

CIRCULAR

FARMACÈUTICA

VOL. 72 N° 3 TERCER TRIMESTRE 2014

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

**Disfàgia i
alteracions
digestives:
Recomanacions
dietètiques**

FARMACOTERÀPIA

**Psoriasi
moderada-greu:
Quan tractar amb
fàrmacs biològics**

FARMACOTERÀPIA

**Dèficit de la
Glucosa 6-Fosfat
Deshidrogenasa:
Revisió de síndromes
hemolítiques**





FUNDACIÓ
BANC DELS ALIMENTS
BARCELONA



h♥d♥nem 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

Carrer Motors, 122, 08040 Barcelona | Tel. 933.464.404 | Fax 933.466.903
Mercabarna: Longitudinal 2 - Transversal 14, 08040 Barcelona

Editorial	4
T. Casasín	
Farmacoteràpia	
ACTUALITZACIÓ SOBRE EL DÈFICIT DE GLUCOSA-6-FOSFAT DESHIDROGENASA: FÀRMACS CONTRAINDICATS	5
M. Colls, N. Santmartí, A. Padullés, S. Cobo, R. Jodar	
TERÀPIA AMB BIOLÒGICS	
EN EL TRACTAMENT DE LA PSORIASI	10
N. Padullés, J. Notario	
Espigolant	15
Casos Clínics	
ENDOCARDITIS INFECCIOSA COMPLICADA PER UNA PROSTATITIS AGUDA BACTERIANA	17
M. Florit, A. Retamero	
TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE LA BUFETA HIPERACTIVA	21
A. Manzanque, C. Bastida, M. Rovira, J. Clos	
Alimentació i Nutrició	
FITXES DE RECOMANACIONS DIETÈTIQUES EN LES ALTERACIONS DIGESTIVES I LA DISFÀGIA DE LA BBS	27
A. Prados, G. Piera	
Innovadors	33
Vademecum Cultural	34



Vol. 72, núm. 3, juliol-setembre 2014

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 Borrrell, 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:** Àlex Requena - www.reke.es **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 Q08660021.

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

Novament, la situació política a Catalunya i a Espanya, ens torna a abocar a situacions d'incertesa sobre el futur del nostre país i el més preocupant de tot és que la situació econòmica general, amb un increment del dèficit que ja supera el producte interior brut (PIB) i un atur que no disminueix significativament, no dóna senyals de millorar. Això fa que els endarreriments en el pagament del CatSalut a les farmàcies comunitàries (FC) i a tots els sectors sanitaris concertats ja sembli el nostre pa de cada dia.

No entraré en opinions polítiques sobre el tema ni tampoc prendré partit per la idoneïtat o la no idoneïtat del finançament i altres temes que acaparen la nostra atenció i la dels mitjans de comunicació. Altrament, vull destacar la nostra missió com a farmacèutics assistencials davant del pacient a la FC, a l'hospital, als centres sociosanitaris i geriàtrics, a l'ambulatori i en tots aquells espais en els quals la nostra professionalitat s'aplica en benefici de l'ús racional del medicament. Sense oblidar les activitats sanitàries en programes de cribatge, seguiment farmacoterapèutic i sistemes personalitzats de dosificació.

En la mateixa línia, la comissió de projectes professionals del nostre col·legi, va debatre la posada en marxa d'activitats a desenvolupar en la FC amb protocols d'actuació estrictes i amb el vist-i-plau del metges de les àrees bàsiques de salut que hi participaran i també de les autoritats sanitàries. Es tracta de posar en marxa l'estudi per implantar el protocol del mal de gola i la participació de la farmàcia en el seguiment farmacoterapèutic del pacient crònic complex. A més, també es va aprovar la posada en marxa de dos projectes bibliogràfics sobre les interaccions de fàrmacs, complements alimentosos i plantes emprades en malalties cardiovasculars a la FC i un altre projecte de l'àrea de la formulació sobre l'abordatge de tractaments adreçats al pacient pal·liatiu.

Com podeu veure, unes condicions econòmiques desfavorables i unes polítiques incertes, no ens poden fer afluir en el nostre ser com a farmacèutic i hem de seguir així: estimulants totes les activitats professionals sanitàries que tenen com a objectiu la millora racional de la salut del pacient.

FARMACOTERÀPIA

Actualització sobre el dèficit de glucosa-6- fosfat deshidrogenasa: fàrmacs contraindicats

M. Colls, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

N. Santmartí, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

A. Padullés, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

S. Cobo, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

R. Jodar, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

ANTECEDENTS

Les deficiències enzimàtiques són un conjunt de malalties caracteritzades per la producció d'un enzim defectuós o bé per un dèficit d'aquest. La deficiència de glucosa 6-fosfat deshidrogenasa (G6PD), un trastorn lligat al cromosoma X, és el trastorn enzimàtic més comú de les cèl·lules vermelles, que afecta més de 400 milions de persones en tot el món^{1,2}. Per aquest motiu, fem una revisió d'aquest dèficit centrant-nos en el genotip i el fenotip, l'epidemiologia i la classificació i també en la simptomatologia, les causes d'hemòlisi i el tractament de les crisis hemolítiques.

La importància de l'enzim G6PD per a la integritat de l'eritròcit va ser reconeguda per primera vegada en soldats afroamericans que van prendre el fàrmac antipalúdic *primaquina* i van desenvolupar anèmia hemolítica aguda amb hemoglobinúria. L'enzim G6PD catalitza el primer pas de la via de les pentoses fosfat i obté poder reductor en forma d'NADPH, que actua com a cofactor de l'enzim glutatió reductasa que converteix el glutatió a forma reduïda¹. Aquesta forma reduïda manté l'estructura, l'elasticitat i la integritat dels glòbuls rojos, els protegeix de l'estrès oxidatiu i participa en la detoxificació dels radicals lliures (figura 1).

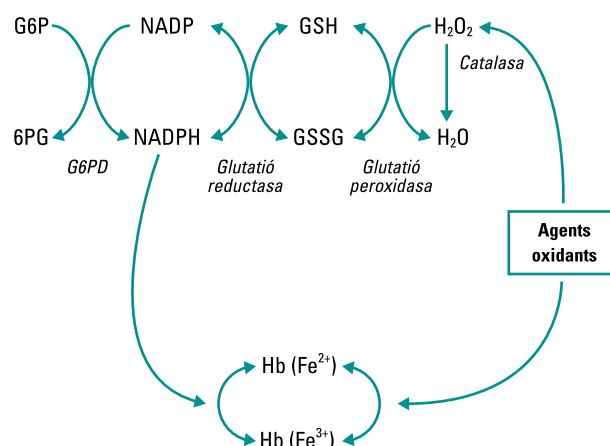
A diferència d'altres cèl·lules de l'organisme³ els eritròcits no contenen mitocondries, motiu pel qual la via de les pentoses fosfat és l'única font de producció d'NADPH i l'única defensa de l'estrès oxidatiu⁴. Per aquesta raó, els individus amb dèficit de G6PDH estan exposats al dany oxidatiu dels eritròcits i tenen

risc d'hemòlisi a l'ingerir substàncies oxidants com faves o certs fàrmacs^{2,5}.

GENOTIP I FENOTIP

La deficiència de G6PD està lligada al cromosoma X⁶ i al gen G6PD (Gd), responsable de la codificació de l'enzim, que està situat al locus q28⁷. S'han descrit 400 variants d'al·lels causades per mutacions single *point*, deleccions, insercions i *splicing*, i 300 són les que reconeix l'OMS. S'ha establert la seqüència de DNA de 140 mutacions conegudes i la majoria són mutacions puntuals o deleccions que causen defectes estructurals a l'enzim. Pel que fa al fenotip, els individus es classifiquen segons si són G6PD normal (G6PD+) o G6PD deficients (G6PD-). En els homes poden ser heterozigots normals (Gd+) o heterozigots deficients (Gd-) (el més comú) i les

Figura 1. Via de les pentoses fosfat



dones homozigots normals (Gd+/Gd+), homozigots deficients (Gd-/Gd-) o heterozigots deficients (Gd+/Gd-)⁷.

EPIDEMIOLOGIA

La deficiència de G6PD és la deficiència enzimàtica més comuna ja que afecta més de 400 milions de persones a tot el món¹,², més sovint a l'Àfrica, sud-est asiàtic, centre i sud de les illes del Pacífic i Orient, i presenta una incidència més gran en homes que en dones⁴. Tot i així, i a causa dels fluxos migratoris, la deficiència de G6PD també es troba al nord i sud d'Amèrica i en certes zones del nord d'Europa⁴. Segons Youngster I. et al⁶, en les poblacions caucàsiques la prevalença de la deficiència de G6PD va des de <1/1000 en les poblacions del nord d'Europa fins a un 50% en homes jueus kurds⁶.

- Variant G6PD A-. Té una prevalença del 90% a l'Àfrica i també es troba al nord i al sud d'Amèrica. També és bastant prevalent a Itàlia, Illes Canàries i a la resta d'Espanya i Portugal⁴,⁸.
- Variant G6PD B- o mediterrània. És la segona variant més comuna i és una deficiència més greu que la variant A-. Generalment es troba en pobla-

cions originàries o que viuen prop del mar Mediterrani. També a Israel, principalment entre els jueus (70%)⁸. A l'Índia i Indonèsia.

- Altres variants polimòrfiques estan presents al sud d'Itàlia, Sardenya, Grècia, Illes Canàries, Algèria, Alemanya, Irlanda, Xina i la república de Vanuatu, etc.⁴.

Hi ha diferents variants de la deficiència de la G6PD en funció de la caracterització a nivell de DNA (taula 1).

Per altra banda, la deficiència de G6PD també s'observa en zones poblacionals que estan exposades a *Plasmodium spp.*, amb una distribució geogràfica de la malària similar a la distribució mundial del dèficit de G6PD⁵. Aquest fenomen és així ja que es creu que la deficiència d'aquest enzim ofereix protecció al paràsit. El mecanisme d'aquesta protecció no es coneix exactament, però experiments in vitro indiquen que els eritròcits deficients en G6PD i que són parasitats, són reconeguts més ràpidament pels macròfags i, per tant, es produeix una disminució del creixement parasitari⁷,⁹. També es creu que aquesta protecció només és efectiva en homes Gd- i en dones Gd-/Gd-⁸.

Taula 1. Classificació de les diferents variants de G6PD en funció del grau de deficiència de l'enzim, caracterització a nivell de DNA i la gravetat de l'hemòlisi (segons el fenotip).

Classe	Deficiència de l'enzim	Activitat de l'enzim	Sintomatologia	Variants més freqüents	Altres variants
1	Greu	<10%	Anèmia hemolítica congènita i no-esferocítica	Plymouth (488G->A, substitució 163Gly->Asp),	Andalus, Marion, Santiago, Sunderland, Telti, Vancouver, etc
2	Greu	<10%	Asintomàtica o episodis intermitents d'hemòlisi aguda associada a infeccions, fàrmacs o productes químics	Mediterrània (563C->T substitució 188Ser->Phe), Santamaria (542A->T, substitució 181Asp->Val; i 376A->G, substitució 126Asn->Asp), Viangchan (871G->A, substitució 291Val->Met)	Aures, Coimbra, Cosenza, Union, etc.
3	Moderada	10-60%	Asintomàtica o episodis intermitents d'hemòlisi aguda associada a infeccions, fàrmacs o productes químics.	Variants de A (202G->A, substitució 68Val->Met; i 376A->G, substitució 126Asn->Asp),	Chatham, Mahidol, etc.
4	Normal o no deficiència	60-100%	Asintomàtica		--
5	Activitat enzimàtica augmentada	>100%	Asintomàtica		--

Taula 2. Fàrmacs relacionats amb la producció crisis hemolítiques

FÀRMACS CONTRAINDICATS	blau de metilè, blau de toulidina, celecoxib, dapsona, etanol, fenazopiridina, furosemida, lamotrigina, mentol, metformina, moxifloxacina, nitrofurantoina, nitrofurazona, proguanil, rasburicasa, salazopirina, tamsulosina, vitamina K i anàlegs, *dimercaprol,*mefloquina, *primaquina,*sulfoxona.
FÀRMACS QUE CAL ADMINISTRAR AMB PRECAUCIÓ	àc. acetilsalicílic, àc. ascòrbic, àc. dimercaptosuccínic, antazolina, antipirina, ciprofloxacina, cloranfenicol, cloroquina, dinitrat isosorbida, dopamina, fenitoina, glibenclàmida, ibuprofèn, isoniazida, levofloxacina, lisinopril, mesalazina, metamizol, mirtazapina, norfloxacina, ofloxacina, paracetamol, sulfacetamida, sulfanilàmida, sulfametoxazol, sulfatiazol, sulfasalazina, trihexifenidil, trimetoprim, *mepacrina, *quinina
FÀRMACS CONSIDERATS SEGURS	àc. para-aminobenzoic, colchicina, difenhidramina, doxorubicina, estreptomina. Fenilbutazona, levodopa, pirimetamina, procainamida, sulfadiazina, tripelenamina, *probenecid

* fàrmacs estrangers

CLASSIFICACIÓ

L'OMS ha establert una altra classificació per a les diferents variants del G6PD en funció del grau de deficiència de l'enzim i la gravetat de l'hemòlisi (segons el fenotip)^{2,3,7,8,9}, (taula 1).

SIMPTOMATOLOGIA

L'expressió clínica de la deficiència de G6PD engloba un espectre de síndromes hemolítiques. La majoria d'individus afectats són asimptomàtics, no tenen anèmia, ni evidència d'augment de la destrucció d'eritròcits, ni una alteració en la morfologia de la sang. Però, d'altra banda, si bé no és el cas més freqüent, la malaltia pot manifestar-se amb una crisi hemolítica secundària aguda a fàrmacs, infeccions o la ingesta de faves (favisme), icterícia neonatal o anèmia crònica hemolítica no esferulítica⁴. La simptomatologia clínica amb la ingesta de fàrmacs o amb les infeccions, és més greu que amb el favisme⁷.

Anèmia hemolítica aguda

L'hemòlisi es detecta clínicament a partir de les 24-72h de la ingestió de la substància oxidant. Els signes característics són l'hemoglobinúria, la presència de cossos de Heinz en cèl·lules vermelles perifèriques³, l'augment de lactat i de bilirubina sense con-
jugar² i una disminució dels nivells d'haptoglobina.

L'anèmia dura uns 7-8 dies, pot ser de moderada a molt greu i normalment és normocítica i normocròmica⁷. L'anèmia induïx una estimulació de l'eritropoesi que es caracteritza per un augment de reticulòcits que és aparent els cinc primers dies i és màxima als 7/10 dies de l'aparició d'hemòlisi.

Generalment, les crisis hemolítiques són autolimitades i no acostumen a requerir tractament, però en certs casos poden ser greus i necessitar transfusions de sang². El curs clínic és variable i està influït per la variant del dèficit de G6PD, la substància oxidant, la dosi, l'estat del pacient i els factors de la malaltia³. El pacient pot presentar cianosi, mal de cap, fatiga, taquicàrdia, dispnea, dolor lumbar, dolor abdominal, esplenomegàlia, hemoglobinúria i/o icterícia escleral².

Icterícia neonatal

Segons estudis recents^{10,11,12}, un terç de tots els nens de sexe masculí que neixen amb icterícia neonatal tenen deficiència de G6PD. En canvi, aquesta diferència és menor en el cas de les nenes. La icterícia apareix entre el primer i el quart dia de vida i és una complicació greu a causa de les seqüeles neurològiques permanents secundàries a la neurotoxicitat induïda per bilirubina³.

La freqüència i la gravetat varia en funció de les di-

ferents poblacions i els factors genètics, ambientals o l'exposició a substàncies oxidants i és més prevalent la icterícia que l'anèmia^{4,7}.

Anèmia hemolítica congènita no esferocítica

En alguns pacients es produeix anèmia hemolítica crònica però alhora presenten alteracions genètiques eritrocitàries inherents com ara talassèmia, defectes de membrana eritrocitària, deficiència de piruvat cinasa, etc. o alteracions hepàtiques com la síndrome de Gilbert que empitjoren la patologia⁴. Tot i així, aquests pacients també poden presentar un quadre d'anèmia hemolítica en exposar-se a les substàncies oxidants esmentades anteriorment⁷.

DIAGNÒSTIC

La deficiència de G6PD ha de ser considerada en el diagnòstic diferencial de qualsevol anèmia hemolítica no immune. En el període neonatal, la deficiència de G6PD també ha de ser considerada en qualsevol nen amb hiperbilirubinèmia inexplicada.

Hi ha dos tipus de test disponibles per fer el diagnòstic de la deficiència, el que analitza el DNA del pacient i el que es basa en la determinació de l'NADPH. Amb el primer és improbable detectar mutacions noves o rares i només detecta les mutacions prevalents. Un altre desavantatge és que són cars i necessiten aparells complexos per fer la determinació⁸.

Els tests basats en la determinació de l'NADPH són útils per a totes les mutacions i es basen en la taxa de generació d'NADPH mesurada espectrofotomètricament. Els més usats són el *Fluorescent spot test* i l'*Spectrophotometric assay*. Són econòmics i fàcils d'utilitzar. També hi ha un altre test conegut com *Cytochemical assay* que és més complex que els anteriors i està indicat en el diagnòstic en dones heterozigots perquè detecta l'activitat de G6PD individualment per cada eritròcit⁸.

El test diagnòstic està indicat en persones que han patit un episodi hemolític agut, propiciat per l'exposició a substàncies oxidants o infeccions, especialment si són provinents de la mediterrània, Àfrica o Àsia. També és recomanable fer un cribratge en pacients de famílies en les quals la icterícia,

l'esplenomegàlia o la colelitiasi siguin recurrents⁴.

CAUSES DE L'HEMÒLISI

L'hemòlisi pot ser desencadenada per infeccions i certs aliments o fàrmacs. La causa més probable és la reacció dels agents oxidatius amb l'hemoglobina que genera precipitats d'hemoglobina desnaturalitzada que s'adhereixen a la membrana cel·lular i hi produeixen canvis morfològics irreversibles (cossos de Heinz) o lisi cel·lular⁷.

Aliments. El favisme és la presentació clínica més freqüent en la variant mediterrània de la patologia. Tots els pacients amb favisme tenen dèficit de G6PD però no tots els pacients amb el dèficit són sensibles a la ingesta de faves⁵. Els glicòsids, divicine, isouramil i convicine, s'han descrit com les substàncies que produeixen la toxicitat. La fava crua produeix més simptomatologia que la cuinada/congelada i l'estat de maduració també influeix i són les faves joves i petites les que contenen més glicòsids⁷.

L'hemòlisi apareix normalment a les 24h de la ingesta, i l'hemoglobinúria és més intensa que la produïda per fàrmacs o infeccions. L'anèmia és aguda i greu, i pot requerir transfusions sanguínies^{4,5}.

Les campanyes de prevenció en àrees d'alta prevalença d'aquesta patologia, que comprenen una anàlisi neonatal o l'educació sanitària, tenen una repercussió alta en la reducció d'incidència del favisme.

Infeccions. Probablement, les infeccions són la causa més comuna^{2,4} i són més freqüent en les classes 2 i 3. La gravetat de l'hemòlisi pot estar influïda per l'administració de fàrmacs, la funció hepàtica i l'edat⁴. No se saben els factors responsables de la destrucció accelerada de les cèl·lules G6PD-, però es postula que la causa són les substàncies oxidants generades en la fagocitosi dels macròfags².

Fàrmacs

Al 1898, l'Organització Mundial de la Salut va publicar una sèrie de fàrmacs contraindicats en pacients amb la deficiència de l'enzim. Posteriorment, s'han elaborat diverses publicacions que identifiquen i classifiquen el fàrmacs en funció de la probabilitat de produir hemòlisi¹. Una evidència sòlida entre l'hemòlisi

induïda per fàrmacs existeix per a molt pocs fàrmacs. Alguns fàrmacs que han estat tradicionalment prohibits poden ser probablement administrats en dosis terapèutiques a individus amb deficiència de G6PD ja que no hi ha evidència que en contraindiqui l'ús⁶.

Hi ha diferents factors que influeixen en la gravetat de la crisi hemolítica com ara la variabilitat interindividual en la farmacocinètica, la polimedicació (fàrmacs i dosis), la base genètica i la situació clínica del pacient. La taula 2 mostra els fàrmacs contraindicats, que cal administrar amb precaució i altres que actualment es consideren segurs si s'administren a dosis habituals en pacients amb classificació 2 i 3^{2,3,4,6,13,14}.

Tractament de l'hemòlisi

No hi ha un tractament específic per prevenir l'hemòlisi en pacients amb dèficit de G6PD i l'estratègia més eficaç és evitar les substàncies que poden produir les crisis¹³. Generalment, les crisis són autolimitades però en cas d'hemòlisi greu el pacient pot arribar a requerir atenció mèdica urgent i trans-

fusions de sang. L'estratègia a seguir és suspendre l'exposició a la substància oxidant causant de la crisi i monitoritzar el pacient. Un cop es suspèn l'exposició, les concentracions d'hemoglobina es recuperen al cap de 8-10 dies i tornen a la normalitat al cap de 3-6 setmanes^{2,7}.

Conclusió

La deficiència de l'enzim G6PD és la deficiència enzimàtica més comuna. La majoria dels individus es mantenen asimptomàtics tota la vida però poden presentar manifestacions clíniques relacionades amb la presència d'infeccions o bé pel consum de certs aliments o fàrmacs. En cas de necessitar administrar un medicament, s'ha d'identificar la probabilitat de causar crisis hemolítiques per si cal valorar alternatives terapèutiques o bé fer el monitoratge al pacient. Generalment, les crisis són autolimitades, però en certs casos poden arribar a causar dany neurològic. Per tant, el diagnòstic de la crisi hemolítica és important per adequar el tractament a cada cas concret i evitar complicacions associades.

BIBLIOGRAFIA

1. Yang Y, Li Z, Nan P, Zhang X. Drug-induced glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency-related hemolysis risk assessment. *Comput Biol Chem*. 2011 Jun;35(3):189–92.
2. Elyassi AR, Rowshan HH. Perioperative management of the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient: a review of literature. *Anesth Prog*. 2009;56(3):86–91.
3. Sense autor. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.. WHO Working Group. *Bull World Health Organ*. 1989;67(6):601–11.
4. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):64–74.
5. Mehta AB. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Postgrad Med J*. 1994 Dec;70(830):871–7.
6. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, et al. Medications and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Drug Saf*. 2010 Sep;33(9):713–26.
7. Luzzatto L, Poggi V: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th edition. Edited by Orkin SH, Fisher DE, Thomas Look A, Lux I SE, Ginsburg D, Nathan DG. Elsevier Inc; 2009:884-911.
8. Peters AL, Van Noorden CJF. Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency and Malaria: Cytochemical Detection of Heterozygous G6PD Deficiency in Women. *J Histochem Cytochem*. 2009 Nov;57(11):1003–11.
9. Farhud DD, Yazdanpanah L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) Deficiency. *Iran J Public Heal [Revista en internet]* 2008 [accés 25 Juny 2013] Vol. 37, No.4, , pp.1-18. <http://ijph.tums.ac.ir/files/journals/1/articles/1968/public/1968-1961-1-PB.pdf>
10. Matthey KK, Mentzer WC. Erythrocyte enzymopathies in the newborn. *Clin Haematol*. 1981 Feb;10(1):31–55.
11. Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Stevenson DK, Beutler E. Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygotes. *J Pediatr*. 2001 Jul;139(1):137–40.
12. Corchia C, Balata A, Meloni GF, Meloni T. Favism in a female newborn infant whose mother ingested fava beans before delivery. *J Pediatr*. 1995 Nov;127(5):807–8.
13. Uptodate. www.uptodate.com. Landaw, SA [Data revisió: Maig 2014; Data d'actualització: maig 2014; Data accés, maig 2013]. Diagnosis and treatment of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-treatment-of-glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficiency?source=search_result&search=Diagnosis+and+treatment+of+glucose-6-phosphate+dehydrogenase+deficiency&selectedTitle=1~102
14. Uptodate. www.uptodate.com. Landaw, SA. [Data de revisió: maig 2014; Data d'actualització: gener 2014; Data d'accés: maig 2013]. Clinical manifestations of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficiency?source=search_result&search=Clinical+manifestations+of+glucose-6-phosphate+dehydrogenase+deficiency&selectedTitle=1~102

FARMACOTERÀPIA

Teràpia amb biològics en el tractament de la psoriasi

N. Padullés, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL.

J. Notario, Servei de Dermatologia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL.

La psoriasi és una malaltia cutània de naturalesa inflamatòria, crònica i recidivant, amb una càrrega social i econòmica elevada, que segueix un curs imprevisible, requereix tractament a llarg termini i en molts casos implica una reducció de la qualitat de vida¹. La forma clínica més freqüent es caracteritza per l'aparició de pàpules i plaques eritematodescamatives, sovint pruriginoses^{2,3,4}. La prevalença mundial és d'un 2-3% i a Espanya del 1,4%⁵.

Pot aparèixer a qualsevol edat, però és poc comuna en nens i en la majoria de casos, comença abans dels 35 anys. Una proporció important de pacients presenten artropatia concomitant⁶ i s'ha associat a altres desordres inflamatoris, síndromes metabòliques i patologia cardiovascular⁴. La forma clínica més freqüent és la psoriasi en plaques que afecta el 80% dels pacients diagnosticats⁴.

Les guies de tractament recomanen tractament sistèmic en pacients amb psoriasi moderada-greu que no obtenen un bon control amb tractaments tòpics i fan èmfasi especial en la individualització del tractament⁷.

L'objectiu d'aquest text és presentar un resum breu de l'eficàcia dels fàrmacs biològics en psoriasi tot i ser conscients dels múltiples i interessants temes que no abordem amb relació a seguretat, farmacocinètica, immunogenicitat o farmacoeconomia.

Avaluació de l'eficàcia al tractament

No hi ha cap instrument de mesura totalment objectiu per valorar la gravetat de la malaltia però hi ha escales validades que permeten determinar aquesta gravetat i la resposta al tractament. Destaquen el PASI (*The Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (*Body Surface Area*), PGA (*Physician's Global Assessment*) i DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). En la majoria d'assaigs clínics es defineix psoriasi moderada-greu com aquella en què PASI>10 o 12⁸ i Findlay AY⁹ la defineix com aquella en què PASI>10, BSA>10 i DLQI>10.

L'objectiu terapèutic és aconseguir una millora PASI-75^a en fase d'inducció (un PASI-90^b es considera òptim²) i mantenir l'eficàcia a llarg termini (més de sis mesos) en fases de manteniment¹⁰.

Indicació de la teràpia biològica en psoriasi

El document de consens del Grupo Español de Psoriasis recomana iniciar tractament sistèmic amb fàrmacs clàssics o biològics en psoriasi moderada-greu en les situacions següents¹⁰: 1) no controlable amb tractament tòpic, 2) formes extenses, 3) si hi ha un empitjorament ràpid, 4) si hi ha compromís d'àrees visibles, 5) limitació funcional, 6) gravetat subjectiva (DLQI>10), 7) eritrodèrmia o psoriasi pustulosa extensa o 8) associada a atropatia psoriàsica.

Segons la fitxa tècnica, està indicats en pacients amb psoriasi moderada-greu que no responen, presenten alguna contraindicació o intolerància, efectes secundaris o toxicitat als tractaments sistèmics clàssics.

Cal, doncs, que l'elecció del tractament sigui individualitzada tenint en compte comorbiditats, edat, pes, expectatives i estil de vida del pacient, risc de patir efectes adversos, tractaments previs i grau d'activitat de la malaltia^{10,11}.

Agents biològics disponibles

Hi ha dos grups d'agents biològics per tractar la psoriasi: els fàrmacs anti-actor de necrosi tumoral (TNF) (adalimumab, etanercept, infliximab) i els fàrmacs anti interleuquina (IL)-12/23 (ustekinumab). La taula 1 mostra el mecanisme, les indicacions aprovades per l'EMA i la dosificació recomanada en psoriasi.

Fàrmacs anti-TNF

Adalimumab

Adalimumab (ADA) és un anticòs monoclonal recombinant IgG1 humà que s'uneix amb alta afinitat a TNF α . Els

^a PASI-75: milloria del 75% en la puntuació PASI respecte el valor basal.

^b PASI-90: milloria del 90% en la puntuació PASI respecte el valor basal.

principals assaigs pivotals aleatoris i controlats per placebo pels quals s'ha demostrat l'eficàcia d'ADA són l'estudi REVEAL¹² i el CHAMPION¹³.

En l'estudi REVEAL, la resposta PASI-75 a la setmana 16 va ser del 71% en el grup tractament comparat al 7% en el grup placebo; la resposta PASI-90 i PASI-100 va ser del 49% i 20% en el grup ADA en comparació al 2% i 1% en el grup placebo. L'estudi CHAMPION és un estudi aleatori que compara ADA vs metotrexat vs placebo. A la setmana 16, el percentatge de pacients que van aconseguir PASI-75 va ser del 79,6% en el grup ADA, 35,5% en el grup metotrexat i 18,9% en el grup placebo. Un altre estudi aleatori que compara ADA vs placebo¹⁴ obté resultats similars.

L'estudi OLE¹⁵ és un estudi d'extensió del REVEAL que demostra que l'eficàcia del tractament es manté al cap de tres anys en pacients que mantenen PASI-75 a la setmana 33. La resposta PASI-75/90/100 va ser del 83%/59%/33% a la setmana 100 i del 76%/50%/31% a la setmana 160.

Etanercept

Etanercept (ETA) és una proteïna de fusió humana formada pel receptor TNF α fusionat amb la fracció Fc de IgG humana, que inactiva el TNF α . L'eficàcia d'ETA va ser demostrada en tres estudis pivotals en fase III^{16,17,18}. Tot i que l'inici d'acció és més lent que el dels anticossos monoclonals, s'han observat millores clíniques significatives a la setmana 4 i 8. Se n'ha demostrat l'eficàcia en aconseguir resposta PASI-75 en comparació a placebo a la setmana 12 i 24. La resposta és superior a dosis de 50 mg, dues vegades a la setmana.

Tyring S i cols¹⁹, l'any 2007, comparen ETA, dos dies a la setmana vs placebo durant 12 setmanes, seguit d'una segona fase en la qual tots els pacients reben 50 mg d'ETA, dos dies a la setmana. A la setmana 96, el 51,6% dels pacients del grup placebo-ETA i el 51,1% del grup ETA-ETA aconseguen resposta PASI-75. A la setmana 24, PASI-50/75/90 en el grup placebo-ETA va ser del 75,8%/47,7%/16,7%; valors comparables als obtinguts la setmana 12 en el grup ETA-ETA (73,6%/47,3%/20,9%). És important remarcar que s'usa una dosi el doble de l'autoritzada en fitxa tècnica com a teràpia de manteniment. Un altre estudi aleatori i controlat de l'any 2008 avalua l'eficàcia i la seguretat d'ETA 50 mg a la setmana vs placebo durant 24 setmanes²⁰. En una primera fase els pacients s'aleatoritzen a ETA 50 mg/setmana o placebo i posteriorment en una segona fase d'extensió tots els pacients reben ETA 50 mg setmanals. A la setmana 12 més pacients del grup ETA assolien PASI-75 (37,5% vs 2,2%). A la setmana 24, el 71,1% dels pacients del grup ETA-ETA i el 44,4% del grup placebo-ETA assolien a PASI-75.

Dos estudis aleatoritzats i controlats per placebo van ser publicats el 2012. El primer avalua l'eficàcia d'ETA 50 mg, dos dies a la setmana vs placebo, durant 12 setmanes en psoriasi amb afectació del cuir cabellut, seguit d'una fase d'extensió de 12 setmanes en la qual tots reben ETA 50 mg, dos dies a la setmana²¹. A la setmana 12, el PSSI-75/PASI-75 s'assolia en el 86%/59% dels pacients del grup ETA vs 11%/5% del grup placebo. A la setmana 24, el PSSI millorava en un 90,6% en el grup

c PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index.

Taula 1

Fàrmac	Mecanisme d'acció	Indicacions aprovades per a l'EMA	Posologia recomanada en psoriasi. Via d'administració	Via
Adalimumab	Anticòs monoclonal recombinant IgG1 humà que s'uneix amb elevada afinitat a TNF α	Artritis reumatoide juvenil, artritis psoriàsica, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, malaltia de Crohn, psoriasi, espondilitis anquilosant	Inducció: 80 mg setmana 0 i 40 mg setmana 1. Manteniment: 40 mg cada 14 dies	Subcutània
Etanercept	Proteïna de fusió humana formada pel receptor TNF α fusionat amb la fracció Fc de la IgG humana, que s'uneix i inactiva el TNF α	Psoriasi en placa moderada-greu, psoriasi infantil, artritis psoriàsica, espondilitis anquilosant, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide	Inducció: 50 mg dues vegades a la setmana durant un màxim de 12 mesos. Manteniment: 25 mg dues vegades a la setmana o 50 mg setmanals.	Subcutània
Infliximab	Anticòs monoclonal quimèric que s'uneix a TNF α	Psoriasi, artritis psoriàsica, malaltia de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, espondilitis anquilosant	Inducció: 5 mg/kg les setmanes 0, 2 i 6. Manteniment: 5 mg/kg cada vuit setmanes.	Intravenosa
Ustekinumab	Anticòs monoclonal humà dirigit contra la subunitat p40 de IL-12 i IL-23	Psoriasi en placa moderada-greu, artritis psoriàsica	Inducció: 45 mg (per pes superior a 100 kg, 90 mg) les setmanes 0 i 4. Manteniment: 45 mg (per pes superior a 100 kg, 90 mg) cada 12 setmanes	Subcutània

ETA-ETA vs 79,1% en el grup placebo-ETA. Gottlieb AB i cols²², comparaven ETA 50 mg, dos dies a la setmana, durant 12 setmanes seguit d'ETA 50 mg setmanals combinats amb metotrexat vs monoteràpia. A la setmana 24, PASI-75 s'aconsegueix en un percentatge signitivament superior de pacients del grup ETA-metotrexat comparat amb ETA sol (77,3% vs 60,3%).

Infliximab

Infliximab (IFX) és un anticòs monoclonal quimèric que s'uneix a TNF α que s'usa principalment en pacients que requereixen una resposta ràpida per la intensitat de la malaltia, el component inflamatori elevat, la presència d'artropatia psoriàsica o la possibilitat de recaiguda²³. L'eficàcia s'ha demostrat en tres estudis pivotals aleatoritzats, controlats per placebo (EXPRESS, EXPRESS II, SPIRIT)^{24,25,26}. Si bé és un dels primers agents biològics desenvolupats en psoriasi, cap assaig clínic aleatoritzat ha avaluat els resultats a llarg termini.

Gottlieb i cols. l'any 2004²⁴ publiquen els resultats d'un estudi en el qual els pacients reben IFX a 3 o 5 mg/kg vs placebo les setmanes 0, 2 i 6. A la setmana 10, el 72% dels pacients del grup IFX (3 mg/kg) i el 88% dels pacients del grup IFX (5 mg/kg) assoleixen PASI-75 comparat amb el 6% dels pacients del grup placebo.

L'estudi EXPRESS²⁵ va observar una resposta PASI-75/90 en el 82%/57% del pacients a la setmana 10 en el grup IFX vs el 3%/1% en el grup placebo ($p < 0,0001$). Els pacients van rebre IFX a 5mg/kg o placebo les setmanes 0, 2, 6 i després cada vuit setmanes fins a la setmana 46. A la setmana 24, els pacients tractats amb placebo van rebre IFX. A la setmana 24, els resultats PASI-75 (82% en el grup IFX vs 4% en el grup placebo) i PASI-90 (58% vs 1%) es mantenien. La setmana 50, el 61%/45% dels pacients del grup IFX aconsegueixen la resposta PASI-75/90. L'estudi EXPRESS II compara el tractament continuat a dosis de 3 o 5 mg/kg vs intermitent amb IFX²⁶. La setmana 10, el 75,5%/45,2% i 70,3%/37,1% dels pacients assoleixen PASI-75/90 en els grups IFX 5 mg/kg i 3 mg/kg respectivament. La setmana 50, la resposta PASI va ser superior en el grup IFX 5 mg/kg com a tractament continuat comparat amb els que el rebien 3 mg/kg o intermitent. Seguint aquesta línia, l'any 2013 l'estudi

RESTORE 2, demostra que a la setmana 52 l'eficàcia és superior en el grup que rep IFX 5 mg/kg de forma continuada. L'estudi es va tancar prematurament a causa de l'augment en la incidència de reaccions infusionsals en el grup que rebia IFX intermitent, motiu pel qual es contraindica l'administració intermitent d'aquest fàrmac²⁷.

Últimament, s'han publicat els resultats de l'estudi REALITY que avalua l'eficàcia i la seguretat a llarg termini²⁸. La resposta PASI-75 es va donar en el 56,8% i 66,3% dels pacients la setmana 50 i 98 respectivament. Dels pacients que van assolir PASI-75 la setmana 14, la resposta es va mantenir en el 64,7% i 71,6% a la setmana 50 i 98 respectivament.

Fàrmacs anti-IL-12/23

Ustekinumab

Ustekinumab (USTE) és un anticòs monoclonal humà dirigit contra la subunitat p40 de IL-12 i IL-23. S'han fet tres assaigs pivotals aleatoritzats (PHOENIX 1 i 2 i ACCEPT)^{29,30,31} que n'han demostrat l'eficàcia a curt i llarg termini. Els estudis PHOENIX 1 i 2 són dos assaigs clínics controlats per placebo i l'ACCEPT té com a grup control ETA 50 mg, dos dies a la setmana (únic assaig clínic disponible que compara dos fàrmacs biològics en psoriasi).

En l'estudi PHOENIX 1 els pacients del grup USTE van rebre 45 o 90 mg les setmanes 0 i 4 i, posteriorment, cada 8 setmanes²⁹. La millora PASI-75/90/100 a la setmana 12 es va obtenir en el 67,1%/41%/12,5% dels pacients que rebien la dosi de 45 mg i en el 66,4%/36,7%/10,9% dels pacients que rebien la dosi de 90 mg. La setmana 28 aquests percentatges augmenten al 71,2%/49,2%/20,8% i 78,6%/55,6%/29,2% respectivament. En l'estudi PHOENIX 2 els pacients del grup USTE van rebre 45 o 90 mg les setmanes 0 i 4 i, posteriorment, cada 12 setmanes³⁰. El 66,7% dels pacients del grup USTE 45 mg, el 75,7% del grup USTE 90 mg i el 3,7% dels pacients del grup placebo van assolir PASI-75.

En l'estudi ACCEPT els resultats mostren una millora del PASI-75, la setmana 12 en el 74% dels pacients que van rebre USTE 90 mg i el 68% dels que van rebre USTE 45 mg comparat amb el 57% dels que rebien ETA.

Entre 2012 i 2014 s'han publicat quatre estudis randomitzats que avaluen l'eficàcia d'USTE. En el primer els

pacients van rebre USTE 45 mg o 90 mg o placebo durant 12 setmanes i un posterior canvi a USTE³². Es va demostrar que USTE millorava de forma significativa HRQoL^d en totes les branques de tractament i que es mantenia fins a la setmana 64. En el mateix grup de pacients, Igarashi A i cols³³ van obtenir resultats similars als estudis PHOENIX 1 i 2. L'estudi LOTUS³⁴, amb el mateix disseny que l'estudi anterior, també va obtenir resultats similars. El PASI-75 s'assolí el 83% del grup USTE i el 11% en el grup placebo, i es mantienien la setmana 28.

Últimament s'han publicat dades d'eficàcia a llarg termini³⁵. Els resultats obtinguts indiquen que els pacients del grup USTE 45 mg amb resposta PASI-75/90/100 la setmana 28 (79,1%/47,8%/31,3%) la mantenen als cinc anys de tractament.

La taula 2 mostra un resum dels principals resultats d'HRQoL: Health-related quality of life.

obtinguts en els estudis pivotals dels agents biològics.

Conclusions

En psoriasi, la teràpia biològica ha significat un gran avenç en el control i el tractament de la malaltia a curt i, fins ara, a mitjà termini. En termes d'eficàcia, globalment mostren resultats superiors als fàrmacs sistèmics clàssics; aquest fet, juntament amb una més gran tolerància i una toxicitat orgànica menor o l'eficàcia en el tractament de l'artritis psoriàsica –principal comorbiditat associada a la psoriasi– expliquen l'ús creixent d'aquestes teràpies. En poc més d'una dècada des de l'aprovació d'etanercept com a primer agent biològic en el tractament de la psoriasi, tres nous fàrmacs (adalimumab, infliximab i ustekinumab) s'han incorporat al nostre arsenal terapèutic i d'altres estan en fase avançada de desenvolupament (apremilast, CF101, briakinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalimumab).

Taula 2

Referència	Durada de l'estudi (setmanes)	Grups de tractament	PASI-75	RAR (IC95%)
Adalimumab				
Saurat JH i cols. 2008 (estudi CHAMPION) ¹³	16	Adalimumab 80 mg, 40 mg la setmana 2 i cada dues setmanes Placebo	80% 7%	61% (48-74)
Menter A i cols. 2008 (estudi REVEAL) ¹²	16	Adalimumab 80 mg, 40 mg la setmana 2 i cada dues setmanes Placebo	71% 7%	64% (60-68)
Etanercept				
Leonardi CL i cols. 2003 ¹⁶	12	Etanercept 25 mg, dos per setmana Etanercept 50 mg, dos per setmana Placebo	34% 49% 4%	30% (22-38) 45% (37-53)
Papp KA i cols. 2005 ¹⁷	12	Etanercept 25 mg, dos per setmana Etanercept 50 mg, dos per setmana Placebo	34% 49% 3%	31% (24-38) 46% (39-53)
Tyring S i cols. 2006 ¹⁸	12	Etanercept 50 mg/setmana Placebo	47% 5%	42% (36-48)
Infliximab				
Reich K i cols. 2005 (estudi EXPRESS) ²⁵	10	Infliximab 5 mg/kg setmanes 0, 2 i 6 Placebo	80% 3%	77% (71-83)
Menter A i cols. 2007 (estudi SPIRIT) ²⁶	10	Infliximab 5 mg/kg setmanes 0, 2 i 6 Placebo	88% 6%	82% (73-91)
Ustekinumab				
Leonardi CL i cols. 2008 (estudi PHOENIX 1) ²⁹	12	Ustekinumab 45 mg (setmana 0 i 4), ustekinumab 90 mg (setmanes 0 i 4), placebo	67% 66% 3%	64% (58-70) 63% (57-69)
Papp KA i cols. 2008 (estudi PHOENIX 2) ³⁰	12	Ustekinumab 45 mg (setmanes 0 i 4), ustekinumab 90 mg (setmanes 0 i 4), placebo	67% 76% 4%	63% (58-68) 72% (68-77)
Griffiths CE i cols. 2010 (estudi ACCEPT) ³¹	12	Ustekinumab 45 mg (setmanes 0 i 4), etanercept 50 mg, dos per setmana	67,5% 56,8%	11% (3-19)

BIBLIOGRAFIA

1. Hazard E. Manag Care Interface 2006;16(4):20-6.
2. Galván-Banqueri M, Marin R, Santos B, Bautista FJ. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:121-130.
3. Sandoval K, Pierce A, Feldman S. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. *Am J Clin Dermatol* 2014 (in press).
4. Mener A, Gottlieb A, Feldman S, Van Voorhees A, Leonardi GL, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-50.
5. Ferrándiz C, Bordas X, García-patos V, Puig S, Pujol R, Samndía A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Venereol* 2001;15(1):20-3.
6. Nacional Institute for Health and Clinical Excellence (NHS). Psoriasis. The assessment and management of psoriasis. Cotubre 2012. NICE clinical guideline 153. Consultat el: 27/2/2014. Disponible a: guidance.nice.org.uk/cg153.
7. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2012;148(1):95-102.
8. Kim IH, West C, Kwatra S, Feldman S, O'Neill J. Comparative efficacy of biologics in psoriasis. A Review. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13(6):365-74.
9. Findlay AY. *Br J Dermatol* 2005;152:861-7.
10. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lefeunte-Urrez RF, Belinchon I et al. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. *Actas Dermosifilogr* 2013; 104(8): 694-709.
11. Smith CH, Anstey AV, Barker J, Burden A, Chalmers R, Chandler D et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *BJD* 2009; 161:987-1019.
12. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad dermatol* 2008; 58(1):106-15.
13. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP et al; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Bj J Dermatol* 2008; 158(3):558-66.
14. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:106-15.
15. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(2):241-51.
16. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349:2014-22.
17. Papp KA, Tying S, Lahfa M et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152:1304-12.
18. Tying S, Gottlieb AB, Papp K et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. *Lancet* 2006; 367:29-35.
19. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley R, Gottlieb A, Dunn M et al. long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143:719-726.
20. Van de Kerkhof PC, Sgaer S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol* 2008; 159(5):1177-85.
21. Bagel J, Lynde C, Tying S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad dermatol* 2012;67(1):86-92.
22. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, Papp KA, Klejotka P, Creamer J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2012; 167:649-657.
23. Puig L. *Actas Dermosifilogr* 2008; 99 Suppl 4:23-29.
24. Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:534-42.
25. Reich K, Nestle PO, Papp K, Ortonne JP, Guzzo C et al; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366:1367-74.
26. Menter A, Feldman SR, Weinstein CG, Papp K, Evans R, Guzzo C et al. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:31.
27. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJ, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol*. 2013 Jun; 168(6):1325-34.
28. Shear NH, Hartmann M, Toledo-Bahena M, Katsambas A, Connors L, Chang Q, Yao R, Nograles K, Popmihajlov Z, All REALITY Investigators. Long-term Efficacy and Safety of Infliximab Maintenance Therapy in Patients With Plaque-Type Psoriasis in Real-World Practice. *Br J Dermatol*. 2014 [in press].
29. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371(9625):1665-74.
30. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371(9625):1675-84.
31. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C et al; ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118-28.
32. Nakagawa H, Schenkel B, Kato T, Igarashi A; Japanese ustekinumab Study Group. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *J Dermatol* 2012; 39(9):761-9.
33. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H; Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol* 2012; 39(3):242-52. *J Dermatol* 2012; 39(3):242-52.
34. Zhu X, Zheng M, Song M, Shen YK, Chan D, Szapary PO et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol* 2013; 12(2):166-74.
35. Kimball AB(1), Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary P, Gordon KB; PHOENIX 1 Investigators. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(12):1535-45.



Espigolant

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

Patient knowledge and use of acetaminophen in over-the-counter medications

Hurwitz J, Sands S, Davis E, Nielsen J i Warholak T

J Am Pharm Assoc 2014;54:19-26.

El paracetamol, en denominació anglosaxona acetaminofèn, és un medicament molt usat tant en adults com en nens com a analgèsic i també com a antipirètic. Dades dels Estats Units afirmen que un 19% de la població l'utilitza cada setmana.

Si bé és un medicament segur quan es pren de la forma adequada, a dosis elevades o en pacients que han tingut disfuncions hepàtiques pot donar lloc a toxicitat hepàtica.

Els autors comenten que als USA el paracetamol és un component de més de sis-centes presentacions de medicaments ja siguin de dispensació amb recepta o sense. Aquesta presència en diversos productes pot fer que els pacients no siguin capaços de reconèixer que dupliquen preses.

Per aquest motiu, els autors van voler avaluar el coneixement dels pacients sobre els medicaments amb paracetamol de dispensació sense recepta i la precisió de les preparacions de dosis ja fossin d'adults o de nens. Així, en van fer un seguiment a cinc farmàcies comunitàries i un centre sanitari universitari per mitjà d'una entrevista d'uns quinze minuts. Els participants havien de tenir entre 18 i 89 anys, parlar anglès i no provenir d'una professió sanitària.

Les preguntes estaven estruc-

turades en diversos apartats. En primer lloc, les dades demogràfiques, a continuació s'interessaven per saber si podien reconèixer la presència de la substància en l'etiquetatge del preparat i l'activitat esperada del medicament. Unes altres preguntes estaven relacionades amb la identificació dels productes sense recepta que contenen paracetamol i a les dosis presents en els preparats d'adults i de nens i en especial de les formulacions pediàtriques. Finalment, hi havia preguntes relacionades amb el coneixement dels riscos toxicològics durant la presa.

Les preguntes estaven enfocades de tal manera que cap no pogués influir en les respostes. També hi havia una simulació de preparació d'una dosi per a un adult amb dolor extrem, i per a un nen a partir d'un preparat que era una suspensió molt concentrada.

Els participants no rebien ajuda dels entrevistadors durant la prova però podien, si volien, consultar l'etiquetatge i la informació del medicament.

En l'estudi hi van participar un total de 88 pacients en edats compreses entre els 19 i els 89 anys, amb una mitjana de 45,02 anys. El 65% sabia que el medicament era per disminuir el dolor, però només un 27% sabia que feia baixar la temperatura. Un 11% pensava incorrectament que servia per combatre la inflamació. Els participants també van tenir dificultat a reconèixer si els medicaments sense recepta portaven paracetamol o no.

Un 48% dels participants no va fer la preparació de la dosi pediàtrica correctament.

Aquest fet va comportar que es preparassin dosis subterapèuti-

ques i d'altres gairebé tòxiques.

Només un 30% dels participants va ser capaç de calcular i mesurar la dosi correcta. Els autors també esmenten que el fet de ser pares no va resultar una garantia de preparar la dosi adequadament si bé sembla que aquest fet hauria d'anar associat a una major experiència.

La mostra reduïda de participants limita la possibilitat de poder extrapol·lar els resultats i generalitzar els conceptes, però els autors recomanen que durant les estones de relació amb el pacient tant del farmacèutic com del metge facin la funció d'educadors en l'ús apropiat del medicament.

Nicotine poisoning in an infant

Bassett RA.

New Engl J Med 2014;2249-5

L'autor comenta que si bé la possible intoxicació per nicotina no és un fenomen nou, l'ús de la cigarreta electrònica introdueix la possibilitat d'accés a casa de dosis tòxiques de nicotina sense precedents abans i descriu el cas d'un nen de 10 mesos intoxicat per ingerir el líquid del recanvi de les cigarretes electròniques.

Segons la informació proporcionada pel fabricant, el producte contenia 18 mg/ml de nicotina i concentracions desconegudes de glicerina, salicilat de metil i propilenglicol.

Dosis de nicotina d'entre 1 i 13 mg/kg de pes poden resultar mortals, és a dir, una cullerada de 5 ml d'una solució de l'1,8% com la del producte esmentat podria arribar a ser letal en una persona de 90 quilos. Afortunadament, el nen afectat no va perdre la consciència i va mantenir un perfil metabòlic bàsic

que va permetre la recuperació en unes sis hores.

L'autor comenta que els metges han d'estar al cas d'aquesta possibilitat d'intoxicació i els pares prendre les precaucions adients per no deixar aquests productes a l'abast.

Vegetarian Diets and Blood Pressure. A meta-analysis

Yokoyama Y, Nishimura K, Barnard ND, Takegami M, Watanabe M, Sekikawa A, Okamura T i Miyamoto Y.

JAMA Inter Med 2014; 174(4): 577-87

Estudis previs suggerien la relació entre les dietes vegetarianes i una pressió arterial més baixa, però encara que alguns assajos han trobat que l'adopció d'una dieta vegetariana redueix la pressió alguns altres no arriben a resultats similars.

En veure que no s'havia fet cap metaanàlisi, els autors van decidir fer-ne una. Van cercar els articles publicats en anglès al MEDLINE i al *Web of Science*, des de l'1 de gener del 1946 en el primer cas i, en el segon, des de l'1 de gener del 1900 i fins al 7 de novembre del 2013, amb les paraules *plant-based diet, vegetarian o vegetarian diets, vegetarianism, vegan* i al mateix temps *blood pressure o hypertension*.

Posteriorment, dos revisors independents van examinar els articles per identificar si complien els criteris d'inclusió que eren bàsicament que els participants fossin més grans de 20 anys i que hi hagués exposició o intervenció a dieta vegetariana.

Definien com a dieta vegetariana aquella que exclou o rarament inclou carn, podia ser semivegetariana que gairebé mai inclou carn,

vegana que omet tots els productes animals, lactovegetariana que inclou llet, ovovegetariana que inclou ous i pescovegetariana si els que la segueixen a vegades mengen peix.

Per incloure l'article en la metaanàlisi també era imprescindible que les dades fossin d'un assaig controlat o d'un estudi observacional i que hi hagués prou dades per permetre valorar diferències en el càlcul de la pressió sistòlica i diastòlica.

Fou criteri d'exclusió el fet que hi hagués intervencions múltiples juntament amb la dieta vegetariana, com per exemple d'estil de vida.

En total, després d'excloure els duplicats els autors van recollir 258 articles a revisar, que van quedar reduïts a 39 després d'excloure els que no complien els criteris establerts. Així, finalment van quedar inclosos en la metaanàlisi set assajos clínics i 32 estudis observacionals

Aquests set assajos clínics incloïen un total de 311 participants d'una mitjana de 44,5 anys d'edat. Tots eren assajos controlats oberts, de sis setmanes de durada o més. En un assaig tots els participants seguien tractament antihipertensiu. Tots, excepte un, subministraven els aliments als participants. Les dietes veganes eren estudiades en dos assajos, la lactovegetariana en un, la lactoovovegetariana en quatre. Tots els assajos proporcionaven mesuraments repetits de pressió sanguínia.

Els estudis observacionals van incloure 21.604 participants d'una mitjana d'edat de 46,6 anys. Alguns participants de cinc estudis observacionals seguien un tractament

antihipertensiu. En 22 estudis els participants havien seguit una dieta vegetariana més de 22 mesos. En cinc estudis el seguiment havia estat en dietes veganes. La identificació de les dietes es va fer mitjançant qüestionari amb preguntes sobre la freqüència dels aliments. Dels 32 estudis observacionals, 12 van incloure mesuraments repetits de la pressió sanguínia.

Aquesta metaanàlisi mostra una diferència de pressió sistòlica de -4,8mmHg en els assajos controlats revisats i de -6,9mmHg en els estudis observacionals. Pel que fa a la pressió diastòlica els valors van ser de -2,2mmHg en els assajos controlats i de -4,7mmHg en els estudis observacionals. Els efectes són similars als que s'obtenen amb canvis d'estil de vida, com reducció de la ingesta de sodi o reducció de 5 kg de pes i també són aproximadament la meitat del que s'assoleix amb tractament farmacològic.

Els autors comenten els punts forts de la metaanàlisi, en primer lloc, el nombre de participants entre assajos i estudis observacionals que proporciona confiança en el resultat. Com a limitacions, la heterogeneïtat entre estudis observacionals i també que els aliments que conformen una dieta vegetariana, a més de poder ser diferents en composició de nutrients, poden ser molt diferents entre persones i entre països.

Però els resultats són evidents i comparativament amb les persones que mengen de tot els vegetarians presenten pressió sanguínia més baixa, però afirmen que es necessiten més estudis per establir quins tipus de dietes vegetarianes estan més relacionades amb aquesta disminució.

CASOS CLÍNICS

Endocarditis infecciosa complicada per una prostatitis aguda bacteriana

M. Florit, farmacèutica resident, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona

A. Retamero, farmacèutica resident, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona

Home natural de l'Índia, de 48 anys (47kg i 187cm), sense al·lèrgies medicamentoses conegudes, parcialment dependent de les activitats bàsiques de la vida diària, bevedor de 15 cerveses al dia i fumador actiu. Acut a urgències per febre de fins a 40°C, de quatre dies d'evolució, malestar general, dolor abdominal, nàusees, vòmits i dificultat miccional important.

Com a antecedents destaca una hèrnia de hiat i un tumor dermoide a nivell L1-L3 del qual va ser intervingut tres vegades. Com a seqüeles presenta incontinència urinària per bufeta neurògena i poliradiculopatia lumbosacre.

Les constants a l'ingrés mostren febre, hipotensió i taquicàrdia. A l'anàlisi inicial destaca insuficiència renal aguda, acidosi làctica i proteïna C reactiva (PCR) elevada.

Notes SOAP (taula 1)

1. PROBLEMA FARMACÈUTIC:

xoc sèptic d'origen urinari

Subjectiu

- Febre de quatre dies d'evolució
- Malestar general
- Dolor abdominal
- Nàusees i vòmits
- Dificultat miccional important

Objectiu

- Síndrome febril (fins a 40°C)
- Hipotensió (81/57mmHg)
- Taquicàrdia (140bpm)

- Insuficiència renal aguda (filtrat glomerular estimat (FGe) 32 mL/min) (gràfica1)
- Acidosi làctica (lactat 11.9 mmol/L)
- PCR elevada (18.4mg/dL)
- Urinocultiu (UC) i hemocultiu (HC) positiu per *Streptococcus agalactiae* multisensible

Anàlisi

a) Optimització del tractament antibiòtic

Davant la simptomatologia del pacient, s'inicia tractament empíric d'ampli espectre amb imipenem a dosi de 500 mg/8h ajustat a funció renal. Després de l'aïllament d'*Streptococcus agalactiae* multisensible tant de l'UC com de l'HC i de la millora de la funció renal del pacient (FGe >60 mL/min) (gràfica 1) es decideix desescalar a amoxicil·lina-clavulànic 1 g/8h.

Pla terapèutic

Optimitzar el tractament antibiòtic en funció de la clínica que presenta el pacient, els resultats de l'antibiograma, els paràmetres analítics indicatius d'infecció i la funció renal. S'aïlla un microorganisme multisensible en què el tractament d'elecció és penicil·lina G o ampicil·lina i es considera adequat el tractament escollit.

2. Problema farmacèutic: endocarditis infecciosa (EI) en vàlvula nativa per *Streptococcus agalactiae*

Subjectiu

- Persistència de febre

Taula 1. Notes SOAP

Problemes mèdics	Problemes farmacèutics
1. Xoc sèptic d'origen urinari	Optimització del tractament antibiòtic Monitoratge dels possibles efectes adversos
2. EI en vàlvula nativa per <i>Streptococcus agalactiae</i>	Optimització del tractament antibiòtic Monitorització dels nivells plasmàtics de gentamicina Monitorització dels possibles efectes adversos
3. PAB per <i>Enterococcus faecium</i> i <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE	Optimització del tractament antibiòtic Monitorització dels nivells plasmàtics de linezolid Monitorització dels possibles efectes adversos
4. Reacció d'hipersensibilitat a ciprofloxacina	Optimització del tractament antibiòtic

Objectiu

- Síndrome febril
- PCR persisteix elevada (6.4mg/dL)
- Buf sistòlic en vàlvula mitral no conegut prèviament
- Lesions petequials/nodulars a nivell palmo-plantar (lesions de Janeway)
- UC i HC positiu per *Streptococcus agalactiae* multi-sensible
- Ecocardiograma transtoràcic on s'evidencia la presència d'una vegetació de mida 16x14 mm a la vàlvula mitral. Una setmana després d'iniciar el tractament, es va repetir la prova i es va objectivar una reducció de la vegetació del 50%
- Ecocardiograma transesofàgic on es confirma la presència de la vegetació

Anàlisi**a) Optimització del tractament antibiòtic**

Davant dels signes i els símptomes suggestius d'EI bacteriana, s'inicia cobertura antibiòtica empírica amb ampicil·lina 2 g/6h i gentamicina 200 mg/24h i se sol·licita un ecocardiograma transtoràcic¹. En aquest s'objectiva la presència d'una vegetació de 16x14 mm a la vàlvula mitral. Un cop confirmat el diagnòstic i davant de l'aïllament de *Streptococcus agalactiae* en els cultius, es decideix cobertura dirigida amb ceftriaxona 2 g/24h durant sis setmanes mantenint la gentamicina 200 mg/24h durant les dues primeres².

b) Monitoratge dels nivells plasmàtics de gentamicina

Les guies clíniques tant americanes com europees recomanen fer el monitoratge de la funció renal i dels nivells plasmàtics com a mínim un cop a la setmana¹. Gentamicina és un aminoglucòsid que presenta activitat bactericida dependent de la concentració i requereix concentracions superiors a 10-12 vegades a la concentració mínima inhibidora (CMI) per ser efectiva. S'elimina majoritàriament per filtració glomerular sense metabolitzar³. L'espectre d'acció engloba bacteris gramnegatius aerobis (enterobacteris), bacils no fermentadors com *Pseudomonas* i cocs grampositius. L'associació amb antibiòtics que actuen sobre la paret bacteriana com betalactàmics i glucopèptids mostra sinergia contra diversos microorganismes grampositius.

Per obtenir els nivells plasmàtics es recomana obtenir una mostra de sang entre les 8 i les 12h postadministració. Una vegada conegut aquest valor mitjançant programes informàtics amb ajust Bayesià, s'extrapolen els valors de concentració mínima (Cmin) i concentració màxima (Cmax) del pacient per la posterior optimització³.

Transcorreguts cinc dies de l'inici del tractament amb l'aminoglucòsid es van demanar els primers nivells plasmàtics. Es va extreure la mostra a les 10h postadministració, obtenint un valor de 2.83 mcg/mL. A partir d'aquest valor es va extrapolar una Cmin de 0.26 mcg/mL i una Cmax de 13.34 mcg/mL. Les guies recomanen que la Cmin, que dona informació sobre l'eliminació de l'antibiòtic, sigui inferior a 1 mcg/mL i la Cmax, que aporta informació de l'eficàcia, se situï entre 6-14 mcg/mL⁵. En el nostre pacient es va recomanar continuar amb la mateixa pauta ja que els valors estaven dintre de les recomanacions. Als deu dies de tractament amb gentamicina, es van demanar nous nivells plasmàtics. En aquest cas, el valor de C10 obtingut va ser de 2.43 mcg/mL, recomanant-se continuar la mateixa pauta fins a finalitzar les dues setmanes de tractament.

c) Monitoratge dels possibles efectes adversos

Els principals efectes adversos de la gentamicina són ototoxicitat, nefrotoxicitat i toxicitat neuromuscular. L'ototoxicitat es deu a l'acumulació de l'antibiòtic a l'endolimfa, circumstància que provoca la destrucció dels cilis i sovint cursa amb toxicitat vestibular (alteracions de l'equilibri). La nefrotoxicitat és deguda a l'acumulació a les cèl·lules del còrtex renal i sovint s'expressa amb una insuficiència renal no oligúrica.^{3,6}

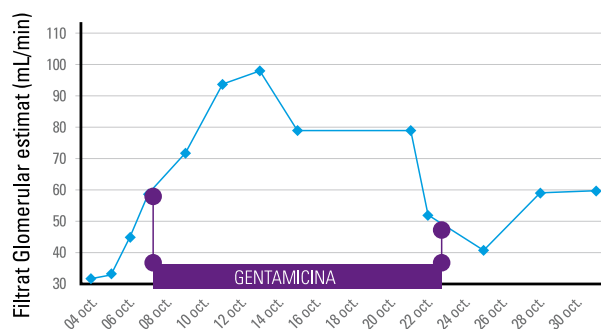
Durant el tractament es va monitoritzar la funció renal. Després de completar quinze dies de tractament amb gentamicina i presentar un lleuger empitjorament d'aquesta (FGe 52 mL/min) (gràfica 1), es va decidir finalitzar el tractament amb l'aminoglucòsid i mantenir la ceftriaxona 2 g/24h fins a completar sis setmanes de tractament.

Pla terapèutic

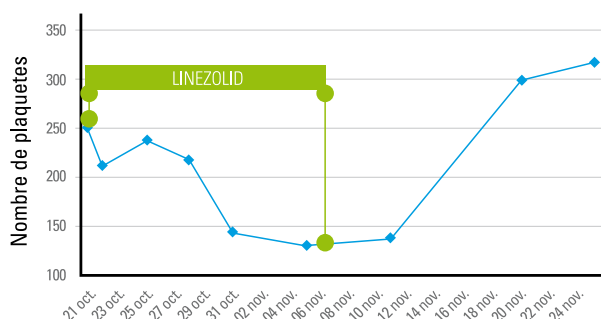
El tractament empíric de l'EI sobre vàlvula nativa es fa amb un betalactàmic (ampicil·lina 2 g/6h) associat a gentamicina (200 mg/24h)¹. Una vegada obtingut el resultat

del cultiu, es va iniciar tractament dirigit amb ceftriaxona 2 g/24h i gentamicina a la mateixa dosi. Es va escollir la ceftriaxona atesa la facilitat posològica i es va mantenir sis setmanes amb diversos electrocardiogrames de control i també HC posteriors que van resultar negatius. El tractament amb gentamicina es va mantenir dues setmanes, tal i com recomanen les guies a causa del potencial nefrotòxic¹. Després de finalitzar el tractament amb ceftriaxona i vista la bona evolució clínica, es va donar d'alta el pacient.

Gràfica 1. Funció renal



Gràfica 2. Recompte de plaquetes



3. PROBLEMA FARMACÈUTIC: prostatitis aguda bacteriana (PAB) per *Enterococcus faecium* i *Klebsiella pneumoniae* BLEE

Subjectiu

- Persistència de febre

Objectiu

- Síndrome febril
- Tomografia computeritzada (TC) abdominopelviana en la qual s'evidencien tres col·leccions de 14 i 12 mm en el lòbul prostàtic dret i 9 mm en el lòbul pros-

tàtic esquerre

- Cultius de l'abscess prostàtic positius per *Enterococcus faecium* i *Klebsiella pneumoniae* BLEE

Anàlisi

a) Optimització del tractament antibiòtic

Davant de la presència de les tres col·leccions prostàtiques s'interconsulta Urologia que decideix drenar els abscessos prostàtics. En els cultius d'aquests abscessos s'objectiva la presència d'*Enterococcus faecium* i *Klebsiella pneumoniae* BLEE, motiu pel qual es decideix afegir ciprofloxacina IV 400 mg/12h i linezolid OR 600 mg/12h per cobrir ambdós microorganismes.

b) Monitoratge dels nivells plasmàtics de linezolid

Linezolid és un antibiòtic de la família de les oxazolidinones amb activitat antibacteriana dependent del temps. El punt de tall de sensibilitat està entre CMI 2-4 mg/L⁷. La dosificació habitual és 400-600 mg/12h OR o IV. S'elimina principalment per via no renal, raó pel la qual no s'ajusta en insuficiència renal, però augmenta el risc d'acumulació i toxicitat⁸. En pacients amb baix pes, publicacions recents recomanen administrar una dosi inferior^{9,10}. L'espectre d'acció engloba cocs grampositius, incloent-hi soques resistents a penicil·lina, meticil·lina i vancomicina i alguns bacils com *Clostridium sp.*

Després de cinc dies de tractament amb linezolid es van obtenir nivells plasmàtics, una Cmin de 22.8 mg/mL i una Cmax de 36.4 mg/mL. La CMI de l'*Enterococcus faecium* aïllat per linezolid era de 2 mg/L. Pel fet de Cmin superiors a 10 mg/mL es considera un més gran risc de toxicitat hematològica, i es recomana disminuir la dosi a 300 mg/12h. Tot i que els cultius del segon drenatge van ser negatius i el pacient persistia amb febre i sense bona evolució, es va decidir no disminuir la dosi d'antibiòtic i col·locar una sonda suprapúbica per mantenir la zona el més asèptica possible. Els nivells de linezolid es van repetir nou dies després de l'inici de la teràpia i es va obtenir una Cmin de 14.7 mcg/mL i una Cmax de 30.2 mcg/mL, valors inferiors als obtinguts prèviament a causa de la millora de la funció renal després de la retirada de la gentamicina. Tot i això, els nivells continuaven sent elevats i es va tornar a recomanar una reducció de dosi a 300 mg/12h. Finalment, l'equip mèdic va acceptar la

recomanació i va disminuir la dosi de l'antibiòtic. Als vuit dies del diagnòstic de la PAB, en l'ecografia transrectal es va observar una reducció dels abscessos prostàtics. Després de disset dies de tractament, es va treure el linezolid a causa del cultiu negatiu, la resolució dels abscessos i l'aparició de trombopènia progressiva. La sonda suprapúbica es va retirar una setmana després.

c) Monitoratge dels possibles efectes adversos

Els efectes adversos més destacats del linezolid són trastorns gastrointestinals, cefalea, dolor en el punt d'administració, neuropatia i mielosupressió (trombocitopènia i anèmia) reversible^{11,12}. S'han identificat diversos factors de risc de mielosupressió: funció renal deteriorada, durada del tractament superior a dues setmanes, valor basal de plaquetes menor a $200 \times 10^9/L$ i nivells plasmàtics (Cmin) elevats⁸.

Durant tot el tractament amb linezolid es van monitoritzar els nivells d'hemoglobina i el recompte de plaquetes. Des de l'inici del tractament es va observar una disminució progressiva del número de plaquetes, arribant a un valor nadir de $130 \times 10^9/L$ als quinze dies de tractament, recuperant de nou un valor normal després de quinze dies de finalitzar (gràfica 2).

Pla terapèutic

A partir del cultiu obtingut del drenatge dels abscessos prostàtics es va optimitzar el tractament antimicrobià amb ciprofloxacina IV 400 mg/12h i linezolid OR 600 mg/12h. Es va descartar vancomicina per causa de la

funció renal deteriorada del pacient i a la potencial nefrotoxicitat del glucopèptid juntament amb l'aminoglucòsid. Per seguir l'evolució de la PAB es van fer proves complementàries com un TC abdominal-pelviana, una ecografia transrectal, cultiu del drenatge de les col·leccions i monitoratge de nivells plasmàtics de linezolid.

4. PROBLEMA FARMACÈUTIC: reacció d'hipersensibilitat a ciprofloxacina

Subjectiu

- Pruija en extremitats

Objectiu

- Rash cutani i eritema en extremitats

Anàlisi

a) Optimització del tractament antibiòtic

Davant de la simptomatologia que va presentar el pacient després de la primera infusió de ciprofloxacina, es va parar l'antibiòtic i es va orientar a una reacció al·lèrgica a aquest antibiòtic, efecte advers comú a la literatura¹³. El tractament es va canviar a ertapenem 1 g/24h, sobre la base de l'antibiograma, per cobrir la *Klebsiella pneumoniae* BLEE.

Pla terapèutic

Optimitzar el tractament antibiòtic per cobrir la *Klebsiella pneumoniae* BLEE aïllada en l'abscess prostàtic ja que el pacient va presentar una reacció d'hipersensibilitat al tractament inicial amb ciprofloxacina. L'antibiòtic escollit en aquest cas va ser ertapenem, ja que el microorganisme presentava resistència a penicil·lines, cefalosporines, cotrimoxazole i aminoglucòsids.

BIBLIOGRAFIA

1. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. European Heart Journal 2009; 30:2369-2413.
2. Baddour LM, Wislon WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis and management. Circulation 2005; 113 (23):394-434.
3. Garcia Benito. Manual de rotación del residente por la unidad de farmacocinética clínica. Madrid: Luzan 5; 2011.
4. Palomino J, Pachon J. Aminoglucósido. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21(2):105-15.
5. Alvarez-Lerma F, Olachea P, Grau S, Marín M, Domínguez, A, Martínez-Lanao J, et al. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. Enferm Infecc y Microbiol Clin. 2008; 26(4):230-239.
6. Mercado V, Burgos R, Muñoz C. Ototoxicidad por medicamentos. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [revista en la Internet]. 2007 Ago; 67(2):167-177.
7. Dryden, MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. J Antimicrob Chemother. 2011; 66 (4):iv7-iv15.
8. Niwa T, Watanabe T, Suzuki A, Ohmori T, Tsuchiya M, Suzuki T, et al. Reduction of linezolid-associated thrombocytopenia by the dose adjustment based on the risk factors such as basal platelet count and body weight. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014; 79(1):93-7.
9. Ament P W, Jamshed N, Horne JP. Linezolid: its role in the treatment of gram-positive, drug-resistant bacterial infections. Am Fam Physician. 2002; 65(4), 663-70.
10. Tsuji Y, Yukawa E, Hiraki Y, Matsumoto K, Mizoguchi A, Morita K, et al. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in low body weight patients with renal dysfunction. J Clin Pharmacol. 2013; 53(9):967-73.
11. Hiraki Y, Tsuji Y, Matsumoto K, Morita K, Kamimura H, Karube Y. Influence of linezolid clearance on the induction of thrombocytopenia and reduction of hemoglobin. Am J Med Sci. 2011; 342(6):456-60.
12. Woytowish MR, Maynor LM. Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity. Ann Pharmacother. 2013; 47(3):388-97.
13. Hausermann P, Scherer K, Weber M, Bircher AJ. Ciprofloxacin-induced acute generalized exanthematous pustulosis mimicking bullous drug eruption confirmed by a positive patch test. Dermatology. 2005; 211 (3): 277-80.

CASOS CLÍNIC

Tractament farmacològic de la bufeta hiperactiva

A. Manzanque, farmacèutica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

C. Bastida, farmacèutica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

M. Rovira, farmacèutica especialista en Farmàcia Hospitalària, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Consorci d'Atenció Primària de Salut de l'Eixample

J. Clos, especialista en Medicina Familiar i Comunitària, Consorci d'Atenció Primària de Salut de l'Eixample

El terme *bufeta hiperactiva* (BH) defineix una síndrome caracteritzada per la urgència miccional (ganes d'orinar sobtades i intenses, difícils de diferir), amb incontinència d'urgència o sense, generalment acompanyada d'un augment de la freqüència miccional i/o nictúria (en absència de patologies concomitants que puguin ocasionar la clínica)¹.

Prevalença i etiologia

La prevalença en estudis poblacionals és elevada i augmenta amb l'edat. A Espanya, en l'estudi EPICC (estudi epidemiològic, observacional, multicèntric i d'àmbit nacional)² va ser del 10 % en dones d'entre 25 i 64 anys, del 5% en homes d'entre 50 i 65 anys i superior al 50% en persones de més de 65 anys d'ambdós sexes.

La BH es pot classificar en neurogènica i no neurogènica o idiopàtica³. La més freqüent és la neurogènica i entre les idiopàtiques cal destacar l'obstrucció prostàtica en els homes i el prolapse d'òrgans de la pelvis en les dones. Hi ha altres patologies que podrien generar símptomes similars com ara la poliúria nocturna, polidípsia, diabetis insípida o la cistitis intersticial⁴. Aquesta síndrome sol anar associada a una pèrdua de la qualitat de vida, amb més incidència de depressió, insomni i caigudes⁵.

Diagnòstic

L'avaluació inicial hauria d'incloure: una història clínica detallada (és important determinar la gravetat dels símptomes ja que no tots els pacients necessiten tractament), una exploració física completa per detectar anomalies anatòmiques o neurològiques i un sediment d'orina (per descartar hematúria o infecció d'orina). En alguns pacients, com a exploració inicial per confirmar el diagnòstic, també s'ha de fer

un urinocultiu, el diari vesical i una ecografia vesical (permet valorar el volum d'orina residual postmiccional).

Tractament

Tenint en compte que no hi ha un tractament ideal, és necessari establir un pla terapèutic individualitzat i valorar acuradament beneficis i riscos. En la majoria de pacients el tractament no elimina completament tots els símptomes raó per la qual es pot veure afectada l'adherència. Per optimitzar l'efectivitat és important que el pacient tingui unes expectatives realistes del tractament prescrit⁴. Instar el pacient a recollir en un diari el comportament vesical pot ser útil per quantificar els símptomes basals⁶ i monitoritzar l'eficàcia del tractament instaurat⁴.

D'altra banda, en aquells pacients que no tenen capacitat de percebre millores amb el tractament o que aquest és potencialment insegur o inútil (ex: demència, absència de mobilitat), es pot considerar acceptable la decisió de no tractar⁴.

El tractament de la BH comprèn la **teràpia conductual**, el **tractament farmacològic** i altres **teràpies invasives**.

La **teràpia conductual** és el tractament de primera elecció i s'hauria de poder oferir a tots els pacients⁴. Comprèn un grup de teràpies que porten canvis en l'estil de vida: entrenament de la bufeta, exercicis de la musculatura del sòl pelvià, pèrdua de pes i reducció de la ingesta de líquids i ha mostrat ser tant efectiva com el tractament farmacològic⁷⁻¹⁰ sense necessitat d'exposar el pacient als efectes adversos dels fàrmacs. Requereix la participació activa de pacient o cuidador, i també temps i

esforç per part de l'equip clínic⁴.

El **tractament farmacològic** és el tractament de segona línia⁴. Actualment hi ha dues famílies de fàrmacs amb indicació aprovada: fàrmacs amb activitat antimuscarínica i fàrmacs amb activitat beta 3 adrenèrgica. Les característiques dels diferents fàrmacs estan detallades a la taula 1.

Fàrmacs antimuscarínics: oxibutinina, tolterodi-

na, solifenacina, fesoterodina i clorur de trospi

El mecanisme d'acció d'aquest grup consisteix a inhibir les contraccions vesicals del múscul detrusor, disminuir la sensibilitat vesical i la freqüència miccional amb el conseqüent increment de la capacitat miccional.

Tot i presentar diferències en la selectivitat i afinitat pels receptors muscarínics, en el perfil farma-

Taula 1. Característiques dels diferents fàrmacs indicats en la BH¹⁹⁻²⁴

Fàrmac	Pauta recomanada	Precaucions especials	Sequedat de boca (%)	Restrenyiment (%)	Administració
fesoterodina Toviaz®	4 mg/dia fins un màxim de 8 mg/dia	Evitar si IH greu Si tractament concomitant amb inhibidors CYP3A4 la dosi màxima és de 4 mg/dia	22-35	4-6	Prendre el comprimit sencer amb aliment o sense
oxibutinina oral Ditropan®	5 mg/8-12 hores fins un màxim de 5 mg/6 hores	En població geriàtrica iniciar amb 2,5mg/8-12h. Precaució en IH, IR i ús concomitant amb inhibidors del CYP3A4	29-61	7-13	Prendre preferiblement separat dels àpats. En cas de trastorns miccionals nocturns es pot administrar la dosi total al final del dia
oxibutinina TD Kentara®	3,9 mg/24h (2 pegats a la setmana)	Precaució en IH, IR, població geriàtrica i ús concomitant amb inhibidors del CYP3A4	8,6	3,9	Aplicar sobre pell seca i lliure de ferides. No aplicar dos pegats al mateix punt en un període de set dies
Mirabegron Betmiga®	25 mg/dia fins un màxim de 50 mg/dia	IR greu: 25 mg IH moderada: 25 mg Si tractament concomitant amb inhibidors CYP3A4 i a més: IR lleu-mod: 25 mg/dia IH lleu: 25 mg/dia Evitar si IR greu o IH mod	1,7	1,5	Prendre el comprimit sencer i separat d'aliments amb contingut elevat de greix (reducció AUC del 17-51%)
solifenacina Vesicare®	5 mg/dia fins un màxim de 10mg/dia	IR greu: 5 mg IH mod: 5 mg Si tractament concomitant amb inhibidors CYP3A4 la dosi màxima és de 5 mg/dia	10,9-27	5,4-13	Prendre el comprimit sencer amb aliment o sense
tolterodina AI Urotrol® Detrusitol®	1 mg/12h fins un màxim de 2mg/12h	IR greu: 1 mg/12h Evitar IH greu Si tractament concomitant amb inhibidors CYP3A4 la dosi màxima és de 1 mg/12h	35	2,6	Prendre el comprimit sencer amb aliment o sense
tolterodina AP Urotrol neo® Detrusitol neo® Tolterodina neo®	2 mg/dia fins un màxim de 4mg/dia	IR greu: 2 mg/ dia Evitar IH greu Si tractament concomitant amb inhibidors CYP3A4 la dosi màxima és de 2 mg/dia	23,4	ND	Prendre el comprimit sencer amb aliment o sense
trospi Uraplex®	20 mg/dia fins un màxim de 20 mg/12h	IR greu: 20 mg/dia Població geriàtrica: 20 mg/dia	18	9,6	Prendre el comprimit sencer i amb l'estómac buit (la presència d'aliments redueix l'absorció un 70-80%)

Insuficiència renal greu (IR greu): depuració de creatinina < 30 ml/minut - Insuficiència hepàtica moderada (IH mod): Child-Pugh classe B Insuficiència hepàtica greu (IH greu): Child-Pugh classe C
ND: No disponible a fitxa tècnica - AI: alliberació immediata o normal - AP: alliberació prolongada

cocinètic i en la formulació, tots els fàrmacs del grup mostren una eficàcia similar¹¹ ja que no hi ha evidència consistent que un fàrmac sigui superior a un altre per millorar la incontinència urinària d'urgència i la qualitat de vida del pacient^{12,13}. En termes generals, la magnitud en la reducció de símptomes amb el tractament farmacològic és modesta i es basa en assaigs clínics amb un seguiment curt, la majoria de 12 setmanes¹³. De mitjana, els pacients amb fàrmac antimuscarínic presentaven quatre episodis de pèrdua d'orina i cinc evacuacions menys per setmana en comparació a placebo¹⁴.

En referència als efectes adversos dels antimuscarínics, aquests són reversibles i els més comuns són: sequedat de boca, restrenyiment¹⁵, sequedat ocular, visió borrosa, dispèpsia, infecció de tracte urinari, retenció d'orina i efectes sobre el sistema nerviós central (confusió, pèrdua de memòria)¹⁶. Cal destacar que s'han observat diferències quant a la incidència d'efectes adversos^{17,18}, ja sigui entre els diferents fàrmacs o bé formulacions d'un mateix fàrmac (alliberació immediata o retardada). Aquest fet pot ser rellevant si un pacient és especialment sensible a un dels efectes adversos com és el cas de la sequedat de boca i ocular en els afectats de síndrome de Sjögren⁴.

Pel que fa als abandonaments del tractament, se sap que més de la meitat dels pacients tractats amb un fàrmac antimuscarínic deixen el tractament durant els primers tres mesos per poca efectivitat, efectes adversos i cost¹³.

Tal com veiem a la taula 1, els fàrmacs antimuscarínics, excepte clorur de trospi, es metabolitzen al fetge a través del citocrom P450 i, per tant, poden interaccionar si s'administren conjuntament amb

inhibidors d'aquest enzim¹⁹⁻²⁴. A part d'aquesta característica diferencial, cal tenir en compte que el clorur de trospi té una penetració baixa en el sistema nerviós central i, per tant, és més adequat en aquells pacients amb dèficit cognitiu¹⁴.

Les principals contraindicacions dels antimuscarínics inclouen retenció urinària, trastorns gastrointestinals greus (colitis ulcerosa i megacòlon tòxic), miastènia gravis i glaucoma d'angle estret no controlat¹⁹⁻²⁴. Cal recordar que solifenacina i fesoterodina poden causar prolongació de l'interval QT, per

tant s'han d'utilitzar amb precaució en pacients amb risc de prolongació de l'interval QT (hipokalemia, bradicàrdia, administració concomitant de fàrmacs que prolonguen el QT) i malaltia cardíaca^{23,24}.

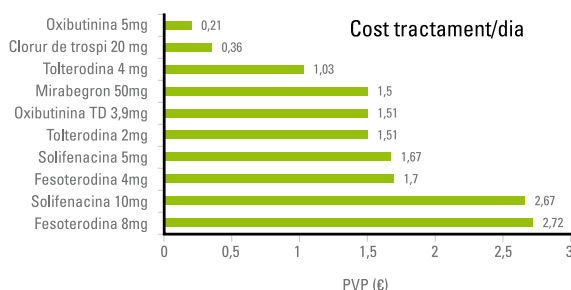
Tenint en compte l'aspecte ja descrit d'eficàcia simi-

lar, l'elecció del tractament es basa en l'ús previ d'antimuscarínics, l'impacte que puguin tenir els efectes adversos en el pacient, les comorbiditats, els tractaments concomitants i el cost del fàrmac^{4,6}. Per ajudar als pacients a obtenir més benefici del tractament antimuscarínic i evitar problemes d'adherència o abandonament, els clínics poden monitoritzar de forma proactiva l'aparició i maneig dels efectes adversos més comuns⁴.

Un cop instaurat el tractament antimuscarínic, es recomana oferir al pacient una revisió de l'eficàcia i dels efectes secundaris al cap de quatre setmanes de l'inici¹³ i en cas de no assolir els objectius terapèutics o presentar efectes adversos intolerables, reduir la dosi o substituir per un altre fàrmac i tornar a revisar al cap de quatre setmanes més. En tractaments crònics es recomana una revisió anual, o semestral en el cas de dones més grans de 75 anys⁶.

Novetats terapèutiques

Gràfic 1. Comparativa del cost diari segons el fàrmac⁴⁰



Oxibutinina transdèrmica

Oxibutinina pegats transdèrmics (Kentera®) és una presentació nova en forma de pegat de 39 cm² amb un contingut de 36 mg d'oxibutinina base que permet l'alliberació controlada de 3,9 mg d'oxibutinina en 24 hores, durant un període de tres a quatre dies. El pegat s'ha d'aplicar sobre pell seca i sana, en abdomen, maluc o natges, immediatament després de retirar-lo de l'embalatge protector, rotant el punt d'aplicació en cada una de les administracions. Es recomana aplicar un pegat transdèrmic de 3,9 mg dos cops per setmana (cada tres o quatre dies)²⁵.

Estudis farmacocinètics demostren que l'administració transdèrmica d'oxibutinina evita l'efecte de primer pas gastrointestinal i hepàtic ja que redueix la formació del metabòlit actiu N-desetiloxibutinina que s'ha associat amb els efectes adversos antimuscarínics del fàrmac, especialment la sequedat de boca²⁶.

L'eficàcia clínica d'oxibutinina transdèrmica ha estat avaluada en dos assaigs clínics aleatoritzats i controlats amb placebo, de 12 setmanes de durada, en un total de 957 pacients amb incontinència urinària d'urgència²⁶. La variable principal per mesurar l'eficàcia era la disminució del nombre d'episodis d'incontinència i com a variables secundàries s'inclouen la freqüència urinària, índexs urodinàmics, qualitat de vida i incidència d'efectes antimuscarínics. Els pacients eren majoritàriament dones d'una mitjana d'edat de 63 anys. En l'estudi de Dmochowski et al., publicat l'any 2002²⁷, que compara tres dosis diferents d'oxibutinina transdèrmica versus placebo, el grup tractat amb dosis de 3,9 mg diaris mostra una disminució en la mitjana del nombre d'episodis d'incontinència per setmana (-19 *versus* -14.5; $p = 0.0165$), en la freqüència urinària diària (-2.3 *versus* -1.7; $p=0.0457$) i en l'augment del volum urinari evacuat (26 *versus* 6 ml; $p = 0.0063$) comparat amb placebo. Un estudi posterior²⁸ compara l'eficàcia dels pegats transdèrmics de 39 cm² i tolterodina oral d'alliberació prolongada versus pla-

cebo. Els resultats demostren una eficàcia comparable entre oxibutinina transdèrmica i tolterodina en la reducció del nombre d'episodis d'incontinència urinària (tres episodis/dia versus dos episodis/dia en el grup placebo; $p<0.05$), en l'augment del volum urinari evacuat (24 i 29 ml versus 5.5 ml; $p<0.01$) i millora de la qualitat de vida comparat amb placebo.

Els efectes adversos notificats més sovint eren reaccions en el punt d'aplicació i sequedat de boca produïts en el 23,1% i 8,6% dels pacients, respectivament²⁶. Un 8,4% dels pacients inclosos en els assaigs clínics van deixar el tractament a causa dels efectes adversos del fàrmac, principalment per reaccions en el punt d'aplicació²⁹.

Els estudis suggereixen que l'oxibutinina transdèrmica pot ser tan eficaç com l'oxibutinina d'alliberació immediata i la tolterodina en el tractament a curt termini de la BH. L'aplicació transdèrmica d'oxibutinina s'associa a menor incidència de sequedat bucal però, per contra, a un més gran risc de reaccions adverses en el lloc d'aplicació. Per tant, cal valorar el benefici-risc de Kentera® que pot ser una alternativa en aquells pacients que no toleren la teràpia antimuscarínica estàndard a per la sequedat de boca que provoca. Pel que fa a prescripció en l'àmbit del sistema nacional de salut, l'oxibutinina transdèrmica té un finançament restringit mitjançant validació sanitària quan l'administració oral d'oxibutinina resulta impracticable o no aconsellable, o bé no es tolera pels efectes adversos³⁰.

Mirabegron

Mirabegron (Betmiga®) és el primer agonista selectiu del receptor beta 3 adrenèrgic que indueix la relaxació del múscul detrusor de la bufeta que augmenta el volum miccional mitjà i disminueix la freqüència de contraccions no miccionals. La pauta recomanada en adults, incloent-hi pacients d'edat avançada, és de 50 mg al dia. Segons el grau d'insuficiència renal i/o hepàtica i el tractament concomitant amb inhibidors potents del CYP3A, cal valorar la reducció de dosi a la meitat (25 mg).

En aquests casos, l'ajustament de dosi dificulta

la prescripció del fàrmac ja que actualment només es comercialitza la presentació de 50 mg i es recomana no partir els comprimits (taula 1). Igualment, cal utilitzar el fàrmac amb precaució si s'administra conjuntament amb fàrmacs de marge terapèutic estret que siguin metabolitzats de forma significativa pel CYP2D6³¹.

L'eficàcia de mirabegron 50 mg va ser avaluada en tres estudis fase III controlats amb placebo (Aries³², Scorpio³³ i Capricorn³⁴), doble cec i aleatoritzats, de 12 setmanes de durada. La població d'estudi eren pacients prèviament tractats (52%) o no tractats (48%) amb fàrmacs antimuscarínics. Aproximadament, el 70% dels pacients eren dones amb una mitjana d'edat de 59 anys (només el 38% eren d'edat superior a 65 anys). Se'n van excloure aquells pacients amb antecedents d'hipertensió greu o alteracions a l'electrocardiograma. Únicament a l'estudi Scorpio es va utilitzar tolterodina com a control actiu.

Les variables coprimàries d'eficàcia avaluades pels diferents estudis agrupats de placebo versus mirabegron 50 mg van ser la reducció del nombre d'episodis d'incontinència durant 24 hores (-1,10 *versus* -1,49) i el nombre mitjà de miccions en 24 hores basat en un diari miccional de 3 dies (-1,20 *versus* -1,75). Pel que fa a les variables secundàries del placebo versus fàrmac actiu, es van analitzar el volum mitjà miccional i la mitjana d'episodis d'incontinència d'urgència en 24 hores, entre d'altres. Mirabegron va mostrar millores estadísticament significatives ($p < 0,001$) en comparació a placebo en totes les variables, si bé de poca rellevància clínica³⁵.

En l'anàlisi conjunta dels estudis d'eficàcia clínica³⁶, la hipertensió i les infeccions del tracte urinari estaven entre les reaccions adverses més documentades en el grup de mirabegron 50 mg, en un 7,5% i un 2,9% dels pacients, respectivament. La fibril·lació auricular és va descriure com a reacció greu en el 0,2% dels casos.

En l'estudi de seguretat de 12 mesos (Taurus³⁷)

amb mirabegron a dosis de 50 i 100 mg, controlat amb fàrmac actiu (tolterodina), el grup de mirabegron va presentar menor incidència de sequedat de boca amb relació al grup tractat amb tolterodina (2,8% *versus* 8,6%). No es van observar diferències en el nombre d'abandonaments entre els dos grups (6,4% mirabegron 50 mg *versus* 6,0% tolterodina 4 mg).

Tot i que mirabegron no s'ha comparat directament amb fàrmacs anticolinèrgics, seguint les guies NICE (National Institute for Health and Care Excellence) es posicionaria com a alternativa en aquells pacients en què els anticolinèrgics estan contraindicats, són clínicament ineficaços o bé els efectes adversos són inacceptables³⁸.

Quant al perfil de seguretat, mirabegron evita en gran part els efectes anticolinèrgics però no se'n sap l'efecte a llarg termini. El pla de riscos de l'Agència Europea del Medicament (EMA) assenyala que cal tenir en compte l'aparició de taquicàrdia i reaccions d'hipersensibilitat degudes al fàrmac.

Pel que fa a l'algoritme terapèutic es recomana iniciar tractament amb oxibutinina o tolterodina d'alliberació immediata, i en cas de falta d'efectivitat o intolerància oferir un altre fàrmac amb cost d'adquisició baix (el gràfic 1 mostra les diferències de cost dels fàrmacs utilitzats en BH). L'oxibutinina d'administració transdèrmica s'hauria de reservar a aquells pacients que no toleren la via oral⁶ i utilitzar amb prudència mirabegron perquè es tracta d'un fàrmac de comercialització recent del qual manquen dades de seguretat a llarg termini¹⁴.

Cal derivar a l'atenció especialitzada els pacients que no milloren amb tractament farmacològic després d'haver provat dos o tres medicaments durant un mínim de vuit setmanes³⁹ o aquells que no toleren els efectes adversos d'aquests, amb l'objectiu de fer, si és necessari, estudis urodinàmics, cistomanometria d'ompliment o estudis de flux-pressió¹ i valorar **altres tractaments més invasius** de tercera línia com la toxina botulínica, la neuroestimulació sacra o la cirurgia⁴.

BIBLIOGRAFIA

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003; 61:37-49.
- Martínez Aguiló E, Ruiz Cerdá JL, Gómez Pérez L, Ramírez Backaus M, Delgado Oliva F, Rebollo P, et al. Prevalencia de Incontinencia Urinaria y Vejiga Hiperactiva en la población española: Resultados del Estudio EPICC. *Actas urol Esp*. 2009; 33(2):159-66.
- Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol*. 2006; 175(3 Pt 2):S5-10.
- Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culin DJ, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline 2014. Disponible a: <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Overactive-Bladder.pdf> [darrer accés: juliol 2014]
- Kelleher CJ, Kreder KJ, Pleil AM, Burgess SM, Reese PR. Long-term health-related quality of life of patients receiving extended-release tolterodine for overactive bladder. *Am J Manag Care*. 2002;8(19 Suppl):S616-30.
- Urinary incontinence: The management of urinary incontinence in women. NICE clinical guideline CG171 (2013). Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg171/resources/guidance-urinary-incontinence-pdf> [darrer accés juliol 2014]
- Kaya S, Akbayrak T, Beksac S. Comparison of different treatment protocols in the treatment of idiopathic detrusor overactivity: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2011; 25(4):327-38.
- Goode PS, Burgio KL, Locher JL, Umlauf MG, Lloyd LK, Roth DL. Urodynamic changes associated with behavioral and drug treatment of urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50(5):808-16.
- Burgio KL, Goode PS, Johnson TM, Hammontree L, Ouslander JG, Markland AD, et al. Behavioral versus drug treatment for overactive bladder in men: the Male Overactive Bladder Treatment in Veterans (MOTIVE) Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59(12):2209-16.
- Johnson TM, Burgio KL, Redden DT, Wright KC, Goode PS. Effects of behavioral and drug therapy on nocturia in older incontinent women. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(5):846-50.
- Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, Sainfort F, Kane RL. Benefits and Harms of Pharmacologic Treatment for Urinary Incontinence in Women. *Ann Intern Med*. 2012; 156(12):861-74.
- McDonagh M, Selover D, Santa J, Thakurta S. Drug class review: Agents for overactive bladder. Update 4. Oregon Health and Science University, 2009. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0008692/> [darrer accés juliol 2014]
- Lucas MG, Bedretidnova D, Bosch JLHR, Burkhard F, Cruz F, Nambiar AK, et al. Guidelines on Urinary Incontinence. European Association of Urology, 2014. Disponible a: http://www.uroweb.org/gls/pdf/20%20Urinary%20Incontinence_LR.pdf [darrer accés juliol 2014]
- Geoffrion R. Treatments for overactive bladder: focus on pharmacotherapy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012; 34(11):1092-101.
- Meek PD, Evang SD, Tadrous M, Roux-Lirange D, Triller DM, Gumustop B. Overactive bladder drugs and constipation: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Dis Dig Sci*. 2011; 56(1):7-18.
- Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 21:11-4.
- Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol*. 2008; 54(4):740-63.
- Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2008; 54(3):543-62.
- Fitxa tècnica d'oxibutinina. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57185/FT_57185.pdf [darrer accés: juliol 2014]
- Fitxa tècnica de tolterodina d'alliberació immediata. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62022/FT_62022.pdf [darrer accés: juliol 2014]
- Fitxa tècnica de tolterodina d'alliberació prolongada. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64245/FT_64245.pdf [darrer accés: juliol 2014]
- Fitxa tècnica de clorur de trospi. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61058/FT_61058.pdf [darrer accés: juliol 2014]
- Fitxa tècnica de solifenacina. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66257/FT_66257.pdf [darrer accés: juliol 2014]
- Fitxa tècnica de fesoterodina. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000723/WC500040178.pdf [darrer accés: juliol 2014]
- Fitxa tècnica d'oxibutinina pegat transdèrmic. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000532/WC500040171.pdf [darrer accés: juliol 2014]
- Kentera EPAR – Scientific discussion. EMA, 2005. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000532/WC500040164.pdf [darrer accés: juliol 2014]
- Dmochowski RR et al. Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *J Urol*. 2002; 168(2):580-6.
- Dmochowski RR et al. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology*. 2003; 62(2):237-42.
- UK Medicines Information Service. Oxybutynin transdermal (Kentera) May 2005, Issue No. 05/05.
- Resolución de la Dirección general de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia de diciembre 2013.
- Fitxa tècnica de mirabegron. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf [darrer accés: juliol 2014]
- Nitti V, Auerbach S, Martin N et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2013; 189 (4):1388-95
- Khullar V, Amarengo G, Angulo J et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: Results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*. 2013; 63:283-95
- Herschorn S, Barkin J, Castro-Díaz D et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β_3 -adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology*. 2013; 82 (2):313-20
- Betmiga EPAR – Scientific discussion. EMA, 2012. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002388/WC500137308.pdf [darrer accés: juliol 2014]
- Nitti, VV, Khullar, P, Van Kerrebroeck, S et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: A prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract*. 2013; 67(7):619-32.
- Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*. 2013;63 (2):296-305
- Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder. NICE clinical guideline TA290 (2013). Disponible a: <http://www.nice.org.uk> [darrer accés juliol 2014]
- Informe de evaluación de mirabegron. CADIME. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2014-03> [darrer accés juliol 2014]
- Base de datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus 2.0. Disponible a: <https://botplusweb.portalfarma.com/> [darrer accés juliol 2014]

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Fitxes de recomanacions dietètiques en les alteracions digestives i la disfàgia de la BBS

A. Prados, farmacèutic, dietista-nutricionista, màster en nutrició humana i qualitat dels aliments, Vocalia d'Alimentació i Nutrició del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona.

G. Piera, farmacèutica comunitària, postgrau en alimentació aplicada i seguretat alimentària, Vocalia d'Alimentació i Nutrició del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona.

En aquest article presentem les fitxes de recomanacions dietètiques per a les alteracions digestives i la disfàgia publicades a la web de col·legiats (BBS) del Col·legi de Farmacèutics de la província de Barcelona (COFB), com a continuació de l'article publicat al vol. 72, núm. 2, de la Circular Farmacèutica del segon trimestre del 2014.

Fisiopatologia de les alteracions digestives: gastritis i úlcera pèptica

Les alteracions digestives a què fan referència les fitxes de la BBS són disfuncions menors del sistema digestiu que poden arribar a generar complicacions greus com ara gastritis i úlcera pèptica. El mecanisme responsable és una disminució dels factors defensius de la mucosa (moc, bicarbonat, flux sanguini de la mucosa...) i un augment dels factors agressius (agents exògens i endògens com l'àcid clorhídric i la pepsina)^{1,2} (figura 1).

Figura 1. Etiologia de les alteracions de la mucosa gàstrica



La gastritis és una inflamació aguda o crònica de la mucosa gàstrica, que és la capa més superficial en contacte amb la llum de l'estómac³. Es tracta d'un trastorn molt freqüent produït a conseqüència de la irritació de la mucosa gàstrica per aliments, medicaments, àcids, alcohol, etc.^{1,2}

L'úlcera pèptica (UP) és una lesió inflamatòria de tipus erosiu de la mucosa digestiva. S'estén fins a la capa muscular de la mucosa i pot afectar la resta de túniques

de la paret gastroduodenal³. Per tant, la lesió de l'úlcera pèptica és més profunda que la de la gastritis. Segons la localització, l'úlcera pèptica pot ser de dos tipus: gàstrica i duodenal. L'úlcera gàstrica (UG) sovint està situada en la unió del cos gàstric amb l'antra pilòric, mentre que l'úlcera duodenal (UD) es situa gairebé sempre en la unió gastroduodenal³.

L'UP afecta fins a un 10% de la població, sobretot a partir dels 40 anys^{1,2}. Té una etiologia multifactorial i, tal com passa amb la gastritis, es caracteritza per un desequilibri entre els factors agressius i defensius de la mucosa. Entre les causes de l'UP cal destacar la possible infecció per *Helicobacter pylori*, el tractament amb fàrmacs antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), els trastorns hipersecretors, el tabaquisme i l'estrès². Les manifestacions clíniques per l'úlcera gàstrica són molt semblants a les de l'úlcera duodenal².

Les alteracions digestives van acompanyades de pirosi (cremor d'estómac o acidesa gàstrica), dispèpsia (digerions pesades), flatulència i meteorisme. Totes són afeccions del sistema digestiu que si bé no són de gravetat, poden resultar molt molestes. Afortunadament, es poden apaiagar si vigilem allò que mengem i com ho fem.

La dispèpsia afecta un 20% de la població dels països de cultura occidental, especialment a partir dels 40 anys i la distribució és similar entre homes i dones. Al Congrés de Gastroenterologia de Roma, el 1999, es va definir la dispèpsia com a qualsevol dolor o molèstia localitzada en la part superior-central de l'abdomen. Es classifica en orgànica o funcional segons si l'origen és una causa identificada o no. La gastritis, l'úlcera, el refluix gastroesofàgic, el còlon irritable o alguns medicaments poden ser causes que justifiquin una dispèpsia orgànica tractable mèdicament.

La dispèpsia funcional és un problema freqüent que ocupa el 3-5% de les consultes en atenció primària i pot ser més o menys continuada en absència de malalties orgàniques que la justifiquin. No se'n coneixen prou bé les causes, si bé es pot relacionar amb alteracions de la mobilitat gastroduodenal i del buidat gàstric o trastorns psicossomàtics com l'estrès. Es manifesta amb dolors abdominals recurrents o molèsties a l'epigastri, a sobre el melic, plenitud postprandial amb sensació d'inflor, de digestió inacabada o incompleta immediatament després d'haver dinat. També pot causar nàusees i vòmits, flatulència i sensació dolorosa de gana que s'alleuja en menjar però reapareix al cap de poc. Els símptomes són més intensos amb els àpats abundants en greix. A més, sol haver-hi cremor d'estómac i aerofàgia, entre altres.

Per aerofàgia s'entén empassar aire en menjar. Si la proporció d'aire ingerit és excessiva, apareixen la distensió i el dolor abdominal, els gasos i eructes freqüents, amb sensació de cos estrany a la gola. L'aerofàgia depèn de l'aliment i de com és ingerit. Merengues, soufflés i begudes gasoses n'augmenten el risc, també els aliments molt condimentats o rics en hidrats de carboni de digestió difícil i beure massa durant els àpats. Si es menja de pressa, en excés, amb nerviosisme o ansietat, encara s'agreuja més.

D'altra banda, el meteorisme és l'acumulació d'aire en el còlon que provoca molèsties com ara cargolaments de ventre localitzats en el punt de l'intestí afectat. Si hi ha gasos en tot l'intestí gros, parlem de flatulència.

Tractament dietètic

de les alteracions digestives⁴⁻⁷

Davant d'una taula de festa, ben parada i assortida, perdem les precaucions de mesura i control sense pensar en el mal de panxa, la ressaca i el malestar general de l'endemà. Les molèsties digestives o les digestions pesades són motius molt comuns de consulta al metge generalista o a l'especialista. Si aquests trastorns funcionals es tornen habituals, caldrà tenir molta prudència amb els excessos.

La panxa inflada és una sensació desagradable i molesta que sol ser la manifestació externa d'aquestes situacions. Els aliments consumits, com han estat cuinats

i com s'han menjat són factors determinants en l'aparició d'aquest i d'altres malestars i augmenten el risc que l'afecció passatgera esdevingui perpètua.

- A taula cal seure-hi amb temps, atents, relaxats i mastegar bé els aliments. La preparació dels aliments en la boca (mastegar i insalivar) és essencial per una bona digestió posterior amb els àcids i els enzims de l'estómac i el duodè. D'altra banda, el cervell reconeix la sensació de sacietat quan fa 20-25 minuts que mengem, independentment de la quantitat ingerida. En conseqüència, com més de pressa mengem, més aliment ingerim i entra en pitjors condicions. Això comporta empassar més aire que provocarà la inflor abdominal. Cal intentar menjar de manera fraccionada uns 4-5 cops al dia. A més, els hidrats de carboni poc mastegats i poc estovats pels enzims digestius, fermenten en l'intestí i fan més gasos encara. Si mengem pa torrat o fem una amanida per començar l'àpat, ens forcem a mastegar més. Servir l'àpat en plats diferents, beure aigua per fer canvi de gustos, menjar amb bastonets xinesos i conversar són estratègies per alentir la ingesta.
- Falta d'enzims digestius. L'amilasa, les lipases i tots els enzims que tenim per digerir són sintetitzats en una quantitat relativament petita perquè molts aliments integrals en porten i ens els aporten. Però si mengem sempre aliments refinats que no en porten, hi ha un exhauriment progressiu d'aquests enzims i una reducció de la força digestiva que afegeix més inflor, gasos i dispèpsia. Per tant, cal menjar aliments integrals habitualment que aporten enzims a més de vitamines, minerals, fibra i antioxidants que no tenen les farines no integrals. També poden incorporar-se llavors germinades o aliments fermentats com el xucrut o el miso.
- Verdura i fruita. Algunes persones poden presentar una mala tolerància personal al llegum o a la verdura flatulenta (carxofes, col, coliflor, bròquil, cols de Brussel·les, pebrot, cogombre, ceba i alls) o a aliments àcids com el tomàquet. De vegades també poden generar molèsties si es consumeixen crus. En aquest cas, es poden prendre bullits o en puré.

- Amb relació a la fruita, es recomana evitar la poc madura i els cítrics per l'acidesa elevada. S'aconsella que el consum es faci en forma de fruita madura, al forn o en compota.
- La fibra. Necessitem una determinada ingesta de fibra per afavorir el trànsit intestinal, millorar la microbiota intestinal i evitar el restrenyiment, però un excés pot provocar diarrea o, si més no, un ventre inflat. L'alimentació equilibrada i variada aporta prou fibra en forma d'aliments integrals, fruita seca, fruita fresca i dessecada, llegum, verdura i amanida.
- Els greixos. La digestió dels greixos és la més difícil i pot ajudar a fer que l'estómac s'infla després de l'àpat. S'haurien d'excloure de la dieta o disminuir el consum d'aliments rics en greix i les preparacions culinàries que n'incorporen, com ara el fregit. Són més recomanables coccions com la planxa, l'estofat amb poc oli, el vapor i el forn.
- Les begudes amb gas. El gas de qualsevol beguda passa a l'estómac sense absorbir. A més, si és un refresc amb sucre, pot haver-hi fermentació i sempre afegeix una energia amb què normalment no comptem. Recordeu que l'aigua natural, sense gas, és la beguda de preferència.
- Intolerància desconeguda a algun aliment. La celiaquia, la intolerància a la lactosa o la histaminosi alimentària són reaccions de rebuig a algun aliment. Es manifesten amb dispèpsia i indigestions freqüents havent dinat, panxa inflada, diarrea o restrenyiment fins i tot, acidesa, nàusees, vòmits... i habitualment comporta una retenció de líquids, augment del volum corporal o cefalees freqüents. Cal reconèixer i evitar l'aliment que motiva la intolerància.

La figura 2 reproduïx la fitxa del tractament dietètic de les alteracions digestives.

A la BBS del COFB (http://www.cofb.net/html/inicio/index_cat.jsp) es poden trobar les recomanacions dietètiques detallades en les alteracions digestives i també una planificació setmanal de menús.

El tractament serà principalment conductual. Si bé l'ús de medicaments pot evitar la formació de gasos o neutralitzar l'acidesa i la cremor, o simplement millorar la

digestió, habitualment és poc eficaç, molt menys que les recomanacions generals de precaució. Els medicaments antiflatulents a base de simeticona o enzims pancreàtics, no són suficients sense una bona educació dietètica. Si no canviem els hàbits i costums, mai no n'hi haurà prou.

De vegades cal fer una reeducació intestinal. Per això s'ha recomanat eliminar inicialment els aliments rics en fibra com cereals, llegum i verdura, també lactis i dolços. Convé fer una activitat suau havent dinat (passejar, per exemple) per millorar la mobilitat de l'intestí en digestió. Poc a poc es reintrodueix la fibra no soluble i es tempteja la possible intolerància a la lactosa o les dificultats de digestió dels hidrats de carboni complexos. Les proteïnes i els greixos fan pocs gasos però poden alentir la digestió i provocar altres problemes.

Fisiopatologia de la disfàgia

La disfàgia és una sensació subjectiva de dificultat per preparar el bol alimentari o per transportar els aliments i els líquids des de la boca fins a l'estómac⁸. Pot ser deguda a una alteració orgànica o a una dificultat funcional i afecta a pacients de totes les edats, des de nadons a ancians⁸. Segons la localització anatòmica, es classifica en orofaríngia i esofàgica. La disfàgia orofaríngia es deu principalment a líquids i comprèn les alteracions de la deglució d'origen oral, faringi, laringi i de l'esfínter esofàgic superior i representa gairebé el 80% de les disfàgies diagnosticades. La disfàgia esofàgica és a sòlids i es refereix a les alteracions en l'esòfag superior, el cos esofàgic, l'esfínter esofàgic inferior i el càrdies. Generalment es produeix per causes mecàniques i representa el 20% de les disfàgies diagnosticades⁸.

Tractament dietètic de la disfàgia

És important que els aliments continguin una densitat elevada de nutrients per cobrir les necessitats nutricionals amb un volum menor. Per aquest motiu es recomana enriquir els aliments amb oli d'oliva, mantega, llet en pols o crema de llet, formatge (ratllat, en porcions, fresc o cremós), ous, farina de cereals, mel, etc. També es recomana cuidar al màxim la presentació dels purés, per estimular la ingesta⁸.

Quan hi ha una disfàgia diagnosticada, per evitar les aspiracions cal tenir en compte que la reducció del volum

del bol i l'augment de la viscositat milloren la seguretat de la deglució. Això significa que els líquids clars no estan permesos i caldrà recórrer a les textures de tipus nèctar (per exemple, una crema de carbassó o un nèctar de préssec) i púding (per exemple, una gelatina)⁹. En aquest sentit, els líquids amb una quantitat suficient d'espessidor també són una bona opció.

La figura 3 detalla les recomanacions dietètiques i la planificació setmanal de menús en casos de disfàgia, disponibles a la BBS del COFB.

Els aliments que a causa de la consistència, presenten un risc elevat d'ennuegament en els pacients amb disfàgia estan detallats a la taula 1.

A les fitxes de la BBS hi trobareu una llista concreta dels consells que com a farmacèutics podem donar

a la població des de la farmàcia comunitària per prevenir i millorar les alteracions digestives i també per tractar casos diagnosticats de disfàgia. Des de la Vocàlia d'Alimentació us animem a utilitzar-les en la pràctica professional diària.

La completa formació i la confiança que genera el farmacèutic en la població, més l'accessibilitat i la disponibilitat de la farmàcia comunitària, conjuntament amb el fet que és sovint el primer punt de contacte amb el sistema sanitari, ens empeny a la recerca d'eines per optimitzar els nostres recursos i millorar-ne l'efectivitat i l'eficiència. En aquest sentit, les fitxes actualitzades publicades a la BBS poden servir per unificar l'actuació del farmacèutic i ofereixen objectius adreçats a la pròpia activitat farmacèutica i a la millora de la qualitat de vida del pacient.

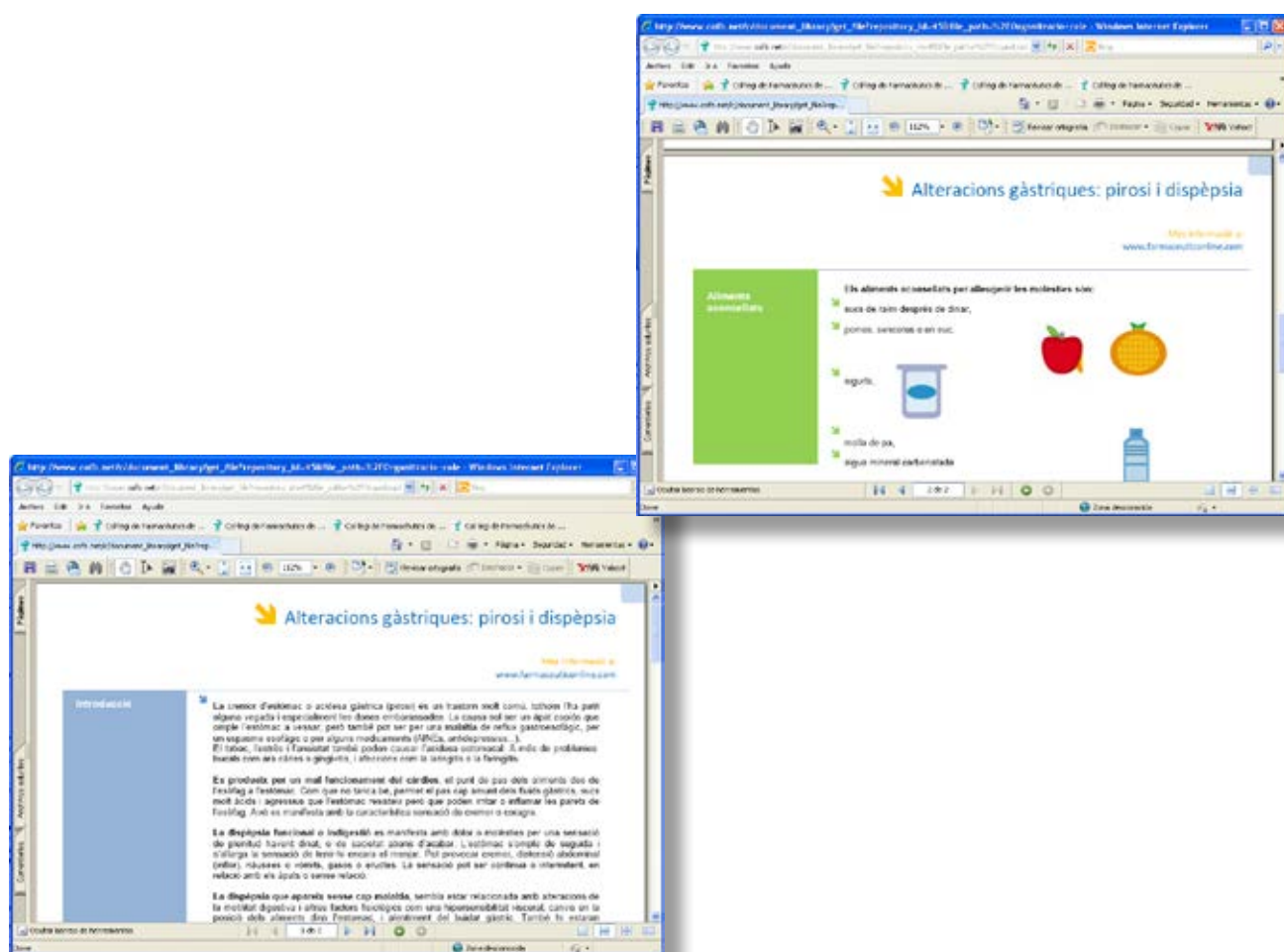


Figura 2. Fitxa del tractament dietètic de les alteracions digestives

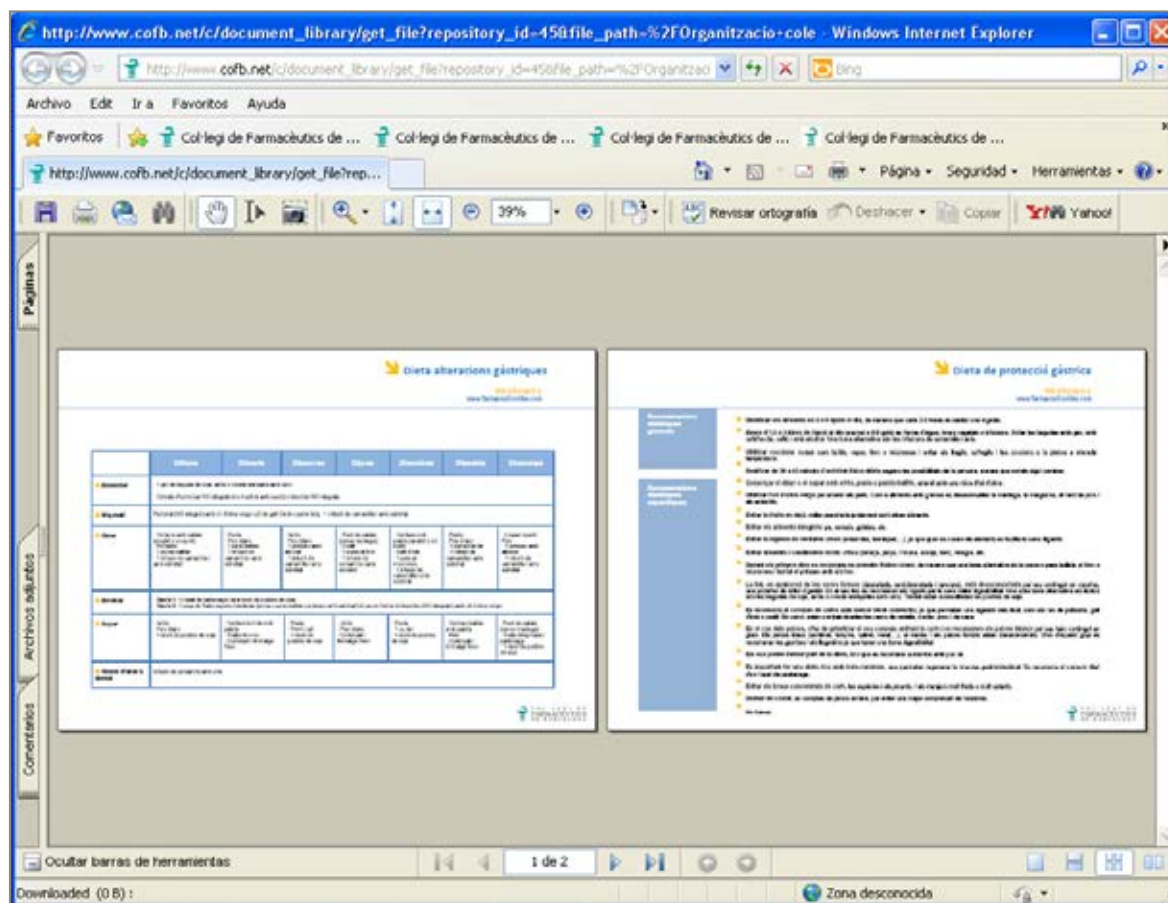


Figura 3. Planificació setmanal de menús i recomanacions dietètiques en casos de disfàgia

Taula 1. Aliments a evitar en un pacient amb disfàgia pel seu elevat risc d'ennuegament

Tipus d'aliment	Exemples
Fibrós	Pinya, api, fulles dures d'enciam...
Aliments amb parts dures o que punxen	Carn amb os, tendons, cartilags i peix amb espines
Pells i teguments de fruita i llegum	Raïm, llegum amb la pellofa externa
Aliments de diferents consistències	Llet amb musli o cereals d'esmorzar, sopa amb pasta, verdures o trossos de carn...
Aliments cruixents, secs o que s'esmicolen	Pa torrat o biscotes, galetes maria, patates xips, crosta del pa...
Aliments enganxosos	Caramels masticables o tofes
Aliments durs	Fruita seca, pa de cereals...

BIBLIOGRAFIA

- Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. Ganong Fisiología Médica. 24ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
- Guyton AC. Tratado de fisiología médica. 12ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
- Cassassas O, dir. Diccionari Enciclopèdic de Medicina. 2ª ed. Barcelona: Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Enciclopèdia Catalana; 2000.
- Kathleen Mahan L, Escott-Stump S, Raymond JL. Krause Dietoterapia. 13ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2013.
- Clapés J coordinador. Curso alimentación saludable y dietas terapéuticas. Formación médica continuada en atención primaria FMC, vol. 13. 2006.
- Salas J, Bonada A, Trallero R, Saló ME. Nutrición y dietética clínica. Barcelona: Masson; 2006.
- Vientre hinchado: seis claves para solucionarlo [Internet]. Barcelona: Maite Zudaide; 2012 [actualitzat 11 juliol 2012; citat 4 agost 2014]. Disponible a: http://www.consumer.es/web/es/alimentacion/aprender_a_comer_bien/2012/07/11/210921.php.
- Velasco MM, Arreola V, Clavé P, Puiggrós C. Abordaje clínico de la disfagia orofaríngea: diagnóstico y tratamiento. Nutr Clin Med. 2007; 1(3):174-202.
- Clavé P, De Kraa M, Arreola A, Girvent M, Farré R, Palomera E. The effect of bolus viscosity on swallowing function in neurogenic dysphagia. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24:1385-94.

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 gal·lerades.

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: metanálisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005; 124(16):606-12.
 - **Capítol 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 capítol. 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 septiembre-diciembre. [accés 20 d'octubre de 2006]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/revi2a.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 Office 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 gal·lerades 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.

CIRCULAR



FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de

SOCIETAT CATALANA
D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

M. Pujol

Museu Cusí de Farmàcia
(Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya)

Joaquim Cusí Furtunet (Llers, 1879-Barcelona, 1968) i Rafael Cusí Furtunet (Garriguella, 1880-Barcelona, 1962)

Aquests dos farmacèutics varen treballar junts la major part de les seves vides. Les innovacions anteriors a l'any 1922 (època de Figueres) s'han d'atribuir a Joaquim mentre que les posteriors (època del Masnou) les assignarem als dos cosins germans.

Els personatges. Joaquim estudia batxillerat a Figueres i Farmàcia a Barcelona (1901) i funda els Laboratorios del Norte de España (LNE), l'any 1914. Fou regidor de l'Ajuntament de Figueres (1914-1917, 1920-1923) i alcalde del Masnou (1930-1931). L'any 1931 cedeix a la ciutat de Figueres un gran terreny per ampliar el Parc del Bosc municipal i el 1933 funda "Montcelimar", una institució per a infants orfes que aplica una educació laica i racionalista basada en l'Escola Moderna de Ferrer i Guardia. Exiliat a Bèlgica i Costa Rica després de la Guerra Civil Espanyola (des de 1939 a 1945), mor a Barcelona als 88 anys. Va ser un polític republicà i catalanista, un gran excursionista i amant de la natura i un empresari avançat a la seva època per les seves idees socials.

Rafael estudia batxillerat i Farmàcia junt amb el seu cosí germà Joaquim. L'any 1904 es doctora en Farmàcia. Perfecciona estudis a Alemanya (1906-1907). Professor de l'Escola Industrial de Barcelona (1918-1919). S'incorpora als LNE l'any 1921. Durant l'exili d'en Joaquim Cusí dirigeix els laboratoris al costat de Carles Cusí, el germà petit de Joaquim. Com a polític era de dretes i poc sospitós de catalanisme, circumstància que va facilitar la supervivència dels LNE durant la llarga etapa franquista. Cap al final de la seva vida va crear una fundació per als fills dels treballadors dels LNE (aleshores ja anomenats Laboratorios Cusí) per ajudar-los en els estudis.

Els farmacèutics. Joaquim obre la "Moderna Farmàcia Cusí" al carrer Ample de Figueres (1902) on prepara moltes formulacions magistrals i productes propis. L'any 1906, comercialitza la primera especialitat, la pomada oftàlmica d'òxid groc de mercuri, que és l'inici dels LNE. L'any 1914 es trasllada al carrer Sol d'Isern, a un local industrial on arriben a treballar 50 persones. L'any 1925 s'inauguren els nous laboratoris al Masnou on havia comprat la finca Mas Antic. Cap a 1935 ja hi treballaven més de 150 persones. Els LNE exporten a més de 25 països. Després d'una postguerra molt difícil, els LNE es van refer. L'any 1958 ingressa a la Real Academia de Farmàcia de Barcelona amb un discurs titulat "El ejercicio de la profesión farmacéutica en las órdenes religiosas residentes en Cataluña en los pasados siglos". No va signar massa publicacions (sis articles científics i d'història de la farmàcia, entre els quals un de titulat "Nuevos derroteros de la farmacia española. La industrialización de la Farmacia Galénica"), però això es deu al fet de tenir la impremta dels LNE a disposició seva i col·laborar sense signar en els treballs impresos, conjuntament amb el seu cosí Rafael. Es coneixen més de 90 publicacions dels LNE.

Rafael llegeix la seva tesi doctoral (1904) sobre "Contribución al estudio químico-farmacéutico del formol". Des que es va incorporar als LNE (1921) va exercir com a director científic i director tècnic. Estudiant brillant i científic reconegut, va publicar més que el seu cosí ("Antisépticos modernos. Cloraminas de metales pesados, 1926", "Industria del ácido láctico 1919", "Preparación del opio para fumar y fumadores de opio en Java, 1927", etc.) i va col·laborar activament en enciclopèdies i llibres científics (Espasa, Enciclopedia Química Industrial de Thorpe, 1919-1923, Pharmacopendium de Rosemberg (1925), Química aplicada a la farmacia de Thorns, 1926, etc).

La innovació. La primera especialitat dels LNE no era cap novetat ja que la pomada d'òxid groc de mercuri estava descrita en

farmacopees i formularis; el secret de l'èxit radicava en la finor de la pomada (sense grumolls, que la feia molt ben tolerada en l'aplicació ocular) i en la micronització del principi actiu, que li conferia un efecte terapèutic molt millorat amb relació als preparats de la competència. En Joaquim Cusí, que sempre va estar en contacte amb el doctor Barraquer, el doctor Arruga i altres grans oftalmòlegs de la època, va decidir especialitzar-se en productes oftàlmics i aquest va ser un gran encert i una gran novetat. En el laboratori de Figueres es varen arribar a fabricar 40 oftalmoloses Cusí (pomades oftàlmiques), 6 oftalmolinas Cusí (col·liris estèrils en solució oliosa), 12 oftalmoloides Cusí (petits comprimits aplicables a l'ull que es dissolien en la secreció lacrimal) i 17 gelatinoides Cusí (plaques discoidals de gelatina pensades per una alliberació sostinguda). En el vademècum també hi havia altres productes no oftàlmics com preparats contra la sífilis ("Oli gris de mercuri") i la Hemometina, uns injectables a base d'emetina, el principi actiu de la ipecacuana, utilitzada contra la disenteria amebiana, afeccions pulmonars i abscessos hepàtics.

Quan els LNE es traslladen al Masnou, l'any 1925, en Rafael Cusí ja hi treballava i al començament es va dedicar a impulsar la nova línia terapèutica de pomades dèrmiques (moltes anomenades genèricament *Dermoses Cusí*), entre les quals citarem la *Dermosa Anticongestiva* o pasta lassar, a base d'òxid de zinc, *Dercusan* o dermosa antisèptica a base de cloramina T, *Blenocol*, una pomada a base de calomelans i proteïnat de plata preventiva de malalties venèries que va ser adoptada per l'exèrcit espanyol, *Amicon* (contra els cops i les torçades de peu). També la *Rinocorina*, una pomada amb cànula d'ús nasal contra la rinitis.

Com a *empresari* en Joaquim Cusí va ser un gran emprenedor que va destacar per la seva capacitat de llençar productes nous al mercat i per les eines de promoció molt innovadores que utilitzava: vademècums periòdics molt ben fets, publicacions editades al mateix laboratori sobre temes històrics, mèdics, oftàlmics, de recomanacions higièniques, revistes científiques, com *Analecta Terapèutica* i *Analecta Oftàlmica*, fullets, carteretes per posar-hi segells, etc. Els LNE també varen comercialitzar un instrument (Erisífac) patentat pel doctor Barraquer per a l'extracció de cataractes.

En Joaquim va ser una *gran col·leccionista* ja des de la seva joventut: ceràmica farmacèutica, morters, vidre farmacèutic, ex-libris, quadres, gravats, segells.... Va crear el Museu Cusí de Farmàcia, la peça més important del qual és la farmàcia barroca benedictina del Monestir de Santa Maria la Real de Nàjera, que va adquirir l'any 1921 per compra als successors de l'últim monjo apotecari. Aquest monestir estava en un estat lamentable des de finals del segle XIX a causa de la desamortització de Mendizábal.

Quan les hereves dels Cusí varen vendre el laboratori a la multinacional Alcon, l'any 1995, varen cedir el Museu Cusí de Farmàcia a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya amb dues condicions: que el Museu es quedés al municipi del Masnou i que Alcon contribuís al seu manteniment i conservació.

Per saber-ne més

Pujol Forn, M. i altres. Fites no farmacèutiques i farmacèutiques de la vida d'en Joaquim Cusí i Furtunet (1879-1968), Publicació especial N° 3, Societat Catalana d'Història de la Farmàcia. Barcelona, 2013.

Martin Hernández, David. Don Joaquín Cusí Furtunet primer farmacéutico especialista en la preparación de medicamentos oftalmológicos. Anal. Real Acad. Farma. 2001, vol 67. N° 4, p. 1-36

VADEMECUM CULTURAL

El Born Centre Cultural de Barcelona

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

L'any 2013, l'antic mercat del Born obria les portes després d'un llarg i meticulós procés de rehabilitació dut a terme per l'arquitecte Enric Sòria. L'espai nou es convertia en un equipament cultural i en un àmbit expositiu dels jaciments descoberts a sota. L'antic edifici conegut com la catedral de ferro i vidre, va ser projectat per Josep Fontserè i Mestre, el 1873. El seu valor arquitectònic, símbol del barri de la Ribera, el dugué a ser catalogat com a bé cultural d'interès local.

El bell i imponent Born, al subsòl custodiava un tresor arqueològic que va constituir una troballa molt significativa per al poble català: les restes

de la Barcelona de l'Edat Moderna, considerada la més antiga d'Europa i "l'indret" on va tenir lloc un fet tràgic escrit en l'història de Catalunya. L'11 de setembre de l'any 1714 les tropes borbòniques de Felip V, després de catorze mesos de setge sagnant, s'emparaven de la ciutat, l'últim capítol de la Guerra de Successió (1702-1715), que privava de les llibertats al poble català i dissolia les seves institucions de govern. La resta ja és prou coneguda.

Enguany, el Born celebra la commemoració del 300 aniversari dels fets del 1714. Per aquest motiu el Centre Cultural ha organitzat un seguit d'activitats i una mostra que titula "Fins a aconseguir-ho, el set-





ge de 1714, mai una exposició havia estat tan a prop del camp de batalla”.

El visitant pot gaudir *in situ* des de la balconada i observar les impressionants restes del barri enderrocat, un jaciment de més de 8.000 m² que mostra el dia a dia dels antics habitants barcelonins a partir de les cases on vivien. Un viatge emotiu per la Barcelona del segle XVIII, assetjada per terra i mar.

Més de 3.000 peces exposades permanentment, són el testimoni fonamental per entendre la vida de fa tres cents anys, objectes recuperats de les runes, de ceràmica, de vidre, de metall, totes en un estat de conservació admirable.

El Born Centre Cultural és avui un dels referents de la Barcelona i de la identitat catalana, un ambient únic que ofereix programacions multidisciplinàries al voltant de la història, la literatura, la música, el teatre i altres activitats diverses organitzades en els múltiples espais polivalents que conformen l'equipament de l'espai.

El farmacèuticonline sempre al seu costat

www.farmacèuticonline.com



... i molt més



FUNDACIÓ
BANC DELS ALIMENTS
BARCELONA



h♥d♥nem 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

Carrer Motors, 122, 08040 Barcelona | Tel. 933.464.404 | Fax 933.466.903
Mercabarna: Longitudinal 2 - Transversal 14, 08040 Barcelona

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
FORMACIÓ SANITÀRIA VIRTUAL

 COFM
COLEGIO OFICIAL DE
FARMACÉUTICOS
de MADRID