2
O128	3	1
O55	3	1
O114	2	1
O126	2	1
Total	**400**	**100**

El serotip O104 és poc freqüent. Únicament se'n coneixen nou casos a l'EU per al període 2004-2009[3], dels quals només dos corresponen al serogrup O104:H4. Altres casos d'ECEH recollits a la literatura són un a Alemanya, l'any 2001, i un cas a Corea, l'any 2005[7] (veure taula 5).

El 24 de juny de 2011, França declara tenir un brot de vuit casos de diarrea hemorràgica amb SHU després de menjar llavors germinades de fenigrec (també anomenat alfolba). L'agent causal és l' ECEH serotip O104:H4.

Els estudis de traçabilitat de l'Agència Europea de Seguretat Alimentària (EFSA) demostren que tots dos brots tenen un origen comú: el lot número 48088 de llavors de fenigrec o alfolba (*Trigonella foenum-*

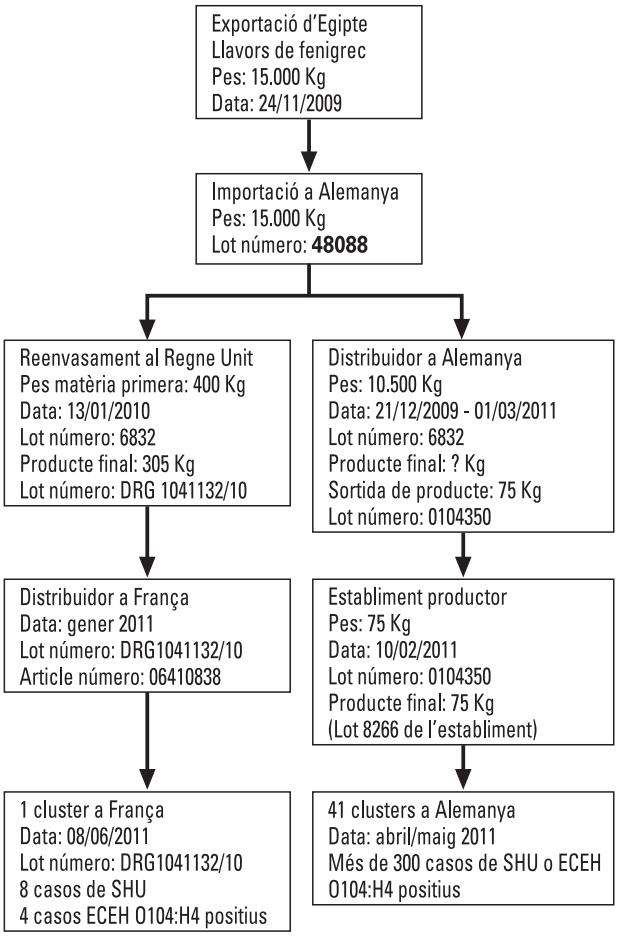
Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 132

Taula 4. Característiques de la soca d'ECEH[3]

- Fermenta el sorbitol
- Serotip O104:H4
- Toxina Shiga tipus 1: negativa
- Toxina Shiga tipus 2 (subtipus 2a): positiva
- Intimin (eae): negativa
- Enterohemolisina: negativa
- Plàsmid de virulència enteroagregativa: aatA (positiu), aggR (positiu), aap (positiu), aggA (positiu), aggC (positiu)
- Seqüència tipus MLST: ST678
- ESBL (CTX-M-15)
- Producció de ß-lactamasa: ESBL (CTX-M-15): positiu, TEM-1: positiu
- Resistència a: ampicil·lina, amoxicil·lina/àcid clavulànic, piperacil·lina/sulbactam, piperacil·lina/tazobactam, cefuroxima, cefuroxima-axetil, cefoxitina, cefotaxima, ceftazidima, cefpodoxima, estreptomicina, àcid nalidíxis, tetraciclina, trimetropim/sultametoxazolona.

graecum) procedent d'Egipte, sense que sigui possible excloure l'existència altres lots implicats[6] (veure gràfica 1).

L'EFSA va arribar a la conclusió que les llavors de fenigrec es venen sovint barrejades amb altres llavors i que durant el procés de reenvasament es podia pro-



Gràfica 1. Estudi de traçabilitat.

Taula 5. Casos notificats d'ECEH (adaptat)[3]

Any	País	Serotip	Nombre de casos
2010	Finlàndia	O104:H4	1
2010	Àustria	O104:H21	1
2010	Suècia	O104:NT	1
2009	Noruega	O104:H-	1
2009	Noruega	O104:NT	1
2009	Noruega	O104:NT	1
2008	Bèlgica	O104:H2	1
2008	Dinamarca	O104:H2	1
2006	Noruega	O104:NT	1
2005	Corea	O104:H4	1
2004	França	O104:H4	1
2001	Alemanya	O104:H4	1

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 133

Les recomanacions als consumidors van ser no consumir brots de soja ni cap altra llavor germinada, llevat que hagin estat ben cuinats

duir una contaminació encreuada. Les recomanacions als consumidors van ser no consumir brots de soja ni cap altra llavor germinada, llevat que hagin estat ben cuinats i no produir llavors germinades en l'àmbit domèstic per a consum propi.

Finalment, les autoritats sanitàries europees estableixen, d'acord amb el principi de precaució, mitjançant la decisió 2011/402/UE, de 6 de juliol, de la Comissió europea, la prohibició d'importar llavors i faves procedents d'Egipte (veure taula 6). També determinen retirar del mercat i destruir totes les llavors d'alfolba importades durant el període 2009-2011.[8]

Taula 6. Llavors i faves originaries d'Egipte que no es poden exportar fins al 31 d'octubre de 2011[8]

- Gèrmens de rúcula
- Gèrmens de remolatxa i de raves
- Hortalisses de beina encara que estiguin embeinades, fresques o refrigerades
- Hortalisses de beina seca sense beina, encara que estiguin pelades o partides
- Gèrmens de faves de soja
- Faves (fesols, *frijoles, porotos*) de soja ni que estiguin picolats
- Llavors de remolatxa sucrera
- Llavors d'alfals
- Llavors d'hortalisses
- Llavor de mostassa per sembrar
- Totes les llavors de mostassa
- Totes les llavors i fruits oleaginosos, fins i tot picolats
- Llavors de alfolba
- Gèrmens d'alfals

CONCLUSIÓ

La traçabilitat és una eina fonamental per a la seguretat alimentària que permet actuar de manera ràpida i eficaç per esbrinar l'origen de la contaminació microbiana dels aliments, evitar l'aparició de nous casos i prevenir l'aparició de nous brots de toxiinfeccions alimentàries.

BIBLIOGRAFIA

1. Departament de salut. Guia per a la prevenció i el control de les toxiinfeccions alimentàries. Direcció General de Salut Pública. 2006. P.284
2. European Food Safety Authority (EFSA). Urgent advice on the public helath risk of Shiga-toxin producing *Escherichia coli* in fresh vegetables.
   Disponible en:
   www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2274.htm
3. European Food Safety Authority (EFSA). Shiga toxin / verotoxin- producing *Escherichia coli* in humans, food and animals in the EU / EEA, with special reference to the German outbreak strain STEC O104.
   Disponible en:
   www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/166e.htm
4. Margall N, Domínguez A, Prats G, Salleras Ll. Escherichia coli enterohemorràgica. Rev Esp Salud Pública 1997;71:437-43.
5. Scientific Opinion of BIOHAZ Panel: Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Monitoring of verotoxigenic *Escherichia coli* (VTEC) and identification of human pathogenic VTEC types.
   Disponible en:
   www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/579.htm
6. European Food Safety Authority (EFSA). Tracing seeds, in particular fenugreek (Trigonella graecum) seeds, in relation to the Shiga toxin-producing E. coli (STEC) O104:H4 2011 outbreaks in Germany and France.
   Disponible en:
   www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/176e.htm
7. Scheutz F, Moller Nielsen E, Fridmodt-Moller J, Boisen N, Morabito S, Tozzoli R et al. Characteristics of the enteroaggregative Shiga toxin/verotoxin-`producing *Escherichia coli* O104:H4 strain causing the outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, May to June 2011. Euro Surveill. 2011;16:pii=19889.
8. Decisió 2011/402/UE, de 6 de juliol, sobre mesures d'emergència aplicades a les llavors d'alfolba i determinades llavors i faves importades d'Egipte. Diari Oficial de la Unió Europea (DOUE). L 179/10 – L 179/12 de 7 de juliol de 2011.

NORMES DE PUBLICACIÓ

PRESENTACIÓ

- Els treballs han de ser inèdits i només per raons d'interès especial la revista accepta articles publicats anteriorment.
  Cal fer constar si el treball ha estat exposat parcialment o totalment en un congrés, un simposi o una reunió científica. El consell de redacció decidirà la inserció o no. Cal que consti el nom i la data de celebració de l'acte.
- Els treballs han d'estar escrits en català.
- Vies de presentació:
  correu electrònic a **mgomez@cofb.net**
  en suport paper al Departament de Formació i Desenvolupament Professional, juntament amb una versió en suport informàtic.
- El text ha d'estar mecanografiat en fulls DIN-A4, a doble espai, per una cara, amb una extensió màxima de sis folis, lletra mida 12 cpi.
- En fulls diferenciats, els autors han de fer constar les dades següents.

Pàgina primera:

- Títol del treball
- Nom i cognoms de cada un dels autors amb els crèdits acadèmics o professionals que vulguin que surtin publicats.
  Dades de contacte com telèfon, fax, e-mail per localitzar-lo, diferenciant el nom i localització de l'autor a qui passar les galerades per fer-ne la revisió.

Pàgina de text:

- Numerades correlativament.
- Taules, gràfics i figures, al final del text de l'article, numerades, amb explicacions a peu de pàgina i un format uniforme.
  La revista accepta fotografies que serveixin per a una millor comprensió de la part escrita.

Bibliografia:

- La bibliografia ha d'anar situada al final de l'article i ha d'aparèixer en l'ordre que se cita en el treball i numerada d'acord amb les normes del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Biomèdiques
  http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
  és a dir:

– ***Article estàndard***

Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista abreujat. Any. Volum (número): pàgina inicial - pàgina final. Exemple: Medrano MJ, Cerrato E, Boix R. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metanàlisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005; 124(16): 606-12.

– ***Capítol de llibre***

Autor/s. A: director/coordinador/editor del llibre. Títol del llibre. Edició. Lloc de publicació. Editorial. Any, pàgina inicial i final del capítol. Exemple: Mehta SJ. Dolor abdominal. A Friedman HH, coordinador. Manual de Diagnóstico Médico. 5a ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.

– ***Article d'Internet***

Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista [revista a Internet] any [data de consulta]; volum (número): [extensió/pàgines]. Adreça electrònica. Exemple: Francés I, Barandiarán M. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [consultable a Internet] 2003 setembre-desembre. [accés 20 d'octubre de 2006]. Disponible a:
http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/revis2a.html

– ***Part d'una pàgina o web***

Títol de la pàgina [seu del web]. Lloc de publicació. Editor. Data de publicació [data actualització/revisió; data d'accés]. Títol de la secció [nombre de pàgines o de pantalles]. Adreça electrònica. Exemple: American Medical Association [seu Web], Chicago: The association; c1995-2002 [actualitzat 19 de desembre de 2005]. AMA Officce of Group Practice Liaison; [aprox 2 pantalles]. Disponible a:
http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html

- El termini de presentació acaba l'últim dia del primer mes de cada trimestre.
- Els treballs tramesos als autors per revisar les galerades han de ser retornats en el termini d'una setmana.
- El consell de redacció es reserva el dret de no acceptar els treballs que no consideri adequats i/o proposar modificacions quan ho consideri oportú.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 135

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de SCHF SOCIETAT CATALANA D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

Benet Oliver Rodés (Barcelona, 1880-1970)

El personatge. Fill de Benet, director i copropietari de la drogueria Vidal-Ribas situada a la rambla de Sant Josep, i de Dolors, va fer els estudis primaris al Col·legi de Sant Miquel i es va casar (el 1901) amb Ramona Suñé. Així comença una saga de farmacèutics constituïda fins avui pel seu germà Lluís, els seus fills Benet i Albert i el seu nét, Benet Oliver Clapés. Elegant i de poques paraules, inquiet, rigorós i polifacètic, interessat per la ciència però també per la natura i la pràctica de l'esport, va estar implicat en nombroses institucions catalanes com l'Ateneu, el Centre Escolar Catalanista, el Centre Excursionista de Catalunya, etc. En un article *in memoriam*, R. Jordi el definia de la forma següent: *"reunía... características ... de la tierra catalana y de aquellos hombres quienes, a través de su trabajo, esfuerzo personal y deseo de superación, no olvidan que de ellos depende una familia y un sector de sociedad, ni los compromisos que ello comporta".*

El farmacèutic. Amb només 15 anys inicia els estudis de Farmàcia. El curs 1899-1900 es va llicenciar i el 1901 llegia la tesi doctoral a Madrid. El 1902 va obrir una oficina de farmàcia (carrer Roger de Llúria, 15) en la qual va instal·lar a més un laboratori farmacèutic i un de productes de perfumeria i, molt important, s'hi va formar una tertúlia amb personalitats de l'època del món de la sanitat com ara Turró, Esquerdo, Barraquer, Carulla, Peyrí o Suñé. Va formar part i sempre va col·laborar activament amb nombroses institucions de l'àmbit sanitari i cultural català, tantes que és impossible anomenar-les totes en aquesta nota. Destaca, però, la seva activitat a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques (que amb ell a la junta va passar a denominar-se "Academia y Laboratorio"), l'ingrés a les Acadèmies de Medicina i Cirurgia de Barcelona (1908) (amb un discurs de contestació de Valentí Carulla en el qual qualificava Oliver de *"flacucho, tristón e inquieto"*) i de Farmàcia, com a membre d'honor (1958) o la imposició de la "Encomienda con placa de la Orden de Sanidad" (1965).

La innovació. Sens dubte fou José Casares Gil, el seu mestre i amic, qui va marcar el desenvolupament professional del doctor Oliver. Interessat com ell a millorar els ensenyaments universitaris per l'adquisició d'habilitats de laboratori, per rigor científic i per la importància de fer estudis de perfeccionament i ampliació, la seva gran aportació, induïda per Casares, fou la de combinar els àmbits de l'anàlisi físicoquímica amb el de la medicina clínica. Aleshores aquesta faceta que alguns arribaren a considerar una activitat "insòlita i pretensiosa" i una aventura "utòpica", va esdevenir una veritable especialitat. Fou el primer analista clínic a Barcelona. En el magnífic arxiu que conserva el seu nét, hi figura el primer butlletí d'anàlisi corresponent a una orina que porta data del 2 de maig de 1902, el segon, una investigació de bacil de Koch en un esput i el darrer, amb el número 159.613, signat poc dies abans de la seva mort.

Caricatura de B. Oliver, feta per Luis Bagaría (1882-1940).

Per saber-ne més

– Oliver Suñé B., Suñé Moya E., Rodríguez Arias B. (1979) Contribución al estudio biográfico-médico de las más ilustres familias de académicos. 2. Los Suñe-Oliver. Anales de Medicina y Cirugía, 257, 1-48.

J. Boatella, Universitat de Barcelona

René Truhaut (Pouzauges, 1909 - París, 1994)

El personatge. Va passar la infantesa i la primera joventut a la regió de Vendée. Fa els estudis primaris a Roche-sur-Yon i els secundaris, a Poitiers. El seu interès per la química i els consells de la seva mare el varen orientar cap als estudis de farmàcia després d'haver fet una estada a l'oficina de P. Bardoux, a Pouzauges. Durant aquest període va demostrar una gran capacitat i vocació per a l'estudi i una gran dedicació. És destacable la seva participació en el moviment de la resistència durant la guerra mundial, fet que li va comportar nombroses condecoracions i reconeixements.

El farmacèutic. Llicenciat en Farmàcia (Nantes, 1931) i també en Ciències Naturals (París, 1932), titulacions de les quals també es va doctorar (anys 1947 i 1952). Inicialment, va desenvolupar les tasques professionals en el camp de la farmàcia hospitalària (1929 -1937) i com a cap en el laboratori de l'Institut del Càncer. En llicenciar-se va començar també la seva carrera universitària i, finalment, va ser nomenat professor titular de Toxicologia, a la facultat de Farmàcia, el 1960. Va formar part de nombrosos comitès nacionals francesos (ministeris d'agricultura, educació, afers socials, exèrcit, etc.) i internacionals (OMS, FAO, IUPAC, OIT, EUROTOX, Consell d'Europa, CEE), fou membre de nombroses societats científiques franceses i estrangeres, i acadèmies (de Pharmacie, Sciences New York, Sciences, Royale de Medicine Belgique, Nationale de Medicine, etc.) i va obtenir diversos reconeixements honorífics.

La innovació. El currículum del professor Truhaut (400 articles científics i la direcció de 68 tesis doctorals relacionades amb la toxicologia, especialment en els vessants industrial, agrícola i alimentari, justifica un lloc molt important en el conjunt de farmacèutics il·lustres, però com a innovador destaca per haver generat dos "conceptes" que havien d'adquirir una importància enorme. D'una banda, els seus treballs sobre avaluació del risc toxicològic el van portar a definir el d'"ingesta diària admissible" o IDA, que utilitza la FAO/OMS per als additius alimentaris (1961) per fer una estimació de la toxicitat crònica dels compostos químics. Anys més tard (1969), va definir una nova branca de la toxicologia a la qual va anomenar "Ecotoxicologia", relacionada amb l'estudi dels efectes dels contaminants de síntesi sobre els ecosistemes, de forma integrada.

René Truhaut a l'aula Magna de la Universitat de Barcelona invitat per la Dra. C. de la Torre (Octubre 1982)

Per saber-ne més

– http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=truhaut

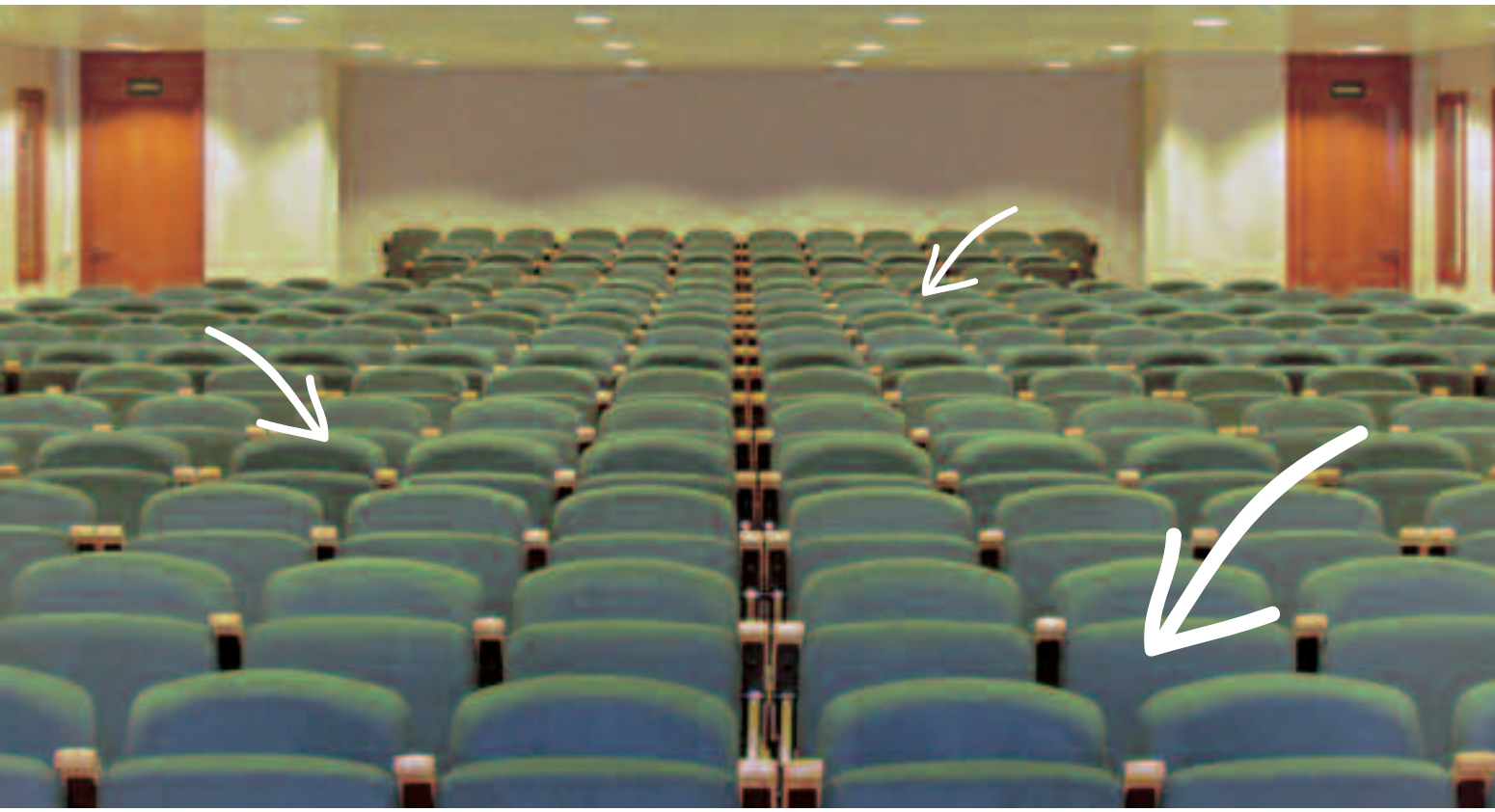
– Anònim (1967) Notice sur les titres et travaux scientifiques de René Truhaut. Societé d'édition d'enseignement supérieur. París.

J. Boatella, Universitat de Barcelona

Secció oberta als vostres suggeriments i col·laboracions (schf@wanadoo.es)

No perdis l'oportunitat
de recuperar la quota de formació
que pagues a la seguretat social
pels teus treballadors.

Truca'ns.



Et fem els tràmits i els formem.
Inverteix en formació, inverteix en tu.

COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

Girona 64-66, 08009 Barcelona - Tel. 93 244 07 13 - Fax 93 244 07 40
e-mail: formacio@cofb.net

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 137

«DEVORAR PARÍS. PICASSO 1900-1907»

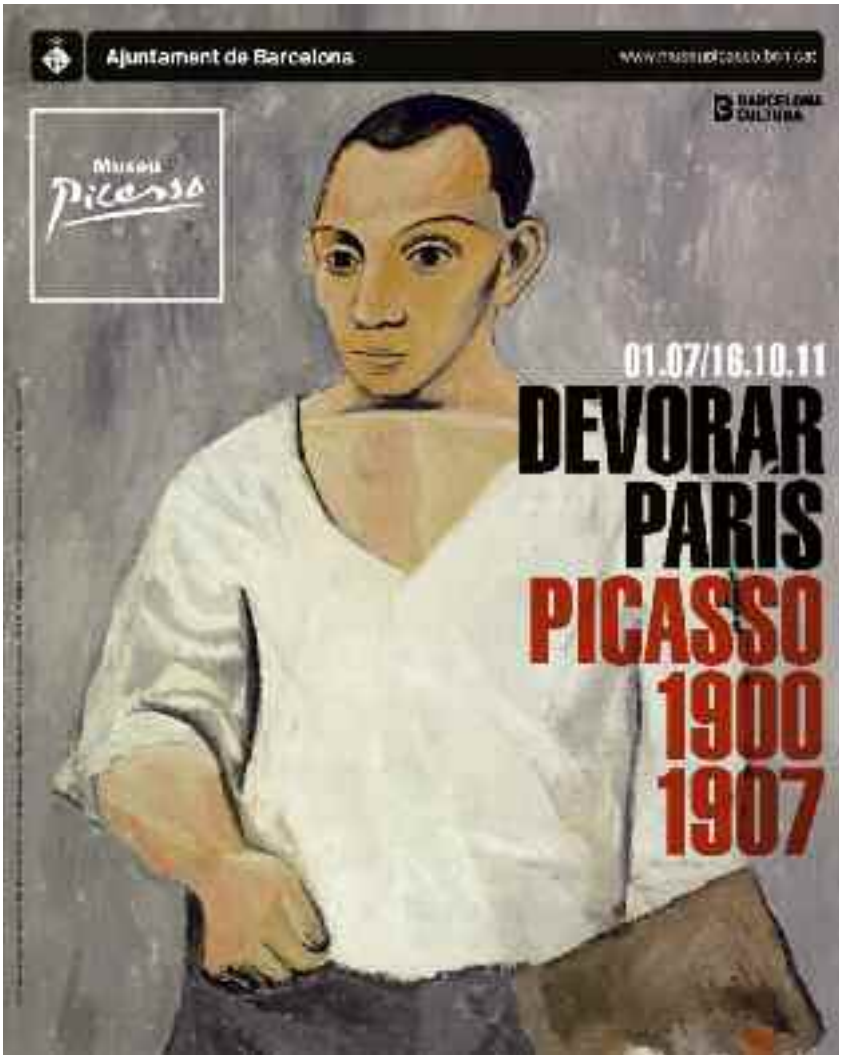
M. RAMONEDA
Pintora i llicenciada en arts plàstiques

El Museu Picasso de Barcelona presenta l'exposició **«Devorar París. Picasso 1900-1907»**, organitzada i produïda pel mateix Museu Picasso i el Van Gogh Museum d'Amsterdam.

La mostra comissariada per Marilyn McCully hi ha col·laborat institucions com Acción Cultural Española (AC/E), l'ONCE i Endesa que l'ha patrocinada. Descriu l'evolució de Picasso des que arriba a París el 1900 i s'integra en l' ambient artístic format per artistes d'arreu del món fis als anys 1907-1908 que passa a ser capdavanter de l'avantguarda francesa.

Durant aquesta etapa el pintor descobreix els quadres de Van Gogh per qui sent gran admiració també els treballs de Gauguin, Puvis de Chavannes, Toulouse-Lautrec, Rodin, Steinlen i d'altres genis de l'època.

Picasso viurà aquets anys immers en una gran font d'inspiració, formarà part d'un dels moments més creatius i transgressors de l'historia de l'art, un fet que el marcarà profundament i l'enriquirà en el descobriment de noves expressions plàstiques que repercutiran en la seva manera de treballar fins a la seva mort. Un total de 90 peces entre olis, pintures, dibuixos, pastels, gravats, documents, escultures i una mascara són repartides en aquests àmbits:



La descoberta de París

Quan arriba a París a finals de l'octubre de 1900 amb 19 anys d'edat.

L'exposició del 1901 a la Galeria Vollard i les il·lustracions per a revistes

Picasso exposa 65 obres a la prestigiosa galeria d'art Vollard juntament amb l'artista basc Francisco Iturrino a traves del marxant barceloní Pere Mañach.

La reputació de Van Gogh a París

Quan Van Gogh se suïcida la seva obra es revalora i l'any 1895, la galeria Vollard penja obres de l'artista.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 3 - pàg. 138

El 1901, ho fa la Bernheim-Jeune que exposa l'holandes amb més de 70 peces.

Picasso simbolista

A finals del 1901, Picasso crea temes de gran contingut simbolista.

Picasso al Bateau-Lavoir

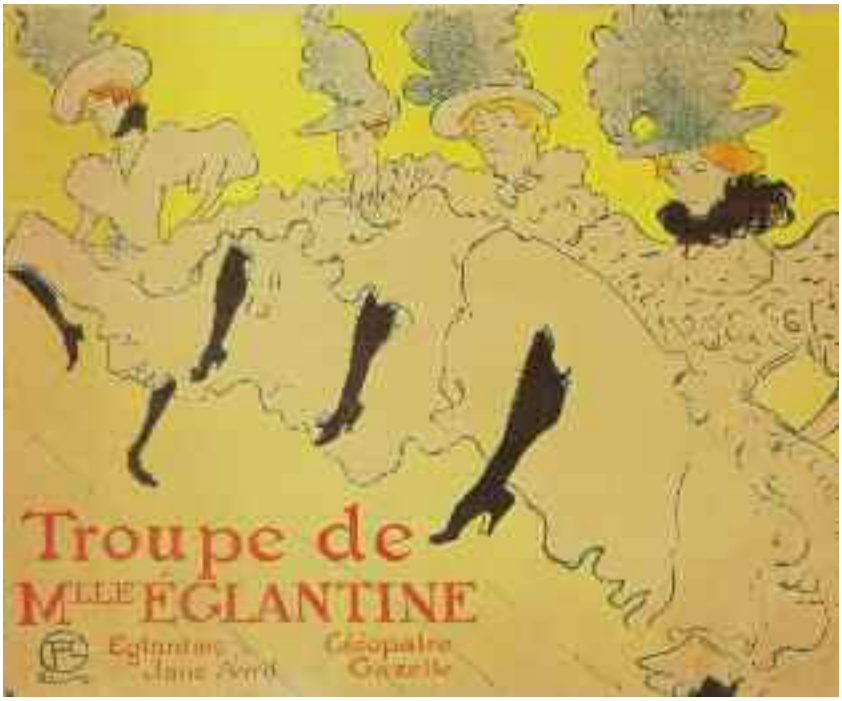
Picasso s'instal·la definitivament a París l'any 1904 i ocupa el pis superior del Bateau-Lavoir on havia viscut l'escultor basc Paco Durrio.

El gran salt

Picasso es consagra a París amb només set anys d'estada. D'un jove provincià arribat l'any 1900, passa a ser figura cabdal de l'avantguarda francesa el 1907.

Vincent van Gogh
Autoretrat com a pintor, París, 1888,
Van Gogh Museum, Amsterdam,
(Vincent van Gogh Foundation)
© Van Gogh Museum, Amsterdam

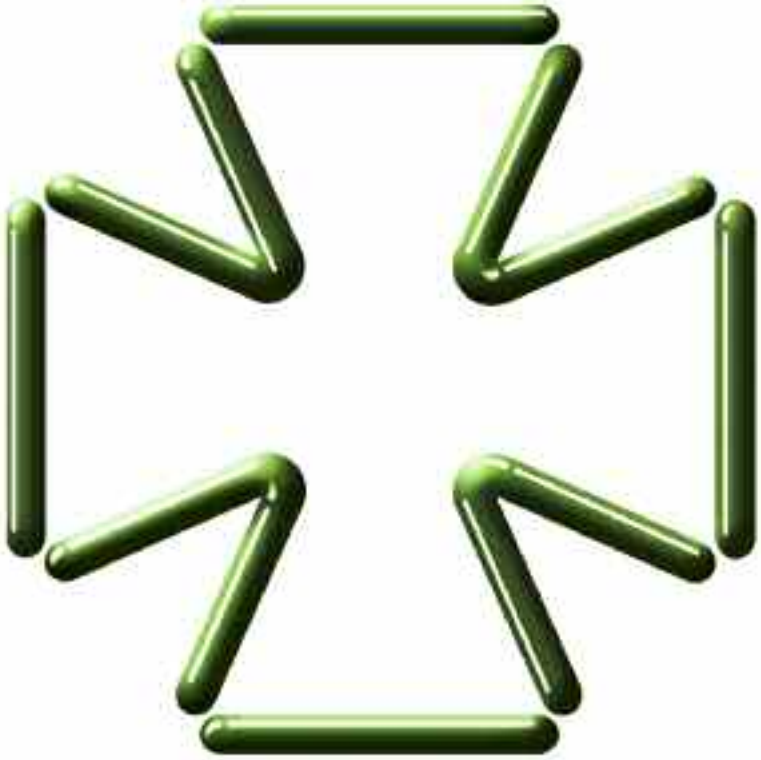
Picasso
Picasso a Montmatre, plaça de Ravignan, París, 1904,
Foto anònima,
Musée Picasso, París
© RMN/Jacques Faujour



Henri de Toulouse-Lautrec, «*Troupe de Mlle Églantine*», 1986, Musée d'Ixelles, Brussel·les © Mixed Media, Brussel·les

El Museu Picasso de Barcelona ha reunit per a l'ocasió peces procedents de: Fine Arts Museum de San Francisco, The Solomon R. Guggenheim Museum de Nova York, The Metropolitan Museum of Art de Nova York, Philadelphia Museum of Art i la Staatsgalerie Stuttgart, i, en especial, del Van Gogh Museum d'Amsterdam.

També ha creat d'activitats com la que anomena 'Càpsules d'estiu' que són breus entrevistes en línea i que cada dijous penjaran a la web de l'exposició: **www.bcn.cat/museupicasso/ca/exposicions/de**



infarma2012

Congreso Europeo de Oficina de Farmacia

PROFESIONAL

Salón de Medicamentos y Parafarmacia

MADRID

24ª EDICIÓN

20, 21 y 22 de marzo

Parque Ferial Juan Carlos I

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

Col·legi de Farmacèutics de Barcelona

en Feria de Madrid

INTERALIA

ÀGORA

FORMACIÓN SANITARIA VIRTUAL

Dóna-li una volta a la teva formació

JO VULL:

- FACILITAT
  per **seguir** els cursos
- TEMPS
  per **organitzar-me com em vagi millor**
- UTILITAT
  eines per treballar en el dia a dia
- RELACIÓ
  amb professors i companys farmacèutics
- BONIFICACIÓ
  que el Col·legi em faci la gestió per **recuperar el cost del curs**

NOUS CURSOS al setembre

Per a més informació:

- **info@agorasanitaria.com**
- **93 244 07 13**

www.agorasanitaria.com

COFM Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona

Col·legi de Farmacèutics de Barcelona