CIRCULAR FARMACÈUTICA

vol. 69 nº2 segon trimestre 2011

Ambrisertan
en el tractament de la hipertensió pulmonar

Ceftarolina
primera cefalosporina activa sobre SARM

Antiretrovirals
estudi d'utilització en població VIH

Prasugrel
nou antiagregant per a l'intervencionisme coronari

El farmacèuticonline sempre al seu costat

www.farmaceuticonline.com

consells

Encara que no t'ho sembli, t'estàs socarrimant!

articles

Què és un refredat? Què vol dir constipar-se?

Què passa quan ens constipem?

Símptomes

Qui es constipa més sovint?

Què podem fer per no constipar-nos?

No vagis descalç que et constiparàs

Què podem fer perquè no ens encomanin o no encomanar un refredat?

Diferències coincidències refredat i grip

Recomanacions

Anecdotari

arxiu infantil

aplicacions

Què fem avui per dinar?

	Primer plat	Segon plat
dilluns	Arròs sec	Pollastre amb salsa
dimarts	Macarrons "carbonara"	Amanida amb pernil
dimecres	Escalivada	
dijous	Cigrons amb espinacs	
divendres	Espàrrecs amb pernil dolç	
dissabte	Coliflor amb beixamel	
diumenge	Entremès	

COM preparar un MENÚ?

PIRÀMIDE dels ALIMENTS

RECEPTES d'aquesta setmana

jocs

TEMPS 00:30 ENCERTS 4 ERRORS 1

...i molt més

SUMARI

EDITORIAL 4

T. Casasín

FARMACOTERÀPIA

Ambrisentan 5

M.E. Miquel, E. Leiva, N. Méndez, R. Jódar

Espigolant 9

N. Casamitjana

Sativex®: nou tractament addicional per millorar la simptomatologia en pacients amb espasticitat moderada o greu 11

A. Ramírez

Ceftarolina: nova cefalosporina d'ampli espectre 16

A. Jiménez, N. Carrasco, M. Pous, J.J. Machí, E. Díaz-Munío, T. Casasín, M. Arranz, M.J. Revilla, A. Capdevila, M. Fernández

Prasugrel: un nou antiagregant per a l'intervencionisme coronari 21

T. Casasín, E. Díaz-Munío, N. Carrasco, J.J. Machí, M. Arranz, M.J. Revilla

DOCÈNCIA

Estudi d'utilització de medicaments antiretrovirals en població VIH 29

M. Pous, T. Alonso, S. Andrés, L. Gutiérrez-Arquillo, A. Mensa-Vilaró, E. Rigol-Monzó, S. Santano, N. Suárez, R. Jódar, A. Mas, M. March

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

L'etiquetatge dels aliments dietètics 32

L. Arranz

SALUT PÚBLICA

La salut pública a Espanya en la primera meitat del segle XX 35

F. Parrilla

INNOVADORS

Farmacèutics innovadors 40

J. Casas, M. Masjuan

VADEMÈCUM CULTURAL

Heroïnes al Thyssen 41

M. Ramoneda

Vol. 69, núm. 2, abril-juny 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

Indignats. Podem estar a favor o en contra de les acampades que un col·lectiu de diferents edats organitzà en places de diversos pobles i ciutats, podem estar a favor o en contra de les idees que representaven però en molts casos defensaven causes justes que nosaltres, els farmacèutics, també patim i suportem.

Indignats pel Decret del 7,5%, per les rebaixes continuades dels preus dels medicaments, el retard en els pagaments de la factura de farmàcia que ha fet que en algunes autonomies la situació hagi arribat al punt d'haver de demanar un crèdit avalat amb la farmàcia pròpia per poder cobrar, quan bona part de la crisi ha estat provocada per la inversió perillosa de la mateixa banca i la facilitat de donar préstecs amb baixes garanties de retorn. Indignats perquè els governs i les administracions han anat tirant de beta sense voler adonar-se que els ingressos minvaven i el deute arribava a límits perillosos.

Indignats per les inauguracions d'hospitals nous sense cap tipus de planificació, pensant que tot serà sempre igual o millor tot i seguir dedicant un percentatge molt menor que la mitjana de països europeus a la sanitat. Hem de prendre mesures urgents: reduir el pressupost, canviar automàticament medicaments de marca a genèrics, tancar plantes d'hospitalització, tancar sales d'operacions independentment de la llista de pacients en espera, obrir hospitals que no fan falta, enviar gent al carrer, no poder contractar especialistes ja formats... Indignats perquè bona part de la indústria farmacèutica catalana se l'han endut a Madrid, indignats perquè han retallat fins al mínim els ajuts a la Universitat.

Mentre, pel que es veu, els polítics mereixen un menjador a part. Ja ho deia, fa temps, un vell conegut: "De dia es barallen al Parlament o a l'ajuntament i de nit se'n van plegats a sopar amb el sou que nosaltres els paguem."

Els farmacèutics també n'estem, d'indignats, per això i per moltes coses més. No hi ha remei, però no podem defallir. Només ens queda el convenciment de fer la feina el millor possible amb l'únic objectiu d'assegurar que complim la nostra missió professional: garantir i informar el ciutadà del millor tractament que pot triar. Amics indignats, això és el que sabem fer i aquest és l'únic camí a seguir.

Tomàs Casasín

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 53

AMBRISENTAN

M. E. MIQUEL[1], E. LEIVA[2], N. MÉNDEZ[1], R. JÓDAR[3]

[1]Farmacèutica resident, [2]Farmacèutica especialista, [3]Cap de servei de farmàcia (Hospital Universitari Bellvitge).

La hipertensió arterial pulmonar (HAP) és una malaltia progressiva de les petites artèries pulmonars que es caracteritza per una proliferació i una remodelació vascular que provoca un increment de la pressió arterial pulmonar (PAP) i de la resistència vascular pulmonar, i que pot acabar desencadenant insuficiència ventricular dreta i mort prematura. Per consens, es considera que existeix HAP quan la pressió mitjana en l'artèria pulmonar és igual o superior a 25 mmHg en repòs o a 30 mmHg durant d'exercici físic.[(1)] L'Organització Mundial de la Salut la classifica en quatre grups funcionals (I a IV) segons la limitació de l'activitat física causada pels símptomes. Si bé el nombre de teràpies per tractar-la ha augmentat considerablement els darrers deu anys, la malaltia esdevé ràpidament progressiva i amb un pronòstic pobre. La mortalitat dels primers cinc anys a partir del diagnòstic és aproximadament del 50%. Les teràpies actuals aprovades per al tractament de l'HAP inclouen, entre altres: blocadors de canals de calci, anticoagulants, diürètics i oxigenoteràpia contínua domiciliària a més de fàrmacs específics: anàlegs de prostaciclina com epoprostenol per via endovenosa, iloprost per via inhalada i teprostinil per via subscutània; antagonistes orals del receptor d'endotelines com bosentan i sitaxentan i inhibidors de la fosfodiesterasa 5, com sildenafil. Aquestes teràpies tenen com a diana terapèutica les tres vies involucrades en la patogènesi de l'HAP:

- la de la prostaciclina, una prostaglandina endògena que estimula la vasodilatació i inhibeix l'agregació plaquetària
- la de l'òxid nítric (NO), un potent vasodilatador
- la de les endotelines

L'endotelina-1 (ET-1) és un pèptid de 21 aminoàcids que juga un paper clau en la fisiopatologia de l'HAP. Per exercir la seva funció s'uneix a dos tipus de receptors: A i B. El receptor tipus A (ET_A) s'expressa majoritàriament en les cèl·lules musculars llises vasculars i els miòcits cardíacs, i promou els efectes vasoconstrictors i mitogènics d'ET-1. El receptor tipus B (ET_B) es troba bàsicament a l'endoteli vascular on promou vasodilatació per les vies del NO i la prostaciclina. Ambrisentan és un antagonista oral selectiu del receptor ET_A. Està comercialitzat amb el nom de Volibris® en dues presentacions, de 5 mg i 10 mg, ambdues en envasos de 30 comprimits amb coberta pel·licular. Volibris® és un medicament orfe de dispensació hospitalària.

Ambrisentan exerceix l'acció antagonitzant selectivament al receptor de l'endotelina A

MECANISME D'ACCIÓ

Ambrisentan és un fàrmac d'estructura derivada de l'àcid propanoic que exerceix l'acció antagonitzant selectivament al receptor ET_A. Així inhibeix la cascada de segons missatgers (fosfolipasa C, proteïna-cinasa C) originada per l'ET-1 i evita la vasoconstricció i la proliferació de cèl·lules musculars llises. S'espera que la selectivitat pel receptor ET_A enlloc del receptor ET_B mantingui la producció de NO i prostaciclina per part del receptor ET_B, amb la conseqüent vasodilatació i depuració d'endotelina.

INDICACIONS

L'EMEA i l'AEMPS han aprovat l'ambrisentan per al tractament de pacients amb HAP de classe funcional II i III de l'OMS per millorar la capacitat de fer exercici. L'eficàcia del medicament s'ha demostrat en HAP idiopàtica (HAPI) i en HAP associada a malaltia del teixit connectiu.[2,3]

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 54

POSOLOGIA

Es recomana iniciar el tractament amb ambrisentan amb una dosi de 5 mg, un cop al dia. En pacients amb símptomes en classe III o HAP associada a malaltia del teixit connectiu, i sempre que toleri la dosi de 5 mg, la dosi pot augmentar fins a 10 mg. Això no obstant, cal vigilar pel risc d'una incidència major d'efectes adversos amb l'edema perifèric com el més freqüent.

Els comprimits es poden ingerir tant amb aliments com sense i es recomana empassar-se'ls sencers.[2,3] La suspensió brusca del tractament no ha estat associat a cap efecte rebot en l'empitjorament de l'HAP.

POSOLOGIA EN SITUACIONS ESPECIALS[2,3]

No és possible iniciar el tractament amb ambrisentan en casos d'*insuficiència hepàtica* greu (amb cirrosi o sense) o d'elevació clínicament significativa dels valors d'aminotransferases hepàtiques (més de tres vegades el límit superior de normalitat). Això és degut al fet que les rutes metabòliques principals del fàrmac són la glucuronidació i l'oxidació amb eliminació posterior per via biliar.

No cal ajustar la dosi d'ambrisentan en *insuficiència renal* lleu o moderada ja que l'eliminació per via renal no és significativa. En insuficiència renal greu (declaració de creatinina < 30 ml/min), l'experiència és limitada i caldrà un inici i un seguiment acurats del tractament, sobretot si la dosi augmenta a 10 mg. En *pacients més grans de 65 anys* no és necessari ajustar la dosi mentre que la utilització *en menors de 18 anys* no està recomanada per manca de dades de seguretat i eficàcia.

FARMACOCINÈTICA

L'absorció per via oral d'ambrisentan és ràpida, arriba a concentracions plasmàtiques màximes (C_{max}) en una hora i mitja tant en dejú com amb aliments i mostra una biodisponibilitat elevada. En l'interval de dosi terapèutic, la C_{max} i l'àrea sota la corba de concentració-temps plasmàtica (AUC) augmenta proporcionalment amb la dosi. Ambrisentan presenta una capacitat elevada d'unió a proteïnes plasmàtiques (98,8%), majoritàriament a l'albúmina (96,5%) i en menor grau a l' $_1$-glicoproteïna àcida. La distribució del fàrmac en els glòbuls rojos és baixa amb una proporció mitjana de sang: plasma de 0,57, en homes i de 0,61, en dones.[2,3]

Ambrisentan és metabolitzat per glucuronidació (13%) per diversos isoenzims de la família de les glucuronosiltransferases. També es metabolitza per oxidació, principalment a través del CYP3A4 i en menor mesura pel CYP3A5 i el CYP2C19, per formar 4-hidroximetil ambrisentan (21%), sense activitat farmacològica, i posteriorment glucuronidació a 4-hidroximetil ambrisentan glucurònid (5%). L'eliminació es produeix majoritàriament per via biliar i un 22% per orina (un 3,3% inalterat), mostrant una semivida d'eliminació de 13,6-16,5 h.[2,3]

CONTRAINDICACIONS

Ambrisentan està contraindicat[(2,3)] en cas de:

- hipersensibilitat al principi actiu, la soja o algun dels excipients,
- embaràs: estudis en animals han demostrat que ambrisentan és teratogènic,
- lactància: es desconeix si ambrisentan s'excreta en llet materna humana,
- dones en edat fèrtil que no utilitzen un mètode anticonceptiu fiable: no es recomana iniciar el tractament amb ambrisentan a menys que el resultat de la prova d'embaràs pretractament sigui negativa,
- insuficiència hepàtica greu (amb cirrosi o sense) o valors basals d'aminotransferases hepàtiques (ALT i/o AST) superiors a tres vegades el límit superior de normalitat.

PRECAUCIONS

No s'han fet estudis adequats per establir l'eficàcia d'ambrisentan en HAP classe I ni en monoteràpia en estadi IV de l'OMS. En aquest últim cas, si l'estat clínic empitjora, cal valorar el canvi a un tractament recomanat per a l'estadi greu de la malaltia.

No és possible iniciar el tractament en casos d'insuficiència hepàtica greu o d'elevació dels valors d'aminotransferases plasmàtiques

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 55

Ambrisentan pot augmentar els *enzims hepàtics*. Es recomana el monitoratge de les transaminases hepàtiques abans d'iniciar el tractament i després mensualment i interrompre en cas d'augments sostinguts clínicament significatius o acompanyats de signes i símptomes de lesió hepàtica.

L'administració d'antagonistes dels receptors d'ET, ambrisetan inclòs, s'ha associat també a una reducció en la *concentració d'hemoglobina i hematòcrit.* Es recomana no iniciar el tractament en pacients amb anèmia clínicament significativa i controlar periòdicament aquestes concentracions segons la pràctica clínica.

S'han vist casos d'*edema perifèric*, més freqüents amb dosis de 10 mg i en pacients més grans de 65 anys, motiu pel qual cal controlar qualsevol sobrecàrrega de fluids abans de començar o si es produeix durant el tractament, determinar la causa per decidir si es tracta específicament o s'ha d'interrompre.

En vista que s'han notificat casos d'*edema pulmonar* amb agents vasodilatadors quan s'utilitzen en pacients amb malaltia venooclusiva pulmonar, cal considerar la possibilitat d'aquesta patologia en aquells pacients amb HAP que desenvolupen un edema pulmonar agut durant el tractament amb ambrisentan.

EFECTES ADVERSOS

El perfil de reaccions adverses d'ambrisentan inclou com a efectes més freqüents: cefalea, edema perifèric i retenció de líquids, tots més comuns en pacients tractats amb dosis de 10 mg i, en cas d'edema, en més grans de 65 anys. Altres reaccions freqüents són anèmia, congestió del tracte respiratori superior, alteracions gastrointestinals (dolor abdominal, restrenyiment), trastorns vasculars (rubefacció) i reaccions d'hipersensibilitat (angioedema, pruïja).[2,3] En estudis post-comercialització s'han descrit també casos d'insuficiència cardíaca (la majoria associats a retenció de fluids), dispnea i mareig.

Es recomana no iniciar el tractament amb anèmia clínicament significativa i controlar periòdicament la concentració d'hemoglobina

INTERACCIONS

Un estudi de coadministració d'ambrisentan i *ciclosporina A* en voluntaris sans ha mostrat que l'exposició a ambrisentan es duplica i que en conseqüència la dosi s'ha de limitar a 5 mg/dia quan és coadministrat amb aquest immunosupressor. L'administració concomitant amb *rifampicina* s'ha associat a un augment transitori d'aproximadament dues vegades en l'exposició d'ambrisentan després de les dosis inicials en voluntaris sans. No obstant això, el dia 8, l'administració en estat estacionari de rifampicina no té un efecte clínicament rellevant en l'exposició d'ambrisentan. Per tant, cal monitoritzar estretament als pacients tractats amb ambrisentan en iniciar el tractament amb rifampicina.

Altres estudis també en voluntaris sans reflecteixen que no hi ha interacció clínicament significativa i no requereixen ajust de dosi en cas de co-administració d'ambrisentan amb warfarina, digoxina, ketoconazole, anticonceptius orals que contenen etinilestradiol o noretindrona, ni altres fàrmacs per la HAP com sildenafil o tadalafil.[2,3]

EFICÀCIA CLÍNICA

L'eficàcia d'ambrisentan en la indicació va ser estudiada en dos assaigs clínics fase III[(4)] multicèntrics, aleatoritzats, doble cec i controlats amb placebo (ARIES-1 i ARIES-2) i un estudi d'extensió (ARIES-E)[(5)]. Els dos primers van incloure 201 i 192 pacients respectivament, amb HAPI o HAP associada a malaltia del teixit connectiu, ús d'anorexígens o infecció per VIH sense tractament concomitant amb bosentan, sitaxentan, sildenafil, epoprostenol, iloprost o treprostinil; amb símptomes de les classes funcionals II o III, principalment. Ambrisentan va ser comparat amb placebo a dosis de 5 mg i 10 mg en l'estudi ARIES-1, i de 2,5 mg i 5 mg en l'estudi ARIES-2, durant un període de dotze setmanes. La variable principal fou la millora en la capacitat d'exercici mesurada pel canvi comparat amb la situació basal en la distància recorreguda en el test de la marxa dels 6 minuts (TM6M). Les variables secundàries van ser: el temps

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 56

fins a l'empitjorament clínic (temps des de la randomització fins el primer esdeveniment de mort, trasplantament de pulmó, hospitalització per HAP, septostomia auricular, retirada de l'estudi a causa de l'addició d'altres fàrmacs per a HAP o a criteris de retirada precoç), la concentració del pèptid natriurètic tipus B, el canvi en la classificació de la HAP de l'OMS, la qualitat de vida relacionada amb la salut en l'escala de funció física de l'enquesta SF-36, l'índex de dispnea de Borg i els efectes adversos del fàrmac. Els resultats van mostrar una millora significativa en tots dos estudis: 30,6 m (IC 95%: 2,9 a 58,3; p=0,008) i 59,4 m (IC 95%: 24,3 a 64,9; p<0,001) per a les dosis de 5 mg, en ARIES-1 i -2 respectivament i 51,4 m (IC 95%: 28,8 a 76,2; p<0,001) per a la de 10 mg, en l'estudi ARIES-1.

Pel que fa a les variables secundàries, es van observar millores significatives en ARIES-2 en el *temps fins a l'empitjorament clínic* tant en els pacients tractats amb 2,5 mg d'ambrisentan (p=0,005) com 5 mg (p=0,008) en comparació amb placebo. Tot i que no es van observar diferències significatives entre 5 o 10 mg d'ambrisentan i placebo en l'estudi ARIES-1, es va observar una millora significativa (p=0,005) en combinar les dades dels dos estudis en pacients tractats amb 5 mg.

En relació a la *classe funcional de l'OMS*, en el estudi ARIES-1 es va observar una millora significativa (p=0,037) de la situació basal de la classe funcional de l'OMS a les 12 setmanes de tractament, però no en l'estudi ARIES-2 (p=0,117).

En l'estudi ARIES-2 es va observar una millora significativa en l'*escala de funció física de l'enquesta SF-36 Health Survey* en els dos grups de tractament en comparació amb el placebo mentre que en l'estudi ARIES-1 no es van observar diferències significatives.

En tots dos estudis, es va observar una millora significativa en *l'escala de dispnea de Borg (BDI)*: ARIES-1 (-0,6; IC 95% - 1,2 a 0,0; p=0,017) i ARIES-2 (-1,1; IC 95% -1,8 a -0,4; p=0,019). En els dos estudis la majoria dels efectes adversos foren d'intensitat lleu o moderada. Els més repetits foren edema perifèric, cefalea i congestió nasal.

L'estudi d'extensió ARIES-E (n=383), realitzat per obtenir informació a llarg termini quant a eficàcia i seguretat, va mostrar resultats similars. Després de dos anys es va observar millora dels resultats del TM6M en els grups tractats amb 5 mg (23m; IC 95%: 9 a 38m) i 10 mg (28m; IC 95%: 11 a 45m). També hi va haver millora significativa en l'escala de dispnea de Borg per als tres grups de dosi. La supervivència observada en pacients amb ambrisentan fou del 95% i 88%, després d'1 i 2 anys respectivament.

CONCLUSIONS

De forma clara ambrisentan ha mostrat un balanç positiu quant a eficàcia en el tractament de l'HAP. S'ha vist relació dosi-resposta en la capacitat de millora de l'exercici físic si bé no tan clara en pacients de classe funcional II. Per altra banda, falten estudis que comparin ambrisentan amb altres fàrmacs en el tractament de l'HAP. No obstant això, considerant el deteriorament progressiu d'aquesta malaltia, no és inadequat pensar que també aquests pacients podrien beneficiar-se d'aquest fàrmac. Ambrisentan ha demostrat tenir un perfil de seguretat acceptable i un dels avantatges és una menor afectació hepàtica que altres antagonistes dels receptors d'endotelina. També ha demostrat tenir poques interaccions amb altres fàrmacs.

A la vista dels resultats i en espera de dades d'altres estudis de llarga durada amb un major nombre de pacients i comparats amb controls actius, es pot dir que ambrisentan és un fàrmac útil en el tractament d'HAPI i HAP associada a malalties del teixit connectiu, de classe funcional II o III, de fàcil administració que representa una bona alternativa en la terapèutica d'aquesta patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Barberà JA, Escribano P, Morales P et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Rev Esp Cardiol. 2008;61(2):170-84.
2. Informe EPAR VOLIBRIS®. Consultat a www.emea.com (juliol 2010).
3. Fitxa tècnica de VOLIBRIS®. Consultada a www.emea.com (juliol 2010).
4. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation. 2008 Jun 10;117(23):3010-9.
5. Oudiz RJ, Galiè N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009 Nov 17;54(21):1971-81.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 57

ESPIGOLANT

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

THE EFFICACY OF PROTON PUMPS INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF ASTHMA IN ADULTS

CHAN WW, CHIOU E, OBSTEIN KL, TIGNOR AS I WHITLOCK TL.

ARCH INTERN MED 2011; 171: 620-9

L'asma és una malaltia freqüent que afecta uns 300 milions de persones a tot el món. El reflux gastroesofàgic també és un dels problemes gastrointestinals més habituals. Per tant, no és d'estranyar que hi hagi un grup important de pacients que presentin ambdues patologies alhora. L'asma bronquial pot afavorir l'aparició de reflux per diversos mecanismes, per exemple, el canvi de contingut entre tòrax i abdomen pot ocasionar desplaçament de l'esfínter esofàgic, la hiperinflamació pulmonar pot exacerbar la disfunció diafragmàtica i els broncodil·latadors poden disminuir el to de l'esfínter. També s'ha dit que el reflux pot comportar bronco-constricció de manera directa per microaspiració o indirecta per efecte de l'àcid en la part superior de l'esòfag.

Que el reflux pugui ser vist com un desencadenant de l'asma ha fet que el tractament administrat hagi estat tema d'investigació. Diferents grups han revisat els inhibidors de la bomba de protons, d'eficàcia provada en el tractament del reflux i l'esofagitis per al tractament de l'asma. Alguns estudis assenyalen que els símptomes, la funció pulmonar o ambdós han millorat amb el tractament del reflux i altres no han pogut demostrar millores en la simptomatologia asmàtica amb la supressió de l'acidesa gàstrica.

Els autors d'aquest article van fer una cerca a Medline, des de 1950 a 2010, a Embase, des de 1980 a 2010, i a la Cochrane Library fins al gener de 2010. Van seleccionar els assajos monitoritzats i controlats amb placebo que valoraven l'eficàcia dels inhibidors de la bomba de protons en adults dels qual van excloure nens i adolescents. Els protocols de tractament presentaven poques variacions. Hi havia estudis que usaven omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, esomeprazole o rabeprazole en dosi diària equivalent entre 20 i 80 mg. La durada dels tractaments anava de 4 a 26 setmanes. L'observació de la resposta es feia de manera objectiva sobre el flux espiratori màxim en primer terme al matí, i en alguns també al vespre, així com amb relació al volum espirat màxim en un segon.

Dos autors i dos supervisors independents van assegurar la qualitat dels onze estudis seleccionats que incloïen 2.524 pacients. En general aquests pacients presentaven flux espiratori màxim al matí, més elevat quan havien rebut inhibidors de la bomba de protons en comptes de placebo. Els autors no van observar biaixos significatius en la metodologia. Una anàlisi posterior va revelar una tendència a una millora més important en el flux espiratori màxim al matí en els estudis que incloïen només pacients amb el problema del reflux gastrointestinal. L'anàlisi dels indicadors secundaris (com flux espiratori màxim al vespre, qüestionari, puntuació de la simptomatologia asmàtica o també volum espirat màxim en un segon) no va detectar cap diferència entre el grup que havia rebut inhibidors de la bomba de protons o el grup placebo.

Els resultats assenyalen que l'ús empíric dels inhibidors de la bomba de protons per tractar l'asma només proporciona una petita però estadísticament significativa millora del flux espiratori màxim matinal si bé aquest avantatge no és clínicament important. La heterogeneïtat dels estudis revisats podria ser una limitació ja que no hauria detectat subgrups de pacients amb asma que se'n podrien beneficiar, en particular aquells amb reflux patològic més que simplement fisiològic. Per tant, els autors conclouen que no hi ha evidència suficient per a un ús generalitzat dels inhibidors de la bomba de protons en el tractament de l'asma.

ASSOCIATION OF OMEGA-3 FATTY ACIDS AND HOMOCYSTEINE CONCENTRATIONS IN PRE-ECLAMPSIA

KULKARNI A, MEHENDALE S, PISAL H, KILARI A, DANGAT K, SALUNKHE S I COL·LABORADORS

CLIN NUTR 2011; 30: 60-4

Fins al moment no es coneix el mecanisme responsable de l'aparició de la preeclàmpsia en les dones embarassades i aquesta mancança no permet establir una prevenció adequada. Per aquest motiu hi ha urgència per entendre el fenomen i eliminar aquest risc tant elevat per a la mare i el nadó.

Estudis epidemiològics previs havien relacionat els nivells materns d'àcid fòlic, vitamina B12 i concentració d'homocisteïna amb una possible aparició de preeclàmpsia, però en canvi altres estudis rebutgen aquesta possibilitat encara que els canvis vasculars originats en la placenta en la preeclàmpsia siguin similars als ocasionats amb els canvis compatibles amb situacions d'aterosclerosi i disfunció endotelial relacionats amb nivells sèrics d'homocisteïna elevats.

La disfunció induïda per elevació dels nivells d'homocisteïna pot ser deguda també a la generació d'oxigen reactiu. Els darrers estudis han mostrat estrès oxidatiu en dones en situació de preeclàmpsia que també comporten nivells plasmàtics disminuïts de DHA. En aquest treball, per tant, els autors van voler estudiar la funció de l'homocisteïna en aquesta patologia per compren-

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 58

dre l'associació de fòlic, vitamina B12 i àcids grassos omega-3. Els autors tenint en compte que la població de l'Índia és deficient en vitamina B12 relacionada amb els nivells d'homocisteïna, van mirar d'estudiar-ne la implicació en la preeclàmpsia.

L'estudi es va dur a terme en el departament d'obstetrícia i ginecologia de l'Hospital de Bharati a Pune (Índia), durant els anys 2007 i 2008. Un total de 106 dones embarassades (57 normotenses i 49 amb preeclàmpsia) van formar part de l'estudi. Totes tenien edats similars, els mateixos nivells d'educació i socioeconòmics. Van ser-ne excloses les que presentaven embarassos múltiples, ja eren hipertenses o diabètiques, havien presentat convulsions en algun altre moment o tenien algun problema renal o hepàtic. També es van excloure les dones amb historial d'abús de drogues o alcohol.

Cap de les participants rebia ni havia rebut suplements d'àcid fòlic o de vitamina B12, en canvi totes rebien de forma rutinària suplements de ferro.

També se'ls va fer un qüestionari per estimar la freqüència d'ingesta d'aliments rics en àcid fòlic, vitamina B12 i àcids grassos omega-3. Es va veure que la freqüència de consum d'aliments rics en aquests ingredients era similar en els dos grups. La preeclàmpsia es va definir com la pressió sistòlica i diastòlica superior a 140 i 90 mmHg respectivament, amb presència de proteïnúria (>1+ o 300 mg/24 hores). La mesura es prenia en el braç esquerre amb esfigmomanòmetre de mercuri i quedava confirmada per la repetició de la pressió elevada al cap de sis hores. L'edema era present en alguns casos.

Els resultats analítics mostraren que els nivells d'homocisteïna eren més elevats en les dones amb preeclàmpsia que en les normotenses (14,28 ± 7,31 vs 11,03 ± 4,38 mmol / l, p <0,01) tot i els nivells similars d'àcid fòlic i vitamina B12. En aquest estudi els nivells DHA eritrocític van presentar una forta relació inversa amb l'homocisteïna en les dones amb preeclàmpsia.

Una limitació de l'estudi va ser, com expliquen els autors, que van mesurar els nivells del micronutrients i d'homocisteïna només al final de l'embaràs quan hauria estat rellevant d'examinar l'associació entre els omega-3 i homocisteïna també els primers mesos per comprovar quan comencen a augmentar i si es pot usar l'homocisteïna com a marcador de preeclàmpsia. De totes formes conclouen que calen més estudis per determinar si els suplements amb àcid docosahexanoic durant l'embaràs redueixen els nivells d'homocisteïna i si a més com a resultat aconsegueixen evitar el risc de preeclàmpsia.

THE SOURCES AND POPULARITY OF ONLINE DRUG INFORMATION: AN ANALYSIS OF TOP SEARCH ENGINE RESULTS AND WEB PAGE VIEWS

MR LAW, B MINTZES I SG MORGAN.

ANN PHARMACOTHER 2011;45:350-6

Sens dubte Internet ha esdevingut una font d'informació sobre temes de salut. Tant és així que en una enquesta del 2008 una tercera part dels adults dels Estats Units d'Amèrica admetien haver-hi buscat documentació sobre medicaments, però hi ha poques dades sobre on es busca i quin tipus d'informació s'hi busca. En aquest context els autors es van proposar investigar quins webs apareixen amb més freqüència a l'hora de fer les cerques de medicaments de prescripció i també avaluar la popularitat d'alguns webs per a determinats medicaments.

Per a ambdós estudis van examinar els webs que apareixien en primer lloc per a dues llistes de medicaments: els 200 noms comercials més dispensats el 2008 als Estats Units i també els 200 genèrics més dispensats el mateix any en aquell país. Quan el medicament de marca tenia més d'un principi actiu buscaven també pels dos ingredients o més. Per fer les cerques els autors no van tenir en compte hormones, vitamines i minerals per evitar sumar moltes pàgines web que no fossin de contingut sanitari. Després d'eliminar duplicacions, la llista final va incloure 278 principis actius.

Les cerques van ser fetes als buscadors Google (a Estats Units i Canadà), Yahoo i Bing. Els autors van establir el nombre de vegades que una determinada pàgina web apareixia com a primer resultat. També van revisar de manera retrospectiva el nombre de consultes fetes a Wikipèdia sobre aquests medicaments el 2008 i el 2009. La cerca va ser el dia 30 de juny del 2010.

Aproximadament, tres quartes parts dels primers resultats a l'hora de buscar a Google als USA, tant per a les marques com per als genèrics, s'adreçaven al web de la *National Library of Medicine* en primer lloc. En canvi la Wikipèdia va ser la primera per al 80% de les cerques per genèric en els altres tres buscadors. En aquests buscadors més de les dues terceres parts de les cerques per marca comercial portaven als webs de la indústria farmacèutica elaboradora del medicament corresponent.

En aquest context els autors conclouen que tant Wikipèdia com la *National Library of Medicine* figuren entre els primers resultats de les cerques. També comenten que prioritàriament els pacients van buscar informació de medicaments opiacis, benzodiazepines, antibiòtics i antidepressius més aviat medicaments que poden provocar dependència o que estan mal considerats pel ressò que tenen als mitjans de comunicació. Les pàgines de Wikipèdia amb més nombre d'entrades van ser les d'informació sobre aquests tipus de fàrmacs i en aquests casos hi va haver més sol·licituds per a utilització en tractaments temporals i no en tractaments continuats.

Els autors comenten que un possible biaix de l'estudi podria ser que la cerca es feia sobre medicaments molt usats i que, par tant, per a molècules no tan difoses els resultats podrien ser diferents.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 59

SATIVEX®: NOU TRACTAMENT ADDICIONAL PER MILLORAR LA SIMPTOMATOLOGIA EN PACIENTS AMB ESPASTICITAT MODERADA O GREU

A. RAMIREZ

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

L'esclerosi múltiple és un trastorn neurològic crònic que afecta el sistema nerviós central (medul·la espinal i cervell) i es caracteritza per l'aparició d'inflamació, desmielinització i lesió axònica. Se'n desconeix l'etiologia però es creu que podria tractar-se d'una combinació de factors genètics i ambientals. Hi ha publicacions que apunten concretament a la possibilitat que sigui una malaltia d'origen autoimmune en què el mateix organisme ataca al teixit adipós que l'envolta i protegeix la fibra nerviosa del sistema nerviós central, el que coneixem amb el nom de mielina. La lesió pot evolucionar i aparèixer una cicatriu, l'anomenada esclerosi. Aquesta lesió progressiva de la mielina provoca un deteriorament de la senyalització entre els nervis i la conseqüent aparició d'alteracions en sensacions, moviment i pensament.

La simptomatologia característica de l'esclerosi múltiple és fatiga, debilitat muscular, problemes d'equilibri i coordinació, pèrdua de mobilitat, trastorns sensitius i espasticitat. En aquests pacients la presència d'espasticitat comporta l'aparició de musculatura tensa i rígida amb reflexos tendinosos profunds i exagerats.

L'evolució de l'esclerosi múltiple varia d'un pacient a l'altre i generalment amb el pas del temps s'evidencia un deteriorament progressiu associat a un grau creixent de discapacitat

L'esclerosi múltiple afecta principalment adults. L'edat d'inici està entre els 20 i els 50 anys si bé la prevalença és majoritària en pacients d'edats compreses entre 35 i 64 anys. Es tracta d'una malaltia que afecta més la població femenina que la masculina. L'evolució de l'esclerosi múltiple varia d'un pacient a l'altre i generalment amb el pas del temps s'evidencia un deteriorament progressiu associat a un grau creixent de discapacitat. A més dels problemes físics, la malaltia té també efectes psicològics. Aquests últims, contribueixen de forma negativa a la vida quotidiana de cada pacient i són susceptibles de ser tractats amb medicaments.

Signes i símptomes

Punt d'afectació	Simptomatologia	Signes
Cervell	Deteriorament cognitiu, deteriorament sensitiu o motor	Dèficit d'atenció, demència
Nervi òptic	Pèrdua de la visió	Alteració de la visió en color i defectes de la pupil·la
Cerebel	Tremolor, equilibri deficient	Descoordinació d'extremitats i atàxia de la marxa
Medul·la espinal	Debilitat, rigidesa i espasmes dolorosos. Restrenyiment	Espasticitat
Altres	Sensibilitat a la temperatura i intolerància al exercici	

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 60

En general, la direcció del tractament d'aquesta patologia presenta diversos fronts d'actuació. D'una banda, interferir en la modificació de la patologia per intentar limitar la lesió que pateix el sistema nerviós central amb fàrmacs com interferons, corticoides i anticossos monoclonals. També controlar farmacològicament la simptomatologia, principalment l'espasticitat, la fatiga i la depressió esmentada abans.

Als pacients que presenten esclerosi múltiple se'ls recomana afegir tractaments no farmacològics com la fisioteràpia per disminuir el dolor físic. Per tant, parlem d'un tractament global, farmacològic i no farmacològic, per aconseguir una millora general i atenuar l'evolució de la malaltia.

Sativex® només està indicat com a tractament addicional per millorar la simptomatologia en pacients amb espasticitat moderada o greu que no hagin respost adequadament a altres medicaments antiespasmòdics i que han mostrat una millora clínicament significativa de la simptomatologia relacionada amb aquesta espasticitat durant un període inicial de prova del tractament.

COMPOSICIÓ

Sativex® es presenta en forma de solució per a polvorització nasal i cada ml d'aquesta solució conté 27 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) i 25 mg de cannabidiol (CBD). Això comporta que en cada polvorització (100 microlitres) del preparat hi trobem 2,7 mg de THC i 2,5 mg de (CBD). La combinació de THC més CBD s'anomena nabiximoles. L'origen dels dos principis actius és de dos extractes de Cànnabis sativa L.

POSOLOGIA I FORMA D'ADMINISTRACIÓ

Sativex® es presenta en forma d'esprai per ser administrat en la mucosa bucal (cap a l'interior de la galta o sota la llengua). Aquesta via garanteix un perfil farmacocinètic que evita els problemes associats a la presència de pics per la inhalació del THC fumat, com la psicoactivitat i el risc d'abús.

Sativex® es presenta en forma d'esprai per ser administrat en la mucosa bucal

Sativex® només està indicat com a tractament addicional per millorar la simptomatologia en pacients amb espasticitat moderada o greu que no hagin respost adequadament a altres medicaments antiespasmòdics

La dosificació òptima per a cada pacient és individual per això ha de ser el metge especialista amb experiència en el tractament d'aquest tipus de pacients qui decideixi la quantitat i el moment de les polvoritzacions que s'han de fer durant el període d'ajustament per arribar a la dosi final.

Segons la fitxa tècnica de Sativex®, el primer i el segon dia de tractament el pacient comença amb una única polvorització a la nit (a qualsevol moment entre les quatre de la tarda i l'hora d'anar a dormir). El tercer i quart dia s'afegeix una nova polvorització a la nit.

A partir del cinquè dia el pacient s'administra una dosi al matí (a qualsevol hora des que es lleva fins al migdia) i dues a la nit. El sisè i setè dies s'administra una dosi més a la nit que el dia anterior. És a partir del vuitè dia en què augmenta el nombre de polvoritzacions al matí afegint-ne una més i mantenint-ne quatre a la nit. Al dia següent n'afegirà una més a la nit. Igualment es modifiquen les polvoritzacions dels dies deu i onze i del dotze i tretze, fins a arribar al dia catorzè en el qual els pacients ja s'administren cinc polvoritzacions al matí i set a la nit.

El pacient pot augmentar el nombre de polvoritzacions seguint instruccions del metge fins a un màxim de dotze al dia. El progrés permet mitigar la simptomatologia de la malaltia. Es recomana deixar uns 15 minuts entre administracions i alternar el punt d'aplicació a cada ús de l'especialitat. Si el pacient oblida una dosi, ha de fer una polvorització quan se'n recordi però no aplicar dues polvoritzacions juntes per compensar oblidada.

Un cop assolida la dosificació adequada es recomana als pacients que la mantinguin fins passades quatre setmanes a partir de les quals caldrà fer una visita a l'especialista perquè faci l'avaluació final de tot el procés d'adaptació. Si no s'obté milloria clínica amb relació a l'espasticitat, cal retirar el tractament.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 61

Taula de dosificacion

Dia	Polvoritzacions matí	Polvoritzacions nit	Total al dia
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

La dosi mitjana en assaigs clínics amb pacients amb esclerosi múltiple està referenciada en vuit polvoritzacions al dia. El laboratori no recomana dosificacions superiors a dotze de no ser que els beneficis esperats siguin superiors als possibles efectes adversos. Els pacients que ja tenen establert el nombre de polvoritzacions diàries, poden variar el moment de l'administració al llarg del dia segons la resposta i la tolerabilitat individuals.

No es recomana l'ús d'aquest medicament en pacients menors de 18 anys perquè no hi ha prou estudis per a aquesta població. Tampoc s'han fet estudis específics amb gent gran. En aquests casos cal valorar la relació beneficis-riscs i prendre una decisió individualitzada.

ACTIVITAT TERAPÈUTICA I FARMACOCINÈTICA

L'activitat del THC i CBD es produeix dintre de l'organisme perquè fisiològicament el cos humà conté receptors d'unes substàncies endògenes anomenades endocannabinoides que són estructuralment parlant molt similars. El THC i el CBD actuen com a cannabinoides externs amb capacitat d'unir-se als mateixos receptors endògens i modular l'alliberament de neurotransmissors.

Principalment, trobem dos tipus de receptors cannabinoides, el de tipus 1 (CB1) i el de tipus 2 (CB2).

- Receptor CB1: majoritàriament localitzat en les terminacions nervioses centrals i perifèriques que controlen àrees relacionades amb el moviment, la funció cognitiva, les emocions, la gana i les funcions endocrines.
- Receptor CB2: majoritàriament localitzat a les cèl·lules immunitàries que regulen l'alliberament de les citosines que intervenen en la inflamació i el tipus de dolor.

El THC es comporta com a agonista parcial de CB1 i CB2 i presenta major afinitat pel receptor CB1. D'aquesta manera indueix un efecte antiemètic, analgèsic, relaxació muscular, estimulació de la gana i psicoactivitat. El CBD es comporta com a antagonista del CB1 i té efecte analgèsic, anticonvulsiu, antipsicòtic, ansiolític i neuroprotector. Es creu que CBD i THC actuen sinèrgicament, potencien els efectes terapèutics i redueixen els efectes psicoactius i sedants. Després d'administrar quatre polvoritzacions de Sativex® hi ha una absorció ràpida tant de THC com de CBD que arriben a plasma en 15 minuts.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 62

La Tmax de THC s'aconsegueix als 60 minuts i la Cmax de THC és de 5.40 ng/ml. THC i CBD són components molt lipòfils. Aquesta lipofília els confereix capacitat per ser absorbits i distribuïts cap al greix corporal on poden romandre fins a quatre setmanes. Part del THC que arriba a sang és metabolitzat per via hepàtica per l'enzim P450 2C9 d'on obté el principal metabòlit anomenat 11-OH-THC. Al CBD li passa el mateix i dóna lloc al metabòlit 7-OH-CBD.

La semivida d'eliminació plasmàtica després de l'administració oral es comporta de forma bifàsica, és a dir, hi ha una semivida d'eliminació inicial d'aproximadament quatre hores i semivides d'eliminació terminals de 24 a 36 hores. Aquest fet es deu a la unió del THC i CBD al teixit adipós.

REACCIONS ADVERSES

Les reaccions adverses més freqüents (≥1/10) descrites per pacients tractats amb Sativex® han estat la fatiga i el mareig. Els efectes psicoestimulants teòrics associats normalment a l'ús recreatiu de cànnabis són poc freqüents en el tractament. Això és perquè després de l'administració del medicament estan garantides unes concentracions estables en plasma que eviten els pics de THC que s'aconsegueixen després de l'administració inhalada de preparats no controlats ni unificats amb relació a la riquesa de principis actius terapèutics.

Els efectes psicoestimulants teòrics associats normalment a l'ús recreatiu de cànnabis són poc freqüents en el tractament

La taula següent recull els efectes adversos ordenats per òrgans i sistemes que afecten i la freqüència.

Sativex® no ha estat associat a signes de tolerància farmacològica ni tampoc a una síndrome d'abstinència uniforme i no s'ha observat indicis d'una utilització incorrecta ni abús del fàrmac.

Taula efectes adversos

Òrgans i sistemes afectats	Molt freqüents ≥1/10	Freqüents de ≥1/100 a <1/10	Poc freqüents de ≥1/1000 a <1/100
Infeccions			faringitis
Metabolisme i nutrició		anorèxia	
Psiquiàtric		depressió, desorientació, eufòria	al·lucinacions, il·lusions, paranoia
Sistema nerviós	mareig	amnèsia, trastorn de l'equilibri, problemes d'atenció, deteriorament de la memòria, somnolència	síncope
Ulls		visió borrosa	
Oïda i laberint		vertigen	
Cardíac			palpitacions, taquicàrdia
Vasculars			hipertensió
Trastorns respiratoris			irritació de la faringe
Digestius		restrenyiment, diarrea, nàusees, sequedat de boca, vòmits, úlceres bucals	dolor abdominal, canvi de color de la mucosa bucal i les dents
Trastorns generals	fatiga	malestar general, astènia	irritació al punt d'aplicació

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg.. 63

Estudis fets en animals indiquen que els cannabinoides afecten l'espermatogènesi, per tant es recomana a pacients en edat fèrtil i a les parelles de pacients tractats amb Sativex®, que facin servir sistemes anticonceptius durant el tractament i els tres mesos posteriors de la interrupció

INTERACCIONS

Es recomana tenir en compte l'ús d'altres medicaments amb activitat hipnòtica i sedant perquè l'efecte sinèrgic podria quedar potenciat. També cal vigilar a l'hora d'associar l'administració de Sativex® amb medicaments amb acció miorelaxant ja que augmentant aquest efecte es podria augmentar el risc de caigudes a causa d'un excés de relaxació de la musculatura. Sativex® pot interaccionar amb l'alcohol i produir alteracions en la coordinació, la conducta i la rapidesa de reacció.

Sativex® no ha presentat interaccions amb proves analítiques ni funcionals del tipus hematològic ni bioquímic, per tant no cal prendre precaucions especials en pacients tractats amb aquest medicament.

CONTRAINDICACIONS I PRECAUCIONS

Sativex® està contraindicat tant en pacients que presenten hipersensibilitat als cannabinoides o a algun dels components de la presentació com en pacients amb antecedents familiars coneguts o sospitats d'esquizofrènia o malalties psicòtiques, antecedents de trastorn greu de personalitat. Sativex® també està contraindicat en dones en període de lactància perquè els components d'aquest medicament tenen caràcter lipòfil i poden passar fàcilment al nadó a partir de la llet de la mare.

No es recomana administrar a pacients amb patologia cardiovascular greu, ni a pacients amb epilèpsia per no disposar de prou informació al respecte. En el cas de pacients amb alteracions hepàtiques o renals, caldrà un control mèdic adequat per evitar efectes adversos exagerats a causa de l'acumulació dels principis actius. Estudis fets en animals indiquen que els cannabinoides afecten l'espermatogènesi, per tant es recomana a pacients en edat fèrtil i a les parelles de pacients tractats amb Sativex®, que facin servir sistemes anticonceptius durant el tractament i els tres mesos posteriors de la interrupció.

COMERCIALITZACIÓ

Sativex® es comercialitza en forma d'envàs polvoritzador de vidre de color topazi, equipat amb una bomba dosificadora amb tub d'immersió de polipropilè i un coll d'elastòmer cobert amb un caputxó de polietilè. La bomba dosificadora allibera 100 microlitres per cada polvorització. L'envàs és de 10 ml i permet fer fins a 90 polvoritzacions. Els vials de Sativex® sense obrir s'han de conservar en nevera a una temperatura entre 2-8 °C. Un cop oberts s'han de conservar a temperatura inferior a 25°C i s'han d'utilitzar en un període de 42 dies. Si en aquest temps no es fa servir caldrà rebutjar i iniciar un envàs nou.

BIBLIOGRAFIA

- AEMPS (web). España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (data de consulta 11 d´abril del 2011) Fitxa tècnica de Sativex®.
  Disponible a:
  (https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=72544&formato=pdf&formulario=FICHAS)
- Diccionari Enciclopèdic de Medicina. Barcelona 1990. Espasticitat, pàgina 534.
- Diccionari Enciclopèdic de Medicina. Barcelona 1990. Esclerosi, pàgina 521.
- MedlinePlus. Disponible a:
  (http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/) (Data consulta 12 d'abril del 2011)
- Esclerosis: (Data consulta 14 d´abril del 2011)
  http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/multiplesclerosis.html
- 2880 JAMA, 20 de desembre de 2006-Vol. 296, N. 23. Descarregat de www.jama.com en l'Associació Mèdica Americana, el 9 de gener de 2007.
  http://jama.ama-assn.org/content/suppl/2007/01/16/296.23.2880.DC1/pdfpat122006.pdf
- Espasticidad: (Data consulta 14 d'abril del 2011)
  http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003297.htm
  Actualizado: 3/26/2009
- Prospecte Sativex®. Disponible a: (Data consulta 12 d´abril del 2011)
  http://www.almirall.com/webcorp2/productFiles/1809/prospecto.pdf
- Sativex® en la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple. (Monografía del producto). Febrero 2011. Almirall.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 64

CEFTAROLINA: NOVA CEFALOSPORINA D'AMPLI ESPECTRE

J. JIMÉNEZ[1], N. CARRASCO[2], M. POUS[1], J.J. MACHÍ[2], E. DÍAZ-MUNÍO[2], T. CASASÍN[2], M. ARRANZ[3]
M.J. REVILLA[3], A. CAPDEVILA[3], M. FERNÁNDEZ[3]

[1]Alumna en pràctiques tutelades, [2]Farmacèutic adjunt, [3]Tècnic de laboratori en farmàcia (Hospital de Viladecans).

L'augment de la prevalença de les infeccions causades per *Staphylococcus aureus* resistent a meticil·lina (SARM) ha esdevingut una gran preocupació per a la comunitat de professionals sanitaris tant en l'atenció primària com en l'àmbit hospitalari. A Espanya, en el 2009, la proporció de SARM era de 25,9%, i tal com mostra a la figura 1 obtinguda de les dades de l'*Antimicrobial Resistance Surveillance Report in Europe 2009*, forma part dels països on s'aïlla més proporció de SARM[1].

A més, l'aparició d'infeccions causades per SARM resistents a glucopèptids i fins i tot a antibiòtics més nous com linezolid o daptomicina, ha creat una alarma en l'entorn sanitari i ha fet necessari desenvolupar nous antibiòtics amb activitat contra el SARM.

Fins ara, les cefalosporines disponibles no tenien activitat sobre el SARM a causa de la baixa afinitat d'unió a les PBP 2a (Pencillin-binding protein 2a). Últimament (octubre 2010), **ceftarolina fosamil** (Teflaro®, Forest Laboratories, Inc.) va rebre l'aprovació de l'FDA per ser comercialitzada. Ceftarolina és la primera cefalosporina que amplia el seu espectre sobre grampositius multiresistents com és el SARM. Ha estat aprovada per al tractament de les infeccions agudes de pell i parts toves (IPPT) i per al tractament de la pneumònia adquirida en la comunitat (NAC), causades per microorganismes susceptibles a ceftarolina[2].

INDICACIONS APROVADES PER L'FDA

L'FDA ha aprovat la ceftarolina per al tractament de les *infeccions agudes de pell i teixits tous* (causades per *Staphylococcus aureus* sensibles i resistents a meticil·lina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Klebsiella oxytoca* i per a *pneumònia adquirida en la comunitat* (causada per *Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureu sensibles a meticilina, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca,y Escherichia coli)*[3].

Ceftarolina amplia l'espectre antimicrobià sobre grampositius i constitueix una nova opció per al tractament del SARM

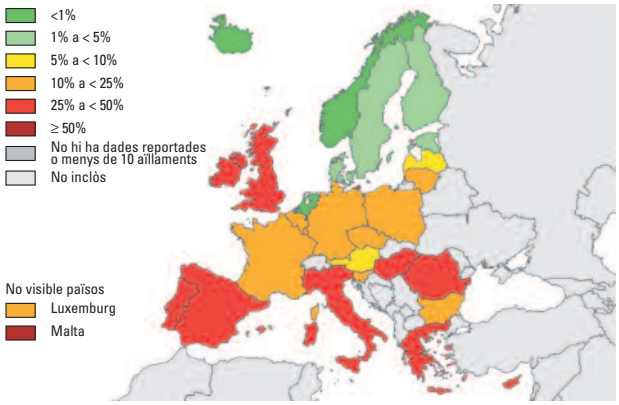


Figura 1. Proporció de SARM aïllats durant l'any 2009 a Europa *(Antimicrobial Resistance Surveillance Report in Europe 2009)*[1]

ESTRUCTURA QUÍMICA I MECANISME D'ACCIÓ

Ceftarolina fosamil, profàrmac de ceftarolina, és metabolitzat ràpidament a nivell sanguini en el seu metabòlit actiu, **ceftarolina**. Ceftarolina és un antibiòtic beta-lactàmic derivat del cefprozan, una cefalosporina de quarta generació. Igual que les cefalosporines de tercera i quarta generació, la ceftarolina té un anell d'oxima que li proporciona activitat contra els microorganismes productors de betalactamases.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg.. 65

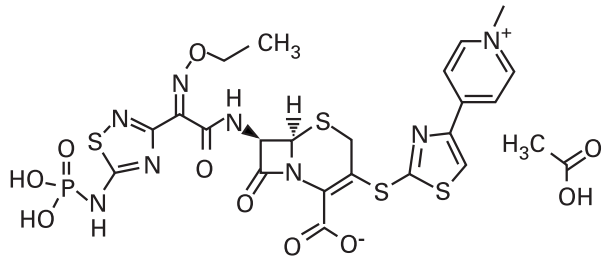


Figura 1. Ceftarolina fosamil (acetat). (Profàrmac)

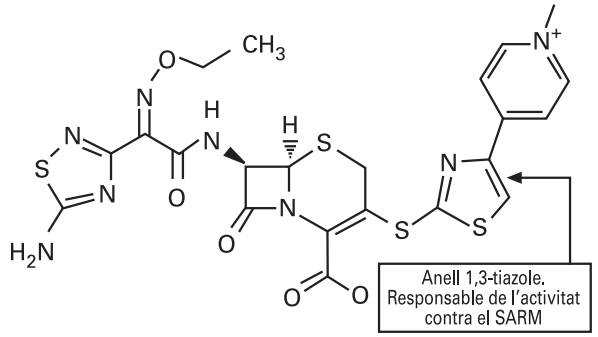


Figura 2. Ceftarolina (metabòlit actiu)

La ceftarolina actua unint-se a les PBP (penicillin-binding proteins) i inhibint la síntesi de la paret bacteriana. La unió de ceftarolina a la PBP 2a ha demostrat ser molt més eficient que la d'altres betalactàmics com és el cas d'imipenem[4]. Es creu que la seva activitat contra el SARM ve donada principalment per l'anell 1,3-tiazol i per la gran afinitat que té sobre les PBP2a (penicillin- binding protein), les quals són codificades en presència del *mecA* (gen aïllat del SARM).

ESPECTRE ANTIMICROBIÀ

La ceftarolina és la primera cefalosporina que amplia la seva cobertura als microorganismes grampositius però manté l'activitat davant dels gramnegatius.

Microorganismes grampositius

La CMI (concentració mínima inhibitòria) requerida per inhibir el creixement del 90% dels microorganismes (CMI_{90}) de la ceftarolina davant de *S. aureus* sensibles a meticil·lina i SARM és de 0.25 i 1 mg/L, respectivament i mostra una potència elevada davant d'aquests microorganismes. També manté l'activitat davant de *S. aureus* amb susceptibilitat intermèdia i resistents a vancomicina o a linezolid. Igualment ha mostrat ser més potent que altres antibiòtics davant d'*Staphylococcus epidermidis* sensible i resistent a penicil·lina. Ceftarolina també té una gran potència contra *Streptococcus pneumoniae i Streptococcus agalactiae*. Tot i així la seva activitat davant *d'Enteroccocus faecalis* és bastant modesta i presenta CMI_{90} més elevades. Si la comparem amb imipenem, levofloxacina i vancomicina, ceftarolina és menys potent contra les espècies de *Bacillus*. També ha mostrat ser menys potent que meropenem davant de *Bacteroides fragilis* i *Prevotella sp.*

Ceftarolina 600 mg cada 12 h administrada per via endovenosa, ha demostrat tenir una eficàcia similar al tractament combinat amb vancomicina i aztreonam en les infeccions de pell i parts toves i a ceftriaxona en el tractament de pneumònia adquirida en la comunitat

Microorganismes gramnegatius

La ceftarolina té una activitat potent davant de gramnegatius com *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Haemophilus influenzae Neisseria meningitidis*, *Citrobacter freundii, Morganella morganii, Serratia marcescens* i *Moraxela catarrhalis* amb valors de MIC_{90} similars als altres antibiòtics comparats. En canvi, contra *Stenotrophomonas maltophilia, Proteus vulgaris, Acinetobacter baumanii, Pseudomonas aeruginosa* i *Alcaligenes sp*, s'ha vist que la ceftarolina té una CMI_{90} que és entre 8 i 32 vegades superior a la de les altres cefalosporines i per tant es considera poc activa davant aquests microorganismes. Els bacteris productors de betalactamases d'espectre ampliat (BLEA) i les que sobreexpressen AmpC, es mantenen resistents a ceftarolina i no es consideren una bona opció terapèutica per a aquests casos.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 66

Els pacients amb insuficiència renal moderada i greu requereixen ajustar la dosi

Microorganismes anaerobis

Com les altres cefalosporines, la ceftarolina té una activitat reduïda davant de microorganismes anaerobis.

FARMACOCINÈTICA

El profàrmac ceftarolina fosamil és ràpidament metabolitzat per les fosfatases plasmàtiques al seu metabòlit actiu: ceftarolina. La semivida activa és d'aproximadament 2.6 hores. Presenta una unió baixa a proteïnes plasmàtiques (20%) fet que contribueix al bon perfil farmacocinètic-farmacodinàmic del fàrmac. No és metabolitzada pel citocrom P450, per això no hi ha interaccions a aquest nivell. Té un volum de distribució d'aproximadament 0,37L/kg, dada que indica que es distribueix àmpliament a tots els fluids corporals.

La ceftarolina i el seu metabòlit inactiu són excretats per via renal, amb una depuració (Cl) de 95,6 i 86,7 mL/min per a dosis úniques i dosis múltiples, respectivament.

FARMACODINÀMICA

Com la resta de betalactàmics, la ceftarolina es comporta com un antibiòtic tempodependent, és a dir que l'eficàcia de ceftarolina està millor correlacionada amb el percentatge de temps que el fàrmac lliure està per sobre de la CMI (*%t>CMI*). S'ha observat que ceftarolina es comporta com a bactericida davant de S*taphylococcus* i de gramnegatius quan el *%t>CMI* està per sobre del 50% i el 60% respectivament.

DOSI I FORMA D'ADMINISTRACIÓ

La dosi recomanada per al tractament d'IPPT i NAC és de 600 mg cada 12 hores. La durada recomanada de la teràpia és de 5-14 dies per a IPPT i 5-7 dies per a NAC (neumonia adquirida en la comunitat), però aquesta pot variar en funció de la gravetat i el lloc de la infecció. Els pacients amb insuficiència renal moderada i greu requereixen ajustar la dosi de la manera següent:

Cl Cr mL/min	Dosi
30-50 mL/min	400 mg/12h
15-30 mL/min	300 mg/12h
<15 mL/min	200 mg/12h

Es recomana administrar per via endovenosa en una infusió de 60 minuts. També s'ha estudiat l'administració per via intramuscular, però aquesta forma de dosificació no està desenvolupada encara i s'ha observat que l'exposició sistèmica al fàrmac és similar a la via endovenosa.

EFICÀCIA CLÍNICA

Fins a la data d'avui, cinc assaigs clínics presenten dades sobre l'eficàcia de la ceftarolina en adults.

Infecció de pell i parts toves

– Hi ha un estudi en fase II, multicèntric, en el qual es van incloure pacients >18 anys d'edat amb una IPPT que afectés capes profundes de la pell i que requerís ingrés hospitalari i tractament amb antibiòtic endovenós. Els pacients van ser randomitzats per rebre ceftarolina (n = 67) o teràpia amb vancomicina 1g/12h ± aztreonam 1g/8h (si hi havia sospita d'infecció per gramnegatius) (n = 32). La durada de tractament va ser entre 7 i 14 dies i 21 dies per a infeccions més greus. La variable principal va ser la curació clínica (es va considerar curació clínica quan el pacient no tenia cap signe ni símptoma d'IPPT). Al final de l'estudi un 97% dels pacients tractats amb ceftarolina i un 86% amb teràpia tradicional van presentar curació clínica. Això no obstant, no es va fer anàlisi estadística d'aquest estudi[2].

– Hi ha dos assaigs clínics en fase III: CANVAS-1 i CANVAS-2

  Són estudis clínics randomitzats, doble cec, que comparen l'eficàcia de ceftarolina amb vancomicina i aztreonam en pacients amb IPPT. L'objectiu primari en els dos és determinar la no inferioritat

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg.. 67

en la taxa de curació clínica de ceftarolina comparada amb la combinació de vancomicina i aztreonam.

El CANVAS-1 va incloure 702 pacients amb IPPT que es van randomitzar a rebre ceftarolina 600 mg/12h o vancomicina (1g/12h) més aztreonam (1g/12h). La curació clínica va ser similar en els dos grups (91% versus 93%). En el subgrup de pacients amb infecció per MRSA no hi va haver diferències[5]. CANVAS-2 és el segon estudi en fase III, amb el mateix disseny que el CANVAS-1. Es van incloure 694 pacients. La taxa de curació va ser similar en els dos grups (92,2% en el grup de ceftarolina versus 92,1% en el grup de vancomicina i aztreonam). L'aparició d'efectes adversos també va ser similar en els dos grups[6].

Pneumònia adquirida en la comunitat

Hi ha dos estudis que avaluen l'eficàcia de ceftarolina en pacients amb NAC (FOCUS-1 i FOCUS-2). Són estudis multicèntrics, randomitzats, doble cec que comparen l'eficàcia i la seguretat de ceftarolina 600 mg/12h durant 7 dies, endovenosa versus ceftriaxona 1 g/dia 5-7 dies en el tractament de pacients hospitalitzats amb el diagnòstic de NAC moderada o greu i que necessitaven antibioticoteràpia per via endovenosa. Els pacients inclosos en FOCUS-1 van rebre també dues dosis de claritromicina per cobrir microorganismes atípics. L'objectiu principal d'aquests estudis era demostrar la no inferioritat de ceftarolina amb relació a ceftriaxona. La taxa de curació clínica va ser similar per als dos grups. Els autors no proporcionen cap anàlisi estadística d'aquests estudis[2].

SEGURETAT

El perfil de seguretat de ceftarolina és similar a la resta de cefalosporines. En els estudis fets, no hi va haver cap mort deguda a efectes adversos. Els efectes adversos que van aparèixer amb més freqüència als diferents estudis van ser: formació de cristalls en orina, alteracions gastrointestinals (diarrea, nàusees), cefalea i insomni. S'elimina principalment per via renal i no per metabolisme hepàtic i, per tant, la possibilitat d'interaccions a nivell del citocrom P450 és molt poc probable.

LLOC EN LA TERAPÈUTICA

Ceftarolina és una cefalosporina amb gran activitat davant de microorganismes gramnegatius i a diferència d'altres cefalosporines amplia la cobertura sobre grampositius. La seva activitat contra SARM i altres microorganismes multiresistents fa que es consideri una opció al tractament d'infeccions causades per aquests tipus de microorganismes. Les dades obtingudes fins ara apunten la possibilitat que ceftarolina pugui constituir una bona opció terapèutica en el tractament en monoteràpia d'IPPT, incloent-hi les infeccions per SARM.

CONCLUSIÓ

La ceftarolina és una nova cefalosporina parenteral d'ampli espectre que ha demostrat tenir activitat bactericida sobre els patògens habituals implicats en infeccions de pell i parts toves (fins i tot sobre SARM) i en pneumònia adquirida en la comunitat. En els estudis fets fins ara s'ha evidenciat que no és inferior als seus comparadors i ha demostrat un bon perfil de seguretat. Actualment només l'ha aprovada l'FDA i, per tant, només està disponible als Estats Units.

BIBLIOGRAFIA

1. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe. Surveillance Report 2009. European Centre for Disease Prevention and Control. www.ecdc.europa.eu
2. Lim L, Sutton E, Bronw J. Ceftaroline: A new broad-spectrum cephalosporin. Am J Health-Syst Pharm. 2011 Mar 15;68(6) 491-8.
3. Food and Drug Administration. FDA labeling revision . Ceftaroline. 2011.
4. Biek D, Critchley I, Riccobene T, Thye A. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity. J.Antimicrob Chemother 2010;65 Supl 4: 9-16.
5. G. Ralph Corey, Mark H. Wilcox, George H. Talbot, Dirk Thye, David Friedland, and Tanya Baculik. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J. Antimicrob. Chemother. 2010; 65 (suppl 4): 41-51.*
6. Wilkox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Firedland D, Baculik T. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and sin structure infections. J Antimicrob Chemother 2010; 65 Suppl 4:53-65.

Des de sempre al Col·legi

hi trobes la millor formació

Al Col·legi de farmacèutics ara **més**!

més formació en serveis professionals

més cursos on-line

més cursos en l'àrea de tècnics i auxiliars de farmàcia

més empreses adherides al conveni d'agrupació d'empreses

més formació en gestió

i més a prop teu

COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

més formats, més professionals

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 69

PRASUGREL: UN NOU TRACTAMENT PER A L'INTERVENCIONISME CORONARI

T. CASASÍN, E. DÍAZ-MUNÍO, N. CARRASCO, J.J. MACHÍ, M. ARRANZ, M.J. REVILLA

Servei de Farmàcia. Hospital de Viladecans. Viladecans (Barcelona).

La síndrome coronària aguda (SCA) comprèn un espectre de malalties que inclou l'angina inestable (AI), l'infart de miocardi amb elevació del segment ST (IMEST) i l'infart de miocardi sense elevació del segment ST (IMSEST). Als Estats Units durant el 2005, hi va haver 1,4 milions d'episodis urgents d'SCA. A causa de la naturalesa trombòtica d'aquesta afecció, s'han avaluat i utilitzat diferents fàrmacs anticoagulants i antiagregants per tractar-la.

Hi ha diferents medicaments nous en fase d'investigació i alguns com el prasugrel comercialitzat fa poc al nostre país com a competidor clar de clopidogrel en determinades situacions clíniques. Altres, com el ticagrelor estan en fase d'avaluació de l'eficàcia i del lloc que els correspon en la terapèutica. De tots aquests fàrmacs antiagregants es fan avaluacions de l'eficàcia mitjançant variables compostes (mort per causes cardiovasculars, infart de miocardi no mortal o ictus no mortal) i de la seguretat referida fonamentalment al risc de sagnat associat.

Prasugrel és un nou antiagregant plaquetari més potent i d'acció més rapida que clopidogrel, però associat a més sagnat durant el tractament. Tot i que diferents agències avaluadores en recomanen l'ús en pacients amb SCA i candidats a intervencionisme coronari (col·locació d'stent) i en la trombosi d'stent, en el nostre país, encara no ha trobat el lloc en la terapèutica per l'escàs avantatge que presenta amb relació a clopidogrel des del punt de vista farmacoeconòmic.

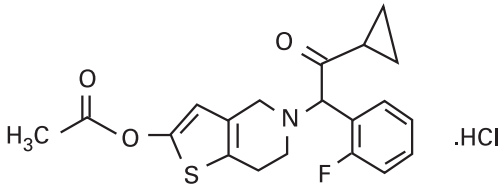
INDICACIONS

Les indicacions de prasugrel aprovades per l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) és la coadministració amb àcid acetilsalicílic (AAS) per prevenir episodis aterotrombòtics en pacients amb síndrome coronària aguda (p. e. angina inestable, infart de miocardi sense elevació del segment ST [AI/IMSEST] o infart de miocardi amb elevació del segment ST [IMEST]), sotmesos a intervenció coronària percutània (ICP) primària o programada.

Prasugrel és un nou antiagregant plaquetari més potent i d'acció més ràpida que clopidogrel, però associat a més sagnat durant el tractament

ESTRUCTURA I MECANISME D'ACCIÓ

Les tienopiridines són profàrmacs que requereixen biotransformació per passar a metabòlits actius. Aquests metabòlits s'uneixen covalentment a residus de cisteïna del receptor plaquetari $P2Y_{12}$, i inhibeixen i interaccionen amb el difosfat d'adenosina (ADP) que normalment intervé en l'activació i l'agregació plaquetària. Atès que el receptor $P2Y_{12}$ és inhibit irreversiblement per les tienopiridines, les plaquetes són inactivades per a la resta de la seva vida útil de 7 a 10 dies.



El clorhidrat de prasugrel té la fórmula molecular $C_{20}H_{20}FNO_3 \cdot HCl$ i es correspon amb un sòlid d'un color entre blanc i cafè claret.

DOSIFICACIÓ

Adults

El tractament ha de començar amb prasugrel a dosi única de càrrega de 60 mg i posteriorment continuar amb 10 mg, una vegada al dia. Els pacients que prenen prasugrel també han de prendre AAS diàriament

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 70

(de 75 mg a 325 mg). Es recomana un tractament de fins a 12 mesos, llevat que n'estigui clínicament indicada la retirada.

Pacients de més de 75 anys

Generalment, no es recomana l'ús de prasugrel en pacients ≥ 75 anys. Si després d'una avaluació minuciosa del benefici/risc individual feta pel metge prescriptor, el tractament es considera necessari en pacients del grup d'edat ≥ 75 anys, s'ha de prescriure una dosi de càrrega de 60 mg i una dosi reduïda de manteniment de 5 mg. Els pacients de ≥ 75 anys tenen una sensibilitat més elevada a hemorràgies i una major exposició al metabòlit actiu de prasugrel. L'evidència per a la dosi de 5 mg està basada únicament en l'anàlisi farmacodinàmica / farmacocinètica i actualment no hi ha dades clíniques sobre la seguretat d'aquesta dosi en el grup de pacients ≥ 75 anys.

Pacients amb pes <60 kg

Prasugrel s'ha d'administrar com una dosi única de càrrega de 60 mg i posteriorment ha de continuar amb una dosi de 5 mg una vegada al dia. La dosi de manteniment de 10 mg no està recomanada. Això es deu a un augment en l'exposició al metabòlit actiu de prasugrel i a un augment del risc d'hemorràgia en pacients amb un pes corporal <60 kg comparat amb pacients ≥ 60 kg quan s'administra una dosi de 10 mg una vegada al dia. No s'ha avaluat d'una manera prospectiva l'eficàcia i seguretat de la dosi de 5 mg.

Insuficiència renal i hepàtica

No cal un ajustament de dosi en pacients amb insuficiència renal, inclosos aquells que presenten una malaltia renal en fase terminal i tampoc en subjectes amb insuficiència hepàtica de lleu a moderada.

Nens i adolescents

Prasugrel no està recomanat per a ús en nens menors de 18 anys a causa de l'absència de dades sobre seguretat i eficàcia.

FARMACOCINÈTICA

Prasugrel és un profàrmac que és ràpidament metabolitzat in vivo a un metabòlit actiu i a metabòlits inactius. L'exposició del metabòlit actiu té una variabilitat interindividual de moderada a baixa (27%) i intraindividual (19%). Les farmacocinètiques de prasugrel en subjectes sans, pacients amb malaltia ateroscleròtica estable i pacients sotmesos a una intervenció coronària percutània són similars.

Absorció

L'absorció i el metabolisme de prasugrel són ràpids i presenten un pic de concentració plasmàtica (Cmax) del metabòlit actiu als 30 minuts. En un assaig de subjectes sans, l'àrea sota la corba (AUC) del metabòlit actiu no es va veure afectada per la ingesta d'un menjar ric en greixos i altament calòric, però la Cmax va disminuir un 49% i el temps a assolir-la (tmax) es va incrementar de 0,5 a 1,5 hores. Prasugrel es va administrar a l'assaig TRITON (A **TR**ial to assess **I**mprovement in **T**herapeutic **O**utcomes by optimizing platelet inhibitio**N** with prasugrel) independentment dels àpats. Per tant, prasugrel es pot administrar independentment dels àpats, però, l'administració d'una dosi de càrrega en dejú pot produir un principi de l'acció molt més ràpid. Almenys el 79% de la dosi administrada és absorbida.

Distribució

L'unió del metabòlit actiu a l'albúmina sèrica humana va ser d'un 98%.

Metabolisme

Prasugrel no es detecta en plasma després de l'administració oral. És hidrolitzat ràpidament a l'intestí a una tiolactona la qual es converteix en el metabòlit actiu mitjançant un únic pas de metabolisme per citocrom P450, principalment pel CYP3A4 i el CYP2B6 i en menor mesura pels CYP2C9 i CYP2C19. El metabòlit actiu és metabolitzat posteriorment a dos components inactius per S-metilació o per conjugació amb cisteïna.

Eliminació

Aproximadament el 68% de la dosi s'excreta per l'orina i el 27% per les femtes, com a metabòlits inactius. El metabòlit actiu té una semivida d'eliminació d'unes 7,4 hores (rang de 2 a 15 hores).

EFICÀCIA

L'estudi pivotal de fase III (TRITON-TIMI 38) compara aleatòriament 13.608 subjectes tractats amb pra-

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg.. 71

sugrel o clopidogrel en pacients amb síndrome coronària aguda (SCA) de risc moderat a alt que eren candidats a una intervenció coronària percutània (PCI) urgent o programada. La dosis de prasugrel fou de 60 mg com a dosi de xoc, seguida de 10 mg dia i la de clopidogrel fou de 300 mg, seguits de 75 mg diaris. Ambdós tractaments van estar acompanyats d'AAS a dosis de 75 a 325 mg durant un període d'entre 6 a 15 mesos.

El criteri de valoració primari va ser una variable composta per mort per causes cardiovasculars, infart de miocardi no mortal o ictus no mortal. Criteris secundaris d'eficàcia foren trombosi de l'stent i una variable composta de mort cardiovascular, infart de miocardi no mortal, ictus no mortal o reingrés relacionat amb isquèmia cardíaca. El criteri de valoració clau de seguretat va ser l'aparició d'hemorràgia major. (Taula I).

Taula I: Resultats d'eficàcia estudi pivotal TRITON TIMI-38

AC:TRITON TIMI 38

- **Descripció:** prasugrel versus clopidegrel en prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en PCI
- **Tractament grup actiu:** prasugrel 60 mg/10 mg
- **Tractament grup control:** clopidogrel 300 mg/75 mg
- **Criteris d'inclusió**: síndrome coronària aguda amb intervenció coronària percutània urgent o programada
- **Criteris d'exclusió:** arítmies refractàries ventriculars, insuficiència cardíaca classe IV, tractament fibrinolític 24h abans de l'aleatorització, no tractament fibrinolític 48h abans de l'aleatorització, hemorràgia activa, plaquetopènia, INR<1,5, una o més dosis de tienopiridines 5 dies abans de la ICP, tractament amb AINE
- **Pèrdues:** no hi ha diferències significatives entre els dos grups
- **Tipus d'anàlisi**: intenció de tractar

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	Prasugrel + AAS	Clopidogrel + AAS	Raó de riscos (HR) 95%IC	p	NNT
Població SCA: cohort general	**n: 6.813**	**n: 6.795**			
CV primari: mort CV, IM no-mortal o ictus no mortal	643 (9,9%)	781 (12,1%)	0,812(0,73-0,90)	<0,001	49 (32-97)
CV secundari: mort CV, IM no-mortal o ictus no mortal o RHISQ	797 (12,3%)	938 (14,6%)	0,84 (0,76-0,92)	<0,001	48 (31-101)
Mort cardiovascular	133 (2,1%)	150 (2,4%)	0,89 (0,70-1,12)	0,31	-
IM no mortal	475 (7,3%)	620 (9,5%)	0,76 (0,67-0,85)	<0,001	47 (33-81)
Ictus no mortal	61 (1,0%)	60 (1,0%)	1,02 (0,71-1,45)	0,93	-
Mort per qualsevol causa	188 (3,0%)	197 (3,2%)	0,95 (0,78-1,16)	0,64	-
Revascularització urgent vas diana	156 (2,5%)	233 (3,7%)	0,66 (0,54-0,81)	<0,001	88 (59-173)
Trombosi de l'stent	68 (1,1%)	142 (2,4%)	0,48 (0,36-0,64)	<0,001	92 (66-147)
AI/IMSEST	**n: 5.044**	**n: 5.030**			
Variable principal	9,3%	11,2%	1,9 (3,2-0,8)	0,002	53
Mort cardiovascular	1,8%	1,8%			-
IM no mortal	7,1%	9,2%	0,76 (0,66-0,87)	<0,001	48
Ictus no mortal	0,8%	0,8%			-
IMEST	**n: 1.769**	**n: 1.765**			
Variable principal	9,8%	12,2%	2,4 (0,5-4,6)	0,02	40
Mort cardiovascular	2,4%	3,3%	0,9		
IM no mortal	6,7%	8,8%	2,1		
Ictus no mortal	1,2%	1,1%	0,1		

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 72

Si analitzem els 13.608 pacients amb SCA inclosos en l'estudi, els tractats amb prasugrel van reduir el risc absolut de la variable principal definida anteriorment un 2,1% i el risc relatiu un 19%. Aquesta reducció és estadísticament significativa si bé es requereix tractar 49 pacients per evitar un esdeveniment aterotrombòtic. També hi ha diferència significativa pel que fa a la revascularització urgent del vas diana i a la trombosi de l'stent.

La reducció de la variable primària es produí en els diferents talls de l'anàlisi: als tres dies (5,6 clopidogrel vs 4,7% prasugrel, CR 0,82; IC 95%, 0,71 a 0,96; p=0,01) i va persistir durant el període de seguiment. Quan analitzem la variable principal descomposta, únicament es manté la reducció significativa quan es fa referència a l'IM no mortal. No hi ha diferències quant a mort cardiovascular o ictus no mortal ni mort per qualsevol causa. El mateix passa quan s'agrupen els pacients d'SCA que han patit una angina inestable o un infart de miocardi sense elevació del segment ST(AI/IMSEST) o els que han tingut un IM amb elevació de l'ST (IMEST). De fet, la diferència entre els dos grups de tractament radica en la reducció d'infarts no mortals (9,7% en el grup de clopidogrel comparat amb 7,4% en el grup prasugrel; CR 0,76; IC 95%, 0,67 a 0,85; p<0,001. (Taula II).

Entre els dos grups de tractament, no hi ha diferències quant a mort cardiovascular o ictus no mortal per qualsevol causa

Taula II: Resultats d'eficàcia estudi pivotal TRITON TIMI-38

Variable avaluada	Clo + AAS	Pra + AAS	RAR	RRR	Valor P	NNT
Pacients sense història d'infart o TIA (PRA: 6.539; CLO: 6.551)						
Mort cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal	12,0 %	9,5 %	2,5%	20,3 % (1,7 a 28)	0.02	44
Sagnat no relacionat amb la cirurgia	1,8 %	2,3 %	0,5%		0.22	
Mort cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal i sagnat no relacionat amb la cirurgia	13,8 %	11,8 %	2%	15% (6,8 a 22,6)	0.006 51	
Edat ≥ 75 anys, pes < 60 kg, o història d'infart (PRA: 1347; CLO: 1320)						
Mort cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal	16,0 %	16.1 %	0,1%		0.83	
Sagnat no relacionat amb la cirurgia	3.3 %	4.3 %	-1%		-0.1	
Mort cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal i sagnat no relacionat amb la cirurgia	19 %	20.2 %	1,2%		0.43	
Edat < 75 anys, pes ≥ 60 Kg, i no història d'infart						
Mort cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal	11,0 %	8,3 %	2,7%	24 % (14,9-32,9)	< 0.001	39 (67 a 28)
Sagnat no relacionat amb la cirurgia	1,5 %	2,0 %	0,5%		0.17	
Mort cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal i sagnat no relacionat amb la cirurgia	12,5 %	10,2 %	2,3%	19,1 % (9,8 a 27,5)	< 0.001	44 (91 a 30)

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg.. 73

Es trobà un benefici de prasugrel sobre el criteri de valoració principal tant en l'ús de receptors de glicoproteïna IIb/IIIa com sense. El benefici sembla més intens en pacients amb diabetis (disminució del RAR del 4,8%) que en els no diabètics com es pot veure a la taula tot i que el resultat es dóna amb un nombre de pacients molt més reduït (3.146) i sense disseny específic per a aquest tipus de pacient. (Taula III).

En tots els casos, els pacients tractats amb prasugrel presenten més risc de qualsevol tipus de sagnat que els tractats amb clopidogrel

Taula III: Resultats d'eficàcia estudi pivotal TRITON TIMI-38

Variable avaluada	Clo + AAS	Pra + AAS	RAR	RRR	Valor P	NNT
Pacients amb almenys un stent coronari (PRA = 6.422, CLO = 6.422)						
Mort cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal	12 %	10 %	2%	16.7 % (8,2 a 24,3)		50 (112 a 33)
Sagnat no relacionat amb la cirurgia	2 %	2 %	--		--	--
Mort cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal i sagnat no relacionat amb la cirurgia	14 %	12 %	2%	14.3% (6,4 a 21,5)	< 0.001	51 (112 a 33)
Pacients diabètics (PRA = 1.576, CLO = 1.570)						
Mort cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal.	17.0 %	12.2 %	4,8%	28,2% (14 a 39)	< 0.001	21 (44 a 14)
Sagnat no relacionat amb la cirurgia	2.6 %	2.5 %	0,1%		--	--
Mort cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal i sagnat no relacionat amb la cirurgia	19.2 %	14.6 %	4,6%	24% (11 a 35)	< 0.001	22 (50 a 14)

SEGURETAT

Descripció dels efectes adversos més significatius procedents dels assajos clínics. Entre els pacients tractats amb prasugrel, 146 (un 2,4%) presentaren, almenys, una hemorràgia major TIMI en comparació amb 111 pacients (un 1,8%) tractats amb clopidogrel (coeficient de risc, 1,32; IC95% 1,03 a 1,68; p = 0,03). (Taula IV).

Taula IV: Resultats de seguretat estudi pivotal TRITON TIMI-38

Referència: *Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Eng J Med 2007;357:2001-15*					
Resultats de seguretat					
Variable de seguretat avaluada en l'estudi	**Pra + AAS n: 6.813**	**Clo + AAS n: 6.795**	**RAR**	**P**	**NNH**
Sagnat major no relacionat amb la cirurgia	146 (2,4%)	111 (1,8%)	0,5% (0,1-1)	0,03	196
Sagnat amb amenaça vida	85 (1,4%)	56 (0,9%)	0,4% (0,1-0,8)	0,018	236
Sagnat mortal	21 (0,4%)	5 (0,1%)	0,2% (0,1-0,4)	0,003	426
Qualsevol tipus de sagnat	303 (5%)	231 (3,8%)	1% (0,4-1,7)	0,0007	95
Sagnat requereix transfusió	244 (4%)	182 (3%)	0,9% (0,3-1,5)	0,003	111

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 74

En tots els casos, els pacients tractats amb prasugrel presenten més risc de qualsevol tipus de sagnat que els tractats amb clopidogrel fins i tot el mortal (0,4% vs 1%)

Precaucions amb situacions especials

- Pacients > 75 anys d'edat
- Pacients amb pes corporal < 60 Kg
- Pacients propensos a sagnar (traumatisme recent, cirurgia recent, HDA recent, úlcera activa)
- Administració de medicaments amb risc d'hemorràgia: anticoagulants orals, AINE, fibrinolítics
- Pacients amb al·lèrgia a la lactosa
- Embaràs i alletament, no recomanat
- Nens i adolescents, no recomanat
- Púrpura trombòtica trombocitopènica (PTT): s'ha notificat en altres tienopiridines
- **Intervenció quirúrgica:** si un pacient ha de rebre una IQ i no es vol patir l'efecte antiagregant, cal suspendre prasugrel almenys una setmana abans.

Els pacients amb SCA sotmesos a una PCI, tractats amb prasugrel i AAS varen presentar un risc elevat d'hemorràgies, per tant, només cal fer-ne ús quan es cregui que els beneficis en prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics superen els riscos d'hemorràgies greus.

Carcinogènesi. A l'estudi, en 15 mesos es varen trobar 90 nous càncers en el grup de prasugrel i 80 en el de clopidogrel (RR: 1,18 sense diferència significativa). Es desconeix la importància d'aquest tema i caldrà tenir-lo en compte durant la fase de postcomercialització.

INTERACCIONS

Prasugrel no interfereix els enzims hepàtics i per això es pot prendre sense cap problema amb els diferents inhibidors de la bomba de protons (IBP), discussió inacabable de considerar clopidegrel amb els diferents IBP.

No obstant això, cal tenir en compte els aspectes següents:

- Vigilar l'ús concomitant de warfarina i AINE amb prasugrel pel risc d'hemorràgia
- Es poden utilitzar els fàrmacs que eleven el pH gàstric
- AAS, heparina, bivalirudina, inhibidors de la GP IIb/IIIa

ESTUDI FARMACOECONÒMIC

Fem una anàlisi del cost del tractament dia i complet a més d'un estudi del cost incremental, és a dir, del que costa evitar un episodi aterotrombòtic utilitzant prasugrel o clopidogrel. Segons dades recollides dels hospitals de Catalunya durant l'any 2008, es varen realitzar 8.194 angioplàsties, que representen 1.370 casos per milió d'habitants de més de 17 anys. En els darrers anys, aquesta taxa ha anat pujant considerablement.

El nombre de pacients a tractar per evitar un esdeveniment aterotrombòtic compost és de 49 pacients i el cost anual incremental de 23.079€ quan es compara amb clopidogrel genèric

Comparació de costos del tractament avaluat enfront diferents alternatives

	Efient	Plavix / Iscover	Clopidogrel Stada
Cost dia	2,26	2,06	0,97
Cost tractament any (12 mesos)	825	752	354
Cost incremental (diferencial)**** amb relació a la teràpia de referència (1 tractament)	73	0	-398 (clop marca) -471 (prasugrel)
Cost incremental (diferencial)**** amb relació a la teràpia de referència (1.800 tractaments)	131.400	0	-716.400

* S'ha considerat el preu del BOT**** Diferència de cost global amb relació amb el fàrmac avaluat S'han considerat 1.800 angioplàsties en 1 any.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg.. 75

Segons les dades publicades, per evitar un esdeveniment compost com a variable principal necessitem tractar 49 pacients (IC 95%: 32 a 97) amb un cost incremental anual de 3.577€ i 23.079€ quan comparem prasugrel i clopidogrel marca i genèric respectivament.

L'estratègia que recomana el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) és tractar amb prasugrel els pacients joves que han patit un IMEST. El nombre de pacients a tractar per reduir un esdeveniment aterotrombòtic compost (variable principal) sobretot IM no mortal, és de 42 pacients amb un cost incremental de 3.066€ i 19.782€ quan es compara amb clopidogrel marca o genèric respectivament.

L'altra estratègia que comporta un NNT (nombre de pacients a tractar) més baix és la de tractar pacients diabètics. En aquest cas es requereix tractament de 22 pacients per reduir un esdeveniment compost i un cost addicional de 1.606€ i 10.362€ quan es compara amb clopidogrel marca o genèric respectivament.

POSICIONAMENT TERAPÈUTIC

Diferents societats científiques i agències avaluadores s'han posicionat amb relació al lloc en la pràctica clínica de prasugrel amb opinions sovint controvertides. Des del mateix NICE que en recomana l'ús en pacients amb IMEST que requereixen intervencionisme coronari urgent (efecte antiagregant ràpid), pacients diabètics i pacients amb alt risc de trombosi de l'stent incloent-hi pacients amb "clopidogrel resistència".

Si atenem les conclusions de la revista francesa *Prescrire,* revisió molt crítica a l'assaig que remarca que no es redueix la mortalitat global en els dos grups de tractament, que segons experts s'han pogut sobreestimar el diagnòstic bioquímic d'infart molt lligat a la realització del cateterisme coronari i únicament diferència en disminució d'IM no mortal. En canvi, sí que ha demostrat un major risc de sagnat, sobretot les hemorràgies mortals (0,3% clopidogrel vs 1% prasugrel) i per tant no aporta res a la teràpia convencional amb clopidogrel més acetilsalicílic.

CONCLUSIONS

Sobre la base de les dades publicades a l'assaig TRITON-TIMI 38, prasugrel redueix significativament (RAR: -2,1 IC95% -3,1 - -1,0) el nombre d'esdeveniments aterotrombòtics definits per una variable composta (mort per causa cardiovascular, IM no mortal, ictus/TIA no mortal) i la trombosi de l'stent però a expenses d'un increment del nombre d'hemorràgies greus (2,4% vs 1,8%) incloses les mortals.

Aquesta disminució s'ha produït bàsicament a costa dels infarts no mortals que pel que sembla la metodologia de l'estudi ha sobreestimat segons demostren cohorts d'estudis similars amb clopidogrel.

A nivell econòmic, sobretot a l'atenció primària, l'eficàcia incremental es fa difícil de justificar quan s'utilitza com a tractament de referència el clopidogrel genèric. El nombre de pacients a tractar per disminuir un esdeveniment aterotrombòtic compost és de 49 pacients i el cost anual incremental de 23.079€ quan es compara amb clopidogrel genèric.

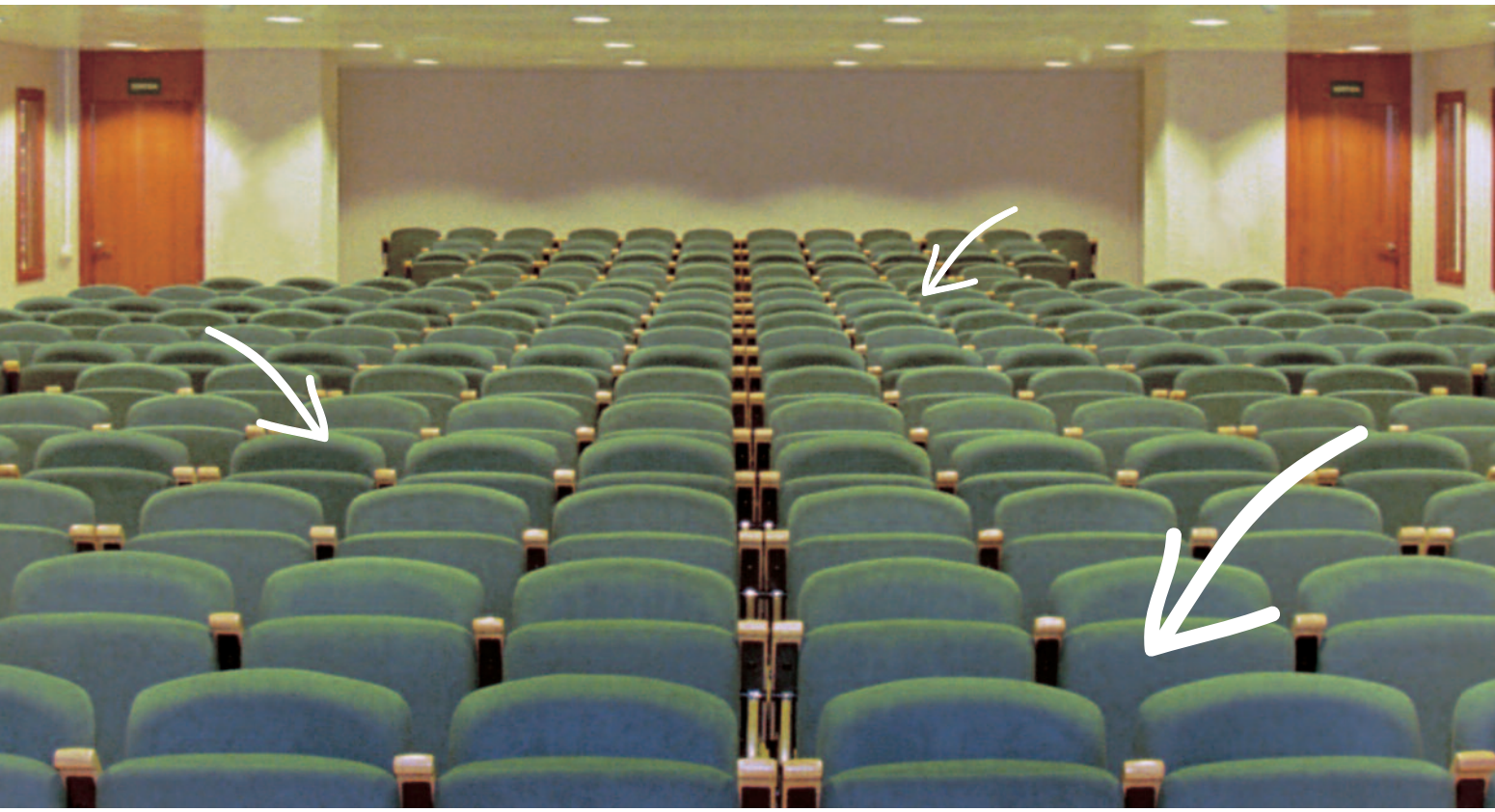
Els avantatges farmacocinètics més evidents són la potència i la rapidesa d'acció antiagregant a més de no interaccionar amb els fàrmacs IBP.

BIBLIOGRAFIA

- Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol 2008;51:2028-33.
- Central de Resultats. Primer informe Juliol 2010. Consulta realitzada 12/08/2010. http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/publicacions/central_resultats/central-resultats-2010-informe.pdf
- Impacto presupuestario de prasugrel (Efient) en el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). Dpto. De de Investigación de Resultados Sanitarios. Lilly SA. 2010.
- Informació tècnica d'Efient® (Prasugrel) 10 mg comprimits recoberts amb pel·lícula. Data de la consulta: 10/06/2010. https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=08503009)
- Montalescot G et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary interventiuon for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randimized controlled trial. Lancet 2009; 373:123-31.
- National Institute for Health and Clinical Excellence NICE Technology Appraisal 182. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndrome with percutaneous coronary intervention. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2009.
- Sarah A. Spinier, PD, Catherine Rees, Review of prasugrel for the secondary prevention of atherothrombotisis. J Manag Care Pharm 2009;15(5):383-95.
- Prasugrel. Fitxa tècnica: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Efient/emea-combined-h984es.pdf. Consultat el 10/06/2010.
- Prasugrel (Efient) Après angioplastie avec endoprothèse: en rester à aspirine + clopidogrel. Rev Prescrire 2009; 29(308):406-409.
- Prasugrel in Clinical Practice. Deepak L Bhatt. N.Engl J Med:2009;361:940Widimsky P, Wijns W, Fajadet J et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. Eur Heart J. 2010 Apr;31(8):943-57.
- Wiviott SD et all Prasugrel versus Clopidogrel in patients with acute coronary sindromes. N Engl J Med 2007; 357:2001-15.

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. 2 - pàg. 77

ESTUDI D'UTILITZACIÓ DE MEDICAMENTS ANTIRETROVIRALS EN POBLACIÓ VIH

M. POUS[1], T. ALONSO[1], S. ANDRÉS[1], L. GUTIÉRREZ-ARQUILLO[1], A. MENSA-VILARÓ[1], E. RIGOL-MONZÓ[1], S. SANTANO[1], N. SUÁREZ[1], R. JÓDAR[2], A. MAS[2], M. MARCH[3]

[1]Estudiants d'estades en pràctiques tutelades. Farmàcia, UB, [2]Tutors de l'assignatura d'estades en pràctiques tutelades, [3]Coordinadora de l'assignatura d'estades en pràctiques tutelades.

La infecció per VIH (virus de la immunodeficiència humana) és una patologia crònica, avui en dia encara amb una prevalença elevada i amb la qual el pacient ha de conviure tota la vida. Les combinacions de medicaments utilitzades solen ser d'una complexitat elevada quant a posologia, efectes adversos i interaccions.

En el cas del pacient VIH les variables principals d'eficàcia són la càrrega viral plasmàtica i la quantitat absoluta de limfòcits T CD4. Es per això que els pacients susceptibles de fer un seguiment farmacoterapèutic són els que presenten analítiques amb CV plasmàtica detectable (CV >50 còpies/ml)o nivells de limfòcits CD4 per sota dels valors de referència.

És imprescindible que el pacient sàpiga quins fàrmacs pren i la pauta posològica escollida, és per aquest motiu que el **farmacèutic** juga un paper molt important a l'hora d'aconseguir una correcta **adherència al tractament**. La participació activa del **farmacèutic** en l'assistència de pacients VIH, tant en la **dispensació** com en el **seguiment** d'un tractament amb fàrmacs antiretrovirals (ARV), permet aconseguir resultats que milloren l'eficiència i la seguretat del tractament i la qualitat de vida de la persona infectada.

I pel que fa a l'aspecte econòmic i sent conscients que els recursos sanitaris són limitats, val a dir que el cost individual de cada fàrmac és molt elevat i que en la majoria dels casos la teràpia és triple (combinació de tres fàrmacs ARV), és de suposar o d'esperar que una gran part del pressupost de la dispensació ambulatòria es destini als fàrmacs antiretrovirals. Per aquest motiu és important que el pacient segueixi el tractament de la forma més estricta possible d'acord amb els consells dels facultatius encarregats del seguiment de la malaltia entre els quals la figura del farmacèutic adquireix un paper important.

El farmacèutic juga un paper molt important a l'hora d'aconseguir una correcta adherència al tractament

OBJECTIUS

Principals

Analitzar els pacients susceptibles de rebre una atenció farmacèutica especial en el tractament ambulatori del VIH.

Secundaris

Conèixer les combinacions de fàrmacs antiretrovirals més utilitzades i comparar-les amb les recomanacions de les guies del GESIDA.

Avaluar la despesa en fàrmacs antiretrovirals durant l'any 2010 amb relació a la despesa total en medicació de dispensació ambulatòria.

MATERIAL I MÈTODES

Estudi observacional, aleatori, multicèntric, retrospectiu fet a 160 pacients amb VIH positiu, amb tractament crònic en sis hospitals de la regió sanitària Costa de Ponent, en el període comprés entre l'1 de març i el 31 d'abril del 2011.

Es va consultar la base de dades del programa informàtic dels hospitals i elaborar un full de recollida de dades d'alguns paràmetres analítics dels pacients i la medicació antiretroviral dispensada. Analitzaren el nombre de **limfòcits CD4** i la **càrrega viral plasmàtica** (CVP), que són els paràmetres més importants per establir decisions terapèutiques i fer el monitoratge de l'efectivitat del tractament antiretroviral (TAR). Per això, prestem atenció farmacèutica

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 78

especial en el cas de pacients amb limfòcits CD4 fora dels valors de referència segons el rang d'edat i amb una CVP superior a 50 còpies/mL, per col·laborar a millorar-ne el tractament.

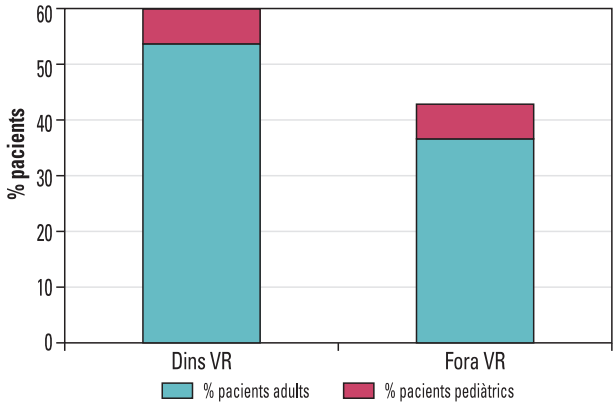
A més, s'avaluà l'adherència al TAR de 284 pacients amb VIH que acudeixen al servei de farmàcia dels hospitals a recollir la medicació mitjançant el qüestionari SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire), validat i recomanat per les guies del GESIDA.

Recollirem les dades de la despesa anual en fàrmacs antiretrovirals en comparació amb l'ambulatòria al servei de farmàcia dels hospitals col·laboradors, a partir de l'informe de facturació referent a l'any 2010.

RESULTATS I DISCUSSIÓ

• Recompte de limfòcits CD4

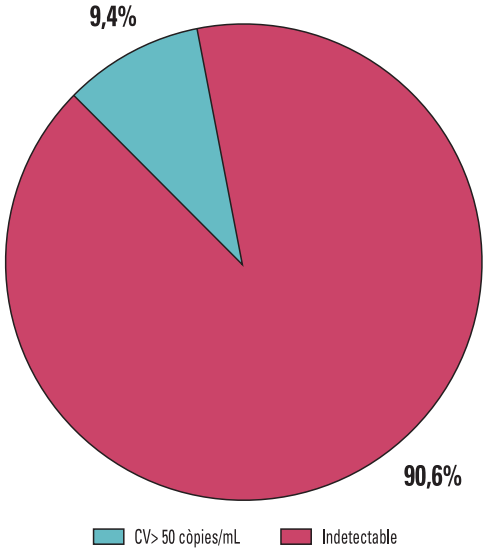
En la gràfica 1 hi veiem representats els nivells plasmàtics de limfòcits CD4+ dels pacients estudiats. Un percentatge força elevat de pacients (un 41%) presenta nivells més baixos que els valors de referència, dada que indica una probabilitat elevada de patir infeccions oportunistes, però que no és definitiva per parlar d'un mal control de la malaltia.



Gràfica 1. Distribució de pacients segons nivells plasmàtics de limfòcits CD4.

• Càrrega viral plasmàtica (CVP)

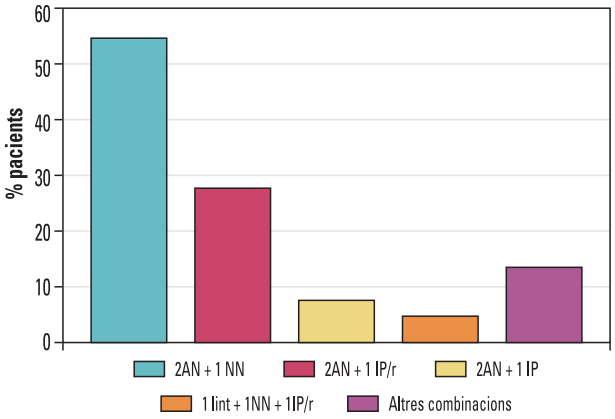
La gràfica 2 representa el percentatge de pacients amb una càrrega viral superior a 50 còpies/mL, que són la minoria amb un 9,4%, enfront del percentatge de pacients amb càrrega viral indetectable i per tant controlada. És en el primer grup de pacients minoritaris on cal fer un seguiment especial.



Gràfica 2. Distribució de pacients segons la càrrega viral plasmàtica.

• Combinacions de fàrmacs antiretrovirals més utilitzades

En la gràfica 3 hi ha representades les combinacions de fàrmacs antiretrovirals més utilitzades en el tractament antiretroviral (TAR) dels pacients amb VIH positiu. Tal com veiem, la prescripció més corrent i majoritària és la combinació de 2 anàlegs de nucleòsid i un no anàleg (53%), seguida de la combinació de 2 anàlegs de nucleòsid i un inhibidor de la proteasa (26%); ambdues pautes recomanades com a elecció per GESIDA[1].



Gràfica 3. Combinacions de fàrmacs antiretrovirals mes utilitzades.

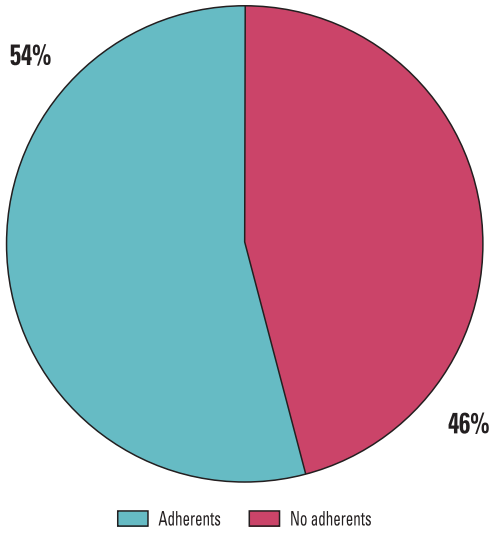
La combinació de principis actius més prescrita és **efavirenz + emtricitabina + tenofovir** (*Atripla*®) que representa un 21%. En segon lloc, amb un 9%

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg.. 79

emtricitabina + lopinavir/ritonavir + tenofovir (*Kaletra*® + *Truvada*®). Finalment, la tercera combinació majoritària amb un 7,5% correspon a **abacavir + lamivudina + nevirapina** (*Viramune*® + *Kivexa*®).

• Adherència al TAR - Qüestionari SMAQ

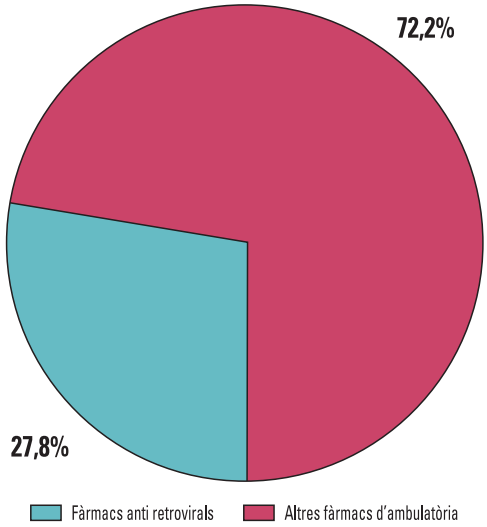
Quan analitzem qualitativament l'adherència al TAR del pacients VIH positiu mitjançant els criteris d'anàlisi que marca el qüestionari SMAQ, validat per les guies del GESIDA[1], observem que un gran nombre de pacients són **no adherents** (46%), davant d'un 54% d'**adherents** (v. gràfica 4). Aquest nombre elevat de pacients no adherents pot ser degut al caràcter restrictiu de l'anàlisi i de les preguntes del qüestionari ja que els pacients que ometen puntualment una sola dosi ja es classifiquen com a no adherents. Si valorem el qüestionari semiquantitativament, un 80% té una adherència d'entre el 95 i el 100%.



Gràfica 4. Mesurament de l'adherència al TAR mitjançant el qüestionari SMAQ.

• Despesa en fàrmacs antiretrovirals

La despesa en fàrmacs antiretrovirals correspon a un 27,8% del total de la dispensació ambulatòria (v. gràfica 5). Aquestes dades assenyalen que es destina una gran part del pressupost de dispensació ambulatòria a cobrir la despesa en antiretrovirals. Un dels principals motius que fa que aquest percentatge sigui així és l'elevat cost d'aquests fàrmacs, sense oblidar la prevalença de la malaltia actualment a Catalunya.



Gràfica 5. Despesa de fàrmacs antiretrovirals als servei de farmàcia dels hospitals Costa de Ponent.

CONCLUSIONS

– El seguiment dels nivells de limfòcits CD4 i CVP juntament amb la valoració de l'adherència, permet fer el monitoratge del tractament amb fàrmacs antiretrovirals.
– Segons els resultats obtinguts, hi ha un grup de pacients que es poden beneficiar d'una atenció farmacèutica més acurada.
– L'elevat percentatge de pacients no adherents és degut al caràcter restrictiu del qüestionari.
– La majoria dels pacients es tracten d'acord amb les recomanacions del GESIDA.
– Tenint en compte que la despesa en TAR és elevada, l'atenció farmacèutica pot millorar l'eficiència i la qualitat del tractament.

BIBLIOGRAFIA

1. *Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana* (actualització gener del 2011), (arxiu en format pdf a internet), disponible a: http://www.gesida.seimc.org/index.asp
2. Gagnon JA, Therrien R. Documents d'informació de medicaments antiretrovirals. Health on the Net Foundation. Disponible a: http://www.hivmedicationguide.com
3. Valenciano L.: *"VIH/SIDA: vida sociedad y ciencia"*. Extret de llibre *VIhTA: Vivencias, Investigación e Historia en el tratamiento antirretroviral.* Ars XXI, Barcelona 2006: pg 4-5 IBSN: 84-9751-168-9.
4. Sued O.; Martín M.; Cacho ME.; Blanco JL; Guia farmacològica en VIH. Barcelona 2009
5. http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyrc2008_adherenciaTAR.pdf

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 80

L'ETIQUETATGE DELS ALIMENTS DIETÈTICS

L. ARRANZ

Farmacèutica, grup de treball de complements alimentosos de la Vocalia d'Alimentació i Nutrició del COFB

Les etiquetes dels aliments són els instruments de comunicació fonamentals entre l'empresa que comercialitza el producte i el consumidor. Llegir i interpretar correctament les etiquetes és un aspecte primordial a l'hora d'escollir o recomanar els més adequats per a una dieta saludable. La informació que ha de contenir l'etiquetatge està estrictament regulada per la legislació europea i nacional, per tant, els aliments han d'incorporar alguns missatges obligatoris que no poden obviar.

A part dels de consum ordinari, hi ha un altre tipus d'aliments que per característiques i funcions tenen assignats uns requisits d'etiquetatge addicionals. És el cas dels complements alimentosos i també dels productes dietètics. Sovint ambdós són objecte de consulta i recomanació a les oficines de farmàcia ja que de forma general són productes destinats a millorar la nutrició. En aquest article ens centrem en els productes dietètics.

DE QUÈ PARLEM?

Els dietètics són aliments especialment formulats o elaborats destinats a persones que tenen unes necessitats nutricionals particulars diferents de la resta de la població.

Segons la normativa marc corresponent, la Directiva 2009/39/CE, els aliments destinats a una alimentació especial són productes que ja sigui per composició particular o pel procés especial de fabricació que han seguit, es diferencien clarament dels aliments de consum corrent, són adequats a un objectiu nutricional i es comercialitzen amb la indicació de respondre a aquest objectiu.

En aquesta definició ja veiem que la indicació a l'etiqueta de l'objectiu nutricional del producte dietètic és una part essencial. Sovint a les etiquetes llegim la paraula "dietètic" o "de règim", però no sempre és així ja que aquesta indicació no és obligatòria, per tant els consumidors han de saber quina és la informació obligatòria que distingeix els dietètics de la resta d'aliments.

Els dietètics són aliments especialment formulats o elaborats destinats a persones que tenen unes necessitats nutricionals particulars diferents de la resta de la població

Alguns exemples d'aliments dietètics són: els dietètics per al control de pes, els destinats a persones intolerants al gluten, a diabètics, a esportistes, a lactants i els designats per a usos mèdics especials.

ETIQUETATGE DELS DIETÈTICS, INFORMACIÓ OBLIGATÒRIA

Com tots els aliments, els productes dietètics també tenen uns requisits d'etiquetatge sobre la informació obligatòria que han de contenir.

Quina informació mínima obligatòria ha de contenir l'etiqueta dels dietètics?

- Denominació del producte.
- Descripció de les característiques nutricionals particulars.
- Informació nutricional i quantitat de vitamines, minerals o altres substàncies si n'incorpora, per 100 g o 100 ml i per dosi diària.
- Llista d'ingredients (en ordre decreixent).
- Quantitat proposada de consum.
- Condicions d'utilització i conservació.
- Quantitat neta.
- Data caducitat.
- Lot.
- Identificació de l'empresa.

La denominació del producte no és el nom comercial sinó la particularitat que segons la normativa descriu aquell aliment. Per exemple, en els aliments dietètics per reduir el pes que substitueixen un àpat, la denominació que ha d'aparèixer a l'etiqueta és: "Sub-

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 81

stitutiu d'un àpat per al control de pes" i en els que substitueixen la dieta completa ha de dir: "Substitutiu de la dieta completa per control de pes". Però no tots els dietètics tenen definida una denominació a la normativa, per tant, a vegades el que trobem és una petita descripció del producte.

De tota la informació obligatòria la que més ens ajuda a diferenciar un dietètic d'un aliment de consum corrent és la que descriu les característiques nutricionals particulars per a les quals el producte ha estat formulat o el grup de població al qual va destinat.

Aquesta informació ens ajudarà a conèixer l'objectiu nutricional i per tant a quin grup de població específic va dirigit el dietètic (lactants, persones intolerants al gluten, control de pes, esport, etc). Per exemple, pels dietètics per a intolerants al gluten, el Reglament 41/2009, ja estableix com s'ha d'indicar a l'etiqueta la informació sobre el contingut d'aquest al·lergen:

"**Sense gluten**":

Quan el contingut no supera els 20 mg de gluten per kilogram de producte

"**Molt baix en gluten**":

Quan el contingut no supera els 100 mg de gluten per kilogram de producte.

Val a dir que els aliments de consum ordinari poden incorporar la llegenda "sense gluten" si compleixen aquesta condició, però no poden fer constar "molt baix en gluten". Aquesta última indicació només està permesa als dietètics per a persones intolerants al gluten.

També és important que si el dietètic conté vitamines i minerals afegits, l'etiqueta n'expressi la quantitat en percentatge de CDR (quantitat diària recomanada), ja sigui per 100g o ml com per a dosi diària recomanada de consum del producte.

Què hem de saber sobre la llista d'ingredients

Com la majoria d'aliments, els dietètics han d'indicar TOTS els ingredients (inclosos els additius) que componen el producte, en ordre decreixent.

Molts d'aquests ingredients s'afegeixen a aquests productes amb la finalitat de millorar-ne les qualitats nutritives. Les substàncies que es poden afegir amb efectes nutricionals o fisiològics i alguns dels diferents noms amb què les podem trobar a la llista són els indicats al quadre 1.

ADVERTÈNCIES ESPECIALS

Alguns aliments requereixen incorporar advertències sobre aspectes diversos, per exemple, sobre l'ús adequat. En el cas dels dietètics adreçats a grups de població específics, amb situacions fisiològiques o patològiques i que tenen necessitats nutricionals especials, aquestes advertències són molt importants.

Hi ha algunes advertències que és obligatori indicar tant a l'etiquetatge dels aliments en general i per tant també als dietètics.

Altres advertències que a vegades podem trobar a les etiquetes

- "Amb edulcorants": si el producte conté edulcorants
- "Amb sucre/s i edulcorant/s": si el producte conté a la vegada sucres i edulcorants
- "Constitueix una font de fenilalanina": si el producte conté l'edulcorant aspartam.
- "Un consum excessiu pot produir efectes laxants": si el producte té més del 10% dels edulcorants tipus poliols
- "Conté regalèssia: les persones amb hipertensió n'han d'evitar un consum excessiu"
- "Contingut elevat de cafeïna"
- "Conté organismes genèticament modificats (OMG)"
- "Aliment irradiat": si s'han fet servir radiacions ionitzants per a la conservació
- "Envasat en atmòsfera protectora": si s'han fet servir gasos d'envasat

Segons els tipus de productes dietètics podem trobar altres advertències especials molt més específiques sobre aspectes com: la importància d'ajustar-se a les instruccions d'ús, mantenir una ingesta diària de líquids correcta, no fer-los servir com a única font d'energia o fins i tot, en alguns casos, no consumir sense control mèdic.

Com ja hem vist, l'etiqueta dels aliments, en general, és un aspecte molt important i més complicat del que pot semblar. Els responsables de comercialitzar aliments han d'estar contínuament actualitzats en normativa alimentària perquè els consumidors i els professionals de la salut tinguin una informació útil per escollir o recomanar amb criteri i encert l'aliment més adequat en cada moment.

1 Els poliols són un tipus d'edulcorants entre els quals hi ha la isomaltosa, el sorbitol, el maltitol, el manitol, el xilitol i el lactitol.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 82

Quadre 1. Noms amb què obligatòriament han d'aparèixer les formes químiques dels ingredients en l'etiquetatge segons la normativa vigent

- **Vitamina A:** retinol, acetato de retinilo, palmitato de retinilo, betacaroteno
- **Vitamina D**: colecalciferol, ergocalciferol
- **Vitamina E**: D-alfa-tocoferol, DL-alfa-tocoferol, acetato de D-alfa-tocoferil, acetato de DL-alfa-tocoferil, succinato ácido de D-alfa-tocoferilo, succinato de D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000
- **Vitamina K**: filoquinona, menaquinona
- **Vitamina B1**: clorhidrato de tiamina, mononitrato de tiamina
- **Vitamina B2**: riboflavina, riboflavina 5'-fosfato sódico
- **Niacina**: ácido nicotínico, nicotinamida
- **Àcid pantotènic**: D-pantotenato cálcico, D-pantotenato sódico, dexpantenol
- **Vitamina B6**: clorhidrato de piridoxina, piridoxina 5'-fosfato, dipalmitato de piridoxina
- **Folat**: ácido fólico, ácido pteroilmonoglutámico, L-metilfolato cálcico
- **Vitamina B12**: cianocobalamina, hidroxicobalamina
- **Biotina**: D-biotina
- **Vitamina C**: ácido ascórbico, L-ascorbato de sodio, L-ascorbato cálcico, L-ascorbato potásico, 6-palmitato de L-ascorbilo
- **Calci**: carbonato de calcio, cloruro cálcico, sales cálcicas de ácido cítrico, gluconato cálcico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, sales cálcicas de ácidos ortofosfórico, hidróxido cálcico, óxido de calcio, sulfato de calcio, bisglicinato de calcio, citrato malato de calcio, malato de calcio, L-pidolato de calcio
- **Magnesi:** acetato de magnesio, carbonato de magnesio, cloruro de magnesio, sales magnésicas de ácido cítrico, gluconato de magnesio, glicerofosfato de magnesio, sales magnésicas de ácido ortofosfórico, lactato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de magnesio, L-aspartato de magnesio, bisglicinato de magnesio, L-pidolato de magnesio, citrato de magnesio/potasio
- **Ferro**: carbonato ferroso, citrato ferroso, citrato férrico de amonio, gluconato ferroso, fumarato ferroso, difosfato férrico de sodio, lactato ferroso, sulfato ferroso, difosfato férrico, pirofosfato férrico, sacarato férrico, hierro elemental, bisglicinato ferroso, L-pidolato ferroso
- **Coure**: carbonato cúprico, citrato cúprico, gluconato cúprico, sulfato cúprico, complejo cobre-lisina
- **Iode**: yoduro de potasio, yodato de potasio, yoduro de sodio, yodato de sodio
- **Zinc**: acetato de cinc, cloruro de cinc, citrato de cinc, gluconato de cinc, lactato de cinc, óxido de cinc, carbonato de cinc, sulfato de cinc, bisglicinato de cinc
- **Manganès**: carbonato de manganeso, cloruro de manganeso, citrato de manganeso, gluconato de manganeso, glicerofosfato de manganeso, sulfato de manganeso
- **Sodi**: bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, gluconato de sodio, lactato de sodio, hidróxido de sodio, sales sódicas del ácido ortofosfórico
- **Potassi**: bicarbonato potásico, carbonato potásico, cloruro de potasio, citrato de potasio, gluconato de potasio, glicerofosfato de potasio, lactato de potasio, hidróxido de potasio, sales potásicas de ácido ortofosfórico, citrato de magnesio/potasio
- **Seleni**: seleniato de sodio, selenito ácido de sodio, selenito de sodio, levadura enriquecida con selenio
- **Crom**: cloruro de cromo III, cloruro de cromo III hexahidrato, sulfato de cromo III, sulfato de cromo III hexahidrato
- **Molibdè:** molibdato amónico, molibdato sódico
- **Fluor**: fluoruro de potasio, fluoruro de sodio
- **Bor**: borato sódico, ácido bórico.
- **Aminoàcids**: L-alanina, L-arginina, àcid L-aspàrtic, L-citrulina, L-cisteïna, L-histidina, àcid L-glutàmic, glicina, L-isoleucina, L-leucina, L-lisina, acetat de L-lisina, L-metionina, L-ornitina, L-fenilalanina, L-prolina, L-treonina, L-triptòfan, L-tirosina, L-valina, L-serina, L-arginina-L-aspartat, L-lisina-L-glutamat, N-acetil-L-cisteïna, N-acetil-L-metionina
- **Carnitina**: L-carnitina, clorhidrato de L-carnitina, L-carnitina-L-tartrato
- **Taurina**
- **Nucleòtids**: ácido adenosina-5'-fosfòrico (AMP), sales sódicas del AMP, àcido citidina-5'-monofosfórico (CMP), sales sódicas del CMP, ácido guanosina-5'-fosfórico (GMP), sales sódicas del GMP, ácido inosina-5'-fosfórico (IMP), sales sódicas del IMP, ácido uridina-5'-fosfórico (UMP), sales sódicas del UMP.
- **Colina**: cloruro de colina, bitartrato de colina, citrato de colina
- **Inositol**

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 83

LA SALUT PÚBLICA A ESPANYA EN LA PRIMERA MEITAT DEL SEGLE XX

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

A principis del segle XX, un cop perdudes les últimes colònies (1898), la societat espanyola pren consciència de l'endarreriment econòmic, polític, cultural i sanitari en què viu[1]. L'economia estava basada en una agricultura poc productiva i en una indústria escassa i molt localitzada (tèxtil a Catalunya, minera a Astúries i a Lleó, siderúrgica a Astúries i al País Basc)[2] i la Restauració, el sistema polític creat per Cánovas del Castillo (1875) entra en crisis i es produeix una agitació social cada vegada més intensa.[1]

En el camp higienicosanitari la situació és també lamentable:[3] uns serveis de clavegueram i de subministrament d'aigua potable pèssims (3.000 pous negres i 4.000 cases sense subministrament a Madrid, l'any 1902), manca d'estadístiques sanitàries (amb algunes excepcions en l'àmbit municipal com les de Lluís Comege, a Barcelona, Juan José Junco López, a Xerès, o Francisco Villanueva, a València)[4] i una mortalitat elevada per malalties infectocontagioses (al bienni 1901-1902 es van produir 11.550 morts per verola, 30.500 per xarampió, 21.000 per febre tifoide, 8.500 per paludisme i 75.000 per tuberculosi).

No és estrany que de manera progressiva aquesta situació portés un gran desprestigi del sistema monàrquic que aquest va intentar apaivagar amb el lliurament del govern al general Primo de Rivera (1923-1930).[5] Però la situació no va millorar, la conflictivitat social estava servida i els partits no monàrquics (republicans, socialistes i nacionalistes catalans) cada vegada amb més protagonisme van fer trontollar la monarquia (pacte de San Sebastià, 1930) i finalment la victòria electoral dels republicans, el 12 d'abril de 1931 provoca l'exili del rei Alfons XIII i la proclamació de la II República.[6]

La II República va significar un intent seriós de modernitzar el país i el govern de Manuel Azaña (1931-1933) va posar en marxa una sèrie de reformes: la reforma militar, l'estatut d'autonomia de Catalunya, la llei del divorci i del matrimoni civil, la llei de congregacions, la llei d'ordre públic, la llei del tribunal de garanties constitucionals i la llei de bases de la reforma agrària.[7] Però la manca de resultats a curt termini i el triomf electoral de la coalició de dretes (CEDA), el desembre de 1933, paralitzà les reformes i el país quedà dividit en dos bàndols enfrontats. La victòria electoral el febrer del 36 del Frente Popular (d'esquerres) va provocar la sublevació militar dels generals Sanjurjo, Mola, Queipo i Franco, entre d'altres, i l'inici de la Guerra Civil (juliol de 1936).[8]

La salut pública espanyola assoleix el seu major desenvolupament durant la II Rebública

Amb el triomf dels sublevats el govern legítimament constituït desapareix i comença una llarga dictadura feixista denominada *franquisme* (1939-1975).[6-8]

DESENVOLUPAMENT DE LA SALUT PÚBLICA ESPANYOLA

El desenvolupament de la salut pública espanyola al segle XX es pot dividir en quatre etapes històriques a partir del períodes més importants: formació (1904-1925), consolidació (1926-1957), difuminació (1958-1980) i renaixement (a partir de 1981).[9] A continuació fem un repàs a les dues primeres.

1.- Formació (1904-1925)

Cal destacar que inclou l'aprovació d'una nova legislació sanitària (Instrucció General de Sanitat o IGS) i una nova administració sanitària (l'òrgan rector de la qual va ser la Direcció General de Sanitat o DGS). També es posa en marxa la reestructuració dels serveis d'epidemiologia i la formació especialitzada en salut pública.[9,10]

La IGS de 1904 regulava els temes següents: l'organització sanitària, l'exercici professional, la

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 84

sanitat interior, la sanitat exterior, les aigües medicinals, l'estadística sanitària, els laboratoris d'higiene, els honoraris, les infraccions i les recomanacions sobre equips i pràctiques de desinfecció i el govern local (municipis) en relació amb la salubritat i l'atenció sanitària als pobres.[11]

La IGS va definir els tres components de l'administració sanitària: la línia executiva (vinculada al ministeri de Governació i exercida per les autoritats civils), la línia consultiva (articulada pel Reial Consell de Sanitat a nivell estatal i per les juntes de sanitat provincials i municipals) i la línia inspectora (que corresponia als nous inspectors generals, provincials i municipals de sanitat).[9]

La DGS, vinculada al ministeri de Governació, té l'origen en el Reial Decret Orgànic de Sanitat de 1847[12] i desapareix i torna a aparèixer diverses vegades. Amb la IGS, la DGS és substituïda per dues inspeccions generals de sanitat: una de sanitat exterior i una altra de sanitat interior. Posteriorment (1919) es reestructuren en tres subinspeccions (d'interior, d'exterior i d'institucions sanitàries) i se n'afegeix una quarta, administrativa (1920). La DGS torna a ser creada l'any 1922 i les subinspeccions es transformen de nou en inspeccions generals i, finalment, en subdireccions generals.[13]

Si bé ja hi havia una llei d'epidèmies (1900) i un RD sobre la lluita i la declaració de malalties infeccioses (1901) no es van complir[3] i amb la pandèmia de grip (1918-1919) es va veure la manca d'organització i d'infraestructura sanitària.[14,15] D'aquesta manera l'epidemiologia es va desenvolupar amb la publicació del RD de declaració de malalties infeccioses (1919) i la creació de la brigada sanitària central (1921) i les brigades sanitàries provincials (1921), institucions itinerants i ben equipades per lluitar *in situ* contra les epidèmies.[16]

Si bé la IGS havia establert les bases de la salut pública, la situació sanitària era encara molt precària tal com recull l'informe sobre la sanitat espanyola, elaborat l'abril de 1926 pel facultatiu Charles A. Bailey a partir de l'acord de col·laboració entre el govern d'Espanya i la Fundació Rockefeller, signat el 1922 (veure taula 1).[9] La Fundació Rockefeller va establir una sèrie d'actuacions per fer efectiva aquesta col·laboració: un programa de formació especialitzada en higiene i salut pública per a personal i càrrecs de l'administració, un servei d'estadística com a columna vertebral de la DGS, l'organització sanitària en centres d'higiene rural i un règim d'incompatibilitats en l'exercici dels càrrecs públics (amb dedicació exclusiva i una major remuneració).[17]

La manca de formació especialitzada en higiene i salut pública va donar origen a la creació de la Escuela Nacional de Sanidad (RD de 2 de diciembre de 1924).[17] La Fundació Rockefeller va establir un programa de beques i va formar 21 persones entre 1925 i 1930 (una infermera, un enginyer sanitari, catorze metges en salut pública general, quatre metges en laboratori i un metge en estadística) i 20 persones entre 1931 i 1936 (dos metges en laboratori, tres metges en administració sanitària, una comadrona i catorze infermeres en salut pública).[9] La formació de les infermeres va portar a la creació de la infermeria de salut pública a Espanya.

El desenvolupament de l'estadística va arribar de la mà de Marcelino Pascua, becari de la Fundació Rockefeller, que el 1929 es va fer càrrec del servei d'estadística sanitària de la DGS i hi va introduir la bioestadística, va modernitzar el sistema d'estadística sanitària i va introduir l'actual sistema de notificació obligatori de malalties.[18]

2.- Consolidació (1926-1957)

La DGS va contribuir decisivament al model sanitari espanyol amb l'acord amb la Fundació Rockefeller i la publicació, el 1925, dels reglaments de sanitat municipal i provincial.[9,10,13]

El reglament de sanitat municipal (RD, de 9 de febrer de 1925) va crear el cos d'inspectors municipals de sanitat al qual s'ingressava per oposició nacional. Els municipis tenien el deure de contractar metges i farmacèutics titulars per visitar i donar assistència gratuïta a les famílies pobres del municipi i a més tenien competències en higiene pública en camps com: anàlisi del subministrament d'aigua potable, eliminació d'excretes, higiene de la vivenda, higiene industrial, higiene alimentària i prevenció de les malalties infeccioses i epidèmies.[10,13]

El reglament de sanitat provincial (RD de 20 d'octubre de 1925) va crear els instituts provincials d'higiene amb la direcció de l'inspector provincial de sanitat i la responsabilitat de les diputacions provincials. Aquests instituts tenien com a mínim tres sec-

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 85

Taula 1. Informe sobre la sanitat espanyola a la província de Toledo, l'any 1926, (reproducció íntegra)[9]

Esta provincia posee una brigada sanitaria compuesta por el Inspector provincial de Sanidad, un ayudante médico, un bacteriólogo, un analista y un veterinario. Existe un hospital provincial con 350 camas. Mantiene una consulta externa general diariamente, pero carece de pabellón separado para infecciosas. También existe un pequeño hospital privado.

Los problemas de la provincia de Toledo son: fiebre tifoidea endémica en casi todos los pueblos; paludismo presente en una amplia extensión de la provincia; fiebre de malta muy común; mortalidad infantil muy elevada, debido principalmente a infecciones intestinales, así como ántrax en numerosas poblaciones.

El inspector provincial de Sanidad no dispone de estadísticas de morbilidad ni de mortalidad y no sabe prácticamente nada de las condiciones sanitarias de la provincia. Tiene un laboratorio químico y bacteriológico donde se realiza muy poco trabajo. Dispone del habitual servicio de desinfección.

La ciudad de Toledo no posee organización sanitaria alguna, excepto un laboratorio en muy malas condiciones, de tipo químico y bacteriológico, y una estación desinfectora bien equipada. No produce ni suero ni vacunas. Tiene una Casa de socorro donde trabajan cinco médicos y dos practicantes. El suministro de agua procede de tres manantiales de propiedad municipal. Dos de los suministros se unen y se almacenan en tanques, donde sufren cierta sedimentación, pero el tercero llega directamente hasta los hidrantes callejeros. La mayoría del servicio va a quince hidrantes callejeros, aunque unas pocas casas están dotadas con cañerías.

También se bombea agua desde el río, bastante polucionado, que circunda la ciudad. Esta agua, sin embargo, no es para beber, aunque muchos la emplean para consumo humano. Hay numerosos pozos ciegos en la ciudad. El alcantarillado es muy escaso, muy antiguo y está en malas condiciones. Sus conducciones se encuentran situadas por encima de los conductos de agua y con frecuencia presentan junturas rotas o que gotean. Las condiciones generales de vida son pésimas y la ciudad está muy sucia.

Toda la basura se amontona en las calles y posteriormente es recogida por una contrata y tirada en las afueras de la ciudad.

Se vende leche de cabra y de vaca, principalmente la primera. Un veterinario se encarga de recoger muestras de leche de los vendedores para su examen químico, aunque durante todo un año sólo se han obtenido 44 muestras.

Hay un único dispensario de enfermedades venéreas para prostitutas, que abre dos veces a la semana, y esta es la única medida de vigilancia contra las enfermedades infecciosas que existe en la actualidad.

Estadísticas de 1924

Población provincial: 450.544; Tasa de mortalidad general por 1.000: 22,2; Tasa de mortalidad infantil por 1.000 nacidos vivos: 192,0; Tasa de mortalidad por tuberculosis pulmonar por 100.000: 83,6

cions: epidemiologia i desinfecció, anàlisis (clíniques, higièniques i químiques) i vacunació. A més, també tenien com a funcions la propaganda sanitària i la formació continuada dels inspectors municipals de sanitat de la província.[13]

No obstant això, no va ser fins a la proclamació de la Segona República (1931) que la salut pública no agafà un impuls definitiu a causa de l'esforç pressupostari que va significar (veure taula 2). Així, l'increment pressupostari va ser del 150% entre els anys 1930 i 1933.[19,20]

És en la II República en què es crea un model jeràrquic i territorial de salut pública a quatre nivells que incloïa els serveis preventius i assistencials i que garantia l'assistència sanitària a la població rural, amb una xarxa de dispensaris locals (centres primaris), dispensaris comarcals (centres secundaris), dispensaris provincials (centres provincials) i un quart nivell central.[9,13] Tanmateix, aquest model no es va arribar a desenvolupar ja que dels 180 centres secundaris previstos se'n varen construir quinze el 1932 i quaranta-sis el 1936.

La llei de coordinació sanitària, d'11 de juliol de 1934, és la norma sanitària més important de la II República. Establia la mancomunitat de municipis de la província, organisme que regia l'alta direcció tècnica i administrativa dels instituts provincials d'higiene i buscava solucionar els problemes dels sanitaris titulars mitjançant el desplegament dels respectius reglaments.[13,19] Aquests set reglaments es van publicar el 14 de juny de 1935 (veure taula 3).

Un cop acabada la Guerra Civil, el *franquisme* (1939-1975) va suposar desmantellar l'estructura sanitària comarcal i un endarreriment en el pensament sanitari amb la pèrdua de la dimensió social (preventivista) i de l'epidemiologia i de l'administració sanitària i es va tornar a primar la higiene i la microbiologia tal com es feia a començaments de segle.[20]

Durant el *franquisme,* la DGS va tenir un paper secundari i no va participar en la implantació del

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 86

Taula 2. Pressupostos ordinaris de la Direcció General de Sanitat[19-20]

ANY	PRESSUPOST		INCREMENT
	PESSETES	%	
1900	738.652	0,08	
1910	1.451.096	0,12	
1921	6.620.000	0,24	
1923-1929	7.000.000	0,25	
1930	10.300.000	0,27	
1932	15.600.000	0,36	50%
1933	31.430.000	0,71	100%

Taula 3. Reglaments del 14 de juny de 1935[13]

1. Reglament tècnic de personal i administratiu dels instituts provincials d'higiene
2. Reglament economicoadministratiu de les mancomunitats sanitàries provincials
3. Reglament del cos d'inspectors farmacèutics
4. Reglament del cos d'inspectors veterinaris
5. Reglament del cos de mèdics d'assistència pública domiciliària (APD)
6. Reglament del cos de practicants d'assistència pública domiciliària
7. Reglament de comadrones titulars municipals

Seguro Obligatorio de Enfermedad (SOE) que va anar a càrrec del ministeri de Treball, amb una visió de salubritat nul·la (es va produir una separació de les tasques assistencials i terapèutiques de les tasques preventives).[10,20] En aquest període les lleis sanitàries més importants van ser: llei del seguro obligatorio de enfermedad (1942), llei de bases de la sanitat nacional (1944) i la llei de bases de la seguretat social (1963).[10,20]

CONCLUSIÓ

L'inici de la modernització de la salut pública espanyola comença amb l'IGS (1904) i culmina al final de la Segona República (1939). L'impuls a aquest procés es va produir amb l'acord amb la societat filantròpica americana Fundació Rockefeller la qual va fer una anàlisi acurada de la situació sanitària espanyola i amb un augment significatiu dels pressupostos en matèria de sanitat durant la II República, que va permetre iniciar el model sanitari de centres d'assistència comarcal per donar cobertura sanitària a la població rural que fins aleshores estava fora del sistema.

BIBLIOGRAFIA

1. Avilés Farré J, Elizalde Pérez-Grueso MD, Sueiro Seoane S. Historia política de España 1875-1939. Ediciones Istmo SA. Madrid. 2002. p.472
2. Paniagua J. España: siglo XX 1898-1931. Editorial Anaya. Madrid. 1987. p.96
3. Rodríguez Ocaña E. La salud pública en España en el contexto europeo, 1890-1925. Rev San Hig Púb 1994;68:11-27.
4. Rodríguez Ocaña E. La labor estadística de Luis Comenge (1854-1916) en el Instituto de Higiene Urbana de Barcelona. En: Rodríguez Ocaña E. La salud pública en España. Ciencia, profesión y política, siglos XVIII-XX. Granada: Universidad de Granada; 2005.
5. Paniagua J. España: siglo XX 1898-1931. Editorial Anaya. Madrid. 1987. p.96
6. García de Cortázar F. Memoria de España. Ediciones Generales Santillana SA. Madrid. 2004. p.630
7. Paniagua J. España: siglo XX 1931-1935. Editorial Anaya. Madrid. 1988. p.96
8. Eslava Galán J. Una historia de la guerra civil que no va a gustar a nadie. Editorial Planeta SA. Barcelona 2010. p.376
9. Rodríguez Ocaña E La salud pública en la España de la primera mitad del siglo XX. En: Rodríguez Ocaña E. La salud pública en España. Ciencia, profesión y política, siglos XVIII-XX. Granada: Universidad de Granada; 2005.
10. Marset Campos P, Rodríguez Ocaña E, Sáez Gómez JM. La salud pública en España. En: Martínez Navarro F, et al., editores. Salud Pública. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1998.
11. Instrucción General de Sanidad. Gaceta de Madrid, número 22 de 22/01/1904 y número 23 de 23/01/1904.
12. Ministerio de Sanidad y Consumo. M. Seoane. La introducción en España del sistema sanitario liberal (1791-1870). Servicio de Publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 1984.
13. Barona Vilar C. Las políticas de la salud. La sanidad valenciana entre 1855 y 1936. Universidad de Valencia: PUV publicaciones; 2006.
14. Porras Gallo MI. La lucha contra las enfermedades "evitables" en España y la pandemia de gripe de 1918-1919. Dynamis 1994;14:159-83.
15. Huertas R. Fuerzas sociales y desarrollo de la Salud Pública en España. 1917-1923. Rev San Hig Pública 1994;68:45-55.
16. Martínez Navarro JF. Salud pública y desarrollo de la epidemiología en la España del siglo XX. Rev San Hig Púb 1994;68:29-43.
17. Rodríguez Ocaña E. La intervención de la fundación Rockefeller en la creación de la sanidad contemporánea en España. Rev. Esp. Salud Pública 2000;74:27-34.
18. Martínez Navarro JF. La salud pública como referencia histórica. Rev San Hig Púb 1994;68:1-4.
19. Huertas R. Política Sanitaria: De la Dictadura de Primo de Rivera a la II República. Rev. Esp. Salud Pública 2000;74:35-43.
20. Marset Campos P, Sáez Gómez JM, Martínez Navarro F. La salud pública durante el franquismo. Dynamis 1995;15:211-50.

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. 2 - pàg. 88

FARMACÈUTICS INNOVADORS

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

Johann Friedrich Böttger (Schleiz, 1682 - Dresde, 1719)

El personatge. Famós pels seus coneixements sobre la possibilitat de fabricar or, el rei de Prússia, Frederic I, el va reclamar al seu servei. Aquesta col·laboració no va durar gaire i el 1701 Böttger va anar a Wittenberg. Allà començaria els estudis de medicina. Va ser en aquella època que el rei August I de Saxònia el va retenir a la presó de Dresde per obligar-lo també a "fabricar-li" or en col·laboració amb el matemàtic i físic Ehrenfriend Walter.

El farmacèutic. Va treballar com a aprenent en una apotecaria de Berlín on, a la rebotiga, practicava l'alquímia. Després va fer els estudis de farmàcia a l'escola d'aquesta mateixa ciutat.

La innovació. Juntament amb Walter, l'any 1707 descobrí de manera casual la forma de fabricar la porcellana vermella. Un any més tard, va preparar la primera porcellana blanca fabricada a Europa. Tots aquests coneixements van fer que l'any 1710, un cop alliberat de la presó, se li encomanés la direcció de la fàbrica de porcellana fundada a la ciutat de Dresde. Aquesta aviat es va traslladar a Meissen (Saxònia) i va aconseguir fama mundial. Però la revelació de Böttger d'alguns secrets de la fabricació el van tornar a portar a la presó ja que només alguns dels empleats coneixien la fórmula i els mètodes. Al cap d'un temps, però, alguns d'aquests tècnics es van traslladar a Viena, Venècia i Nàpols, on van fundar altres fàbriques de porcellana. Més tard, Böttger va aconseguir una fórmula el resultat de la qual s'aproximava molt a la de la ceràmica xinesa. Utilitzà una terra fina i grisenca de les mines de Kolditz, el caolí, així com també alabastre calcinat i feldspat. Amb aquesta fórmula va aconseguir la porcellana, però el secret de l'elaboració no acabava aquí sinó en la manera de fer cocció a la temperatura inusual de 1.300 a 1.400 graus, dotze hores seguides.

Aquesta tècnica estava envoltada de gran misteri i secret.

Per saber-ne més

– Berndt List: "Der Goldmacher", Aufbau Taschenbuchverlag 2003; Berlin, ISBN 3-7466-1970-X.

– J. F. Böttger & die Erfindung des Porzellans. Anke, Lutz. - Dresden : Verl.-Ges., 2008.

J. Casas
SCHF

John Wheeley Lea (Feckenham, 1791 - Stanfield, 1874)

El personatge. Fill de grangers, va tenir tres germans i quatre germanes i des de ben jove ja volia ser farmacèutic. Es va casar amb Elizabeth Mason amb qui va tenir cinc fills. La seva vida va estar marcada per la mort de la seva dona i del seu fill de només tres anys amb pocs mesos de diferència, l'any 1933. Lea va morir l'any 1874 d'una dispèpsia aguda a casa seva.

El farmacèutic. El 1823 es va associar amb William Perrins i van obrir una farmàcia a Worcester. Després de la mort de la seva dona i del seu fill es va abocar totalment en el negoci i van obrir una segona farmàcia a Cheltenham. A més de la seva vida empresarial, Lea es va anar involucrant cada vegada més en activitats cíviques fins a arribar a ser escollit, l'octubre de 1834, alcalde de Worcester, càrrec que tan sols va exercir tres mesos. El 1840 va ser nomenat inspector de medicaments de l'hospital Royal Infirmary. Finalment, l'any 1849 els dos socis van obrir una tercera farmàcia a Malvern.

La innovació. Lord Sandys era un noble de la zona de Worcester que l'any 1835 va tornar de l'Índia on exercia com a governador de la regió de Bengala amb la recepta d'una salsa que havia adquirit durant l'estada en aquell país. Va demanar als farmacèutics locals Lea i Perrins si la hi podien preparar. Així ho van fer, van preparar la salsa i se'n van quedar uns barrils pensant en un possible futur comercial. En tastar-la, però, no els va agradar gens, tenia un gust massa fort i desagradable i decebuts van decidir deixar els barrils al celler. Al cap d'uns anys, fent endreça, van trobar els barrils amb la salsa i abans de llençar-los van tastar-la de nou. El resultat va ser del tot diferent: la salsa havia fermentat i com el bon vi havia madurat, tenia un sabor molt més suau, aromàtic i ric en espècies. Ràpidament van començar a embotellar el producte i va sorgir la salsa Lea & Perrins Worcestershire Sauce que en pocs anys i sense fer-ne publicitat ja va entrar a la majoria de cuines d'Europa. Encara avui la fórmula és un secret molt ben guardat. Comercialitzada a 75 països d'arreu del món, encara respecta l'esperit de la salsa original.

Per saber-ne més

– www.splishme.com/

M. Masjuan
Boots - UK

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

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 89

HEROÏNES AL THYSSEN

M. RAMONEDA
Pintora i llicenciada en arts plàstiques

Fins al 25 de juny podem visitar la magnifica exposició *Heroinas* al Museo Thyssen-Bornemiza de Madrid.

Son 120 obres en diversos formats i llenguatges artístics de diferents moments històrics que van des del Renaixement, les avantguardes del XIX fins a l'actualitat i que tenen com a protagonista la representació de la figura femenina.

Caravaggio, Rubens, Rembrandt, Goya, Delacroix, Pissarro, Degas, Munch, Nolde, o Malevich, per citar alguns artistes, pinten o esculpeixen dones de la mitologia grega, del cristianisme, ... Dones dominadores, triomfants, esclaves, mares o dones tractades com a objectes eròtics, un catàleg fabulós de personatges femenins que retraten múltiples rols socials i que contrasten sobretot amb els treballs contemporanis d' artistes feministes vives com Marina Abramovic, Kiki Smith, Mona Hatoum, Julia Fullerton-Batten o Rineke, un conjunt de representacions que evidencien la crisi d'identitat del gènere en l'art occidental.

La mostra segueix un ordre temàtic i no cronològic i està dividida en les seccions següents:

Soledat

Representa dones soles, imatges modernes d'heroïnes antigues com Penèlope que tot i que presenten una actitud passiva hi ha un sentiment de resistència.

Jules Breton. *Espigadores a la tardor*, 1863, © Col·lecció Pérez Simón, México

Marina Abramovic
Virgin Warrior - Pietà, 2005,
© Maria Abramovic. Vegap, 2011

Camperoles cariàtides

La tradició del segle XIX en la representació de l'èpica pagesa, capítol dedicat a segadores, aiguaderes, etc, dones robustes que, com les cariàtides, sustenten l'arquitectura de la família, la societat.

Mènades i bacants

La bacant apareix a la pintura com una joguina eroticodecorativa, darrere d'aquesta interpretació hi ha la terrible violència de les mènades mitològiques dotades d'una força sobrehumana que les feia capaces d'estripar un brau o un home.

Caçadores i atletes

Com Artemisa i les seves nimfes, la iconografia d'atletes antigues i caçadores serà rescatada per imaginar l'emancipació del cos feme-

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 2 - pàg. 90

ní i el dret a l'esport, precursor d'altres drets polítics i socials.

Verges amb cuirassa i el retorn de les amazones

Imatges de la dona guerrera, el prototip de Joana d'Arc i la seva repercussió artística a través dels temps.

Màgiques, màrtirs i místiques

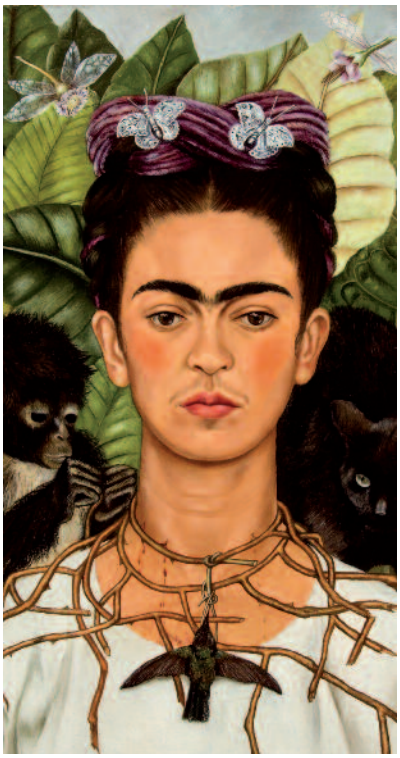
Els poders espirituals, dones estigmatitzades com a bruixes, no només víctimes, sinó també triomfants sobre els seus botxins.

Lectores

La dona viu la seva vida, una altra vida, a través de la lectura.

Davant del mirall

Moltes figures femenines produïdes per homes. Aquest capítol està dedicat a l'autoretrat de l'artista pintora des de Sofonisba Anguissola fins a Frida Kahlo.



Frida Kahlo
Autoretrat amb collar de perles i colibrí, 1940,
© Vegap, 2011-06-06

Caravaggio
Santa Catalina de Alejandria, 1597,
© Museo Thyssen-Bornemisza, Madrid

Gerhard Richter, *Llegint*, 1994 © Gerard Richter

L'exposició ha estat patrocinada per la Fundació Caja de Madrid, comissariada per Guillermo Solana, director artístic del Museu Thyssen-Bornemisza de Madrid i coordinada per Laura Andrada, de l'Àrea de Conservació Museo Thyssen-Bornemisza.

Al voltant de la mostra hi ha un seguit d'activitats complementàries entre les quals destaca un curs monogràfic sobre l'exposició dirigit per un grup d'especialistes i un cicle de conferències de Guillermo Solana que tractaran sobre *Dones modernes*, que aprofundirà en obres com *Habitació*, de Hopper, *Amazona* de Manet i *La Psyché* de Morisot.

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

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 Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA