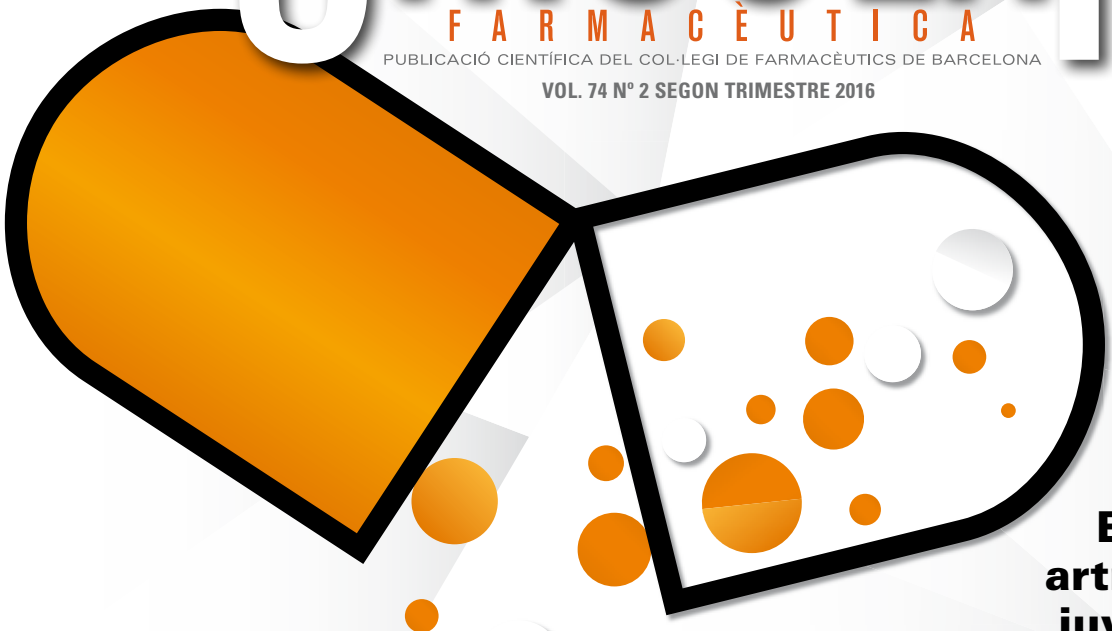
CIRCULAR

FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 74 Nº 2 SEGON TRIMESTRE 2016



FARMACOTERÀPIA

En profunditat: artritis idiopàtica juvenil sistèmica

FARMACOTERÀPIA

Evolocumab i alirocumab: els nous hipolipemiants monoclonals

FARMACOTERÀPIA

Virus de l'Ebola: anàlisi de les repercusions a Espanya

FUNDACIÓ
BANC DELS ALIMENTS
BARCELONA



ho donem tot
contra la fam d'aquí

La Fundació Banc dels Aliments de Barcelona, és una entitat benèfica independent i sense ànim de lucre que, des de l'any 1.987, lluita contra la fam d'AQUÍ. Durant el 2010 ha repartit gratuïtament 8.475 tones d'aliments consumibles en perfectes condicions, excedentaris o no, donats per 285 empreses del sector alimentari, entre 306 entitats receptores homologades que els han fet arribar a 103.995 persones d'AQUÍ que passen fam.

www.bancdelsaliments.org

SUMARI



Editorial 4
T. Casasín

Farmacoteràpia

PROPOSTES NOVES EN EL TRACTAMENT DE L'ILI PARALÍTIC. UTILITZACIÓ DE GASTROGRAFIN® COM A POSSIBLE TERÀPIA 5
A. Suárez-Lledó, T. Lozano

NOUS HIPOLIPEMIANTS 11
X. Rodríguez, E. Díaz-Munío, T. Casasín

Espigolant 18
N. Casamitjana

Casos Clínics

L'ARTRITIS IDIOPÀTICA JUVENIL SISTÈMICA 21
J. Esteban, L. Vilaró, G. Cardona

CALCIFILAXI 24
M. Mensa, A. Manzaneque, D. Soy

Salut pública

QUINES VAN SER LES CONSEQÜÈNCIES DE LA CRISI DE L'EBOLA A ESPANYA? 29
F. Parrilla

Innovadors 40
R. Viader, N. Casamitjana

Vademecum Cultural 42
M. Ramoneda

Vol. 74, núm. 2, abril-juny 2016

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:** Francesc Llambí Mateos, Mercè Barau Germes, Marian Carretero Colomer, Josep Manel Llop Talaverón, Xavier Prat Borrell, Anna Bach Faig, Lluïsa Juan Pereira, Roser Vallés Fernandez, Núria Bosch Sagrera, Montserrat Amorós Sedó, Ramon Bonet Miralbes, Pilar Gascón Lecha, Francisca Aranzana Martinez, Montserrat Gironès Saderra, M. José Alonso Osorio, Núria Oliva Salart, Carme Alerany Pardo. **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 **Disseny i maquetació:** El Metropost S.L. www.elmetropost.com **Impressió:** Eivissa&Associats.
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.

Circular Farmacèutica és una revista que edita el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. El Col·legi és una corporació de dret públic subjecte a la Llei de col·legis professionals, amb domicili al carrer Girona num. 64, 08009, de Barcelona, CIF Q0866002I.
Qualsevol persona que accedeix a aquesta web accepta les condicions d'ús i les prohibicions que es descriuen a continuació i es compromet a no fer res que pugui produir alteració o malmetre'n el funcionament normal.
El Col·legi és propietari del software, dels dissenys gràfics, dels dibuixos, les fotografies i de part dels continguts, exerceix els drets d'edició i té l'autorització dels autors dels articles per publicar-los i difondre'ls.
Tots els drets reservats. Queden expressament prohibides totes aquelles activitats que impliquin la reproducció total o parcial dels continguts editats, la distribució, la comunicació pública, la modificació, l'alteració o la descompilació, incloent-hi la forma i l'estructura en les quals es presenten, especialment la simple reproducció i/o la comunicació en forma de resum, ressenya o reproducció en revistes de premsa amb finalitats oneroses o gratuïtes sense haver obtingut l'autorització prèvia del Col·legi. No obstant això, l'usuari pot imprimir, emmagatzemar en un disc del seu ordinador tots els elements, per fer-ne un ús particular.
El Col·legi no es responsabilitza del contingut dels articles publicats i no respondrà les reclamacions que es puguin derivar de la qualitat, la fiabilitat o l'exactitud que presenten.
Tampoc garanteix que la web estigui lliure de virus informàtics i no es fa responsable dels danys i perjudicis en els sistemes informàtics per anomalies de funcionament per causes alienes a la seva voluntat, fortuïtes o de força major.
El Col·legi es reserva el dret de fer les modificacions de continguts, estructura, condicions d'accés i qualsevol altra de qualsevol índole sense avis previ.
El Col·legi instarà qualsevol reclamació i/o acció judicial pels danys i perjudicis que un ús inadequat de l'usuari provoqui a la pàgina i per qualsevol actuació il·legítima que conculqui drets de terceres persones.
L'activitat del Col·legi com a prestador de serveis de la societat de la informació es regeix per la normativa espanyola i considera els jutjats i tribunals de la ciutat de Barcelona competents per entendre dels conflictes que sorgeixin a conseqüència de la utilització d'aquesta pàgina.

Editorial

Tomàs Casasín i Edo

Tant si la que es presenta és una candidatura nova o si hi ha una renovació, a cada canvi de Junta de Govern del COFB hi ha companys i companyes noves que s'hi incorporen a les tasques col·legials.

Personalment, ja feia dotze anys que formava part dels darrers tres equips de govern com a vocal d'Hospitals del Col·legi al qual he aplicat el màxim de coneixement professional que he pogut i sabut. Les meves primeres tasques en aquesta llarga etapa van ser coordinar, juntament amb la Societat Catalana de Farmàcia Clínica (SCFC), la formació continuada adreçada bàsicament al farmacèutic assistencial: hospitalari, comunitari i de l'atenció primària.

En aquest període he participat i liderat la comissió de beques i cal agrair a la Junta de Govern el fet que hagi tornat a finançar tres treballs de recerca: dos referits a projectes professionals i un tercer a innovació. Enguany, hem d'estar molt satisfets perquè s'han presentat divuit projectes d'una qualitat i un nivell metodològic remarcable, tant és així que el tribunal va tenir dificultats per seleccionar les dues beques que considerava millors.

L'altra tasca a què més temps m'he dedicat ha estat a dirigir la revista Circular Farmacèutica, amb la notícia, agradable per mi, que la Junta de Govern ha decidit que continuï com a director. Tot i els nombrosos problemes que pateix un equip editorial reduït, crec que la nostra publicació s'ha consolidat com l'única revista científica farmacèutica en català i d'una qualitat científica altament remarcable. Si ha estat així és gràcies a cada un dels professionals que heu anat enviant articles relacionats amb el món farmacèutic ja sigui la farmacoteràpia, la salut pública, la recerca, la nutrició i qualsevol dels amplis camps que els farmacèutics som capaços de liderar.

Tot i haver hagut de passar de la presentació en paper a la digital per motius econòmics molt importants, us garantim continuar mantenint aquest alt nivell científic i cercant grups i companys professionals de les diferents branques existents a la farmàcia professional.

Per acabar, agrair de nou a la Junta de Govern que hagi fet confiança en l'equip editorial perquè tot i que la revista, en els darrers anys, ha viscut moments crítics, la Circular Farmacèutica es pugui mantenir com a publicació i que sigui la revista de tots els farmacèutics.

FARMACOTERÀPIA

Propostes noves en el tractament de l'ili paralític. Utilització de Gastrografin® com a possible teràpia

A. Suárez-Lledó, resident de farmàcia hospitalària de l'Hospital Universitari Bellvitge
T. Lozano, resident de farmàcia hospitalària de l'Hospital Universitari Bellvitge

Situació actual de l'Ili paralític

Hi ha manca de consens a escala internacional, a l'hora d'establir una definició de l'ili paralític (IP) i això fa difícil poder fer una estimació no només de la incidència sinó també dels factors de risc que el poden desencadenar.

Vather et al.[1] van proposar definir-lo com un patró anormal de mobilitat gastrointestinal freqüent després d'una cirurgia abdominal, que augmenta la morbiditat de la patologia, alenteix la recuperació del pacient i prolonga l'estada hospitalària.

Van classificar tres situacions que es podien donar en l'IP

- **Ili paralític postoperatori (IPP).** Període de temps postoperatori caracteritzat per la disminució de la motilitat fins que en un màxim de quatre dies la situació es resol i el pacient, presenta una millora del trànsit gastrointestinal (amb flatulència o deposicions) i una tolerància correcta a la dieta oral.
- **Ili paralític postoperatori prolongat (IPPP).** Situació de disfunció gastrointestinal que persisteix més de quatre dies després de la intervenció i en la qual han de concórrer almenys dues o més d'aquestes circumstàncies definides: nàusees o vòmits, incapacitat per tolerar dieta oral les últimes 24h, absència de flatulència en las 24h anteriors, distensió abdominal i confirmació radiològica.
- **Ili paralític postoperatori recurrent (IPPR).** Alteració de la funció gastrointestinal que es repeteix després d'una resolució aparent i que presenta dues o més de les premisses definides anteriorment.

El mecanisme pel qual aquesta iatrogènia té lloc tampoc queda molt clar, però segons diferents hipòtesis[2] , principalment n'hi haurien implicats tres.

- **Neurogènic.** Diferents estudis han observat que s'activen diverses vies tant a nivell espinal com supraespinal. Està demostrat que una intervenció quirúrgica té com a efecte una activació del sistema adrenèrgic: la gestió de l'intestí, la via activa supraespinal i a través de les estructures hipotalàmiques com el nucli pontí, el nucli paraventricular i el nucli supraòptic. Aquesta estimulació adrenèrgica es tradueix en una inhibició de la motilitat i per això una de les teràpies proposades per combatre l'ili va ser l'ús de betablocadors.

  També s'ha observat que l'estrès postquirúrgic provoca un augment de l'hormona alliberadora de corticotropina (CRH) que estimula el nucli supraòptic i aquest les neurones preganglionars adrenèrgiques de la medul·la espinal i intensifica la disfunció gastrointestinal.

  D'altra banda, en aquesta falta de motilitat intestinal també hi podria estar implicada una via no adrenèrgica. En aquest cas, les substàncies alliberades responsables són el NO (òxid nítric) i el PIV (pèptid inhibidor vasoactiu), encara que no queda clar el mecanisme pel qual es produeix.
- **Inflamatori.** La manipulació quirúrgica intestinal estimula la xarxa de macròfags de la capa muscular externa que en resposta a aquesta agressió, indueix l'alliberament de substàncies proinflamatòries com NO i prostaglandines (via òxid nítric sintasa i ciclooxigenasa-2), citocines (TNF, IL-1β, IL-6). Aquestes citocines regulen el procés d'adhesió molecular a la zona lesionada que després desencadenarà el reclutament de leucòcits (monòcits i neutròfils).
- **Farmacològic.** Sovint, els opiacis utilitzats com a analgèsics en el postoperatori, no contribueixen a la

resolució d'aquest ili sinó que poden prolongar-lo o agreujar-lo a causa de la farmacodinàmica. Els receptors opiacis estan àmpliament distribuïts, no només a l'SNC (acció farmacològica) sinó també al tracte gastrointestinal (efectes adversos perifèrics). És en aquest estadi en què, per l'acció dels receptors μ i δ, es produeix una disminució del buidat gàstric, el peristaltisme i les secrecions intestinals queden reduïdes i es fomenta el restrenyiment.

De la mateixa manera que qualsevol altra patologia, l'ili paralític pot ser abordat mitjançant la combinació d'estratègies farmacològiques amb mesures no farmacològiques. El tractament amb fàrmacs no està desenvolupat del tot a causa del poc coneixement de l'etiologia i les escasses investigacions d'aquest tema. Però, sí que hi ha una tendència més o menys estàndard quant a les mesures no farmacològiques a prendre.

Mesures no farmacològiques en la gestió del problema

En una revisió de 2013, *Vather et al.*[3] recullen les diferents mesures utilitzades i recomanades per seguir l'evolució i facilitar la resolució que es poden resumir en aquests punts principals.

- **Correcció electrolítica.** Hi ha força evidència que avala que el desequilibri de determinats electròlits com sodi, potassi, magnesi i calci, afavoreix la disfunció en la motilitat intestinal. A més, sovint els nivells de aquests electròlits estan alterats en pacients hospitalitzats i en més gran mesura si han estat intervinguts. Per això, per tal de no afavorir aquesta disminució de la motilitat, es recomana demanar analítiques seriades d'aquests ions i iniciar mesures de correcció si estan fora dels rangs considerats normals.
- **Revisió de la analgèsia pautada.** Com hem dit abans, acostuma a ser habitual que entre els analgèsics prescrits a un pacient intervingut hi hagi opiacis. Aquests a causa del seu mecanisme d'acció intrínsec, contribueixen encara més a prolongar la situació de l'ili paralític ja que a nivell perifèric, a causa de l'agonisme pels receptors μ-opioides situats en els plexes mientèrics, inhibeixen l'alliberament d'acetilcolina de les terminacions nervioses, inclinen de nou la balança cap al predomini adrenèrgic i, en conseqüència, disminueix el to a la musculatura llisa de l'intestí. Per això es recomana reduir al màxim la prescripció d'aquests fàrmacs i fer-ne ús únicament com a rescat contra el dolor irruptiu. També s'aconsella substituir-los per altres analgèsics com el paracetamol o els AINE, sempre que no estiguin contraindicats, en combinació amb el tramadol en pauta fixa o si el pacient ho requereix. Tot i que el tramadol també està considerat un opiaci, és cert que l'efecte que té a nivell intestinal es gairebé inexistent ja que es tracta d'un agonista molt dèbil del receptor μ que, com hem esmentat, és el principal responsable d'aquesta falta de motilitat intestinal.
- **Deambulació.** Es recomana que el pacient comenci a deambular com més aviat millor, perquè s'ha vist que caminar té un efecte intestinal procinètic, a més de col·laborar a la recuperació.
- **Fluïdoteràpia.** La reposició de líquids sense restricció hídrica ha demostrat ser beneficiosa en el postoperatori. No només per recuperar el possible volum perdut, ja sigui per sonda nasogàstrica (SNG) o per vòmits, sinó perquè contribueixen a mantenir un equilibri hidroelectrolític correcte, necessari per no agreujar més la situació de l'ili.

Hi ha altres mesures no farmacològiques que també han demostrat efecte positiu i que s'han de valorar segons l'evolució clínica i amb la decisió mèdica, en el cas de cada pacient:

- **Inserció d'SNG.** Es creu que sobretot pot ser beneficiós en pacients que presenten nàusees i vòmits. A més, ara per ara, no hi ha evidència que demostri cap associació entre l'ús d'SNG i un augment d'incidència de l'ili paralític postoperatori.
- **Inici de nutrició parenteral (NP).** Es recomana iniciar NP si el pacient no ha tolerat dieta oral al cap de set dies de l'operació.

Tractament farmacològic actual en l'ili paralític

A causa de la varietat etiològica i de la poca recerca duta a terme, la gestió de l'ili paralític ha estat basada principalment a solucionar la simptomatologia tot bus-

cant el confort del pacient i la recuperació ràpida.

Malgrat això, sí que s'han provat diverses línies com a possibles alternatives que segons el seu mecanisme de acció podrien ser eficaces:

- **Ús de metoclopramida, cisaprida i altres agonistes serotoninèrgics.** Tradicionalment, aquest grup de fàrmacs han estat utilitzats com a procinètics a causa del l'agonisme del receptor 5-HT4. En el cas de la metoclopramida també es tracta d'un fàrmac antiemètic pel seu antagonisme dopaminèrgic perifèric. També sabem l'efecte anticolinèrgic indirecte que té, que afavoreix l'alliberament de acetilcolina i, per tant, un augment de la motilitat intestinal. Per això, són uns del fàrmacs més prescrits en situacions d'obstrucció intestinal i de l'ili paralític[4].
- **Ús d'eritromicina.** Aquest antibiòtic macròlid també actua com a procinètic ja que presenta agonisme pel receptors de motilina situats en la musculatura llisa intestinal, contribueix al buidatge gàstric i a la normalitat del peristaltisme intestinal. A més, s'ha vist que té un efecte procinètic prolongat. També s'han de tenir en compte el efectes adversos propis dels aminoglicòsids com l'ototoxicitat, sobretot en pacients amb insuficiència renal o colitis pseudomembranosa. No s'ha de oblidar que es tracta d'un antibiòtic i que amb l'administració continuada podria ser que estiguéssim creant resistències[5].

es fan necessaris mès estudis clínics que avalen l'eficàcia de noves teràpies, com son les contrasts radiològics com el Gastrografin, per a l'abordatge de l'ili paralític

- **Ús de betablocadors.** S'ha observat que un dels desencadenants de l'IPP és la hiperactivitat adrenèrgica. Per aquest motiu es va apostar pels betablocadors (com el propranolol), per fer revertir la disminució de la motilitat. S'han dut a terme estudis per veure l'eficàcia del propranolol que no han aconseguit demostrar-la, o almenys no van objectivar que fos tan superior com s'esperava en la gestió de l'ili. Més endavant es va veure que això podia ser degut al fet que aquesta estimulació adrenèrgica responsable de l'ili paralític és intervinguda sobretot pels receptors α2-adrenèrgics, i en canvi el mecanisme d'acció del propranolol està relacionat amb els receptors β-adrenèrgics [6].
- **Ús de colinèrgics.** Tenint en compte que la principal causa de l'ili és la hiperestimulació adrenèrgica, es van desenvolupar noves línies que postulaven l'ús de colinèrgics per aconseguir un equilibri entre la via adrenèrgica i la colinèrgica i així tornar a la situació neurògena normal que regula la motilitat intestinal. Per l'activitat inhibidora de l'acetilcolinesterasa, és a dir, per l'efecte com a fàrmac colinèrgic indirecte que té, s'ha proposat la neostigmina com a possible línia de tractament de l' IPP. Encara que, igual que en el cas del propranolol, calen més estudis que n'avalin l'ús[6].

En aquest context, l'objectiu és revisar la gestió de l'ili paralític segons els diferents autors i com donar a conèixer nous tractaments possibles com l'ús terapèutic de contrasts radiològics.

Després de revisar un estudi clínic fet al nostre hospital a l'entorn de l'ús terapèutic de Gastrografin® en pacients amb ili paralític, vam començar una revisió bibliogràfica sobre la gestió terapèutica d'ili, en concret, de l'ús de Gastrografin® no només amb ús diagnòstic.

Per això vam fer una cerca a PUBMED dels termes següents: "postoperative ileus" AND/OR "gastrografin" AND/OR "water soluble contrasts" AND/OR "terapeutic effect" AND/OR "management".

Entre els resultats obtinguts en la cerca, vam seleccionar els articles en funció del títol i el contingut del resum d'aquells que van resultar rellevants, en vam extreure el text complet. A més, vam fer una cerca manual de les referències esmentades als articles escollits que presentaven interès per fer la revisió d'aquest tema.

Noves línies terapèutiques: administració de contrasts radiològics com Gastrografin®

Fins ara, tot el que s'havia investigat com a teràpia contra l'IPP havien estat principalment substàncies far-

macològicament actives. Per l'ús elevat que se'n fa a la pràctica clínica habitual amb finalitat diagnòstica, vam poder conèixer les propietats dels contrasts radiològics hidrosolubles com el Gastrografin®. Es tracta d'una substància iònica i hiperosmolar composta per: amidotrizoat de medoglutimina (66g) i amidotrizoat de sodi (10g)[7].

Si bé els primers estudis sobre el efecte terapèutic d'aquest medi de contrast són del 1985[8] que és quan es va veure que tenia efecte positiu en pacients amb IPP, no es van fer assajos degudament controlats i aleatoritzats fins més tard, al voltant dels anys 2000. Els primers van ser sobre l'ús terapèutic del Gastrografin® en el cas de pacients amb obstrucció intestinal mecànica, amb el objectiu de provar-ne l'eficàcia en la resolució d'aquest tipus d'obstrucció.

Estudi sobre l'ús terapèutic del Gastrografin® en l'obstrucció intestinal (I)(Choi et al)[9]

Vam començar estudiant el paper terapèutic en la gestió de pacients amb obstrucció de l'intestí prim en els quals el tractament conservatiu havia fracassat. Aquest estudi, i també els posteriors, es basa en la hipòtesis que l'administració de 100 ml de Gastrografin® pot no només aportar valor diagnòstic i diferencial entre l'obstrucció intestinal parcial i completa, sinó que també pot escurçar i contribuir a resoldre-la. Tot això gràcies a les propietats que caracteritzen aquest contrast, ja que presenta una osmolaritat molt alta (1900 mOsm/l), unes sis vegades superior a aquella que presenta el líquid extracel·lular. Això implica que al llarg del trànsit pel llum intestinal, arrossegaria els fluids cap a aquest i augmentaria el gradient de pressió en la zona de obstrucció.

Es va assajar l'administració de Gastrografin® via sonda nasogàstrica (SNG) amb obtenció de resultats positius: vam veure que en el grup experimental s'havia reduït la necessitat de cirurgia un 74% comparat amb el grup control, també ens va refermar la certesa que l'administració és segura, ja que no va presentar cap complicació associada. Vam objectivar també que la resolució de l'obstrucció es va produir en una mitjana de 41 hores després de l'administració de Gastrografin®.

Estudi sobre l'ús terapèutic del Gastrografin® contra l'obstrucció intestinal (II) (Biondo et al)[10]

Més endavant aquest grup[8] va proposar investigar fins a quin punt l'administració de 100 ml d'aquest mateix contrast comparat amb el tractament conservador, permetia una tolerància a la dieta oral més aviat i aconseguia reduir l'estada hospitalària en pacients amb la mateixa situació d'obstrucció de l'intestí prim. Si bé no havien trobat diferències estadísticament significatives entre ambdós grups quant a nombre de pacients que van requerir intervenció quirúrgica, sí que van aconseguir demostrar que disminuïa el temps d'estada hospitalària (2.8 dies comparats a 5.8 dies en el cas de pacients que no van haver de ser intervinguts, i 13.6 contra 21.1 dies en el cas d'aquells que sí que van ser sotmesos a una laparotomia posterior). També van arribar a la conclusió que contribuïa a una millor tolerància oral ja que permetia avançar l'inici de la dieta tova. Van confirmar també la propietat predictiva del pronòstic, atès que en aquells pacients en què el Gastrografin® arribava al còlon en menys de 24h, el tractament amb contrast era un èxit sense necessitat de cirurgia.

Després de veure un efecte positiu del Gastrografin® en aquests pacients, es van plantejar nous assajos que pretenien demostrar l'eficàcia del Gastrografin® en el cas de pacient amb ili paralític postoperatori.

Estudi sobre l'ús terapèutic del Gastrografin en l'ili paralític (I) (Vather et al)[11]

En els últims anys, s'ha estudiat el mateix possible efecte terapèutic del Gastrografin® en pacients amb situació d'ili paralític postoperatori prolongat (IPPP). Vather et al[9], pretenien demostrar que l'administració enteral de 100 ml del contrast escurçava la durada de l'IPPP, com a variable principal de l'estudi i també podia reduir el temps d'estada hospitalària i accelerar la tolerància oral dels pacients (variables secundàries). No van trobar diferències significatives quant a temps de resolució de l'IPP entre els pacients tractats amb Gastrografin® i els del grup control, però sí que van veure com es va accelerar el temps de resolució de la distensió abdominal i l'aparició de flatulència i deposicions.

Estudi sobre l'ús terapèutic del Gastrografin en l'ili paralític (II) (Biondo et al)[12]

Pocs mesos després, va sortir publicat un assaig aleatoritzat i controlat[10], que compartia les mateixes variables d'estudi: l'efecte del Gastrografin® en el temps de resolució de PPI (variable principal) i la influència en el temps d'estada hospitalària quan comença la ingesta oral, en el temps necessari d'aparició de flatulència o deposicions, en la necessitat i la durada de la sonda nasogàstrica o de nutrició parenteral (com a variables secundàries). Estudiava l'administració de 100 ml de Gastrografin® a l'inici dels símptomes d'IPP i el comparava amb 100 ml de placebo, en pacients intervinguts de cirurgia colorectal que com a únic tractament havien rebut el protocol continuat amb la pràctica clínica habitual (analgèsics opioides —PCA de morfina 48h i continuat de l'administració subcutània cada quatre hores a demanda—, i antiemètics com la metoclopramida 10 mg/8h quan els símptomes del PPI començaven).

Taula 1. Comparació de les variables principals en comú entre els estudis que van assajar l'administració de 100 ml de Gastrografin® per a la resolució del IPP

	Durada de l'ili paralític postoperatori		Temps transcorregut fins a aparèixer la primera flatulència/ deposició		Temps transcorregut fins a tolerar la dieta oral	
	Placebo	Control	Placebo	Control	Placebo	Control
Vather et al [11]	101.3 h (4.2 dies)	83.7 h (3.48 dies)	32.7 h (1.36 dies)	18.9 h (0.78 dies)	90.0 h (3.75 dies)	74.8 h (3.15 dies)
Biondo et al[12]	247.2 h (10.3 dies)	218.4 h (9.1 dies)	125.04 h (5.21 dies)	96.72 h (4.03 dies)	194.64 h (8.11 dies)	141.36 h (5.89 dies)

Igual que en l'anterior estudi descrit, no es van trobar diferències significatives quant a temps de resolució del PPI (9.1 dies en el grup de Gastrografin® contra 10.3 dies en el grup control), però sí que va demostrar que milloraven clínicament la resta de variables, fins i tot la variable principal: l'estada hospitalària va ser menor (18.8 dies en comparació a 23.3 dies), temps durant el qual el pacient portava sonda nasogàstrica (5.64 contra 7.14 dies), temps necessari per tolerar dieta oral (5.89 contra 8.11 dies) i temps necessari perquè es produís la primera deposició o flatulència (4.03 contra 5.21).

Conclusió

Gastrografin® ha demostrat ser efectiu com a contrast diagnòstic en pacients amb oclusió intestinal per adherències i, per tant, en la indicació de cirurgia. Atès l'impacte sobre la millora de variables associades a la durada de l'oclusió en aquests estudis, posteriorment se n'ha estudiat l'ús en la resolució de l'IPP.

Aquests estudis han pogut demostrat la millora significativa en el temps transcorregut fins a l'aparició de deposicions i la tolerància oral i, en conseqüència, en la resolució de l'IPP. Tot i això, són necessaris més estudis per contrastar i aprofundir en aquestes troballes i també per establir els mecanismes implicats a l'IPP .

BIBLIOGRAFIA

1. Defining postoperative ileus: results of a systematic review and global surgery. R. Vather, S. Trivedi, I. Bissett. J Gastrointest Surg (2013) 17; 962-972
2. Mechanisms of postoperative ileus. A. J. Bauer, G. E. Boeckxstaens. Neurogastroenterol Motil (2004) 16 (Suppl. 2), 54-60
3. Mangement of prolonged post-operative ileus: evidence-based recommendations. R. Vather, I. Bissett. ANZ J Surg (2013) 83; 319-324
4. Ficha técnica de los principios activos: metoclopramida y cinitaprida
5. Velázquez: Farmacología Básica y Clínica. P. Lorenzo, A. Moreno, JC. Leza, I. Lizasoain, MA. Moro, A. Portolés. 18ª Edición. 2009 Editorial Médica Panamericana
6. Postoperative ileus: mechanisms and future directions for research. R. Vather, G. O'Grady, I. Bissett, P. G. Dinning. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology (2014) 41; 358-370
7. Medimecum: guía de terapia farmacológica (2014) Adis
8. Water-soluble radiocontrast material in the treatment of postoperative ileus. D.T. Watkins, C.L. Robertson. Am J Obstet Gynecol (1985) 152; 450-455
9. Therapeutic value of Gastrografin in adhesive small bowel obstruction after unsuccessful conservative treatment: a prospective randomized trial. H.K. Choi, K.W. Chu, W. L. Law. Ann Surg (2002) 236 (1); 1-6
10. Randomized clinical study of Gastrografin® administration in patients with adhesive small bowel obstruction. S.Biondo et al. British Journal of Surgery (2003) 90; 542-546
11. Gastrografin in prolonged postoperative ileus: a double-blinded randomized controlled trial. R. Vather et al. Ann Surg (2015) 262 (1); 23-30
12. A double-blinded randomized clinical study on the therapeutic effect of Gastrografin® in prolonged postoperative ileus after elective colorectal surgery. Biondo et al. World J Surg (2016) 40 (1); 206-214

El farmacèuticonline sempre al seu costat

www.farmaceuticonline.com



... i molt més

FARMACOTERÀPIA

Nous hipolipemiants

X. Rodríguez, servei de Farmàcia, Hospital de Viladecans
E. Díaz-Munío, servei de Farmàcia, Hospital de Viladecans
T. Casasín, servei de Farmàcia, Hospital de Viladecans

Les dislipèmies són patologies associades a alteracions en els nivells sanguinis de les lipoproteïnes de baixa densitat LDL o d'alta densitat HDL i els triglicèrids. Entre aquestes destaquen les hipercolesterolèmies, les hipertrigliceridèmies o les dislipèmies mixtes.

La hipercolesterolèmia es defineix com la presència de concentracions elevades de colesterol (unit a LDL) en sang. Actualment, es creu que són la causa del 25% de les consultes a l'atenció primària. Juntament amb el tabaquisme, el sedentarisme i les alteracions glucèmiques constitueixen un dels principals factors de desenvolupament d'una malaltia cardiovascular. És important destacar que les malalties cardiovasculars són una de les principals causes de mortalitat a Espanya (17.200 morts, l'any 2013 a Catalunya[1]).

Si centrem l'atenció en les dislipèmies podem veure que es classifiquen en

	Colesterol total (mg/dL)	Triglicèrids (mg/dL)
Hipercolesterolèmia	≥200	<200
Hipertrigliceridèmia	<200	≥200
Hiperlipèmia mixte	≥200	≥200

Les hipercolesterolèmies poden ser primàries o secundàries.

- Les primàries no tenen una causa evident i es relacionen amb una sèrie de desordres del metabolisme de les lipoproteïnes amb un origen genètic. En aquí on es poden fer subdivisions com hipercolesterolèmia poligènica o la hipercolesterolèmia familiar.[2]
- Les secundàries representen un 20% o menys del total i l'increment dels nivells de colesterol estan associades a malalties hepàtiques (hepatitis, colèstasi, cirrosi), endocrines (diabetis, hipotiroïdisme), insuficiència renal crònica (IRC), síndrome nefròtica. També s'hi inclouen els medicaments que poden augmentar els nivells de colesterol com els progestàgens, els corticoides, els inhibidors de la proteasa, els betablocadors.. juntament amb els hàbits de vida irregulars relacionats amb l'alimentació i obesitat.

La hipercolesterolèmia familiar és una malaltia hereditària de transmissió autosòmica dominant en el gen que s'encarrega de codificar el receptor de les LDL. Actualment, a Espanya, es creu que hi ha uns 92.200 pacients afectats. Els principals signes observats en aquest pacients són els nivells elevats de LDL, xantomes i l'aparició malalties coronàries prematures i nivells el doble o el triple per sobre dels de la població normal. No tots els pacients presenten la mateixa afectació, ja que es poden diferenciar en:

- **Homozigots.** Tenen els dos al·lels del gen alterats. Fins ara un dels principals tractaments consistia a practicar una afèresi d'LDL (depuració de les LDL) plasmàtiques per filtració directa. En casos molt greus, cal fer un transplantament de fetge. A Espanya té una prevalença d'un 1/1.000.000.
- **Heterozigòts.** Presenten algun al·lel alterat, circumstància que permet que el pacient tingui una sèrie de receptors d'LDL parcialment funcionals. Aquests pacients són més tractables: dieta, eliminació del greix saturat i farmacoteràpia amb estatines. A Espanya té una prevalença d'un 1/500.

El 50% de les dones i el 85% dels homes no tractats d'hipercolesterolèmia familiar, tindrà un accident isquèmic coronari abans dels 65 anys. El risc de malaltia coronària és 100 cops més freqüent en població de 20 a 39 anys. No és rar que aparegui aterosclerosis greu durant la joventut. En els adults, apareix cardiopatia coronària cap als 40 anys o abans.

Actualment, es poden seguir diferents criteris per definir si un pacient presenta una hipercolesterolèmia definitiva o n'és candidat. En el nostre entorn acostumem a emprar els criteris clínics continguts en una taula que associa una sèrie de signes a una puntuació. El

resultat de la suma total de les puntuacions obtingudes permet classificar el pacient d'hipercolesterolèmia familiar definida, probable i possible.

criteris		Puntuació
Història familiar	Familiar de primer grau amb malaltia coronària i/o vascular precoç	1
	Familiar de primer grau amb c-LDL > P-95	1
	Familiar de primer grau amb xantomes o arc corneal	2
	Nens menor de 18 anys amb c-LDL > P-95	2
Historia personal	Antecedents de cardiopatia coronària precoç	2
	Antecedents de malaltia vascular perifèrica o cerebral precoç	1
Examen físic	Presencia de xantomes	6
	Arc corneal (<45 anys)	4
Analítica	c-LDL > 330mg/dL	8
	c-LDL 250-329 mg/dL	5
	c-LDL 195-249 mg/dL	3
	c-LDL 155-194 mg/dL	1

Segons els resultats els pacients es poden classificar en:

- Hipercolesterolèmia familiar definitiva si obtenen més de 8 punts.
- Hipercolesterolèmia familiar probable si obtenen entre 6 i 8 punts.
- Hipercolesterolèmia familiar possible si obtenen entre 3 i 5 punts.

La taula compara el valor c-LDL amb el percentil a Espanya, actualment els percentils distribuïts són:

Edat	Dones (mg/dL)	Homes (mg/dL)
5 a 12 anys	140	145
13 a 19 anys	128	143
20 a 29 anys	171	163
30 a 39 anys	198	166
40 a 49 anys	200	191
50 a 59 anys	201	211

Hi ha diferents causes i factors de risc que poden incrementar els nivells de lipoproteïnes. Aquests factors són bàsicament els següents:

Hàbits de vida. La ingesta d'un bon nombre d'aliments que fan augmentar els nivells de colesterol està altament demostrada en greixos d'origen animal, productes *fast-food*, formatges curats, rebosteria industrial, pell de pollastre... El sedentarisme i l'obesitat estan altament relacionat amb l'aparició de dislipèmies.

Malalties que ja s'havien descrit prèviament juntament amb obesitat, sedentarisme i el període de la menopausa són factors que estimulen la presència de dislipèmies.

Per acabar, les causes genètiques són responsables de les hipercolesterolèmies familiars que representen mantenir nivells molt alts de lipoproteïnes.

El diagnòstic es fa mitjançant els nivells de lipoproteïnes, però és molt important relacionar-los amb el risc cardiovascular de cada pacient de manera individualitzada. Es recomana una colesterolèmia total < 200 mg/dL, un colesterol HDL superior a 50 mg/dL i un colesterol LDL inferior a 100 mg/dL i uns triglicèrids inferiors a 200 mg/dL. Les darreres recomanacions en pacients amb malaltia coronària coneguda són de xifres de colesterol LDL inferiors a 70 mg/dL.

També es calcula l'índex aterogènic (colesterol total / colesterol HDL), que és un predictor de risc cardiovascular. Més risc si l'índex és superior a 4,5 en homes i 5,5 en dones.

Els nous hipolipemiants

La terapèutica actual presenta una varietat de tractaments de les dislipèmies que no sempre és capaç d'aconseguir els objectius esperats en funció del risc cardiovascular de cada pacient. Per això, ha sorgit la necessitat de buscar alternatives terapèutiques noves per proporcionar una resposta més contundent als pacients afectats que no aconsegueixen l'objectiu. En la contínua recerca biomèdica, els investigadors van fixar l'atenció en els diversos processos que influeixen en el receptor LDL.

Actualment, el tractament farmacològic de les dislipèmies es fa majoritàriament amb estatines, fàrmacs inhibidors de l'HMG-CoA reductasa que sovint només controlen els nivells de colesterol amb l'ajut de canvis dietètics i l'adopció d'hàbits de vida saludables i evitant el sedentarisme.

Ezetimiba és un altre fàrmac que actua impedint l'absorció intestinal de colesterol ja que inhibeix la proteïna transportadora NPC1L1 situada en la vellositat intestinal. Es dóna com a coadjuvant associat a altres

hipolipemiants, majoritàriament estatines però també es pot donar en monoteràpia.

Els fibrats s'utilitzen per abaixar els nivells de triglicèrids mitjançant l'activació del factor de transcripció PPAR-α, promoure l'oxidació dels àcids grassos i estimulant l'activitat de la lipoproteïnalipasa i la reducció de triglicèrids.

Evolocumab i alirocumab3 són medicaments de nova aprovació que formen part d'allò que es comença a anomenar "nous hipolipemiants". Tenen una eficàcia extraordinària i són capaços de reduir els nivells de colesterol al voltant del 60%. Són medicaments de cost elevat, indicats en la medicina especialitzada i de dispensació a les farmàcies hospitalàries en el programa de medicació hospitalària de dispensació ambulatòria (MHDA).

Evolocumab (Repatha®), correspon a un anticòs monoclonal humà IgG2 que s'uneix de manera selectiva a la proteïna PCSK9 circulant.

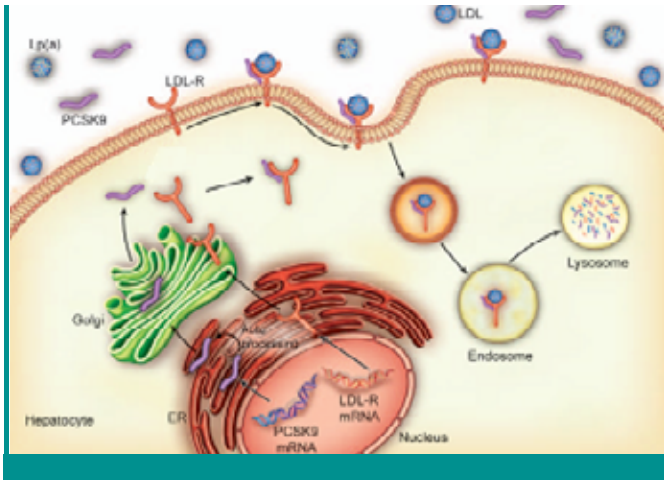
Alirocumab (Praluent®), conté una estructura d'anticòs monoclonal humà IgG1 que s'uneix de manera selectiva a la proteïna PCSK9 circulant[4].

Mecanisme d'acció

La funció d'aquest dos anticossos és reconèixer, unir-se i inactivar la proteïna PCSK9. Gràcies a la possibilitat d'aquesta inactivació, hi ha una més gran taxa de reciclatge del receptor LDL. Davant d'aquest increment de receptors, la captació de les LDL circulants serà més gran i s'aconseguirà una disminució dels nivells plasmàtics de colesterol.

La proteïna PCSK9 circulant és una serina proteasa que se sintetitza al fetge per mitjà d'un zimogen. A diferència de la resta de proteïnes de la mateixa família, un cop s'han produït les diverses escissions, l'estructura encara manté un prosegment que facilita que es pugui plegar de manera correcta i evita l'accés al centre catalític. Un cop plegada, surt del reticle endoplasmàtic i és transportada a l'aparell de Golgi on passarà a ser exocitada. Quan està a l'exterior cel·lular, s'uneix al domini extracel·lular del receptor de les LDL (rLDL) i en promou la degradació lisosomal.[5]

Aquesta associació entre la PCSK9 i l'rLDL es produeix gràcies al fet que hi ha una interacció entre EGF-A (epidermal growth factor precursor homology domain-A) de l'rLDL i el centre catalític de la serinproteasa. Com a resultat d'aquesta interacció, l'rLDL experimentaenun canvi conformacional que impedeix que es pugui dissociar de la molècula de LDL que transporta i també entra dins de l'endosoma que es fusionarà amb el lisosoma.



Els nous hipolipemiants en la pràctica clínica

Indicació

Tant alirocumab com evolocumab estan autoritzats per tractar pacients adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar i no familiar heterozigòtica) o dislipèmia mixta, com a tractament complementari de la dieta:

- en combinació amb una estatina o amb una estatina amb altres tractaments hipolipemiants en pacients que no aconsegueixen assolir els objectius de colesterol LDL amb la dosis màxima tolerada d'una estatina o,
- en monoteràpia o en combinació amb altres tractaments hipolipemiants en pacients amb intolerància a estatines o en aquells a qui està contraindicat l'ús.

En cap dels dos tractaments no s'ha establert l'efecte sobre la morbiditat i la mortalitat cardiovasculars.

El tractament, excepte en cas d'intolerància a estatines, s'afegeix al tractament hipolipemiant previ sempre que no s'arribin als objectius terapèutics establerts. Per tant, es pot utilitzar en monoteràpia o en combinació amb un altre hipolipemiant en pacients amb intolerància o contraindicacions a estatines. El cost anual del tractament amb els nous hipolipemiants deu estar al voltant

dels 5.000€ per pacient/any.

Posicionament terapèutic

L'Agència Española del Medicament y Productos Sanitarios estableix un posicionament terapèutic per als fàrmacs que són novetat terapèutica. Així ho ha fet amb aquests dos fàrmacs quan determina clarament els criteris de finançament i el preu en el sistema públic. A continuació expoosem les condicions de finançament públic:

- Pacients amb malaltia cardiovascular establerta (cardiopatia isquèmica, malaltia cerebrovascular isquèmica i malaltia arterial perifèrica) no controlats (nivells C-LCL superiors a 100mg/dL) amb dosi màxima d'estatines tolerada.
- Pacients amb hipercolesterolèmia familiar homozigota no controlats (nivells C-LCL superiors a 100mg/dL) amb la dosi màxima tolerada d'estatines.
- Pacients amb hipercolesterolèmia familiar heterozigota no controlats (nivells C-LCL superiors a 100mg/dL) amb la dosi màxima tolerada d'estatines.
- Qualsevol dels pacients anteriors, que siguin intolerants a les estatines o en qui les estatines estiguin contraindicades i on els nivells C-LCL siguin superiors a 100mg/dL.

Posologia

Aquests medicaments es presenten en forma de ploma precarregada i són d'administració subcutània. Evolocumab s'administra a dosi de 140 mg, cada dues setmanes o 420 mg al mes amb la possibilitat de 420 mg cada 15 dies segons hipercolesterolèmia i factors de risc.

Arilocumab té una modalitat de dosi de 75 mg, cada 15 dies i si no s'aconsegueixen els objectius terapèutics es pot incrementar a 150 mg cada dues setmanes.

Eficàcia

A continuació revisem els assajos clínics pivots d'evolocumab i d'arilocumab.

EVOLOCUMAB

Estudis pivots d'eficàcia i seguretat

- **TESLA** (Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subject with LDL receptor Abnormalities)[6]. Estudi a doble cec aleatoritzat, amb placebo i multicèntric. Tots els participants tenien una edat igual o superior a dotze anys amb hipercolesterolèmia familiar homozigota amb uns nivells LDL ≥ 3,4 mmol/L (131.48mg/dL) després de quatre setmanes amb una dieta baixa en greixos i teràpia hipolipemiant; nivells de triglicèrids ≥ 4,5 mmol/L (398,48m/dL).

  Es van fer administracions un cop al mes amb una dosi de 420mg. Al cap de quatre setmanes de l'administració es va observar una reducció dels nivells LDL en sang en els dos grups però en aquell que havia rebut el fàrmac a estudiar, hi havia una disminució del 30,9%. A més, aquesta reducció es va donar les primeres quatre setmanes de tractament i es va mantenir les 12 setmanes que va durar l'estudi. L'evolocumab va reduir un 40,8% els nivells d'LDL en pacients amb mutacions en els dos al·lels del receptor i una baixada d'un 55,7% en els que tenien una sola mutació.
- **Rutherford[7].** Estudi aleatoritzat a doble cec, controlat amb placebo i multicèntric. Un cop feta la selecció dels pacients, aquests es van repartir en quatre grups: aquells a qui se'ls administrava evolucumab 140mg cada dues setmanes, aquells que tenien una única administració al mes de 420 mg, els que rebien placebo cada dues setmanes i aquells que en rebien una única dosi mensual. Els resultats van mostrar una reducció dels nivells d'LDL d'un 59,2% en comparació a placebo en administracions de dues injeccions al mes i una disminució del 61,3% en administracions mensuals. Els valors es van mantenir estables en les 12 setmanes de tractament.
- **Gauss-2 (Goal Achievement after Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-2)[8].** Estudi aleatoritzat a doble cec que volia comparar la seguretat i l'eficàcia de l'evolocumab vs l'ezetimiba. Per fer-lo es van establir diferents grups: ezetimiba diària + placebo cada dues setmanes, evolocumab cada dues setmanes i placebo cada dia, ezetimiba diària i placebo un cop al mes i evolocumab mensual i placebo diàri. El resultats van mostrar reduccions dels 56,1% en els pacients tractats cada

dues setmanes amb evolocumab i del 55,3% en els tractaments mensuals. Les diferències comparades amb el tractament a base d'ezetimiba van ser del 36,9%.

- **Laplace-2 (LDL-C Assessment with PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy)[9].** Estudi aleatoritzat a doble cec dissenyat per avaluar la seguretat i l'eficàcia de l'evolocumab en comparació a placebo o l'ezetimiba en pacients amb un tractament previ d'estatines d'intensitat elevada i moderada. En aquest estudi el primer que es va fer va se administrar una dosi de placebo injectada per comprovar que els participants no presentaven cap reacció a l'administració.

A partir d'aquí van suspendre tots els tractaments hipolipemiants dels participants i van distribuir de manera aleatòria en tres grups de tractament amb estatines d'activitat moderada-elevada: atorvastatina 10 mg, rosuvastatina 5mg i simvastatina 40mg i en dos grups de tractament d' intensitat elevada: atorvastatina 80mg i rosuvastatin 40mg.

Un cop passades quatre setmanes (conegudes com a període d'estabilització dels lípids), els pacients que havien rebut rosuvastastanina i simvastatines es van dividir en quatre grups respectivament: evolocumab 140mg cada dues setmanes , evolocumab 420mg mensual. Placebo cada dues setmanes i placebo mensual. En canvi, els pacients amb atorvastatina es van dividir en sis subgrups:

- Evolocumab 140mg cada dues setmanes + comprimit de placebo diari
- Evolocumab 420mg cada mes + comprimit de placebo diari
- Ezetimiba 10mg/dia + placebo en administració subcutània cada dues setmanes
- Ezetimiba 10mg/dia + placebo en administració subcutània cada mes
- Placebo d'administració subcutània cada dues setmanes + comprimit placebo oral
- Placebo d'administració subcutània de mensual + comprimit placebo oral

Els resultats de l'estudi demostren que l'administració de l'evolocumab és més efectiva en la reducció dels nivells de c-LDL (disminucions del 66%) que l'ezetimiba (reducció del 24%). A més, la disminució dels nivells LDL va ser equivalents en tractament d'intensitat moderada-elevada i en els d' intensitat elevada.

ALIROCUMAB

Estudis pivots d'eficàcia i seguretat

- **Odissey Familial Hypercholesterolemia (FH) Studies.** Es van desenvolupar tres estudis simultanis per poder avaluar l'eficàcia i la seguretat de l'alirocumab. Tots tres eren aleatoritzats, multicèntrics a doble cec i amb placebo-control. L'assaig es dividia en tres etapes: una primera fase de tres setmanes en què s'ensenyava a administrar el pacient, la segona fase de 78 setmanes d'estudi del medicament i una última fase de vuit setmanes en la qual s'observa el pacient un cop ha deixat la medicació.
  - **Odissey Familial Hypercholesterolemia study I (FH I) i II (FHII)[10,11].** En aquest dos estudis els participants eren pacients amb uns nivell de c-LDL igual o superior a 70 mg/dL i amb antecedents de malalties cardiovasculars i/o pacients amb c-LDL de 100mg/dL sense cap antecedent. Rebien una administració de 75mg cada dues setmanes de medicació o placebo; si bé tots aquells que en la setmana vuit presentaven uns valors de c-LDL superiors a 70 mg/dL , rebien una dosis de 150mg/dL a partir de la setmana[12].

    Els resultats van mostrar que a patir de la setmana 24 els valors dels pacients que rebien alirocumab en l'FH I van ser de 71,3mg/dL (al principi eren de 144,7mg/dL) i de 67,73mg/dL (al principi de 134,63mg/dL) en els participants de l'FHII. Aquesta disminució de la concentració plasmàtica es va mantenir estable les setmanes 4-78 de l'estudi.
  - **FH HIGH(10)(12).** En aquest estudi hi van participar tots aquells pacients amb uns nivells de c-LDL ≥ 160mg/dL de 150mg cada dues setmanes. La setmana 24 de l'estudi ja es van poder observar valors plasmàtics d'LDL de 90,8 mg/dL (una reducció del 45,7%). Un 57% dels participants

que rebien l'alirocumab van aconseguir valors inferiors a 10mmg/dL i un 32% va presentar valors inferiors a 70mg/dL.

- **Odissey Long Term[13].** Estudi aleatoritzat a doble cec, controlat i multicèntric dissenyat amb l'objectiu d'avaluar la seguretat i l'eficàcia de l'alirocumab a llarg termini. Va tenir una durada de 78 setmanes amb candidats que eren pacients adults amb una hipercolesterolèmia heterozigota o patologies coronàries diagnosticades o amb un risc elevat.
  Va ser dividit en dos grups: el primer rebia 150 mg d'alirocumab cada dues setmanes i el segon 150 mg de placebo cada dues setmanes.
  Els resultats van mostrar que la setmana 24, el grup tractat amb alirocumab presentava una reducció d'un 61% dels valors de c-LDL en comparació al 0,8% del grup amb placebo, tot i que en acabar el temps d'estudi la reducció va ser del 58%.
- **Odissey Alternative.** Estudi multicèntric, a doble cec, controlat amb ezetimiba de 24 setmanes de duració. A diferència dels anteriors, aquest partia de candidats sense un tractament establert d'estatines. Tots el participants de l'estudi presentaven una intolerància documentada a dos o més estatines). Un cop comprovades totes les dades, els pacients es van repartir en tres grups: els del primer rebien alirocumab 75mg cada dues setmanes, el segon rebia ezetimiba 10mg un cop al dia i el tercer, atorvastatina 20mg al dia. En la setmana 24 es va observar una reducció del 45% (amb relació els valors inicials) en pacients amb evolucmab davant reduccions del 14,6% en el grup amb ezetimiba.
- **Odissey Combo II.** Estudi multicèntric a doble cec, controlat amb ezetimiba de dos anys de duració. Aquí els pacients van prosseguir el tractament normal amb estatines i alhora es van introduir dosis d'alirocumab i ezetimiba. Es van repartir en dos grups, al primer s'administrava 75mg l'anticòs cada dues setmanes i a l'altre l'ezetimiba. Els resultats van tornar a confirmar l'eficàcia de l'alirocumab quan un 77,2% dels pacients va obtenir nivells inferiors a 70mg/dL de c-LDL davant el 46,2% dels que van rebre evolocumab.

Seguretat

Les dades sobre seguretat d'aquests nous fàrmacs estan determinades pels mateixos assajos clínics dissenyats per veure'n l'eficàcia. Hi ha un baix nombre de pacients tractats i durada per determinar-ne la seguretat amb claredat.

Evolocumab

La informació que tenim sobre aquest nou fàrmac és bastant limitada ja que no s'han pogut estudiar tots els grups de població amb deteniment. Les principals reaccions adveres notificades han estat:

Nasofaringitis	Artràlgia	Grip
Dolor a l'esquena	Infeccions del tracte respiratori superior	

Es recomana extremar les precaucions en pacients amb insuficiència renal i hepàtica greu ja que no hi ha prou dades.

L'estudi GAUSS-2(8) va observar que entre el grup de pacients tractats amb ezetimiba va haver-hi més casos de miàlgia (18% en comparació a un 8% dels pacients que prenien evolocumab). A més, es va detectar una més gran probabilitat de tenir problemes de miàlgia entre els pacients amb un tractament previ a dosis baixes d'estatines que van rebre tractament a base d'ezetimiba (estatina vs. no estatina 21% vs. 17%) que no pas els que van rebre evolocumab (estatina vs. no estatina: 17% vs 6%).

L'estudi LAPLACE-2 van mostrar la mateixa relació d'efectes adversos en tots dos en les 12 setmanes de tractament.

Alirocumab

Diversos estudis dissenyats per avaluar l'eficàcia (detallats en l'apartat anterior) també reflecteixen diversos aspectes de seguretat. Tots tres Odissey FH mostraren la mateixa incidència de reaccions adverses en els dos grups de tractament: els que rebien l'alirocumab i els tractats amb placebo.

L'estudi Odissey Long Term reflectia que l'aparició dels efectes adversos va ser similar en els dos grups

tractats, per exemple, les reaccions posteriors a la injecció van ser del 5,4 dels tractats amb alirocumab davant d'un 4,2% del grup de placebo. L'estudi constata que en el grup que rebia el medicament a estudiar, van sorgir un sèrie d'efectes adversos cognitius com confusió, amnèsia i pèrdua de memòria (1,2% dels candidats); l'etiologia d'aquest és molt diversa i els autors no la relacionen amb cap conseqüència directa del tractament, tot i que, consideren que és un tema que cal ampliar.

En l'assaig clínic Alternative que compara l'efecte l'alirocumab amb el de l'ezetimiba van observar que pacients tractats amb alirocumab (32,5%) presentaven menys alteracions osteomusculars que els tractats amb ezetimiba (41%) o atorvastatina 20 mg (46%) tot i que tots els pacients presentaven intolerància a estatines.

Els principals efectes adversos que es van observar van ser:

- Signes i símptomes del tracte respiratori superior entre els quals es pot incloure: dolor orofaringi, rinorrea...
- Reaccions a la injecció: entre les qual s'inclou eritema, pruïja, edema i més sensibilitat/dolor.

Conclusions

Estem davant d'un nou grup de fàrmacs hipolipemiants inhibidors de la proteïna PCSK9 que aconsegueix reduccions del colesterol superiors al 60%. El paper que tindran en la pràctica clínica estarà restringit a hipercolesterolèmia familiar, a pacients en prevenció secundària després d'accidents cardiovasculars i que amb el tractament hipolipemiant clàssic no aconsegueixen nivells de colesterol LDL inferiors a 100 mg/dL. També s'aplicarà a aquells pacients d'alt risc cardiovascular que no toleren el tractament amb estatines i no aconsegueixen els objectius terapèutics. La selecció de pacients a tractar serà un factor clau de cara a poder garantir la sostenibilitat del sistema sanitari i també la innovació. D'altra banda, caldrà estar molt alerta a les reaccions adverses associades com passa en els grups de medicaments nous que apareixen en el mercat.

BIBLIOGRAFIA

1. IDESCAT. Mortalitat. Defuncions. Per tipus de malaltia, sexe i grups d'edat [Internet]. IDESCAT. 2015. Recuperat de: http://www.idescat.cat/pub/?id=aec&n=825
2. AEMPs. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha ®) en hipercolesterolemia. AEMPs. 2016;1-6.
3. Zhang X, Zhu Q-Q, Zhu L, Chen J-Z, Chen Q, Li G, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Med. 2015;13:123.
4. Técnica F, Las ORDE, Del C. Anexo i ficha técnica o resumen de las características del producto 1. 2014;1-41.
5. Bergeron N, Phan BAP, Ding Y, Fong A, Krauss RM. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk. Circulation. 2015;132(17):1648-66.
6. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. Elsevier Ltd; 2014;385:341-50.
7. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385(9965):331-40.
8. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: The GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014;63(23):2541-8.
9. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of Evolocumab or Ezetimibe Added to Moderate- or High-Intensity Statin Therapy on LDL-C Lowering in Patients With Hypercholesterolemia. Jama. 2014;311(18):1870.
10. Kastelein JJP, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langslet G, Lorenzato C, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: Design and rationale of the ODYSSEY FH studies. Cardiovasc Drugs Ther. 2014;28(3):281-9.
11. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ESC Clinical Trial Update ODYSSEY FH I and FH II : 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. 2015;
12. Ginsberg HN, Rader D, Raal FJ, Lorenzato C, Pordy R, Baccara-dinet MT, et al. ODYSSEY HIGH FH : Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Severe Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. :1-14.
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. N Engl J Med. 2015;372(16):150315080057008.

Espigolant

N. Casamitjana, Cap del Centre d'Informació del Medicament del COFB

Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: a cluster-randomised trial

Long JE, Drayson MT, Taylor AE, Toellner KM, Lord JM i Phillips AC
Vaccine (2016) DOI:10.1016/j.vaccine.2016.04.032

Els últims estudis en cronobiologia han descobert que la resposta del sistema immune pot variar significativament segons el moment del dia i, en conseqüència, ha fet pensar que l'hora d'administrar les vacunes pot influir en la producció d'anticossos.

És possible que les variacions que es produeixen en els nivells de cortisol i de citocines antiinflamatòries comportin que determinats períodes del dia siguin més favorables a la resposta vacunal que altres. També és possible que el moment més bo per obtenir una resposta millor sigui diferent en vacunes diferents, ja que poden estimular tipus diversos de respostes immunitàries, per exemple, timus dependent o timus no dependent.

Hi ha estudis publicats que ens diuen que les respostes a la vacuna de l'hepatitis B administrada entre la una del migdia i les tres de la tarda aconsegueix un més gran nivell d'anticossos que si s'inocula entre dos quarts de vuit i les nou del matí.

Com que ajustar el moment de l'administració de la vacuna pot ser una mesura barata i simple d'aplicar, però que produeix una resposta immunitària millor, els signants de la publicació van estudiar què passa realment amb l'administració de la vacuna de la grip.

Així, entre el 28 d'octubre del 2011 i el 12 de novembre del 2013, van dur a terme un estudi amb 276 participants que complien els criteris de ser més grans de 65 anys, no seguir cap tractament susceptible de modificar la resposta immunitària, no tenir cap malaltia infecciosa, ni diabetis, ni càncer, ni malaltia inflamatòria o autoimmune. La hipòtesi de treball era que l'administració de la vacuna de la grip al matí, entre les 9 i les 11 hores o a la tarda, entre les 3 i les 5 afectava el nivell d'anticossos desenvolupats a les quatre setmanes de la vacunació.

El moment escollit per administrar es va fer segons l'horari habitual dels sanitaris corresponents, així, al matí el van administrar a 141 pacients i a la tarda a 135. Podia ser que el mateix professional treballés un any al matí i l'altre a la tarda, per tant, la distribució va ser aleatòria però no a cec. Les vacunes estaven formades per les tres soques recomanades per l'OMS per a la campanya corresponent de cada any de l'estudi.

Al cap d'un mes d'administrar vacuna, en tots dos grups hi va haver un augment d'anticossos des dels nivells basals i aquesta resposta va ser més elevada quan s'havia administrat al matí. No s'ha estudiat si aquest augment en la quantitat realment està relacionat amb una més gran protecció contra la malaltia.

Ara bé, l'assaig té les seves limitacions com especifiquen els mateixos autors, en primer lloc no van arribar als 400 pacients que s'havien proposat estudiar en tres anys. A més, d'aquest nombre més petit de pacients també esmenten que cada sanitari va usar la marca de vacuna que va decidir entre les comercialitzades amb les soques corresponents en cada una de les campanyes. Quan van ajustar els resultats a les preparacions exactes tampoc hi va haver cap canvi.

A partir d'ara els investigadors encaminaran les cerques a examinar la generalització en més anys que pot tenir la composició de la vacuna de la grip no tan uniforme com va ser durant el període estudiat. Alhora també estudiaran què passa amb altres vacunes, perquè és possible que el millor moment per administrar-les en diferents malalties també hagi de ser diferent.

The effect of habitual and experimental antiperspirant and deodorant product use on the armpit microbiome.

Urban J, Fergus DJ, Savage AM, Ehlers M, Menninger HL, Dunn RR i Horvath JE.
PeerJ, 2016; 4: e1605. DOI:10.7717/peerj.1605

En aquests moments en què han augmentat tant els estudis del microbioma humà, incloent-hi el dermatològic, en vista de la gran variabilitat interindividual que hi ha, s'ha constatat que el nombre d'espècies de bacteris que tenen capacitat per viure a la pell, i en particular a l'aixella, és molt elevat. Investigadors de quatre universitats americanes: North Carolina State, North Carolina Central, Rutgers i Duke i el Museu de Ciències Naturals de North Carolina van investigar si els desodorants i els antiperspirants modificaven la presència d'alguns.

Atès que des del segle passat l'ús de desodorants i antiperspirants és habitual en la majoria de la població americana, els autors van estudiar què passava en els disset participants inclosos en l'assaig de vuit dies de durada: tres homes i quatre dones que habitualment usaven productes antiperspirants, tres homes i

dues dones que normalment usaven desodorant i, finalment, tres homes i dues dones que no es posaven res.

El primer dia tots els participants van seguir la rutina higiènica habitual. Entre els dies segon i sisè els participants no van usar ni antitranspirant ni desodorant. Els dies setè i vuitè tots els participants van posar-se antitranspirant.

Diàriament, els investigadors van prendre mostres de tots els participants per estudiar quins microorganismes es desenvolupaven de dia en dia en la pell de cada un. Van trobar que el primer dia els que s'havien posat antitranspirant presentaven menys microorganismes que els que no usaven cap producte. Els que usaven desodorant en presentaven més.

Al tercer dia, quan cap participant es va posar res, els que habitualment usaven antitranspirant van començar a presentar creixement de bacteris i el sisè dia el creixement de tots els participants en l'estudi era comparable.

Quan tots els participants van començar a usar antitranspirant el dia setè, els investigadors van començar a detectar menys creixement microbià. Quant a les diferents varietats de bacteris en els dies, van trobar que els que abans no es posaven desodorant o antitranspirant, el 62% eren corinebacteris, parcialment responsables de l'olor corporal desagradable, seguit per diverses soques d'estafilococs un 21%. La resta estava formada per diferents bacteris que en cap cas arribaven al 10%.

Els participants de l'estudi que havien usat antiperspirant regularment van presentar uns resultats diferents: un 60% dels bacteris eren estafilococs i només un 14% corinebacteris, i la resta més d'un 22% estava format per diversos microorganismes. En els participants que havien usat regularment desodorant, un 61% dels bacteris eren estafilococs i un 29 % corinebacteris i un 10% d'altres.

Els autors comenten que si bé sabem que la microbiota de la pell varia i molt entre les persones, està influïda per l'ús de productes desodorants i antiperspirants. Alhora expressen que si l'ús de desodorant o d'antitranspirant condiciona aquestes diferents proporcions, pot indicar que els modes d'actuació afavoreixen un o altre tipus de bacteris, fet que s'haurà de continuar estudiant.

On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system

Adamo A, Beingessner RL, Behnam M, Chen J, Jamison TF, Jensen KF, i col·laboradors.

Science, 2016; 352 (6281): 61 DOI: 10.1126/science.aaf1337

Investigadors del Massachusetts Institute of Technology (MIT) han desenvolupat un sistema transportable per fabricar diversos medicaments. Argumenten que igual que una bateria pot proporcionar electricitat quan falla el subministrament elèctric, el sistema que han dissenyat permet fabricar un medicament en quantitats menors que un procés de fabricació habitual. Entenen que és una possibilitat que serveix per produir les quantitats de medicament necessàries per a assajos clínics, per obtenir-ne quan la planta de producció tingui un problema o per proveir-ne més quantitat quan puntualment n'hi ha una necessitat més gran.

En tots els casos es tracta de oferir alternatives a situacions especials ja que el sistema pot arribar a produir mil dosis en tan sols 24 hores d'un dels quatre medicaments següents, formulats com a suspensions o solucions: difenhidramina, lidocaïna, diazepam o fluoxetina.

Fa cinc anys un equip del MIT amb investigadors que ara també són en aquest projecte ja havia mostrat, amb un prototip més gran, que podien produir des de la síntesi fins a la fabricació del producte.

El sistema està dissenyat per permetre temperatures de fins a 250 graus Celsius i pressions de fins a 17 atmosferes. Conegut com a procés de flux, és un procés continu que té lloc en un únic emplaçament. L'avantatge és el desenvolupament de reaccions químiques quan els reactants flueixen per tubs relativament petits en lloc de fer-ho pels tancs immensos de les plantes químiques, i expliquen els investigadors que en poc temps, unes hores, poden tornar a configurar el sistema per passar a produir un medicament diferent.

Asseguren que serviria per fabricar quantitats petites de medicaments molt cares de fer en una planta gran si no se'n necessiten tantes dosis, com també pot interessar en la preparació de medicaments orfes o bé en zones en les quals és difícil emmagatzemar medicaments ja que es podrien fabricar segons demanda.

Ara els investigadors estan en una segona fase del projecte que inclou reduir el sistema un 40% i produir medicaments de síntesi més complicada. També especifiquen que assagen la preparació de formes sòlides més complexes de fabricar que les líquides com han fet fins ara.

Deixen clar que l'objectiu no és substituir la fabricació tradicional sinó tenir una alternativa en situacions especials.

Publica el teu treball a CIRCULAR FARMACÈUTICA

la publicació científica del Col·legi



NORMES DE PUBLICACIÓ

PRESENTACIÓ

- Els treballs han de ser inèdits i només s'acceptaran per raons d'especial interès articles publicats anteriorment
  Si el treball ha estat exposat parcial o totalment en un Congrés, Simposi o Reunió científica s'ha d'indicar i el Consell de Redacció decidirà la seva publicació. Haurà de constar el nom i data de celebració.
- Els treballs hauran d'estar escrits en català
- Els treballs es presentaran per via electrònica a mgomez@cofb.net en un document de text tipus word.
- La lletra del text haurà de ser "Arial", mida 12 cpi amb interlineat de 1,5 espais. L'extensió màxima recomanada serà de 6 folis.
- Els autors hauran de presentar en fulls diferenciats les dades següents:

Pàgina primera:

- Títol del treball
- Nom i cognoms de cadascun dels autors indicant els títols acadèmics o professionals que vulguin que surtin publicats.
  Les dades de contacte, com telèfon, fax, e-mail per poder localitzar-los, diferenciant el nom i localització de l'autor a qui dirigir-se per correccions de galerades.

Pàgina de text:

- Es presentarà amb la numeració correlativa de les pàgines.
- Taules i figures:
  Les taules i figures s'han de presentar al final del text de l'article, numerades, amb un peu de pàgina explicatiu i un format uniforme entre elles.
  S'accepten fotografies per una millor comprensió de l'article.

Bibliografia:

- La bibliografia anirà al final de l'article, s'inclourà en l'ordre que se citi en el treball i numerada, seguint les normes del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Biomèdiques (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) per exemple:
  - **Article estàndard**
    Autor/s. Títol de l'article. Abreujament de la revista. Any; volum (número):pàg inicial-pàg final. 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.
  - **Capitol d'un llibre**
    Autor/s del capítol. En: Director/Coordinador/Editor del llibre. Títol del llibre. Edició. Lloc de publicació: Editorial; any. Pàg inicial i final del capítul. Mehta SJ. Dolor abdominal. En Friedman HH, coordinador. Manual de Diagnóstico Médico. 5a ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.
  - **Article de revista a Internet**
    Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista [revista en Internet] any [data consulta]; volum (número):[extensió/pàgines]. Adreça electrònica. Francés I, Barandiarán M. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [revista en Internet] 2003 septembre-desembre. [accés 20 d'octubre de 2006]. Disponble en: http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/revis2a.html
  - **Part d'una pàgina o Web**
    Títol de la pàgina [seu Web]. Lloc de publicació. Editor. Data de publicació [data actualització/revisió; data d'accés]. Títol de la secció [número de pàgines o pantalles]. Adreça electrònica. 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 en: http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html
- Els treballs tramesos als autors per a la revisió de galerades han de ser retornats en un termini d'una setmana.
- El Consell de redacció es reserva el dret a no acceptar els treballs que no consideri apropiats i/o proposar modificacions quan ho consideri oportú.

FARMACOTERÀPIA

L'artritis idiopàtica juvenil sistèmica

J. Esteban, Farmacèutica resident. Servei de farmàcia de l'Hospital Germans Trias i Pujol
L. Vilaró, Farmacèutica resident. Servei de farmàcia de l'Hospital Germans Trias i Pujol
G. Cardona, Farmacèutica adjunta. Servei de farmàcia de l'Hospital Germans Trias i Pujol

L'artritis idiopàtica juvenil sistèmica (AIJS) és una malaltia inclosa en el conjunt d'artritis idiopàtica juvenil (AIJ), terme que designa totes les artritis de causa desconeguda de com a mínim dues setmanes d'evolució i d'inici anterior als 16 anys d'edat.[1] Comprèn entre un 10 i un 20% dels pacients amb AIJ, afecta igual ambdós sexes i encara que se'n desconeix la prevalença exacta, a la població europea s'ha detectat una incidència anual de 0,3-0,8 casos per cada 100.000 nens menors de 16 anys. Quan l'AIJS comença a l'edat adulta s'anomena malaltia d'Still.

Les característiques clíniques que la distingeixen d'altres subtipus d'AIJ són la presència de símptomes sistèmics, musculoesquelètics i altres manifestacions extra articulars. Entre els símptomes sistèmics hi ha febre de fins a 39-40ºC, que presenta un patró característic d'un a dos pics al dia amb predomini de tarda-nit i descens ràpid, fins a la normalitat, en períodes entre crisi i crisi. A més, sovint va acompanyada d'un exantema evanescent no purpúric amb màcules eritematoses que predominen en tronc i en la part proximal de les extremitats.

> **La reducció de dosi de fàrmacs biològics a la mínima dosi eficaç en malaltia controlada és una pràctica descrita**

Pel que fa als símptomes musculoesquelètics, l'artritis acostuma a tenir un patró d'afectació poliarticular i simètric i afectar principalment les articulacions de genolls, canells i turmells. En alguns casos, l'afectació articular pot ser greu i molt resistent al tractament i provocar una discapacitat significativa.

No se sap quin és el mecanisme etiopatogènic exacte si bé s'han trobat alteracions que predisposen a una major producció de citocines inflamatòries i cada vegada més l'evidencia confirma que l'AIJS es podria definir com una malaltia autoinflamatòria en la qual hi ha una alteració de la resposta immunitària innata.

Una de les complicacions més greus que pot aparèixer en qualsevol moment del curs de la malaltia i que afecta aproximadament un 10% dels pacients, és la síndrome d'activació macrofàgica (SAM) que es caracteritza per una resposta inflamatòria incontrolada deguda a una resposta immune excessiva i disfuncional que pot arribar a provocar afectació multiorgànica, convulsions, hipotensió i xoc.[2]

El tractament inicial de l'AIJS de lleu a moderada consisteix a administrar antiinflamatoris no esteroides (AINE). En cas de no resposta al tractament o quan la poliartritis i la febre alta són símptomes inicials, els glucocorticoides (tant sistèmics com intraarticulars) i el metotrexat es presenten com opcions de tractament. Per acabar, els fàrmacs biològics poden resultar eficaços en pacients amb AIJS persistent, amb els antiTNF (etanercept, infliximab i adalimumab) com a més indicats en símptomes articulars i els inhibidors d'interleucines (anti IL1 com anakinra i anti IL6 com tocilizumab) que són els que semblen més efectius en símptomes sistèmics (com febre i erupció). En casos de formes que no responen als fàrmacs anteriors s'han descrit tractaments amb leflunomida, talidomida, lenalidomida, rituximab, ciclofosfamida, sulfasalazina i immunoglobulines intravenoses, entre altres. El trasplantament de progenitors hematopoètics també està previst com a opció en malaltia greu i resistent.[3,4]

EXPOSICIÓ DEL CAS

Dona de 36 anys, 74 kg i 143 cm d'alçada que com a antecedents patològics d'interès presenta bronquitis

asmàtica, hipersòmnia diürna, síndrome depressiva, cataractes i AIJS pluricomplicada, diagnosticada als set anys, amb afectació de múltiples articulacions i destrucció articular elevada, circumstància que ha comportat múltiples ingressos hospitalaris, intervenció quirúrgica per pròtesi de maluc dret i artròdesi cervical i de turmell.

Al llarg dels anys ha rebut tractament amb sals d'or, leflunomida, ciclofosfamida (retirats per ineficàcia), rituximab i infliximab (retirats per anafilaxi). Els últims dos anys ha estat en tractament amb ibuprofèn, prednisona, metotrexat i anakinra, sense aconseguir combatre totalment la malaltia, per aquest motiu es decideix iniciar tractament amb tocilizumab a dosi de 8mg/kg. Tocilizumab és un anticòs monoclonal IgG1 humanitzat amb indicació per AIJS dirigit contra els receptors IL6, citocina implicada en la patogènia de malalties inflamatòries. Després de la primera administració acudeix a urgències per un quadre de gastroenteritis aguda amb leucopènia ($2,3x10^9$/L) i neutropènia ($0,4x10^9$/L).

> **Els fàrmacs biològics (antiTNF i antiinterleucines) han demostrat ser útils en AIJS persistent, tot i no estar exempts de reaccions adverses**

Els efectes adversos més freqüents de tocilizumab són infeccions del tracte respiratori superior, cefalea, hipertensió i elevació de les transaminases; entre els més greus hi ha les reaccions d'hipersensibilitat. Els assajos clínics pivotals van detectar descens dels recomptes de neutròfils per sota d'$1x10^9$/L en el 3,4% dels pacients.[5] En altres estudis s'ha vist que tocilizumab produeix més neutropènia als pocs dies de tractament que un antiTNF.[6]

La pacient rep tractament amb filgrastim i el recompte de leucòcits i neutròfils es normalitza a les 72 h. Al cap de quatre setmanes acudeix a l'hospital de dia per rebre la segona dosi de tocilizumab. Encara que en fitxa tècnica està descrita la reducció de dosi a 4 mg/kg o la interrupció del tractament en casos de neutropènia greu, en aquesta pacient, a causa del descens marcat, es va optar per disminuir la dosi de la segona administració a 2mg/kg. Es va fer el monitoratge dels neutròfils preadministració i postadministració, de $8x10^9$/L van baixar a $1,1x10^9$/L, motiu pel qual vam decidir suspendre el tractament amb aquest medicament i tornar un any al tractament anterior (anakinra, metotrexat, corticoides i AINE), sense arribar a controlar la simptomatologia que produeix brots que se succeeixen periòdicament.

Es busquen alternatives i la pacient comença un tractament amb abatacept, inhibidor del senyal coestimulador entre cèl·lules presentadores d'antigen i limfòcits. Abatacept té indicació en AIJ poliarticular i s'han descrit casos d'eficàcia en adults amb malaltia d'Still.[7,8] La pacient rep abatacept 750mg juntament amb metotrexat, però després de 16 setmanes de tractament, continua amb artritis, erupcions cutànies, leucocitosi remarcable i PCR elevades, motiu pel qual es decideix suspendre aquesta teràpia.

En veure que la malaltia continua refractària als tractaments convencionals, es decideix reprendre tocilizumab a dosis molt baixes (1mg/kg). Amb les anteriors actuacions no s'havia arribat a comprovar l'efecte de tocilizumab i per intentar evitar l'aparició de neutropènia es decideix començar aquesta pauta reduïda, tot i no trobar bibliografia del tema.

La pacient rep la primera dosi el primer mes d'embaràs. Hi ha escasses dades de tocilizumab en l'embaràs. Hyrich KL et al.[9] recull una sèrie de 31 embarassos dels quals 13 van ser interrupció voluntària, 7 avortaments i 11 naixements a terme (un mort postpart). A banda, durant l'embaràs el sistema immune de la mare s'adapta per crear immunotolerància amb el fetus, circumstància que produeix una millora de les malalties autoinmunes.[10] Durant l'embaràs es para tocilizumab i l'AIJS es controla únicament amb prednisona. El part es produeix a les 36 setmanes i el nounat neix sense cap tipus de malformació.

Els brots tornen a aparèixer en acabar l'embaràs i es reprèn la pauta individualitzada de tocilizumab 1mg/kg cada quatre setmanes que s'augmenta gradualment fins a arribar a 5mg/kg. La marcada neutropènia després de cada infusió de tocilizumab continua, però en vista de la millora dels símptomes de l'AIJS es decideix continuar el tractament. Els símptomes remeten les primeres setmanes, però la leucocitosi i la PCR són elevades els dies previs a l'administració de tocilizumab, raó per la qual es decideix reduir la freqüència i administrar 5mg/kg cada tres setmanes. D'aquesta manera la pacient manté controlada la malaltia dos anys.

DISCUSIÓ I CONCLUSIONS

L'AIJ és una malaltia inflamatòria complexa amb morbiditat i mortalitat elevades que habitualment cursa amb artritis destructiva, febre persistent i altres manifestacions sistèmiques com l'erupció característica coincidint amb els pics febrils.

El tractament és complicat, sobretot per l'ús crònic de corticoesteroides i les seqüeles que provoquen. A més, no tots els pacients responen igual als tractaments convencionals, és per això que sovint els canvis terapèutics són freqüents, fins i tot arriben a exhaurir les diferents alternatives farmacològiques. Per tant, s'han de buscar noves estratègies amb els fàrmacs biològics (antiTNF i antiinterleucines), que s'han demostrat útils en aquesta malaltia tot i no estar exempts de reaccions adverses.

Per evitar el tractament excessiu i reduir efectes adversos, la reducció de dosi de fàrmacs biològics a la mínima dosi eficaç en malaltia controlada és una pràctica descrita en artritis reumatoide i recomanada en algunes guies. Aquesta pràctica es pot extrapolar a altres malalties autoimmunes com l'AIJS. Les reduccions de dosi s'estan implantant de manera empírica i individualitzada ja que no hi ha un consens clar establert. En el cas de la nostra pacient, en ser refractària a molts tractaments, tocilizumab es veu com a opció però en presentar neutropènia greu s'ha de suspendre. Per això s'intenta solucionar buscant un tractament a mida amb dosis mínimes i anar augmentant fins a aconseguir una pauta eficaç sense produir efectes adversos.

A més, aquest cas demostra que durant l'embaràs les malalties autoimmunes queden latents a causa d'un estat de immunotolerància amb el fetus. La pacient, després d'un llarg període sense poder controlar els símptomes amb diferents fàrmacs biològics, durant la gestació la malaltia es tracta només amb corticoides orals.

Les expectatives de futur per al tractament de l'AIJS es basen en els nous medicaments aprovats fa poc temps com canakinumab, i en els assajos clínics en marxa com és el cas de rilonacept.

BIBLIOGRAFIA

1. De Inocencio Arocena J, Casado Picón R. Artritis idiopática juvenil. Introducción. Criterios de clasificación, mejoría, recaída y remisión. Epidemiología y periodicidad de las revisiones oftalmológicas. Protoc diagn ter pediatr. 2014; 1: 1-8
2. Calvo I. Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico. Protoc diagn ter pediatr. 2014; 1: 27-36
3. Lehman T, Klein-Gitelman M, TePas E. Systemic onset juvenil idiopathic arthrtitis: Treatment [Monografía a Internet]. UpToDate; 2014 [accés 21 de març de 2016]. Disponible a: http://www.uptodate.com
4. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Jul; 64(7): 1001-10
5. Ficha técnica de tocilizumab [accés 2 de març de 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf
6. Nakamura I, Omata Y, Naito M, Ito K. Blockade of interleukin 6 signaling induces marked neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2009; 36; 459.
7. Ficha técnica abatacept [acceso 2 de març de 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf
8. Ostrowski RA, Tehrani R, Kadanoff R. Refractory adult-onset Still disease successfully treated with abatacept. J Clin Rheumatol. 2011 Sep; 17(6): 315-7.
9. Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic Therapies and pregnancy: the story so far. Rheumatology (Oxford). 2014 Aug; 53(8): 1377-85.
10. Arck PC, Hecher K, Solano ME. B cells in pregnancy: functional promiscuity or tailored function? Biol Reprod. 2015 Jan; 92(1): 12.

CASOS CLÍNICS

Calcifilaxi

M. Mensa, Especialista en farmàcia hospitalaria, Servei de farmàcia de l'Hospital Clínic Barcelona.
A. Manzaneque, Especialista en farmàcia hospitalaria, Servei de farmàcia de l'Hospital Clínic Barcelona.
D. Soy, Especialista en farmàcia hospitalaria, Consultor Senior, Dra en farmàcia, Servei de farmàcia de l'Hospital Clínic Barcelona.

Cas clínic

La calcifilaxi o arteriolopatia urèmica calcificant és una alteració vascular greu que es caracteritza per una calcificació progressiva dels vasos, concretament de la túnica mitjana de les arterioles de la pell i dels teixits tous i dóna lloc a úlceres necròtiques cutànies extremadament doloroses[1].

És una entitat rara i gairebé exclusiva de pacients amb insuficiència renal en diàlisi, prediàlisi i pacients trasplantats. La prevalença oscil·la entre l'1 i el 4% dels pacients amb insuficiència renal crònica (IRC) en hemodiàlisi (HD)[2,3]. Tanmateix també pot aparèixer, si bé rarament, en pacients amb la funció renal conservada.

La incidència de la malaltia sembla anar en augment, probablement a causa de l'increment del nombre de pacients amb IRC en programa d'HD, de la prevalença dels factors de risc associats a la malaltia, d'una major consciència i detecció dels signes clínics d'aquesta entitat i d'un augment de l'ús de fàrmacs quelants de fòsfor (sals de calci) o anàlegs de la vitamina D, entre d'altres factors[4,5].

Tot i que la patogènesi de la malaltia no està clara es postula que podria ser deguda a un desequilibri entre els factors que indueixen o inhibeixen la calcificació de la paret vascular. La presència d'osteogènesi ectòpica en vasos i teixits tous podria estar associada a una àmplia remodelació de la matriu extracel·lular. Aquesta remodelació condicionaria la calcificació dels vasos i provocaria una lesió endotelial i una formació de trombes, amb una possible obstrucció de la llum dels vasos i amb la conseqüent necrosi del teixit.[6]

La calcifilaxi s'expressa en forma de lesions cutànies que inicialment apareixen com una sèrie de nòduls subcutanis i plaques violàcies molt doloroses que progressen en pocs dies a úlceres necrosades que provoquen d'escares, que sovint se sobreinfecten.

Hi ha dues formes de presentació clínica[7]:

- Patró proximal: les lesions se situen en zones de predomini de teixit adipós com l'abdomen i les cuixes i solen aparèixer en pacients obesos. Són úlceres profundes amb necrosi del teixit gras.
- Patró distal: les lesions acostumen a localitzar-se en membres inferiors i comprendre les capes superficials de la pell. És més típic de pacients prims o desnodrits.

Es tracta d'una malaltia amb una morbiditat i una mortalitat altes (60-80%), principalment per complicacions infeccioses i sèpsia i difereix segons la localització de les lesions. Les proximals tenen una mortalitat del 63% i les distals del 23%[3].

D'altra banda, és important dir que la dificultat per fer un diagnòstic diferencial amb relació a altres entitats com vasculitis sistèmiques, malaltia ateroembòlica/arterioesclerosi perifèrica, cel·lulitis, eritema nodós, piodèrmia gangrenosa, fascitis necrotitzant, etc. i les poques opcions de tractament, dificulten encara més la situació clínica.

Exposició del cas

Dona de 67 anys, 60 kg de pes i 1,65 m d'alçada. Al·lèrgies conegudes a metronidazole i cefixima, sense hàbits tòxics i autònoma per a les activitats bàsiques de la vida diària.

Entre els antecedents hi consten una IRC secundària a glomerulonefritis mesangiocapil·lar, motiu pel qual la pacient va estar en programa d'HD des de l'any 1990. El 1991 va rebre el primer trasplantament renal de donant cadàver, amb fracàs posterior i reinici de l'HD, el 1999. El 2005 es va sotmetre a un segon trasplantament renal de cadàver i l'any 2010 li van diagnosticar un rebuig cel·lular d'aquest. Com a complicacions secundàries a la IRC ha presentat hiperparatiroïdisme secundari i anèmia normocítica-normocròmica ambdues en tractament amb calcitriol 0,25 mcg/dia, carbonat càlcic 500 mg/dia i suplements de ferro juntament amb darbepoetina 40 mcg

setmanal, respectivament.

Entre altres antecedents clínics d'interès podem citar: hipotiroïdisme subclínic, hipertensió arterial controlada amb amlodipina 10 mg/dia i furosemida 40 mg/dia, cardiopatia hipertensiva-valvular i doble lesió aòrtica (portadora de pròtesi mecànica i marcapassos, en tractament anticoagulant amb acenocumarol segons pauta). Com a tractament immunosupressor rebia: prednisona 10 mg/dia, tacrolimus 1 mg/12 h i micofenolat de mofetil 250 mg/12 h.

Ingressa a l'hospital el març de 2014, per un quadre d'insuficiència cardiorespiratòria i pneumònia per *Pseudomonas aeruginosa*, edema agut de pulmó i insuficiència renal que va requerir sessions d'HD. Durant l'estada a la sala de nefrologia es van observar signes d'insuficiència venosa i edema en la extremitats inferiors (EI) juntament amb erosions superficials exudatives, sense signes d'infecció. Es va orientar com una dermatitis d'estasi en context d'insuficiència cardíaca congestiva. Van aplicar cures tòpiques i van cultivar frotis de les lesions.

Quatre dies més tard, les erosions presentaven característiques isquèmiques, sense secrecions purulentes. En el cultiu de les ferides s'hi va aïllar *P. aeruginosa* multiresistent (sensible a amikacina i colistina) i se li van aplicar foments d'amikacina tòpica (500mg), dos cops al dia.

Al cap de dues setmanes es van observar úlceres noves, de diferents mides (la més gran d'uns 10 cm. de diàmetre) en les dues EI, en cares laterals i posteriors, amb púrpura al voltant i escares necròtiques centrals amb abundant fibrina. La pacient referia molt de dolor al tacte. En aquest context es va sospitar d'un cas de calcifilaxi i una biòpsia cutània va confirmar el diagnòstic.[8]

Problemes farmacoterapèutics

Subjetius

Es queixava de dolor secundari de les múltiples úlceres.

Objetius

La pacient presentava erosions superficials en ambdues EI que van progressar a úlceres amb púrpura al voltant i escares necròtiques centrals amb fibrina.

En l'analítica d'ingrés tenia nivells elevats de parathormona (PTH), fòsfor, creatinina sèrica i de nitrogen ureic en sang.

El resultat de la biòpsia tissular descriu una úlcera necròtica sense representació de l'epiteli epidèrmic, dermis amb canvis de necrosi isquèmica i component inflamatori. S'observa teixit adipós profund amb necrosi lipídica i dipòsits càlcics en les parets dels vasos de petit calibre que confirma el diagnòstic de calcifilaxi.

Anàlisi

Un dels factors de risc associats a la calcifilaxi és l'hiperparatiroïdisme secundari a la IRC.

La pèrdua progressiva de la funció renal condiciona una hiperfosforèmia, per disminució de l'eliminació de fòsfor (filtració) i una deficiència de vitamina D deguda a una síntesi menor de calcitriol. Això dóna lloc a una hipocalcemia per una menor absorció intestinal de calci, una resistència òssia a la PTH i a la formació de complexes Ca-P. Al mateix temps, la hipocalcèmia, comporta un augment de la síntesi i la secreció de la PTH. La PTH produeix hipercalcèmia (augmenta l'absorció intestinal i reabsorció renal de calci, la conversió de la vitamina D en la seva forma activa i l'activitat osteoclàstica). Els nivells alts de PTH s'han relacionat amb calcificacions vasculars i calcifilaxi[9].

Per aquesta raó, el primer objectiu del tractament és controlar els factors de risc de calcifilaxi com l'hiperparatiroïdisme, la obesitat, hipertensió, *diabetes mellitus*, ateromatosis, tabaquisme, estats d'hipercoagulabilitat, malnutrició i hipoalbuminèmia i també alteracions de la paret vascular i insuficiència vascular, entre altres.

Cal recordar que alguns fàrmacs com els antagonistes de la vitamina K (ex. acenocumarol), quelants de fòsfor que contenen calci (ex. acetat càlcic), anàlegs de la vitamina D (ex. calcitriol), el tractament previ amb corticoides i l'administració de ferro, també s'han associat al desenvolupament de calcifilaxi.

El maneig de la calcifilaxi engloba diferents àmbits:

- Control metabòlic: correcció producte Ca-P sèric
- Cures intensives de les úlceres
- Gestió del dolor
- Disminució dels dipòsits de calci i control de la inflamació
- Suport nutricional i psiquiàtric

Control metabòlic: correcció producte calci-fòsfor (Ca-P)

Amb relació al control metabòlic, és imprescindible una vigilància intensa del producte calci-fòsfor (els nivells s'han de mantenir per sota de 55 mg^2/dL^2), dels nivells de parathormona (evitar l'hiperparatiroïdisme) i del calci total en sang (corregit per l'albúmina).

En cas que hi hagi un hiperparatiroïdisme secundari, la primera opció de tractament és cinacalcet (agent calcimimètic), 30 mg al dia, via oral, i anar augmentant la dosi segons tolerància, fins a un màxim de 60-120 mg/dia, i reservar la paratiroidectomia a pacients refractaris al tractament farmacològic[10]. L'augment de la freqüència de les sessions d'HD (5-6 sessions setmanals) i l'ús de quelants de fòsfor (carbonat de lantà o sevelamer) també es podrien utilitzar com a alteratives terapèutiques.

En el cas de la nostra pacient, la primera mesura instaurada va ser la detecció i la suspensió dels fàrmacs relacionats amb l'aparició de calcifilaxi. Se li van retirar els suplements de calci i ferro, el calcitriol, la prednisona i es va canviar l'acenocumarol per heparina sòdica.

En segon lloc, davant de la situació clínica de la pacient amb un producte Ca-P de 60,6 mg^2/dL^2 i amb hiperparatiroïdisme (86 pg/mL; interval de referència: 10-65 pg/mL), es va decidir fer sessions d'HD, cinc dies a la setmana. D'aquesta manera es va aconseguir reduir el producte Ca-P a 25,7mg^2/dL^2 en un període de tres setmanes.

Cures intensives de les úlceres

Les cures intensives de les úlceres es basen en la prevenció de la possible sobreinfecció i una posterior sèpsia mitjançant tècniques de desbridament del teixit necròtic i d'optimització del tractament antibiòtic, alhora que s'estimula la formació de teixit nou gràcies a l'ús d'apòsits d'hidrogel o bé a teràpies més avançades com l'oxigen hiperbàric[11] o la teràpia VAC (Vacuum Assisted Closure).

En el cas descrit, les cures es van fer seguint les pautes de dermatologia que consistien en netejar amb aigua i sabó i a continuació aplicar foments de permanganat potàssic 1/10.000, 15-20 minuts i posterior oclusió de 15 minuts amb un gel de tetracaïna per després fer el desbridament quirúrgic parcial de la fibrina i col·locar un apòsit d'alginat de plata protegit amb una gasa. Aquesta cura es va fer diàriament durant la primera setmana i més tard es va reduir la freqüència a cada 48 hores a causa de la bona evolució de les úlceres.

Durant l'ingrés, la pacient va tenir una primera sobreinfecció de la úlcera per *Pseudomonas aeruginosa* multiresistent que es va tractar de forma local amb foments d'amikacina, 500 mg, dos cops al dia. Posteriorment, tot i les cures i el tractament establert, va patir dos episodis de bacterièmia, un per *Klebsiella pneumoniae*, soques productores de ß-lactamases d'espectre ampliat que es va tractar amb meropenem i un segon per *Staphylococcus aureus*, soques sensibles a meticil·lina, tractat amb daptomicina.

Gestió del dolor

Els principals mecanismes de dolor en aquesta patologia estan relacionats amb la isquèmia tissular que es produeix de manera que acostuma a ser refractari al tractament analgèsic estàndard.

La recomanació més important a tenir en compte és que l'analgèsia ha d'incloure la utilització de derivats opiacis com els anàlegs de fentanil (eliminació hepàtica i estabilitat durant la sessió de diàlisi), evitar l'ús de morfina ja que es podrien acumular metabòlits actius tòxics que poden causar hipotensió i una disminució de la perfusió tissular. D'altra banda, és primordial instaurar mesures de tractament del dolor neuropàtic per disminuir la hiperexcitabilitat central i potenciar la inhibició gabaèrgica i en aquest cas són d'elecció fàrmacs com la pregabalina i gabapentina. Finalment, en cas que el dolor persisteixi hi ha la possibilitat de fer un bloqueig nerviós terapèutic injectant un anestèsic local al punt del dolor.

Abans de ser diagnosticada de calcifilaxi, a la nostra pacient li havien prescrit un pegat transdèrmic (TD) de fentanil, de 25mcg per tractar el dolor. A causa de la persistència d'aquest dolor, la dosi del pegat va anar augmentant fins a arribar als 100mcg i al tractament s'hi van afegir 25mg, cada 12h de pregabalina i fentanil bucal 200 mcg de rescat previ a les cures. Conforme evolucionaven les úlceres, aquesta pauta de rescat va passar a ser fixa, de 400mcg cada 6 hores, a part del

paracetamol 1g/8h via oral. La presència de dolor a llarg termini va requerir fer dos bloquejos del nervi popliti i un bloqueig del nervi axil·lar esquerre amb ropivacaïna al 0,5%.

Disminució dels dipòsits de calci i control de la inflamació

Actualment, hi ha dues possibles opcions terapèutiques per promoure l'eliminació de dipòsits de calci i controlar la inflamació: els bifosfonats i el tiosulfat sòdic al 20%[12].

Els bifosfonats actuen inhibint la calcificació vascular per la inhibició de la formació d'hidroxiapatita i l'augment de la producció d'osteoprotegerina, alhora que exerceixen una activitat antiinflamatòria en disminuir la infiltració local de macròfags i la secreció de citocines proinflamatories[13]. Les recomanacions de les guies de la SEN (Sociedad Española de Nefrología, del 2011), basades en sèries de casos, recomanen instaurar una teràpia inicial amb una dosi única endovenosa d'ibandronat 6mg o bé pamidronat 90mg, en infusió d'una i quatre hores respectivament, seguida de teràpia oral amb ibandronat, alendronat o risedronat. Tot i que la dosi de bifosfonats a administrar s'hauria d'ajustar en pacients amb IRC, és preferible l'administració de dosis plenes fins a observar una clara millora clínica ja que la calcifilaxi és una malaltia que pot comprometre la vida del pacient.

L'administració de **tiosulfat sòdic** (TS) al 20% endovenós augmenta la solubilitat dels dipòsits de calci formats, n'accelera l'eliminació i mitjançant l'acció antioxidant i de vasodilatació local produeix una millora de la disfunció endotelial[14,15]. Els resultats descrits fins al moment han estat esperançadors, motiu pel qual el tiosulfat sòdic es pot considerar un tractament de primera línia en la calcifilaxi sense hiperparatiroïdisme ja que propicia una disminució del dolor (dies-setmanes) i una curació completa de la majoria de les lesions (setmanes-mesos). La pauta més utilitzada habitualment és l'administració de 25g endovenós, en perfusió intermitent de 30-60 minuts, tres cops per setmana (durant la última hora de diàlisi o bé post-hemodiàlisi). Entre els efectes adversos més freqüents del TS s'inclouen les nàusees/vòmits i l'acidosi metabòlica[14].

En el nostre cas, la pacient va rebre una dosi única d'ibandronat 6 mg endovenós en el moment del diagnòstic i, posteriorment, se li va prescriure ibandronat de manteniment, 150mg al mes, via oral. Seguidament, va començar el tractament amb TS segons la pauta descrita prèviament i als 15 dies es va observar una notable millora de l'aspecte de les úlceres, motiu pel qual se li va disminuir la freqüència d'administració a dos cops per setmana i es va mantenir el tractament durant sis mesos fins a la curació definitiva de les úlceres.

Suport nutricional i psiquiàtric

Els suplements proteics durant la presència d'úlceres són essencials per mantenir l'estat nutricional i ajudar a cicatritzar les ferides.

D'altra banda, cal tenir en compte que el dolor tant intens i la hospitalització prolongada té un gran impacte psicològic en aquests pacients, per aquesta raó es recomana oferir suport psiquiàtric a tots.

Pla

- Regular el metabolisme calci-fòsfor. Es recomana fer analítiques diàries que incloguin calci total, fòsfor, albúmina, paratohormona i creatinina. És important revisar sistemàticament la medicació i calcular el calci corregit per l'albúmina i el producte calci-fòsfor per assegurar l'evolució favorable dels pacients.
- Seguiment de les úlceres amb cures periòdiques específiques fins a la cicatrització completa.
- Optimitzar el tractament antibiòtic per evitar la sobreinfecció i la sèpsia posterior de focus cutani: l'antibioticoteràpia s'ha de basar principalment en cures tòpiques amb antibiòtics d'ampli espectre i l'administració d'aquests per via sistèmica en cas de bacterièmia. En la majoria dels casos serà necessari el monitoratge farmacocinètic.
- Optimitzar la pauta analgèsica. Recordar que els opiacis són el tractament de primera línia, preferiblement els anàlegs de fentanil. En cas que persisteixi el dolor s'han d'establir pautes combinades amb paracetamol o fàrmacs pel dolor neuropàtic (gabapentina, pregabalina), evitar els antiinflamatoris no esteroides que deteriorin la funció renal i

fomentar l'ús d'opiacis d'alliberació ràpida com a rescat (sobretot en el moment de les cures) o bé oferir la possibilitat de fer bloquejos nerviosos amb fàrmacs anestèsics.

- Tractar els dipòsits de calci i controlar la inflamació. Donar a conèixer els beneficis que han demostrat tant els bifosfonats com el TS al 20%, recordar la posologia i les reaccions adverses més freqüents que poden tenir.
- Adoptar altres mesures per millorar l'estat clínic de la pacient. Recomanat oferir suport nutricional als pacients basat en suplements dietètics i ajuda psiquiàtrica ja que tendeixen a desenvolupar trastorns de caire ansiós depressiu lligat a les complicacions associades a la malaltia i en alguns casos necessiten tractament farmacològic.

Discussió i conclusions

- La calcifilaxi és una entitat rara amb morbiditat i mortalitat elevades que s'ha de sospitar en pacients amb IRC amb factors de risc associats, i en els casos que s'observin nòduls o plaques violàcies o úlceres molt doloroses que no cicatritzen.
- Tot i que el diagnòstic és principalment clínic, s'ha de fer una biòpsia cutània per confirmar-lo.
- És crucial instaurar el tractament de forma precoç, corregir les principals alteracions metabòliques, fer una cura intensiva de les úlceres i un control exhaustiu del dolor, a més de la retirar sals càlciques, vitamina D i anàlegs i dicumarínics.
- L'ús de bifosfonats i TS ha demostrat ser eficaç en la majoria de les lesions produïdes en aquesta patologia, tot i que l'evidència científica disponible es basa en la descripció de casos clínics.
- No hi ha un protocol de tractament establert però la millor opció és la teràpia combinada i l'abordatge multidisciplinari.

BIBLIOGRAFIA

1. Torregrosa JV, Bover J, Cannata J i col. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM). Nefrología 2011;31(Suppl.1):3-32
2. Polaina M, Sánchez MD, Biechy MM i col. Calcifilaxis. Semin Fund Esp Reumatol. 2009;10(4):124–127
3. edvyas C, Winterfield LS, Vleugels RAJ. Calciphylaxis: a systematic review of existing and emerging therapies. Am Acad Dermatol. 2012 Dec;67(6):e253-6
4. Brandenburg VM, Sinha S, Specht P i col. Calcific uraemic arteriolopathy: a rare disease with a potentially high impact on chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Pediatr Nephrol. 2014 Dec;29(12):2289-98
5. Checheriţă IA, Smarandache D, Rădulescu D i col. Calcific uremic arteriolopathy in hemodialyzed patients. Chirurgia (Bucur). 2013 Sep-Oct;108(5):736-40.
6. Kramann R, Brandenburg VM, Schurgers LJ i col. Novel insights into osteogenesis and matrix remodelling associated with calcific uraemic arteriolopathy. Nephrol Dial Transplant (2013) 28: 856–868
7. Andersen LK, Lehman JS, Davis MDP. Calciphylaxis Is a Cutaneous Process Without Involvement of Internal Organs in a Retrospective Study of Postmortem Findings in Three Patients. Acta Derm Venereol 2014; 94: 298–302
8. Ketteler M, Biggar PH, Brandenburg VM i col. Epidemiology, Pathophysiology, and Therapy of Calciphylaxis. Dtsch Arztebl 2007; 104(50):3481–5
9. Lorenzo V, Martin A, Torregrosa V. Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica. ILorenzo V, López JM, editors. Nefrología al día [Internet]. 2 ed. Barcelona: Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical; 04/12/2012.
10. Velasco N, MacGregor MS, Innes A i col. Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet-an alternative to parathyroidectomy. Nephrol Dial Transplant; 2006; 21(7):1999-2004
11. Arenas MD, Gil MT, Guitérrez MD i col. Clin Nephrol. Management of calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis) with a combination of treatments, including hyperbaric oxygen therapy. 2008;70(3):261-4
12. Torregrosa JV, Sánchez-Escuredo A, Barros X i col. Clinical management of calcific uremic arteriolopathy before and after therapeutic inclusion of bisphosphonates. Clinic Nephrol 2015; Apr;83(4):231-4
13. Torregrosa JV, Durán CE, Barros X i col. Successful treatment of calcific uraemic arteriolopathy with bisphosphonates. Nefrologia. 2012 May 14;32(3):329-34
14. Hayden MR, Goldsmith D, Sowers JR i col. Calciphylaxis: calcific uremic arteriolopathy and the emerging role of sodio thiosulfate. Int Urol Nephrol 2008; 40:443-451
15. Vedvyas C, Winterfield LS, Vleugels RA. Calciphylaxis: a systematic review of existing and emerging therapies. J Am Acad Dermatol. 2012 Dec;67(6):e253-60

SALUT PÚBLICA

Quines van ser les conseqüències de la crisi de l'ebola a Espanya?

F. Parrilla, farmacèutic, doctor en Salut Pública, Departament de Salut

Entre el març del 2014 i el març del 2016, el brot de febre hemorràgica pel virus de l'ebola (FHVE) a l'Àfrica occidental va ser esgarrifós: 28.610 casos, 15.221 dels quals confirmats pel laboratori i 11.308 amb resultat de mor[1] (taula 1) i tres països (Guinea, Libèria i Sierra Leone) amb greus conseqüències econòmiques, socials i sanitàries[2] (taula 2). Totes aquestes dades superen amb escreix les dades registrades des que el virus va aparèixer l'any 1976[3] (figura 1).

La comunitat internacional va trigar molts mesos a reaccionar. La primera reacció important va ser quan l'OMS, el 8 d'agost de 2014, va declarar que "el brot d'FHVE a l'Àfrica Occidental era una emergència de salut pública d'importància internacional"[4]. Les primeres reaccions dels països occidentals, entre els quals hi ha Espanya, van ser instaurar controls sanitaris en aeroports i repatriar tots els ciutadans infectats pel virus (l'any 2014 es van evacuar 17 casos confirmats)

No obstant això, la passivitat dels països occidentals continuava i el 18 de setembre del 2014, el Comitè de Seguretat de les Nacions Unides declarava la situació "una amenaça per la pau i la seguretat" atès que el brot continuava sense control i els tres països afectats no podien fer front a aquesta situació sense l'ajut internacional[4]. La comunitat científica europea també es va mobilitzar i experts europeus en salut pública van publicar a la revista Lancet una carta adreçada als governs europeus per demanar ajuda internacional[5].

Tanmateix, els països occidentals no es varen preocupar fins que no varen aparèixer els primers casos secundaris fora del continent africà. El 6 d'octubre del 2014, Espanya va anunciar el primer cas, i els dies 12 i 15 d'octubre de 2014 van aparèixer dos casos més als Estats Units. Tots els afectats tenien en comú que havien participat en les cures dels malalts evacuats[4].

LA CRISI DE L'EBOLA A ESPANYA

La crisi sanitària de l'ebola a Espanya va començar el 5 d'agost del 2014 quan el govern va autoritzar la primera repatriació de persones infectades i va acabar el 2 de desembre de 2014 quan Espanya va quedar lliure del virus. Aquest treball vol donar resposta a una sèrie de preguntes relacionades amb l'origen, les causes i les conseqüències de la crisi de l'ebola a Espanya.

Com va començar la crisi sanitària?

Els antecedents d'aquesta crisi s'han de buscar el novembre de 2013 quan l'hospital Carlos III, la gestió del qual corresponia a la Comunitat de Madrid, es va integrar a l'hospital La Paz, per formar el complex hospitalari La Paz (Madrid). Aquest fet va provocar el

Taula 1. Casos notificat del brot d'FHVE a l'Àfrica Occidental 2014-2016[1]

PAÍS	CASOS NOTIFICATS	CASOS CONFIRMATS	CASOS MORTS	DATA FINAL DEL BROT
Libèria	10.675	3.160	4.809	14/01/2016
Guinea	3.811	3.355	2.543	29/12/2015
Sierra Leone	14.124	8.706	3.956	17/03/2016
Nigèria	20	19	8	19/10/2014
Mali	8	7	6	18/01/2015
EUA	4	4	1	21/12/2014
Itàlia	1	1	0	20/07/2015
Regne Unit	1	1	0	10/03/2015
Espanya	1	1	0	02/12/2014
Senegal	1	1	0	17/10/2014
TOTAL	28.610	15.221	11.308	

Font: CDC/OMS (a data 31/03/2016)

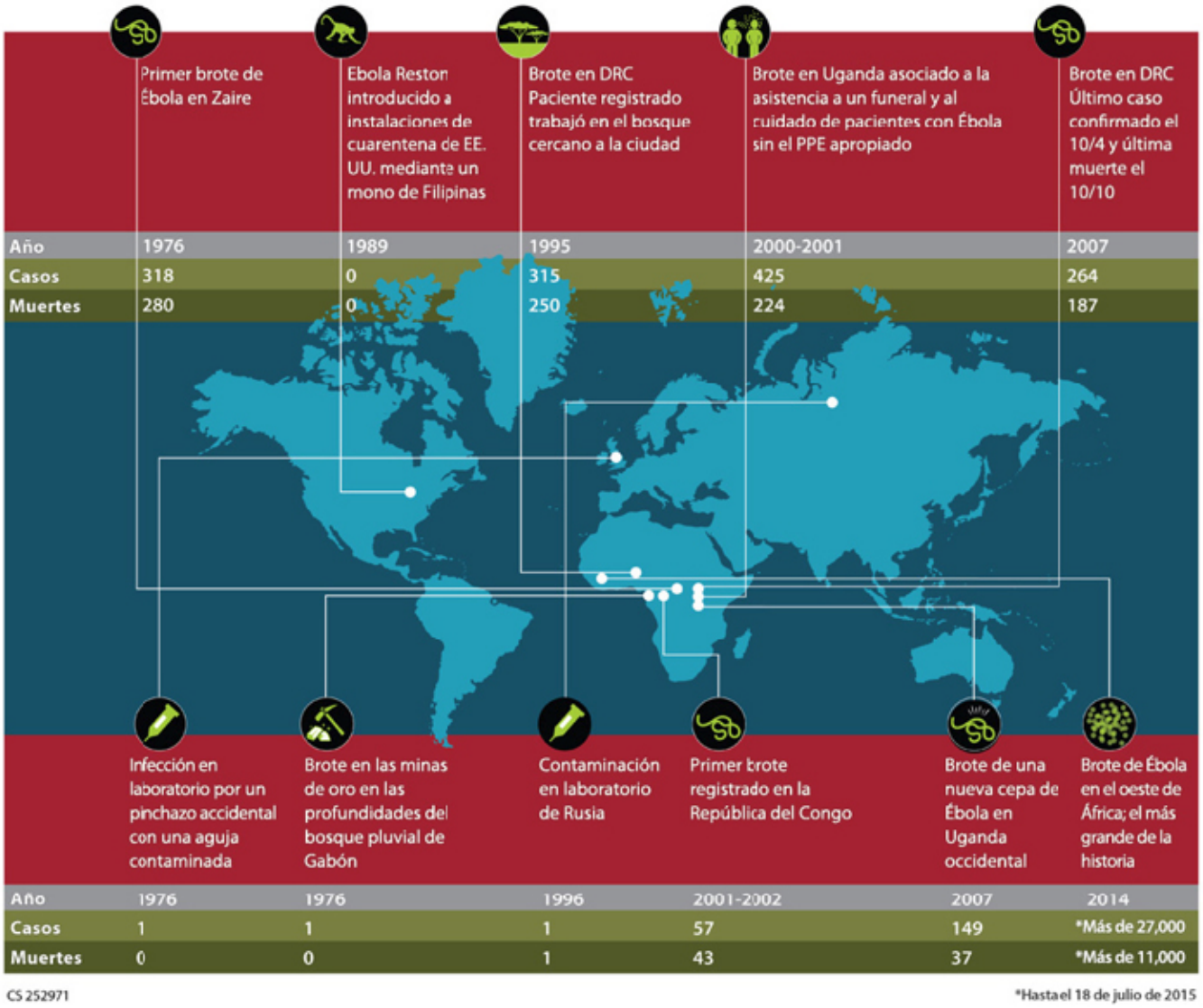


Figura 1. Cronologia dels brots d'ebola al llarg de la història[3]

tancament del servei d'urgències, la unitat de cures intensives, el servei d'anatomia patològica, els laboratoris de microbiologia i el banc de sang del Carlos III, ja que després de 25 anys, aquest deixava de ser l'hospital de referència (l'únic a l'Estat espanyol) en el tractament de malalties infeccioses, per transformar-se en un centre d'estada mitjana i llarga per a gent gran[6]. Estava previst que aquest hospital fos substituït, el juny del 2014, per l'hospital militar Gómez Ulla, però no va ser així[7].

L'abril del 2014, les autoritats sanitàries van designar l'hospital La Paz com a centre de referència per a la detecció, el cribratge i el tractament de possibles casos d'ebola. No obstant això, aquesta designació no va anar acompanyada de les mesures necessàries: formació i capacitació del personal, reformes estructurals per adaptar les instal·lacions necessàries a un nivell 4 de bioseguretat i equips de protecció individuals adients[8]. El personal dels serveis d'urgència i de medicina intensiva de l'hospital va presentar dues cartes, els dies 30 d'abril i 10 de juny de 2014, adreçades a la direcció d'infermeria i a la gerència de l'hospital per denunciar la manca de mesures, però aquestes cartes mai no van rebre resposta[8] (taula 3), motiu pel qual el juliol del 2014, van presentar la primer denúncia contra l'hospital Carlos III als jutjats de plaça de Castella (Madrid)[8].

A començaments d'agosts, els responsables de

Taula 2. Conseqüències del brot per FHVE a Libèria, Guinea i Sierra Leone[2]

Conseqüències econòmiques

- El Banc Mundial calcula unes pèrdues totals dels tres països de 2.200 milions de dòlars, l'any 2015.
- Es preveu que la paralització de l'activitat minera al tres països suposarà una contracció de l'economia del 23,5% a Sierra Leone, d'un 4,3% a Guinea i a Libèria el creixement només serà del 3%.
- Per al període 2015-2017 l'estimació és que les despeses de recuperació seran de 812 milions de dòlars a Libèria, 844 milions de dòlars a Sierra Leone i 2.890 milions de dòlars a Guinea.
- El programa mundial d'aliments calcula que fins a 3,6 milions de persones estaran en situació precària l'any 2015.

Conseqüències socials

- Tancament prolongat de les escoles i el consegüent augment del nombre d'adolescents embarassades.
- UNICEF calcula que al voltant de 16.000 nens van perdre un o tots dos progenitors.
- L'estigmatització dels supervivents, del personal sanitari i del equips d'enterraments segurs.

Conseqüències del sistema de salut

- Més de 500 sanitaris morts
- Més de 4.000 morts maternes addicionals durant l'any 2014
- Més d'11.000 morts addicionals per malària, tuberculosi i VIH
- 17.000 supervivents amb seqüeles potencials

Taula 3. Documents de denuncia dels Serveis d'Urgència i de Medicina Intensiva de l'hospital La Paz a la Gerència de l'hospital[8]

DATA	FETS DENUNCIATS
30/04/2014	Els tallers de formació que va organitzar el servei de prevenció de riscos laborals, els dies 29 i 30 d'abril, van ser insuficients: no van resoldre cap dubte sobre els procediments habituals a aplicar a qualsevol malalt ingressat i la demostració pràctica per la retirada dels EPI contaminats va ser molt defectuosa. Els protocols no estaven disponibles i, per tant, ningú era capaç d'aplicar-los ni s'havia fet cap tipus de formació. L'hospital no tenia les infraestructures adequades (habitacions amb pressió negativa) ni els recursos materials necessaris. El procediment disponible del Ministeri de Sanitat, de data 7 d'abril de 2014, descrivia que l'aïllament estricte del pacient s'havia de fer en habitacions amb pressió negativa, espai inexistent en tot l'hospital.
10/06/2014	Es va demanar còpia escrita del pla de contingència de l'hospital en possibles casos d'ebola (confirmats o no), i de tots els protocols d'actuació disponibles, ja que en data 10/06/2014 el personal no tenia cap protocol, ni disposava de cap pla de contingència per atendre els possibles casos.
07/08/2014	El personal expressava sorpresa perquè al final s'havia complert allò que havien pronosticat, que davant d'un cas confirmat d'ebola, el pacient s'havia de traslladar a la unitat d'aïllament de l'hospital Carlos III que mai no s'hauria d'haver tancat, i que s'utilitzarien les habitacions de pressió negativa i el equips tipus Saturn, que fins a aquell moment s'havia dit que no eren necessaris. Van tornar a demanar els protocols, que no coneixien, i van manifestar que no sabien com fer servir els equips Saturn, ja que mai hi havien fet simulacres i ni tan sols els havien vist.

l'Ordre de Sant Joan de Déu van informar al ministeri d'afers exteriors i cooperació espanyol que a l'hospital Sant Josep de Monròvia (Libèria) tenien en aïllament sis sanitaris del seu orde, tres dels quals estaven infectats pel virus de l'ebola: el missioner espanyol Miguel Pajares; la germana Chantal Pascale, de la RD Congo i la germana Paciencia Melgar, de la Guinea Equatorial, i presentaven la sol·licitud de repatriació d'aquests tres pacients. El 5 d'agost del 2014, el govern espanyol va autoritzar la repatriació del missioner espanyol Miguel Pajares (cas confirmat) i de la germana espanyola Juliana Bonoha (cas probable) en un avió medicalitzat per ser tractats a Espanya, i el personal infectat no espanyol van ser ignorat: la germana Chantal va morir a Monròvia, el dia 9 d'agost de 2014, i la germana Paciencia Melgar va superar la malaltia[9]. El govern va crear més polèmica quan va anunciar que les despeses de repatriació les havia de pagar l'Ordre de Sant Joan de Déu. Les dures crítiques al govern van fer-lo reaccionar i el 8 d'agost de 2014 es va desdir, i va anunciar que es faria càrrec de les despeses[9].

Tota aquesta polèmica va amagar una altra realitat: ¿en quines instal·lacions serien tractats els pacients evacuats? A començament d'agost, les instal·lacions del futur hospital de referència, el militar Gómez Ulla no estaven ni pressupostades[10,11] i l'hospital de referència, La Paz només comptava amb les antigues instal·lacions de l'hospital Carlos III que ja havien estat denunciades pels mateixos treballadors del centre[8].

El 6 d'agost de 2014, la Comunitat de Madrid, de forma precipitada, va decidir que els pacients evacuats ingressin en la sisena planta de l'hospital Carlos III, malgrat que les habitacions d'aquella planta portaven un any tancades i que l'hospital Carlos III ja no comptava amb els serveis bàsics[12]. Aquell mateix dia, un equip de neteja va condicionar les habitacions de la sisena planta i un equip de 50 operaris van traslladar material i van instal·lar monitors, equips i un laboratori rudimentari[12]. El 7 d'agost, els pacients repatriats van ingressar-hi i el 12 d'agost de 2014, el missioner va morir a pesar d'haver rebut el tractament experimental ZMapp. La religiosa va quedar en aïllament, no

va desenvolupar la malaltia i va ser donada d'alta l'11 d'octubre[13].

El 21 de setembre de 2014, el govern va autoritzar una segona repatriació, des de Sierra Leone, el també missioner, de l'Orde de Sant Joan de Déu, Manuel García Viejo. El pacient, molt malalt, va ingressar a l'hospital Carlos III, el 22 de setembre, però no va poder rebre el tractament ZMapp, perquè s'havia acabat (estava fóra d'estoc). Què es podia fer? Improvisar de nou. El 24 de setembre el govern, a la desesperada i amb molta hipocresia, va obligar la religiosa Paciencia Melgar a agafar un vol, amb l'esperança de poder administrar al pacient els anticossos que havia generat en superar la malaltia. No hi van ser a temps, i el pacient va morir el 25 de setembre[13].

La crisi sanitària, es podia haver evitat?

El 25 de setembre de 2014, tot el personal que va participar en les cures del dos missioners repatriats va quedar en situació de vigilància passiva, és a dir: fer vida normal i controlar-se la temperatura dos cops al dia, durant 21 dies i avisar al servei de prevenció de riscos laborals de l'hospital La Paz si la temperatura era superior a 38,6ºC.

El 29 de setembre del 2014, l'auxiliar d'infermeria Teresa Romero va començar a presentar símptomes inespecífics, amb astènia i temperatura baixa. Va trucar al servei de prevenció de riscos laborals de l'hospital La Paz però com que la febre no arribava a la temperatura especificada en el protocol (>38,6ºC) no li van fer res. El mateix dia, a la tarda, va anar al seu centre de salut, i va ser diagnosticada d'un quadre gripal i tractada amb ibuprofè i paracetamol[14].

El 6 d'octubre de 2014, de matinada, la pacient presentava el quadre clínic següent: febre de 36,7ºC amb un pic a les 7 del matí, diarrea no sanguinolenta, hipotensió i vòmits[15]. La pacient va trucar al servei d'emergència, va explicar el símptomes que tenia i es va identificar com a personal sanitari que havia participat en les cures dels dos missioners repatriats. Un epidemiòleg li va passar una enquesta i d'acord amb el protocol van descartar el risc d'ebola, amb la qual cosa en cap moment es va activar el protocol de prevenció davant d'un possible cas de contagi d'ebola. Així, el 6 d'octubre del 2014 l'auxiliar d'infermeria va rebre un tractament d'un metge, a casa seva, sense cap protecció i després la van traslladar a l'hospital Fundación Alcorcón en una ambulància convencional, sense cap sistema de protecció. Els metges de l'hospital Fundación Alcorcón que la van rebre van decidir aïllar-la fins que tinguessin els resultats analítics, però el metge que la va atendre ho va fer sense protecció, perquè no hi havia un equip de protecció individual (EPI) de la seva talla[14]. A les 18.00 hores, els resultats analítics

Taula 4. Declaracions del Conseller de Sanitat de la Comunitat de Madrid, 8-9 d'octubre de 2014[20]

Mitjà de comunicació	Manifestacions
'El Programa de Ana Rosa' (Tv. Telecinco)	"Para explicar a uno cómo quitarse o ponerse un traje no hace falta un máster".
	"Unos tienen una mayor capacidad de aprendizaje que otros".
	"Ha tardado días en reconocer que pudo tener un fallo al quitarse el traje. Si lo hubiese dicho ante habríamos ahorrado mucho trabajo".
Onda Cero (radio)	"Yo tengo compañeros míos que operando pacientes se han contagiado de sida porque se han pinchado y porque tengan sida no se les va a dejar de operar".
	"Tan mal no debía estar para ir a la peluquería".
	"Ha tardado mucho en decir lo que había hecho, nos hubiera evitado un quebradero de cabeza".
Cadena Ser (radio)	"Si tengo que dimitir, dimitiría. No tengo ningún apego al cargo, soy médico y tengo la vida resuelta".
	"Si de todos los asuntos médicos son responsables los políticos, cambiaríamos cada dos días la administración".
	"No puedo confirmar que el momento en que se quitó el traje estuviese supervisado".
'Espejo Público' (Tv. Antena 3)	"He dicho que podría haber mentido porque ha ocultado los datos, ha tardado días en reconocer que había cometido un error".
	"El médico que le trata puede llevar razón porque es una persona que mide dos metros y los trajes se hacen como se hacen".
	"Ella ya tenía experiencia de haberse puesto y haberse quitado el traje sucesivamente".
	"Ella solamente se refiere a que tiene cansancio cuando va al médico de cabecera, como tenemos cualquiera cuando tenemos un poco de fiebre".
	"En el primer caso se les dieron los primeros cursillos y no hubo ningún problema".
Assemblea de Madrid	"Lo que me preocupa es que a un médico que acaba de salir de tratar a un enfermo con ébola todos los periodistas se ponga a su lado, le toquen y le ponga los micrófonos en la boca sin saber si se ha hecho todo bien. Eso sí es un riesgo".

van confirmar la infecció pel virus de l'ebola i la pacient va ser traslladada a l'hospital Carlos III[15].

L'alarma social, es podia haver evitat?

Una crisi sanitària esdevé alarma sanitària quan un risc potencial es converteix en el risc real de fer emmalaltir la població. Si, malgrat l'avaluació del risc de transmissió de l'ebola a Espanya que va ser avaluat com de risc molt baix[16], apareix una malaltia que la població desconeix, que és molt contagiosa, sense cura coneguda i amb una taxa de supervivència del 10% en el pitjor dels casos, tenim tots els elements necessaris perquè aparegui la por i es generi alarma social.

L'alarma social va començar el 6 d'octubre de 2014, quan es va saber el primer cas secundari d'FHVE fora del continent africà i de seguida, fins i tot abans de la ràpida compareixença del govern, tota l'atenció informativa dels mitjans de comunicació del país es va centrar en l'auxiliar d'infermeria infectada: qui l'havia contagiada?, com es va contagiar?, com estava de salut?, podien aparèixer altres casos?, etc. A continuació recollim cronològicament els esdeveniments més significatius.

Equips de neteja i desinfecció. Entre el 7 i el 10 d'octubre, l'ambulància que el 6 havia traslladat la pacient a la Fundación Alcorcón no va ser aïllada, va continuar treballant amb tota normalitat i l'endemà la van desinfectar[14]; la sala d'aïllament del mateix hospital en què havia estat la pacient el mateix dia 6 no va ser desinfectada per una empresa especialitzada fins a última hora de la tarda del 8 d'octubre, 48 hores després dels fets, ja que les operaries de l'empresa habitual es van negar a fer-ho perquè no tenien cap tipus de formació o de capacitació per a aquestes tasques[17]. L'habitatge particular de la pacient va ser desinfectat el 10 d'octubre i les zones comunes de l'edifici (ascensor, garatge, replans, etc.) es van netejar i desinfectar entre els dies 9 i 10 d'octubre, després d'un estira-i-arronsa entre la comunitat de veïns (que exigia la neteja i desinfecció) i el govern de la Comunitat de Madrid (que no volia fer-se'n càrrec)[17].

Les primeres actuacions del govern de l'Estat. El 6 d'octubre del 2014, a les 20.00 hores, la ministra de Sanitat, Ana Mato, va convocar amb caràcter d'urgència una roda de premsa, en companyia de la directora general de Salut Pública (Mercedes Vinuesa), el director general d'Atenció Primària de la Comunitat de Madrid (Antonio Alemany) i quatre alts càrrecs de l'hospital Carlos III-La Paz, per informar del primer cas confirmat de contagi secundari d'FHVE a Espanya i per rebaixar l'alarma social[18]. La roda de premsa va estar farcida d'errades en la gestió comunicativa (manca d'organització, començar amb mitja hora de retard, intervenció de diversos portaveus, donar informacions parcials i contradictòries, la interacció amb els periodistes va originar confusions i preguntes sense resposta)[18]. Dos detalls d'aquesta compareixença no van passar desapercebuts: primer, un periodista va preguntar a la ministra si algú tenia la responsabilitat d'aquell contagi i si algú dimitiria. Per tota resposta es va produir un silenci, i aquest silenci de la màxima responsable sanitària del país multiplica l'alarma social. Segon, la imatge de la dispersió de les mirades: la ministra mira cap a la dreta, cap a la directora general de salut pública, i el responsable de la Comunitat de Madrid, ho fa cap a l'esquerra[19]. En resum, la roda de premsa va ser un fracàs per a la ministra i va aconseguir l'efecte contrar del que volia aconseguir[13,18,19].

Ana Mato, la ministra de Sanitat, ja no va a tornar a

Taula 5. Cobertura informativa entre el 7 d'octubre i el 6 de novembre de 2014[22]

Diari	Nombre de notícies	Nombre de pàgines dedicades al brot d'ebola	Nombre total de pàgines de cada diari	Percentatge sobre el total del diari
ABC	637	223	2.808	7.94%
El mundo	409	188	2.108	8,91%
El País	391	162	2.112	7,67%

Taula 6. Les denúncies i les inspeccions a l'hospital Carlos III[25-27]

Informe de la inspecció de treball

"Que algunes de les mesures de protecció i dels protocol que tenia l'hospital es van engegar després de la infecció de l'auxiliar d'infermeria i que hi havia múltiples deficiències com, per exemple, equips que es van comprar i no es van fer servir per problemes de maniobrabilitat; els supervisors que controlaven com treure's i posar-se l'EPI eren, en un principi, personal sense cap tipus de formació en riscos laborals, i després ja van ser persones expertes; la formació va ser molt superficial amb xerrades teòriques de 20 minuts i demostracions pràctiques de col·locació dels EPI de 25 minuts, que no van fer tots els professionals que van rebre la formació; no hi van haver simulacres ni en les cambres resclosa ni en el tractament dels casos post mortem; els protocols van ser modificats sis vegades a temps real i cada servei o unitat tenia el seu i el protocol d'actuació davant de casos d'ebola no es va facilitat als treballadors i als delegats de prevenció de riscos laborals (via internet) fins al 10 d'octubre de 2016".

Consideracions inicials de la inspecció dels experts de l'ECDC

"L'hospital Carlos III no estava dissenyat per actuar en aquests tipus d'emergència (tractament dels casos d'ebola), però s'hi feien accions de millora; la protecció dels professionals era adequada i l'actuació del personal sanitari del servei de medicina interna de l'hospital era correcta i s'ajustava als protocols establerts; i que, fins i tot, en el millor dels nivells de protecció sempre poden haver-hi accidents i en el cas de l'auxiliar d'infermeria infectada es tractava d'un accident fortuït de molt baixa probabilitat".

Fets denunciats pels metges del Servei de Medicina Intensiva de l'hospital La Paz

"Que al personal del Servei de Medicina Intensiva se'ls va prometre una formació adequada i imprescindible en forma de tallers pràctics. No obstant això, el mes de juliol, se'ls va fer una xerrada informativa de 45 minuts, amb l'exhibició d'uns EPI que no tenien les condicions de seguretat necessàries; l'estructura de les habitacions i les cambres resclosa no tenien les condicions necessàries per garantir la seguretat del pacient i del personal; els equips de protecció individual de bioseguretat disponibles no eren els adequats i no s'havia rebut un formació adequada sobre la col·locació i la retirada d'aquests EPI".

aparèixer públicament, per manca d'empatia amb els mitjans de comunicació i entre els dies 7 i 9 d'octubre de 2014, el govern es va quedar sense portaveu. Davant d'aquest buit governamental, el 8 d'octubre va aparèixer en escena Javier Rodríguez, conseller de Sanitat de la Comunitat de Madrid, i metge de formació, per fer múltiples declaracions que només es poden qualificar d'indignes[20] (taula 4). Durant dies se'n va demanar amb insistència el cessament o la destitució, però va continuar en el càrrec.

Les actuacions del govern de la Comunitat de Madrid. El 7 d'octubre de 2014, el govern de la Comunitat de Madrid va decidir que *Excálibur*, el gos de la pacient havia de ser "eutanasiat" (eufemisme per no fer servir la paraula "sacrificat") per evitar una possible transmissió del virus, encara que l'animal mai no havia presentat cap simptomatologia[14,21]. El govern autonòmic va demanar el consentiment del marit de la pacient per matar el gos adduint motius de salut pública, però sense oferir-li cap altra alternativa com, per exemple, l'aïllament, i davant de la negativa, el govern va demanar una ordre judicial per entrar a l'habitatge particular de la pacient i matar el gos. El marit va denunciar els fets a internet, i ràpidament les xarxes socials es van mobilitzar i van recollir més de 300.000 signatures en contra del sacrifici[14,21].

El 8 d'octubre del 2014, a les 18.00 hores, el gos *Excálibur* va ser "sacrificat", després d'hores d'enfrontament entre una trentena de policies locals i nacionals i centenars de persones concentrades a les portes del domicili de la pacient, amb una gran tensió i amb càrregues policials incloses[14,21].

El 9 d'octubre de 2014, en plena crisi de l'ebola, el Boletin Oficial de la Comunidad de Madrid (BOCM) publicava la resolució de la Secretaria General Tècnica de la Conselleria de Sanitat, de data 16 de setembre de 2014, que anuncia la licitació de les obres de remodelació de l'hospital Carlos III de les plantes tercera, quarta, cinquena i sisena per adaptar-les a pacients de mitjana i llarga estància[22].

L'actuació dels mitjans de comunicació. Entre el 7 d'octubre i el 6 de novembre del 2014, la cobertura informativa va ser molt intensa[23] (taula 5). No obstant això, els errors de comunicació dels portaveus sanitaris i la consegüent manca d'informació oficial va provocar que els mitjans de comunicació busquessin fonts d'informació alternatius[13]. Així, els dies 7 i el 8 d'octubre de 2014 les cobertures informatives sobre l'*Excálibur* i sobre si el motiu del contagi de l'auxiliar d'infermeria podia ser que s'havia tocat la cara amb els guants, van ser molt àmplies i tot un espectacle mediàtic[19].

D'altra banda, la rivalitat entre els diferents mitjans va fer pujar el nombre de pàgines escrites, qüestió que obligava a augmentar el sensacionalisme i la utilització d'informació poc rigorosa i poc contrastada fins que el dia 12 d'octubre de 2014, diversos diaris de tirada estatal, van difondre la falsa notícia de la mort de Teresa Romero i van publicar fotografies robades de la pacient hospitalitzada[13].

A mitjan octubre, la cobertura informativa era màxima i l'alarma social també. Però l'evolució dels

fets va fer disminuir l'alarma sanitària i, de retruc, l'alarma social i l'interès dels mitjans de comunicació. I, finalment, el 6 de novembre de 2014, dia en què va acabar l'alarma sanitària, el tractament informatiu va ser molt desigual.

Les denúncies i les inspeccions a l'hospital Carlos III. Els dies 7 i 10 d'octubre del 2014, el sindicats AMYTS[24] i CSIF van presentar sengles denúncies a la Inspecció de Treball (Madrid) en les quals demanaven una inspecció amb caràcter urgent per determinar si les cambres resclosa complien les condicions necessàries per posar-se i, sobretot, treure´s l'EPI amb comoditat (moment de màxim perill), i si les actuacions i el protocol de l'Hospital Carlos III per tractar malalts amb ebola havien estat correctes per garantir la protecció dels professionals sanitaris. La inspecció es va portar a terme al desembre del 2014, i el 17 de desembre es va fer públic l'informe que assenyalava totes les deficiències detectades[25] (taula 6).

Entre els dies 9, 10 i 11 d'octubre de 2014, experts del Centre Europeu de Control de Malalties (ECDC) van inspeccionar l'hospital Carlos III per saber de primera mà quina era la situació. L'informe que s'havia d'emetre no es va fer públic però els mitjans de comunicació van publicar una sèrie de informacions inicials que evidenciaven les mancances[26] (taula 6).

El 13 d'octubre del 2014, els metges del Servei de Medicina Intensiva de l'hospital La Paz va presentar una denúncia al jutjat degà de Madrid en què tornaven a denunciar els fets presentats anteriorment[27] (taula 6).

Les gestions posteriors del govern d'Espanya. El 10 d'octubre del 2014, el govern va reaccionar davant de la delicada situació. Va nomenar portaveu la vicepresidenta del Govern espanyol, Soraya Sáenz de Santamaria, en substitució de la desapareguda ministra de Sanitat, Ana Mato, i va crear el Comitè especial per gestionar l'ebola, amb un Comitè científic associat[19,28]. A partir d'aquell moment el Comitè va coordinar les activitats de preparació i de resposta relacionades amb l'ebola davant dels mitjans de comunicació, i també es va encarregar de transmetre la informació a la població general als mitjans de comunicació i de la pàgina web www.infoebola.gob.es[28]

A mitjan octubre, el rumb dels esdeveniments va canviar: el 17 d'octubre de 2014, Soraya Saénz de Santamaría va convocar una roda de premsa per comunicar que l'auxiliar d'infermeria evolucionava favorablement[19]. El 21 d'octubre del 2014, van tenir la confirmació analítica de l'absència en la sang de la pacient del virus de l'ebola, en dues mostres preses en un interval de 48 hores, després de retirar el tractament antiviral[19,29]. L'1 de novembre del 2014, la prova de la PCR va ser negativa i la pacient va quedar lliure d'infecció. El 5 de novembre de 2014, Teresa Romero va rebre l'alta mèdica. Amb una abraçada entre la pacient i els companys que la van tractar es posava fi al risc de contagi i, de retruc, a l'alarma social[19].

El 21 de novembre de 2014, el govern va repatriar, des de Bamako (Mali), el segon cas sospitós d'infecció per ebola, una cooperant de Metges sense Fronteres, que posteriorment no va desenvolupar la malaltia[19,29]. Amb la lliçó ben apresa, el govern va deixar la roda de premsa a càrrec de Fernando Simón, portaveu del comitè. En aquest cas no es va generar cap tipus d'alarma social[19].

Quan va acabar la crisi?

Després del 6 d'octubre de 2014, data de la confirmació del primer cas secundari d'FHVE al nostre país, va començar l'estudi de contactes. Es van identificar 232 contactes (persones que havien estat en contacte amb la pacient) entre el 30 de setembre i el 9 d'octubre de 2014, i es van classificar en dos grups: 15 contactes d'alt risc i 217 contactes de baix risc[15].

Taula 7. Protocols i procediments elaborats pel Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat, durant la crisi de l'ebola[28]

Protocol d'actuació davant els casos sospitosos de malaltia pel virus de l'ebola.
Procediment d'actuació de Sanitat Exterior davant del brot de malaltia pel virus de l'ebola.
Protocol d'actuació davant una aeroavacuació de casos de malaltia pel virus de l'ebola.
Protocol d'intervenció forense en morts judicials en relació amb el virus de l'ebola.
Procediment de gestió de cadàvers de casos sospitosos de malalties per virus de l'ebola.
Procediment d'actuació pel seguiment de persones desplaçades als països de l'Àfrica Occidental afectats pel brot de l'ebola.
Procediment de neteja i desinfecció en edificis d'ús col·lectiu, vivendes i mitjans de transport en relació amb la malaltia pel virus de l'ebola.
Recomanacions per obtenir plasma de donants convalescents de la malaltia pel virus de l'ebola
Protecció de treballadors no sanitaris amb risc d'exposició al virus de l'ebola.

Els contactes d'alt risc van quedar en quarantena 21 dies i els contactes de baix risc van quedar en vigilància activa, és a dir, que un professional sanitari els prenia la temperatura dos cops al dia, durant 21 dies. Cap dels contactes va desenvolupar la malaltia i el seguiment dels darrers contactes va acabar el 27 de novembre de 2014[15].

El 2 de desembre de 2014, 42 dies després de la curació de la pacient, l'OMS va comunicar a Espanya que estava lliure del virus de l'ebola, i la crisi va quedar superada[29].

Les conseqüència de la crisi de l'ebola a Espanya

Van ser múltiples, algunes es van solucionar durant la crisi, altres a posteriori, i hi ha una investigació judicial que en data juny de 2016 encara està oberta i que determinarà les responsabilitats derivades del tractament dels casos d'FHVE al país. A continuació exposem les conseqüències més rellevants.

L'hospital Carlos III i l'hospital Gómez Ulla. A mitjan agost de 2014, un cop ingressada la pacient a l'hospital Carlos III, tal com va quedar demostrat en les inspeccions de l'ECDC i de la inspecció de treball, van començar les obres de millora de l'hospital Carlos III. Aquest pla de xoc consistia a transformar quatre habitacions de la sisena planta en habitacions d'aïllament, amb pressió negativa, ampliació de les cambres resclosa i instal·lació de càmeres de seguretat; i també es va instal·lar un laboratori d'anàlisis clíniques[30]. El gener del 2015, l'hospital Carlos III ja comptava amb cinc habitacions d'aïllament i estava previst el condicionament de dues de noves.

El 13 d'octubre de 2015 es va inaugurar la unitat d'aïllament d'alt nivell (UAAN) de l'hospital Central de Defensa Gómez Ulla. La zona d'hospitalització comptava amb vuit cambres resclosa de net i de brut, de mida adequada, i pressió negativa amb doble salt de pressió de 15 Pa cada una. Les zones comunes constaven de centre de control domòtic, zona de treball d'infermeria, àrees de treball del personal facultatiu, àrees de descans i magatzems. Es va instal·lar un sistema d'hipercloració de l'aigua per als sanitaris i les dutxes d'emergència del personal i una canalització dels efluents separada de la xarxa general per a tractament i posterior esterilització[7].

Estudi dels casos sospitosos i xarxa d'hospitals per al tractament de casos confirmats pel virus de l'ebola. Des de juny del 2014 fins al gener del 2016 s'havien investigat 56 casos sospitosos de contagi pel virus de l'ebola en 14 comunitats autònomes i la majoria dels casos van ingressar a l'hospital que va designar la comunitat autònoma per fer la presa de mostres i l'aïllament fins a obtenir els resultats analítics. Cap dels casos va donar positiu[28] (a Catalunya es van produir 117 notificacions de les quals només tres van ser casos sospitosos i van quedar ingressats a l'hospital Clínic de Barcelona)[31].

El 14 de gener de 2015, el Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut va aprovar la xarxa de set hospitals, amb 24 unitats i 28 llits, per tractar casos confirmats del virus de l'ebola[28], que formaven els centres següents: complex hospitalari Virgen del Rocío (Sevilla), Hospital Royo Villanova (Saragossa), complex hospitalari Nuestra Señora de la Candelaria-Ofra (Santa Cruz de Tenerife), Hospital Clínic i Provincial (Barcelona), Hospital Universitari La Fe (València), complex hospitalari La Paz-Carlos III (Madrid) i Hospital Donostia (Sant Sebastià).

Els protocols i els procediments. El Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat, en coordinació amb les comunitats autònomes, va elaborar tota una sèrie de protocols i procediments per donar resposta a aquesta crisi[28] (taula 7). L'abril de 2014 es va elaborar el primer d'aquests documents "Protocol d'actuació davant dels casos sospitosos de malaltia per virus de l'ebola", que va experimentar diverses modificacions en el transcurs de la crisi[25].

La formació i la capacitació. Entre octubre i desembre del 2014 la Escuela Nacional de Sanidad va organitzar cursos de formació i capacitació per al personal sanitari implicat en la gestió de casos sospitosos i confirmats d'ebola. Aquests cursos, de 15 hores de durada, van incloure sessions pràctiques sobre l'ús dels EPI, i els van seguir 1.203 persones[28].

El 23 de febrer de 2015, va començar la formació de l'ús dels equips autònoms i de l'ús de les càpsules d'aïllament orientada al personal de la xarxa dels set hospitals de referència per al tractament dels casos confirmats d'ebola[28].

Els canvis legislatius. Modificació del Decret 2263/1974, de 20 de juliol, que aprova el reglament de policia sanitària mortuòria, per incloure el virus de l'ebola en el grup I de classificació sanitària dels cadàvers segons la causa de defunció[28].

Aprovació de la Llei 45/2015, de 14 d'octubre, del voluntariat, en la qual s'introduïa una esmena per afavorir la participació dels professionals de l'SNS en equips nacionals d'intervenció en situacions d'emergències de salut pública d'importància internacional fóra d'Espanya[28].

Les destitucions. El 27 de novembre de 2014 la ministra de sanitat, Ana Mato, va presentar la dimissió, però aquesta no es va produir de resultes de la seva responsabilitat política en la gestió de la crisi de l'ebola, sinó com a conseqüència de la seva presumpta implicació en el cas de corrupció Gürtel[13].

El 4 de desembre de 2014, Javier Rodríguez va ser destituït pel president de la Comunitat de Madrid després d'agrair-li públicament "la dedicació i el treball al capdavant de la Conselleria de Sanitat, i la magnífica gestió realitzada des que va ser nomenat pel càrrec el 27 de gener de 2014", tot i que en realitat va ser destituït per la seva arrogància i prepotència en la defensa de la gestió pròpia en la crisi de l'ebola. Les declaracions que va fer el 3 de desembre van ser les següents: "Si lo hubiese hecho mal, la auxiliar de enfermería Teresa Romero no estaría hablando y si lo hubiera hecho mal, España seguiría teniendo ébola"[13].

DISCUSSIÓ

Una crisi sanitària pot aparèixer com una fatalitat sobtada i imprevista, però també pot ser el resultat d'una concatenació de fets negatius, la responsabilitat dels quals recau en un o més actors implicats. La crisi de l'ebola a Espanya es va caracteritzar pels error de tots els actors implicats (governs, mitjans de comunicació i sistema sanitari) i per l'enorme alarma social que van generar.

El govern espanyol, en qualitat de responsable màxim de la gestió de la crisi, va fer una gestió pèssima perquè va actuar de forma precipitada i irresponsable (les repatriacions es van fer a corre-cuita sense analitzar amb serietat les conseqüències d'aquesta decisió, ja que requeria tota un sèrie d'elements que no tenien a l'abast: un hospital ben equipat, unes mesures de seguretat importants, l'entrenament del personal i un protocol ben rodat), de forma no planificada (les obres de l'hospital Gómez Ulla sense executar, no establir un calendari de formació del personal sanitari i del de neteja, no establir un calendari de simulacres, etc.), comportar-se de forma gens humanitària (no voler assumir les despeses de les repatriacions i no repatriar els ciutadans infectats no espanyols) i actuar de forma prepotent (no establir de manera immediata cap de les mesures mínimes que recomana qualsevol manual de gestió de crisis sanitàries: portaveu únic, qualificat i creïble; donar tota la informació disponible; establir els temps; donar missatges únics, simples i senzills; reduir l'alarma social, tenir eficàcia organitzativa i establir un gabinet de crisi). Però la seva gestió també es pot considerar com a lamentable per tot allò que el govern de l'Estat no va fer: no informar (el portaveu es va amagar els dies més crítics de la crisi), no assumir cap responsabilitat política (en aquest país és costum no assumir responsabilitats polítiques per res) i no reconèixer cap error ni fer cap autocrítica.

El govern de la Comunitat de Madrid, màxim responsable de la prestació sanitària i de la protecció de la salut dels treballadors i de la població general al seu territori, no va actuar per garantir aquests drets ciutadans sinó que va actuar de manera vergonyosa per defensar els interessos propis o per amagar la incompetència. El conseller de Sanitat no va fer altra cosa que criminalitzar la pacient i fer-la culpable de la seva situació, sense cap altra mena de consideració i el govern autonòmic va actuar sense seguir cap criteri: d'una banda, va proclamar que per garantir la salut pública havia de sacrificar *Excálibur* (una decisió arbitrària perquè no hi ha cap evidència científica que

digui que un gos pugui transmetre el virus de l'ebola a un humà) però alhora volia vulnerar aquest principi, en contra del que deien els protocols i l'evidència científica, quan no va voler assumir les despeses de la neteja i desinfecció de les parts comunes de l'habitatge de la pacient; d'altra banda, no fer les obres necessàries per condicionar l'hospital Carlos III com a hospital de referència en el tractament dels casos confirmats d'FHVE però sí continuar el procés de rehabilitació (en realitat una privatització encoberta denunciada en múltiples ocasions pels professionals sanitaris, autodenominats "marea blanca") com a hospital de mitjana i llarga estada per a persones grans.

Un altre element d'aquesta crisi va ser que en cap moment els governs de l'Estat i de la Comunitat de Madrid van apel·lar a la suposada coordinació que hi ha d'haver entre tots dos governs ja que les competències en matèria de sanitat són compartides. No es va produir cap escenificació d'aquesta coordinació: cap roda de premsa conjunta, cap referència d'un govern respecte de l'altre, ni cap actuació conjunta. Tot al contrari, la imatge transmesa va ser de rivalitat o si més no de donar-se'n l'esquena, i així resulta molt difícil ser eficaç i eficient i transmetre seguretat i confiança.

Els mitjans de comunicació són els màxims responsables d'informar la població i de transmetre les recomanacions de les autoritats sanitàries per rebaixar l'alarma social que es pugui generar. Però en aquesta crisi els interessos dels mitjans de comunicació van anar en la direcció de l'entreteniment, l'espectacle i les lluites per l'audiència. A més, les errades i els excessos informatius van ser molt evidents i l'ètica professional no es va complir ja que no van garantir la privacitat de la pacient i van publicar fotografies robades de la seva estada a l'hospital i del perfil de facebook sense el seu consentiment.

El sistema sanitari també va cometre errors considerables. Així, els professionals sanitaris no van rebre ni la formació ni la capacitació adients per tractar possibles casos d'ebola, ni el personal sanitari que va atendre els missioners repatriats van estar en quarantena a pesar de tenir una exposició d'alt risc a un agent biològic de màxim nivell (nivell 4). Tampoc es va actuar amb seny quan no van derivar la pacient a l'hospital Carlos III davant dels símptomes inespecífics del dia 29 de setembre, ni es va actuar amb responsabilitat quan els serveis d'emergència no van activar el protocol d'actuació davant els casos sospitosos de malaltia pel virus de l'ebola el dia 6 d'octubre, ni la neteja i la desinfecció dels espais ocupats per Teresa Romero no va ser immediata perquè aquesta contingència no estava prevista.

L'actuació de tots els agents implicats només es pot qualificar de barroera, però també d'enorme sort, ja que de 232 contactes identificats, cap no va desenvolupar la malaltia (fent un símil és com jugar a la ruleta, apostar totes les fitxes a un sol número dels 232 possibles, i que et toqui). Amb el mínim d'esforç es van aconseguir uns enormes resultats, però, *és això l'únic que podem esperar com a ciutadans espanyols?*

CONCLUSIONS

Tots els actors d'aquesta crisi sanitària van fallar d'una manera o d'una altra, i només l'atzar va evitar que es produís una tragèdia. Es podria tornar a donar una situació similar? Sincerament, crec que sí. I per quina raó? Per la nostra manera de fer. A la classe política del nostre país li agrada improvisar, actuar de forma precipitada i sense planificació, fer les coses de qualsevol manera només per cobrir les aparences, i de vegades ni tan sols això. Als mitjans de comunicació del nostre país li agrada el "morbo" i l'espectacle, les tertúlies plenes d'emocions i buides de continguts informatius, i no respectar la privacitat de les persones. I el sistema sanitari del nostre país no estava preparat per una crisi sanitària d'aquest tipus, ja que no tenia a punt uns protocols ben rodats, ni el personal els coneixia o no sabia aplicar-los correctament, no tenia ni les instal·lacions ni els EPI adients, amb la qual cosa el fracàs estava garantit.

Si no canviem la nostra manera de fer política, de fer informació i de fer sanitat, la pregunta a la qual ens haurem d'enfrontar serà: Quan es produirà la pròxima crisi sanitària a Espanya?

BIBLIOGRAFIA

1. CDC. Brot de la malaltia de l'ebola 2014 a l'Àfrica Occidental. Nombre de casos. [Internet]. USA. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://espanol.cdc.gov/enes/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/case-counts.html
2. ISGlobal. Ebola: dos anys i 11.300 morts després. Barcelona. [Internet]. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://www.isglobal.org/ca/ebola
3. CDC. Cronologia de brots: malaltia pel virus de l'ebola. [Internet]. USA. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://espanol.cdc.gov/enes/vhf/ebola/outbreaks/history/chronology.html
4. Parrilla Valero F. La malaltia hemorràgica pel virus de l'ebola, un perill global ? Circ.Farm.2014;72(4):34-40.
5. Martin-Moreno JM, Ricciardi W, Bjegovic-Mikanovic V, Maguire P, McKee M, on behalf of 44 signatories. Ebola:an open letter to European governments. The Lancet 2014;384(9950):1259.
6. Orden 1017/2013, de 22 de noviembre, de la Consejería de Sanidad, por la que se adscribe a la Gerencia del Hospital Universitario "La Paz" las competencias, funciones y servicios del Hospital "Carlos III", para su configuración como hospital de media estancia. BOCM núm.280:103-12.
7. Fe Marqués A. La Unidad de Aislamiento de Alto Nivel del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla" Unidades de Aislamiento de Alto Nivel en España: Una necesidad hecha realidad. Medicina Balear. 2015;30(3):8-11.
8. Informe relativo a las actuaciones realizadas en el ámbito de la atención a pacientes con enfermedad por virus de ébola en España. Madrid: Consejo General de Enfermería; 21/10/2014. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://www.celp.es/es/recursos/02.%20Informe%20Ebola%20Enfermeria.%20Documento%20completo.pdf/view
9. ONG Juan Ciudad. Hace un año que el Ébola irrumpió en el Hospital San José de Monrovia, causando la muerte de tres Hermanos de San Juan de Dios, entre ellos el español Miguel Pajares. Madrid. [Internet]. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://www.juanciudad.org/sites/default/files/field/NP_JCONGD_aniversario_Ebola.pdf
10. Real Decreto-ley 14/2014, de 7 de noviembre, por el que se conceden créditos extraordinarios y suplementos de crédito para financiar actuaciones de distintos Departamentos Ministeriales. BOE núm. 271:92201-17.
11. Real Decreto-ley 7/2015, de 14 de mayo, por el que se conceden créditos extraordinarios y un suplemento de crédito por importe de 856.440.673,35 euros en el presupuesto del Ministerio de Defensa, para atender al pago de obligaciones correspondientes a Programas Especiales de Armamento y a la realización de otras actuaciones del Departamento. BOE núm.116:41733-5.
12. Sevillano EG, Altares G. El viaje de ida y vuelta del Carlos III. Madrid: El País. 15/10/2014. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://politica.elpais.com/politica/2014/10/15/actualidad/1413400856_730146.html
13. Casanovas Rosado A. La gestió de la comunicació en una crisi sanitària. El cas espanyol: l'epidèmica del virus ebola [Treball de fi de grau]. Barcelona: UAB. 2015. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: https://ddd.uab.cat/pub/tfg/2015/137890/CasanovasAlex_TFG2015.pdf
14. Chientaroli N. Los 15 despropósitos que han provocado la crisis del ébola en España. El diario.es. 09/10/2014. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://www.eldiario.es/sociedad/despropositos-ocasionado-crisis-ebola-Espana_0_311819519.html
15. Lópaz MA, Amela C, Ordobas M et el. working group of Ebola outbreak investigation team of Madrid. First secondary case of Ebola outside Africa: epidemiological characteristics and contact monitoring, Spain, September toNovember 2014. Euro Surveill. 2015;20(1):21003.
16. Evaluació del riesgo para España del brote de fiebre hemorràgica por el virus de Ébola en África del Oeste. Madrid: Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat.; 18/08/2014. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/ebola/docs/18082014EvRiesgoFiebre_hemorragicaEbola2014.pdf
17. Pérez Barredo A. Prosiguen las tareas de limpieza en el domicilio de la enferma de ébola. Madrid: El País. 10/10/2014. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://politica.elpais.com/politica/2014/10/10/actualidad/1412929636_633730.html
18. Micaletto Belda JP. La comunicación institucional en la crisis del ébola en Europa: el caso de la crisis española de 2014 en sus inicios. Revista internacional de relaciones públicas. 2015;V(9):89-110. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://revistarelacionespublicas.uma.es/index.php/revrrpp/article/view/316
19. Jurado Salván E, Jurado Izquierdo M. Los errores de comunicación en la crisis del ébola. Cuadernos de periodistas. 2015;(29):90-9. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://www.cuadernosdeperiodistas.com/numero/29/
20. [Anònim]. Las perlas del consejero de sanidad. España: El Mundo. 09/10/2014. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://www.elmundo.es/espana/2014/10/09/5436837922601d50138b4587.html
21. Esteban P. Así fueron las últimas horas de Excalibur. España: El confidencial. 11/10/2014. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://www.elconfidencial.com/espana/2014-10-11/excalibur-sacrificado-en-casa-por-tecnicos-de-la-ucm-tras-prohibirle-entrar-al-campus_235490/
22. Resolución de 16 de septiembre de 2014, de la Secretaría General Técnica de la Consejería de Sanidad, por la que se hace pública la formalización del contrato de obras a adjudicar por procedimiento abierto, mediante criterio precio, denominado: «Obras de remodelación de la hospitalización (plantas tercera, cuarta, quinta y sexta) para su adaptación a pacientes de media o larga estancia del Hospital "Carlos III". BOCM núm.240:66.
23. Barberá González R, Cuesta Cambra U. El virus del ébola: análisis de su comunicación de crisis en España. Opción, 2015; Núm.Especial 4:67-86. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://produccioncientificaluz.org/index.php/opcion/article/view/20539/20450
24. AMYTS. Denuncia presentada a Inspecció de Treball. [Internet]. Madrid. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: https://drive.google.com/file/d/0B7s_E1H1NwaCMzlpSlInUjVMREdkc1pXTWI1a3Zoc0p0NGsw/view?pref=2&pli=1
25. Sevillano EG, Álvarez P. Trabajo denuncia múltiples deficiencias en el 'hospital del ébola'. Madrid: El País. 17/12/2014. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://politica.elpais.com/politica/2014/12/16/actualidad/1418757948_379300.html
26. [Anònim]. Informe del comité de expertos de la UE: el hospital Carlos III no está preparado para el Ébola. Catalunya: Mediterráneo digital. 11/10/2014. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://www.mediterraneodigital.com/portada/nacional/edicion-cataluna/informe-del-comite-de-expertos-de-la-ue-el-hospital-carlos-iii-no-esta-preparado-para-el-ebola.html
27. Denuncia presentada el 13/10/2014. [Internet]. Madrid. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://cdn27.hiberus.com/uploads/documentos/2014/10/15/documentos_131014denuncialapazcensurado_7ab727b6.pdf
28. Informe resumen sobre actuaciones realizadas en España en relación a la epidemia de enfermedad por virus del ebola. Marzo 2014- Enero 2016. Madrid: Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat; 2016. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/ebola/docs/Informe_actuaciones_Espana_14.01.2016.pdf
29. Evaluación del riesgo para España de la epidemia por el virus de Ébola en África Occidental. Madrid: Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat; 09/12/2014. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/ebola/docs/E_Riesgo_para_Espana_Fiebre_hemorragica_Ebola_Diciembre.2014.pdf
30. Sevillano EG. El Carlos III hace obras de mejora en la planta de la enferma de ébola. Madrid: El País. 15/10/2014. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://politica.elpais.com/politica/2014/10/14/actualidad/1413304981_223171.html
31. Opinión Quiral. Aprendizaje a partir del brote de Ébola. Barcelona: Fundació Vila Casas; 2015. [Accedit l'11/04/2016]. Disponible a: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:PJTFy_RufK8J www.fundaciovilacasas.com/download-publicacio.php%3Fid%3D797+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=es

FARMACÈUTICS INNOVADORS

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

Antonio Luna y Novicio

(1868, Manila - 1899, Malolos)

El personatge. Va cursar els estudis de batxillerat als jesuïtes de Manila. De jove ja li agradava la literatura i va escriure una primera obra amb el títol *Las estrellas de mi cielo* i després, a la Universitat de Santo Tomás de Manila (UST), va guanyar un premi pel seu treball *Dos cuerpos importantes de la química* (1885).

En començar els estudis de Farmàcia a l'UST, fou reclamat a Catalunya pel seu germà Juan que triomfava en les belles arts i així, va continuar els estudis a la Ciutat Comtal, després d'una llarga travessa marítima. No obstant això, atret per l'ambient de la capital d'Espanya i pensant a acabar els estudis de llicenciatura i iniciar els de doctorat, es traslladà a Madrid.

Fou un home molt culte, lector empedreït i amant de la música. En definitiva, un intel·lectual jove i lliberal. Per això, no es d'estranyar que passés llargues hores a la biblioteca de l'Ateneo Científico, Artístico y Literario. Va afiliar-se a la maçoneria.

Va col·laborar amb *La Solidaridad* (sovint amb el pseudònim Taga-ilog), que aleshores també va recollir aportacions d'il·lustres filipins de l'època, entre les quals destaquen les de José Rizal. Luna hi va publicar una sèrie d'articles amb el títol *Filipinas dentro de cien años*, que després s'editaren conjuntament amb el títol de *Impresiones*. Aquest periòdic fou el principal portaveu de la comunitat filipina a Espanya. Propagava els ideals de la democràcia, el desig que s'estengués arreu i lluitava pel reconeixement de l'autonomia de Filipines. A Barcelona, hi vivia Artigas, el millor biògraf del nostre personatge i president del *Comité Revolucionario Filipino*.

A més d'un elegant escriptor, periodista, home de ciència i estratega, Luna fou molt hàbil en el tir amb pistola i l'esgrima i també un veritable mestre amb la guitarra. Se'l considera el més intel·ligent i turbulent líder revolucionari filipí, enemic del president Aguinaldo, que per això es va veure obligat a ordenar l'ascens de Luna a primer general en cap d'operacions de l'exercit. Aleshores, un partidari d'Aguinaldo el va assassinar, però el crim va quedar impune. Com passa amb molts personatges famosos, després de mort se li va retre un homenatge, el Banc Central filipí li dedicà un bitllet de 50 pesos, van posar el seu nom a un vaixell de l'Armada i també a una ciutat.

El farmacèutic. El curs 1886-87 va cursar la matèria farmacèutica vegetal a Barcelona i l'any següent es va traslladar a Madrid on acabà els estudis. Des d'un punt de vista professional, va col·laborar en publicacions filipines periòdiques (Revista Farmacéutica, Ilustración Filipina) i també en altres de la metròpoli (Farmacia Española i Siglo Médico). Des de Madrid es va traslladar a Gant on amplià coneixements amb el Prof. Schwartz i, posteriorment, a París, al Laboratori de Tècnica Microbiològica, on va treballar amb reconeguts científics com Laffon i Latteux, aprofundint en l´àmbit de les anàlisis clíniques. També va ampliar estudis a l'Institut Pasteur.

El 1893, va publicar a Madrid El Hematozoario del Paludismo i amb aquest bagatge retornà a Filipines en ser convocada una oposició per cobrir diferents places del Laboratori Municipal de Manila. El desembre 1895, guanyà la de professor químic.

La innovació. Destaca per haver començat la preparació de medicaments envasats. Dit d'una altra manera, per fer arribar a molts llocs la seva *ars farmacèutica* en la preparació de medicaments i fórmules magistrals de gran eficàcia la distribució dels quals hagués estat impossible sense l'envàs. Això va fer palesa la necessitat d'un estudi sobre la forma



farmacèutica, l'estabilització en el temps de l'activitat dels principis actius, la presentació, distribució, preu, etc.

En aquest context va preparar, registrar i patentar diversos medicaments: *Ferroarsenucleicol* (1914), *Arnugol* (1916) i el *Myrapol* (1943). Aquest darrer, fruit del treball de recerca fet conjuntament amb els seus fills Narcís i Antoni, també farmacèutics. Va ser el primer cosmètic a Espanya dissenyat per preparar la pell i el pèl per a un bon afaitat i després desinfectar i cicatritzar possibles talls. Al mateix temps, va preparar diversos xarops i vins medicinals tots embotellats i etiquetats. Els vins els elaborava en el celler situat a la part posterior de casa seva i el raïm procedia de vinyes pròpies situades al terme municipal de Sant Sadurní.

Professional molt inquiet i innovador, el 1912, va instal·lar un laboratori d'anàlisi al soterrani de la farmàcia. En aquella època el laboratori es va enfocar preferentment a les anàlisis microbiològiques de la llet materna, l'orina i l'aigua de consum i, dins el marc d'una bioquímica clínica gairebé inexistent, va iniciar les primeres anàlisis de sang. En aquella època no hi havia cap mena de gas d'ús industrial o domèstic i va decidir muntar un gasòmetre amb carbur càlcic per obtenir acetilè, reaccionant amb aigua. Va fer arribar la línia de gas a la farmàcia i també a la casa on vivia.

R. Viader,
farmacèutic, Sant Sadurní d'Anoia

FARMACÈUTICS INNOVADORS

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

Xavier Sorní i Esteva

(Vilanova i la Geltrú, 1951-2016)



El personatge. En Xavier Sorní va estar totalment integrat a la vida cultural de Vilanova, on residia i on havia participat en nombrosos actes de divulgació històrica local i publicat diversos articles sobre temes de la comarca.

De caràcter afable, sempre aplicà un gran rigor i coherència als seus treballs. Va morir als 64 anys, el 24 de febrer de 2016, a casa seva, a Vilanova.

El farmacèutic. Va estudiar farmàcia a la Universitat de Barcelona en la qual es va llicenciar el 1977. De seguida s'interessà per cursar el doctorat en història, doctorat que obtingué el 1982 amb la tesi titulada *La farmàcia en la filatèlia*, dirigida pel doctor Josep M. Suñé i Arbussà.

Posteriorment, col·laborà amb el Seminari d'Història i Legislació Farmacèutica com a professor del màster d'economia i màrqueting farmacèutic alhora que continuava la implicació i l'aprofundiment en la història de la farmàcia.

Era acadèmic numerari de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya i corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina.

La innovació. Des que va començar els estudis de doctorat no va deixar mai d'interessar-se per la història de la farmàcia, i ja aleshores va començar a publicar articles en diverses revistes especialitzades. Va entrar a formar part de la Societat d'Amics de la Ciència i la Tècnica Farmacèutica Catalana, avui Societat Catalana d'Història de la Farmàcia, des dels primers moments de la creació, l'any 1991, pel doctor Ramon Jordi, juntament amb altres col·legues, de la qual va ser president des de l'any 2003 fins a la mort, aquest 2016.

Els títols de les publicacions ens mostren quins van ser els temes que més el van interessar: la història del Col·legi de Farmacèutics de la província de Barcelona, però també la del predecessor Col·legi d'Apotecaris de la ciutat de Barcelona, i també la història dels apotecaris, l'apotecaria de l'Hospital de Santa Creu de Barcelona i la de la Reial Acadèmia de Farmàcia que precisament ara ocupa l'espai que on aquesta havia estat.

Havia estudiat i publicat sobre les primeres revistes i la premsa farmacèutiques, els llibres de segles passats i, evidentment, sobre la *Concòrdia* com va quedar palès l'any 2011, en els actes commemoratius dels cinc-cents anys de la impressió.

Amb grans coneixements sobre maquetació de revistes i llibres, la seva col·laboració va ser fonamental en moltes publicacions ja que dominava àmpliament el disseny dels diferents apartats i textos.

També era un gran entès en cinema, especialment coneixedor de pel·lícules relacionades amb la farmàcia i la medicina.

Aquests i altres temes que coneixia amb gran detall, li van permetre difondre i fer visible la història de la farmàcia catalana.

N. Casamitjana, SCHF

VADEMECUM CULTURAL

Donació d'Antonio Gallardo Ballart al MNAC

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

Fruit de la donació més important dels últims temps, fa pocs dies el Museu Nacional d'Art de Catalunya ha inaugurat l'exposició "Donació d'Antonio Gallardo Ballart. Noves obres mestres per al museu". Es tracta d' un recull de vint peces, part de disset conjunts que pertanyien a la col·lecció privada d'Antonio Gallardo Ballart, obres que abracen des de la plenitud del romànic fins a l'època del Renaixement.

Murals i taules tallades, pintades per grans artistes de l'època, alguns catalans com els germans Serra, Lluís Borrassà i Bernat Martorell, peces també provinents del món hispànic com és el cas d'un fragment de San Pedro de Arlanza o una taula vinculada a Nicolás Francés.

1



2



La magnífica exposició comissariada per Jordi Camps, amb la col·laboració de Cèsar Favà, Gemma Ylla-Català i Joan Yeguas, presenta obres del Romànic dels segles XII i XIII, fragments de pintura mural del conjunt que prové de Catalunya i Castella, com el de Tubilla del Agua, de Burgos, que omple llacunes de la col·lecció també existent al Museu, una part del cercle encapçalat per l'absis de Santa Maria de Taüll, uns fragments d'Estaon i de San Pedro de Arlanza i un fragment del de la Pentecosta de Bellcaire, d'influència francesa.


3

Pel que fa al Gòtic les obres són molt més nombroses. Predominen les pintures sobre taula dels segles XIV i XV com la peça *Ofrena de sant Joaquim i santa Anna al temple*, de finals del segle XIII, obra ornamental feta al taller dels germans Serra sobre fusta tallada i pintada amb tremp a l'ou. Una altra peça és *Compartiments d'un retaule de la infantesa de Crist*, de la segona meitat del segle XIII, d'un artista anònim, són dues taules decorades en relleu policromat dedicades a la infantesa de Crist, part d'un conjunt provinent de Castella. *Crucifixió de sant Pere*, de Lluís Borrassà, que treballà a Girona el 1380 i a Barcelona des del 1383 fins a la seva mort entre el 1424 i el 1425, una taula pintada amb la tècnica predominant de l'època, el tremp d'ou, amb el fons daurat amb pa d'or.

Cal destacar també una única peça del Renaixement, de les primeres dècades del segle XV, un oli pintat sobre fusta amb el fons daurat amb pa d'or, que representa a *Sant Tomàs apòstol*, atribuït a Pedro Romana, actiu a Andalusia.

Podem visitar la mostra d'entrada lliure fins el 3 de juliol, i si volem podem adquirir un magnífic catàleg editat per a l'ocasió en català, i traduït al castellà o l'anglès.


4

1. Taller dels germans Serra, Adoració dels pastors. c. 1365-1375. Dipòsit de la Generalitat de Catalunya, donació Gallardo, 2015 MNAC.

2. Pere Serra, Crucifixió de sant Pere. c. 1400. Dipòsti de la Generalitat de Catalunya, dació Gallardo, 2015 MNAC.

3. Lluís Borrassà, Santa Caterina d'Alexandria i Jesucrist c. 1411-1414. Dipòsit de la Generalitat de Catalunya, dació Gallardo, 2015 MNAC.

4. Bernat Martorell, Santa Llúcia repartint almoina. Dipòsit de la Generalitat de Catalunya, dació Gallardo, 2016 MNAC.

The expert in anything was once a beginner

L'expert ha estat abans un principiant
R. Hayes, 19è president dels Estats Units

FORMA'T A ÀGORA SANITÀRIA



www.agorasanitaria.com

COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

ÀGORA
FORMACIÓN SANITARIA VIRTUAL

COFM
COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS de MADRID