

CIRCULAR

FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 76 N° 1 PRIMER QUADRIMESTRE 2018

FARMACOTERÀPIA

Naloxegol:
tractament del
restrenyiment
induït per opiacis

SALUT PÚBLICA

**Sarna a
Catalunya a
dia d'avui**

CASOS CLÍNIC

**Pancreatitis
aguda greu:
suport nutricional**





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



Editorial	4
T. Casasín	
Farmacoteràpia	
ANTAGONISTES DEL RECEPTOR OPIOIDE PERIFÈRIC PER TRACTAR EL RESTRENYIMENT INDUÏT PER UN ÚS CRÒNIC D'ANALGÈSICS OPIOIDES	5
G. Castells, M. Mensa, M. Rovira	
ESPONDILITIS ANQUILOSANT RESISTENT AL TRACTAMENT CONVENCIONAL	11
C. Salom, X. Sánchez, A. Retamero	
Salut Pública	
CATALUNYA I LA SITUACIÓ EPIDEMIOLÒGICA DE LA SARNA	15
F. Parrilla	
Alimentació i Nutrició	
FITXA DE RECOMANACIONS DIETÈTIQUES PER ABANS I PER DESPRÉS DE L'EXERCICI FÍSIC	18
A. Paré	
Casos Clínics	
MARTINA: UNA CARRERA DE FONS. PARLEM DE PREMATURITAT	22
F. Bossacoma, M. Sánchez	
SUPORT NUTRICIONAL EN LA PANCREATITIS AGUDA GREU	27
J. Pardo	
SOBREINFECCIÓ BACTERIANA EN UN PACIENT AMB MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA I BRONQUIECTÀSIES	32
R. García, S. Luque, O. Ferrández, S. Grau	
Farmacèutics Innovadors	39
M. Salgot, J. Boatella	
Vademecum Cultural	40
M. Ramoneda	

Vol. 76, núm. 1, gener-abril 2018

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, Guillermo Bagaria de Casanova, Aina Surroca Rebés, Josep Manel Llop Talaverón, Marta Amat Flinch, Anna Bach Faig, Lluïsa Juan Pereira, Roser Vallés Fernandez, Marta Alcalde Matarranz, Ana Maria Culleré Córdoba, Ramon Bonet Miralbes, Pilar Gascón Lecha, Francisca Aranzana Martinez, Montserrat Gironès Saderra, Josep Allué Creus, Núria Oliva Salart, Carme Alerany Pardo. **Correcció lingüística:** Glòria Llopart Sala. **Edició i publicitat:** Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. C/ Girona, 64-66. 08009 BARCELONA. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. E-mail: cofb@cofb.net **Disseny i maquetació:** El Metropost S.L. www.elmetropost.com

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 i disseny gràfic de la revista, n'exerceix els drets d'edició, i és titular dels drets d'explotació dels articles dels autors i de les gràfiques, taules, fotografies, imatges i dibuixos que aquests puguin incorporar.

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 tercers 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

Malauradament, cada cop són més les infeccions causades per gèrmens multiresistents en què el pronòstic del pacient és pitjor i va associat a més morbiditat, més mortalitat i més cost del tractament. Hi ha moltes causes que provoquen l'aparició de resistències als antibiòtics, però una utilització elevada i una indicació inapropiada en pràcticament el 50% de casos, fan que Espanya estigui en els primers llocs dels països europeus en consum d'antibiòtics.

Això fa que, de forma no tan aïllada, als hospitals hi trobem mostres microbiològiques de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, etc. que pràcticament són resistents a molts o a tots els antibiòtics disponibles ja siguin infeccions nosocomials o no. Detectem aquests gèrmens en infeccions respiratòries, abdominals, òssies i teixits tous i sobretot urinàries provinents de mostres d'orina de la comunitat, residències geriàtriques o centres sociosanitaris.

Sovint, aquests tipus d'infeccions comporten un augment de la mortalitat dels pacients i dels costos sanitaris per mor dels antibiòtics nous, d'estades hospitalàries més llargues, d'aïllament, etc. Entre altres, aquest fenomen va propiciar la creació dels grups PROA (Programa d'optimització de l'ús d'antibiòtics) que vol ser una eina d'ajuda per als professionals i que té com a objectiu millorar l'atenció als pacients mitjançant l'adequació dels tractaments antibiòtics. Tot i l'aplicació coordinada entre hospital i comunitat, les primeres experiències als hospitals han fet augmentar significativament el tractament antibiòtic per via oral, han reduït la durada del tractament i la de l'ús de carbapenems.

No és estrany, doncs, que hi hagi programes solidaris dedicats a recaptar diners per invertir en programes de recerca com ha estat el cas de la darrera Marató de TV3 ja que les malalties infeccioses són la causa d'una de cada tres morts al món i un gran problema de salut pública mundial.

Aquest mes de juny, la Societat Catalana de Farmàcia Clínica celebra la seva 24a Jornada amb el lema "La infecció des d'una altra perspectiva". Segons estimacions de l'European Centre for Disease Prevention and Control, les infeccions per bacteris resistents a antibiòtics ja són les causants de 25.000 morts a l'any a Europa i, si aquesta tendència no canvia, es calcula que l'any 2050 morirà més gent per infecció que per càncer.

La jornada tractarà de l'epidemiologia de malalties transmissibles, dels pros i els contres de la profilaxi preexposició de l'HIV, del problema de les resistències als antimicrobians des de la perspectiva de la indústria farmacèutica i de l'aplicació del PROA en l'àmbit hospitalari, de l'atenció primària i també del paper de la farmàcia comunitària en la promoció de l'ús racional dels antibiòtics.

Davant d'aquest gran problema de salut, els diferents professionals clínics hi hem de prendre posició, hem de conèixer la problemàtica actual i col·laborar decididament a la reducció de l'ús d'antibiòtics i a l'optimització per disminuir l'aparició de gèrmens multiresistents i contribuir a reduir la mortalitat per malalties infeccioses.

FARMACOTERÀPIA

Antagonistes del receptor opioide perifèric per tractar el restrenyiment induït per un ús crònic d'analgèsics opioïdes

G. Castells, Farmacèutic resident en Farmàcia Hospitalària Hospital Clínic de Barcelona

M. Mensa, Farmacèutica especialista en Farmàcia Hospitalària Hospital Clínic de Barcelona

M. Rovira, Farmacèutica especialista en Farmàcia Hospitalària Hospital Clínic de Barcelona. Consorci d'Atenció Primària de Salut de Barcelona Esquerra

Antagonistes del receptor opioide perifèric per tractar el restrenyiment induït per un ús crònic d'analgèsics opioïdes

Què és el dolor crònic?

El dolor crònic es defineix com el dolor que cursa amb una durada superior a tres mesos. Es calcula que la prevalença en la població espanyola se situa en el 17%, lleugerament per sota de la prevalença a Europa que és d'un 19%. Neurofisiològicament parlant, es pot dividir en: nociceptiu i neuropàtic. El primer és aquell que provoquen les lesions tissulars mentre que el segon es produeix per lesions en el sistema nerviós, tant central com perifèric. No obstant això, molts quadres es consideren mixts amb característiques tant de dolor nociceptiu com neuropàtic¹.

El tractament del dolor crònic comprèn tant mesures no farmacològiques com farmacològiques, entre les quals s'inclouen els analgèsics no opioïdes, els opioïdes i coadjuvants.

Ús d'opioïdes en el tractament del dolor crònic

Els últims anys s'ha observat un augment de la prescripció i del consum d'analgèsics opioïdes tant a Catalunya com a les altres comunitats autònomes. Fonamentalment, aquesta pujada l'ha provocat un augment de l'ús d'opioïdes en el dolor crònic no oncològic (DCNO)².

L'ús d'opioïdes per tractar el dolor crònic és una alternativa terapèutica eficaç quan altres abordatges terapèutics fracassen.

Les propietats analgèsiques d'aquests medicaments es produeixen per l'afinitat que tenen amb els receptors μ en el sistema nerviós central (SNC). No obstant això, també hi ha receptors μ perifèrics, per exemple en el sistema gastrointestinal (GI). La unió dels fàrmacs opioïdes en aquests receptors genera inhibició de la motilitat gas-

trointestinal, disminució de la secreció d'aigua intestinal i augmenta el to dels esfínters; tot plegat contribueix a l'aparició del restrenyiment induït pels fàrmacs opioïdes (RIO)³. El restrenyiment induït per opioïdes és l'efecte advers més prevalent entre els trastorns GI i està demostrat que afecta directament la qualitat de vida dels pacients⁴. La durada del tractament també juga un paper important i ha quedat palès que com més llarg és el tractament més RIO es diagnostica⁵.

Actualment, quan es comença un tractament amb un analgèsic opioide, es recomana donar consells higiènics i dietètics i l'ús de fàrmacs laxants per tal de prevenir el RIO. Tot i així, aquestes mesures poden resultar insuficients en alguns pacients⁶.

Tractament farmacològic del restrenyiment induït per l'ús d'opioïdes

Tot i l'elevada prevalença del RIO en la població amb tractament opioide per dolor crònic⁷, el ventall terapèutic per tractar aquesta síndrome és reduït. En cas que les mesures higièniques i dietètiques no siguin suficients és possible afegir laxants osmòtics o bé estimulants com els senòsids. Si, tot i haver utilitzat les dues famílies de laxants no hi ha eficàcia, es recomana afegir laxants de tipus emol·lient al tractament⁶. Malgrat tenir aquesta diversitat de famílies farmacològiques, en la pràctica clínica trobem pacients refractaris a aquests tractaments.

Per cobrir aquest buit terapèutic, la indústria desenvolupa fàrmacs nous, uns orientats a antagonitzar els efectes dels receptors μ en el sistema GI i altres per millorar la secreció de fluids intestinals (com la lubiprostona, fàrmac no comercialitzat al nostre país).

Els antagonistes del receptor μ opioide que actuen a nivell perifèric permeten contrarestar els problemes

de restrenyiment dels fàrmacs opioïdes sense interferir l'acció analgèsica que produeixen en el SNC. Entre els antagonistes del receptor opioïde μ perifèric hi ha:

- Naloxona (només disponible en la combinació a dosis fixes d' oxycodona/naloxona (Targin®))
- Metilnaltrexona (Relistor®)
- Naloxegol (Moventig®)
- Naldemedine (fàrmac aprovat últimament per la Food Drug Administration (FDA). No disponible a Europa)

A continuació presentem una revisió comparada dels dos fàrmacs en monoteràpia disponibles en el nostre entorn: la metilnaltrexona i el naloxegol.

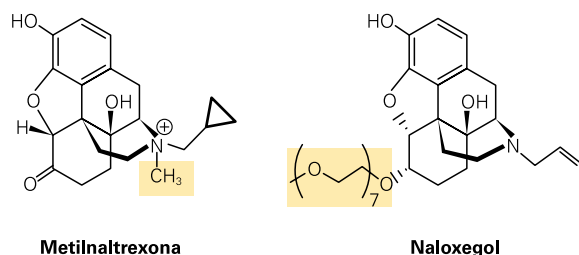
METILNALTREXONA (Relistor®) i NALOXEGOL (Moventig®)

Estructura química

La metilnaltrexona és un derivat de la naltrexona, un antagonista opioïde que habitualment s'utilitza per tractar la deshabitació alcohòlica. El fet de ser una molècula amb una amina quaternària amb càrrega positiva li confereix una gran hidrosolubilitat i per tant, menys capacitat de travessar la BHE⁸.

El naloxegol és un derivat d'un altre fàrmac antagonista dels receptors opioïdes, la naloxona. En aquest cas, la modificació de la molècula mitjançant la pegilació fa que l'accés al SNC sigui mínim (fig.1)⁹.

Figura 1. Estructura molecular de metilnaltrexona i naloxegol



Mecanisme d'acció i indicació terapèutica

Tant metilnaltrexona com naloxegol són antagonistes que actuen sobre els receptors μ opioïdes perifèrics del tracte GI sense alterar l'efecte analgèsic dels opioïdes al SNC.

Ambdós fàrmacs estan indicats en el tractament del restrenyiment induït per opioïdes en pacients adults amb una resposta inadequada als laxants (RIL). El trac-

tament farmacològic ha d'anar acompanyat de mesures higièniques i dietètiques (dieta, exercici, hàbits de defecació). En començar qualsevol dels dos tractaments, es recomana suspendre els laxants de manteniment que el pacient pugui prendre fins a determinar l'efecte clínic del fàrmac instaurat⁸⁻¹⁰.

Posologia

Una de les diferències a tenir en compte entre els dos fàrmacs és la respectiva via d'administració.

La **metilnaltrexona** es presenta en forma de solució injectable i s'administra per via subcutània. La dosi recomanada és de 12 mg (0,6 mL) administrada a demanda com a mínim quatre cops a la setmana i com a màxim una vegada al dia (set vegades/setmana)⁸.

En canvi, el **naloxegol** està disponible en forma de comprimits recoberts i s'administra per via oral. La dosi aconsellada és de 25 mg, una vegada al dia, que s'ha de prendre en dejú i preferentment al matí per evitar deposicions nocturnes^{9,11}.

Ajust en poblacions especials

La dosi de **metilnaltrexona** s'ha d'ajustar en pacients amb insuficiència renal (IR) greu (ClCr<30 ml/min). Si el pacient pesa entre 62 i 114 kg la dosi ha de ser 8 mg (0,4 mL) i si el pes està fora d'aquests límits, la dosi s'ha de reduir un 50%. No es recomana a pacients en diàlisi ni amb insuficiència hepàtica (IH) greu.

Pel que fa al **naloxegol**, també cal ajustar-ne la dosi inicial en pacients que presenten IR moderada o greu. En aquest cas es recomana prendre 12,5 mg al dia i, si es tolera correctament i és necessari, es pot augmentar a 25 mg al dia. Tampoc se'n recomana l'ús en pacients amb IH greu.

Contraindicacions i advertències

Els dos fàrmacs estan contraindicats en pacients amb sospita o diagnòstic d'obstrucció GI i pacients amb risc de perforació GI (neoplàsties malignes subjacents digestives, de peritoneu o d'ovari, o en tractament amb un inhibidor del factor vascular de creixement endotelial (VEGF)). És per això que també es recomana precaució en pacients amb qualsevol malaltia que pugui alterar la integritat del tub digestiu (Crohn, úlceres pèptiques greus, neoplàsties, diverticulitis, etc.)¹².

D'altra banda també s'aconsella utilitzar amb precau-

ció aquests fàrmacs en pacients amb alteracions de la BHE (processos inflamatoris, neoplàsties malignes primàries, metàstasi al SNC, esclerosi múltiple activa, etc.) ja que podria haver-hi un risc més elevat de penetració al SNC i de presentar símptomes d'abstinència a opioïdes.

L'ús concomitant de naloxegol amb inhibidors potents del CYP3A4 està contraindicat¹².

Eficàcia clínica

Metilnaltrexona

La primera indicació aprovada d'aquest fàrmac va ser el tractament del restrenyiment induït per opioïdes en pacients adults amb malaltia avançada (que rebien tractament pal·liatiu). Aquesta indicació es basava en els resultats obtinguts en dos assaigs clínics multicèntrics, aleatoritzats, doble cec de fase III, controlats amb placebo, en pacients amb càncer incurable, malaltia pulmonar o cardiovascular en fase terminal, VIH i Alzheimer entre d'altres patologies. Últimament, però, s'ha aprovat per al tractament del restrenyiment induït per opioïdes quan la resposta a altres laxants és inadequada.

L'eficàcia de metilnaltrexona en el tractament del RIO en pacients amb dolor no oncològic ha estat estudiada en un assaig pivot (estudi 3356) aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo¹³, que comparava pautes de quatre setmanes de 12 mg de metilnaltrexona administrats un cop al dia, 12 mg de metilnaltrexona administrats a dies alterns i placebo. Posteriorment, hi havia un període obert de 8 setmanes en el qual la metilnaltrexona s'administrava a demanda, com a màxim 1 cop al dia. Un total de 460 pacients van ser tractats en el període de doble cec, aproximadament 150 per branca.

Els pacients estaven en tractament amb opioïdes a dosis estables per a dolor crònic no oncològic i estaven diagnosticats de RIO. Abans de començar l'estudi, la majoria (un 88%) tenien restrenyiment tot i prendre més d'un laxant. La determinació de RIL es va fer només tenint en compte l'historial de preses, circumstància que no pot definir de manera clara una resposta insuficient i que possiblement inclogui pacients amb respostes parcials i nul·les a laxants.

Les variables principals estudiades van ser la proporció de pacients amb defecacions sense medicació de

rescat (DSMR) en les quatre hores posteriors a la primera dosi administrada i el percentatge d'injeccions que generaven DSMR a les quatre hores en la fase de doble cec. Una DSMR es va definir com una defecació produïda sense l'ús de laxants en les 24h prèvies.

La proporció de pacients amb DSMR en les quatre hores posteriors a la primera dosi va ser significativament superior en pacients tractats amb metilnaltrexona que en pacients amb placebo (34% vs 10%, respectivament; $p < 0,001$). El percentatge d'injeccions actives que generaven una DSMR va ser del 29% i del 30% dels règims de dosi de metilnaltrexona administrada diàriament i a dies alterns, respectivament, en comparació amb el 9% per a cada règim de placebo corresponent ($p < 0,001$ per a cada comparació) durant el període de quatre setmanes doble cec.

Tot i que l'estudi de doble cec només va durar quatre setmanes, l'EMA va considerar que el termini era suficient tenint en compte que metilnaltrexona ja estava autoritzada en població amb malalties avançades. En assaigs clínics no s'ha avaluat l'ús de metilnaltrexona per tractar el RIO més de 48 setmanes (1 any).

Naloxegol

Els assajos pivots de naloxegol n'han avaluat l'eficàcia en monoteràpia comparada a placebo en pacients no oncològics amb RIO.

Els dos assajos clínics Kodiak 4 i Kodiak 5¹⁴, de fase III, multicèntrics, doble cec i controlats amb placebo de 12 setmanes de durada, van estudiar dosis de naloxegol de 12,5 mg i 25 mg al dia. Van incloure pacients amb dolor no oncològic amb tractament estable de manteniment amb opioïdes i amb diagnòstic de RIO confirmat. Els principals criteris d'exclusió van ser pacients amb restrenyiment per altres motius, amb alteracions de la BHE, pacients amb risc de perforació intestinal i amb malalties cardiovasculars.

La principal variable d'eficàcia era la resposta a naloxegol definida com la presència de tres o més evacuacions espontànies per setmana i un increment d'una evacuació en relació al nombre de deposicions basals en 9 de les 12 setmanes i, en almenys, tres de les últimes quatre setmanes d'estudi. Es va considerar clíni-

cament rellevant una diferència en la taxa de pacients amb resposta del 10%. Entre les variables secundàries avaluades hi havia la taxa de resposta en el subgrup de pacients amb RIL. La població d'estudi comprenia 1.352 pacients i d'aquests, un 54% presentava una resposta inadequada a laxants.

Ambdós assajos van demostrar l'eficàcia de 25 mg de naloxegol en comparació a placebo pel que fa a la variable principal. La magnitud de l'efecte de naloxegol va ser clínicament rellevant amb una taxa de resposta lleugerament superior al marge del 10% establert per l'Agència Europea del Medicament.

Aquests resultats van sortir del grup de pacients amb RIL que eren amb qui s'havien obtingut diferències estadísticament significatives amb 25 mg de naloxegol en els dos estudis. En canvi, una anàlisi addicional amb les dades conjuntes dels estudis pivots, va detectar que l'efecte de naloxegol no era significatiu en el subgrup de pacients sense RIL, és a dir, cap de les dosis assajades en pacients amb resposta adequada a laxants o pacients amb resposta desconeguda a laxants. Per aquest motiu, es va restringir la indicació a pacients amb RIL, subgrup en què es va demostrar l'eficàcia del tractament.

Seguretat

La seguretat de **metilnaltrexona** en pacients amb RIO per DCNO ha estat avaluada en un assaig clínic de fase III, controlat amb placebo, de quatre setmanes de durada i amb una extensió en la qual els pacients de la branca placebo canviaven a metilnaltrexona^{13,15}. En l'assaig clínic i en la fase d'extensió, el 32,8% dels pacients de la branca de placebo van presentar efectes adversos (EA) en quatre setmanes. En canvi, en la branca de metilnaltrexona va ser un 43,3% dels pacients els que van desenvolupar EA en vuit setmanes. Els EA més freqüents en la branca de metilnaltrexona van ser dolor abdominal, nàusees i infeccions del tracte urinari. En la fase oberta, es van desenvolupar quatre EA greus en la branca de tractament actiu que van ser pneumònia en dos pacients, gastroenteritis i hipertensió. Malgrat això, els investigadors van arribar a la conclusió que cap EA greu estava directament relacionat amb la metilnaltrexona.

A més, la seguretat de la metilnaltrexona ja havia es-

tat testada en pacients amb RIO i malaltia avançada i havia mostrat el mateix perfil¹⁶.

La seguretat de **naloxegol** s'ha estudiat principalment en quatre assaigs clínics de fase III, un dels quals avaluava la seguretat a llarg termini (52 setmanes)^{14,17,18}. Amb relació a la incidència d'EA i el nombre de discontinuacions, es va demostrar que eren superiors a la dosi de 25 mg. La majoria d'abandonaments van ser deguts a EA gastrointestinals. La incidència de EA greus va ser similar amb ambdues dosis i el més descrit va ser la pneumònia.

Cost

El naloxegol té un cost molt inferior en comparació a la metilnaltrexona (taula 1). El naloxegol està finançat només per al tractament de RIO en pacients oncològics amb RIL i requereix visat d'inspecció.

Taula 1. Comparativa del cost del tractament amb metilnaltrexona i naloxegol

	Naloxegol	Metilnaltrexona
Nom comercial	Moventig®	Relistor®
Presentació i preu envàs (PVP)*	Moventig® 12,5 mg envàs 30 comprimits: 102,56 € Moventig® 25 mg envàs 30 comprimits: 102,56 €	Relistor® 12 mg 1 vial solució injectable 0,6 mL: 37,12 € Relistor® 12 mg 7 vials solució injectable 0,6 mL + 7 xeringues: 220,9 €
Preu unitari	3,42 euros/comprimet	37,12 euros/vial 31,56 euros/vial
Posologia	25 mg/dia	4-7 vials/setmana
Cost dia**	3,42 euros	18,03 - 31,56 euros
Cost mensual**	102,56 euros	540,9 - 943,48 euros

* PVPiva consultat a BOT Plus al desembre 2017

** Calculat segons posologia habitual

Discussió

Cal dir que en la pràctica clínica diària aquests fàrmacs s'usen tant per tractar RIO en pacients amb DCNO com en pacients amb dolor oncològic. Mentre que la **metilnaltrexona** s'ha estudiat en ambdues poblacions, s'ha de tenir present que els assaigs clínics de **naloxegol** s'han fet principalment en població amb dolor no oncològic i les dades en pacients oncològics són més que escasses. Tot i que pel mecanisme d'acció no s'espera que l'efecte sigui diferent en pacients oncològics, l'absència de dades fa que s'hagi d'utilitzar amb precaució. De fet, als EUA el naloxegol únicament està indicat en pacients amb dolor no oncològic. A més, només se n'ha avaluat la seguretat en un estudi de llarg termini (54 setmanes) i l'eficàcia no-

més s'ha determinat en períodes curts (12 setmanes). A la pràctica clínica trobem pacients amb RIO conseqüència de tractaments crònics amb fàrmacs opíodes. Aquest fet, fa que el fàrmac s'hagi d'utilitzar amb precaució quan les durades del tractament siguin superiors.

A més, cal remarcar que la definició de pacients amb RIL que estableixen els estudis (pacients tractats amb ≥ 1 laxant) no coincideix amb la definició de la EMA que fa èmfasi en el fet que el pacient amb RIL ha d'haver tingut una resposta insuficient a dues classes de laxants, si bé la guia es va publicar posteriorment¹².

Conclusions

Actualment hi ha dos fàrmacs per tractar el RIO en

pacients amb RIL, la metilnaltrexona i el naloxegol. Des del punt de vista farmacològic són fàrmacs amb un alt grau de similitud. Cal remarcar que no se n'ha estudiat l'eficàcia comparada amb altres laxants, ni comparada amb la combinació de diversos laxants, que és allò que es considera el tractament habitual. Ambdós fàrmacs han demostrat disminuir el RIO en la població amb RIL quan s'han comparat amb placebo i tenen un perfil de seguretat similar amb una baixa incidència d'efectes adversos greus.

Tot i això, naloxegol presenta avantatges importants respecte la metilnaltrexona, la via d'administració oral i un cost significativament menor.

BIBLIOGRAFIA

1. Abordatge del dolor crònic no oncològic. Servei Català de la Salut. Departament de Salut, 2016.
2. Madridejos R, Diego L. Estan canviant les pautes d'utilització dels analgèsics opíodes? Butlletí d'informació Ter. 2015;26(6).
3. Brenner DM, Stern E, Cash BD. Opioid-Related Constipation in Patients With Non-cancer Pain Syndromes: a Review of Evidence-Based Therapies and Justification for a Change in Nomenclature. *Curr Gastroenterol Rep. Current Gastroenterology Reports*; 2017;19(3):2–7.
4. Nelson AD, Camilleri M. Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(2):121–34.
5. Camilleri M, Drossman DA, Becker G, Webster LR, Davies AN, Mawe GM. Emerging treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Oct;26(10):1386–95.
6. Algoritmo de tratamiento del estreñimiento inducido por opioides [Internet]. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. 2017. [accés 4 de febrer de 2018]. Disponible a: http://www.cadime.es/docs/algoritmos/CADIME_ALGORITMO_TTO_ESTREÑIMIENTO-OPIOIDES.pdf
7. Gálvez R, Provencio M, Cobo M, Pérez C, Pérez C, Canal J. Prevalencia y severidad de la disfunción intestinal inducida por opioides. *Aten Primaria*. 2017;46(1):32–9.
8. Ficha técnica Metilnaltrexona. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. [Internet]. [accés 4 de febrer de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08463001/FT_08463001.pdf
9. Ficha técnica Naloxegol. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. [Internet]. [accés 4 de febrer de 2018]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114962001/FT_114962001.pdf
10. Regional Drug and Therapeutics Center. UKMi network. NHS. New drug evaluation: Naloxegol. 2015;140(140):48–50.
11. Al-Huniti N, Zhou D, Xu H, Aksenov S, Bui K, Fox R, et al. Pharmacometric Modeling of Naloxegol Efficacy and Safety: Impact on Dose and Label. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;0(0):1–4.
12. Naloxegol per al tractament del restrenyiment induït per opíodes en pacients adults amb una resposta inadequada als laxants. Informe d'avaluació comparada de CatSalut. 2017. [Internet]. [accés 2 de gener de 2018]. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/naloxegol/Informe_NALOXEGOL_PHF_2017.pdf
13. Viscusi ER, Barrett AC, Paterson C, Forbes WP. Efficacy and Safety of Methylnaltrexone for Opioid-Induced Constipation in Patients With Chronic Noncancer Pain: A Placebo Crossover Analysis. *Reg Anesth Pain Med*. Wolters Kluwer Health; 2016;41(1):93–8.
14. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for Opioid-Induced Constipation in Patients with Noncancer Pain. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2387–96.
15. Bull J, Wellman C V., Israel RJ, Barrett AC, Paterson C, Forbes WP. Fixed-Dose Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *J Palliat Med*. 2015 Jul;18(7):593–600.
16. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, et al. Methylnaltrexone for Opioid-Induced Constipation in Advanced Illness. *New England Journal of Medicine*. 2008;22(29).
17. Webster L, Chey WD, Tack J, Lappalainen J, Diva U, Sostek M. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Oct;40(7):771–9.
18. Webster L, Tummala R, Diva U, Lappalainen J. A 12-week extension study to assess the safety and tolerability of naloxegol in patients with noncancer pain and opioid-induced constipation. *J Opioid Manag*. 12(6):405–19.

El farmacèuticonline sempre al seu costat www.farmacèuticonline.com



... i molt més

FARMACOTERÀPIA

Espondilitis anquilosant resistent al tractament convencional

C. Salom, farmacèutica resident, Hospital d'Igualada (Consorci Sanitari de l'Anoia)

X. Sánchez, farmacèutic resident, Hospital d'Igualada (Consorci Sanitari de l'Anoia)

A. Retamero, farmacèutica especialista, Hospital d'Igualada (Consorci Sanitari de l'Anoia)

L'espondilitis anquilosant (EA) és una malaltia reumàtica inflamatòria d'evolució crònica que afecta les articulacions vertebrals i sacroilíques. Apareix entre els 20 i els 30 anys i és més freqüent en homes. La incidència a Espanya és de 8 casos/100.000 habitants.

L'etiologia és desconeguda si bé sabem que hi ha una predisposició genètica associada a HLA-B27. Altres factors associats són una història familiar i ser home. Cursa amb dolor vertebral, sobretot lumbar que irradia cap a les natges, amb exacerbació a la nit i provoca rigidesa matutina^{1,2}.

Per fer el seguiment de la malaltia tenim una sèrie d'eines com el BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) que valora camps com la fatiga o el cansament, el dolor vertebral, el dolor o la tumefacció en les articulacions perifèriques, el dolor entesopàtic, la gravetat i la durada de la rigidesa matutina; el test de Schöber que avalua la limitació de la mobilitat lumbar i l'expansió toràcica, que mesura la mobilitat dorsal.

Home de 45 anys, natural de Bulgària, diagnosticat d'EA el 2014. Com a antecedents presenta hipertensió en tractament mèdic amb lisinopril/hidroclorotiazida, trastorn d'ansietat no especificat, sense tractament i hàbit tabàquic. El motiu de la derivació a reumatologia és una història de 8 anys de raquialgia inflamatòria amb dificultat respiratòria, rigidesa matutina prolongada i artràlgies a malucs i segona articulació metacarpofalàngica esquerra. En el seguiment fet a atenció primària, va rebre tractaments amb prednisona, aceclofenac, diclofenac i piroxicam sense millora clínica.

Problema farmacoterapèutic 1: **simptomatologia no controlada**

Subjectiu

- Dolor i rigidesa matutina
- Dolor a la palpació
- BASDAI 3,7
- EVA (escala visual analògica)¹⁰

Objectiu

- Proteïna C reactiva (PCR): 10 mg/L (<3mg/L)
- Velocitat de sedimentació globular (VSG): 20 mm/h (<15mm/h)
- Schöber lumbar 1 cm (>5 cm), expansió toràcica 3 cm (>5 cm)
- Radiografia que mostra sacroilitis de grau IV i columna en canya de bambú
- Ressonància magnètica nuclear que no es pot fer a causa d'una cifosi i la rigidesa del pacient

Anàlisi

Com a estratègia inicial, les guies de la Societat Espanyola de Reumatologia recomanen mesures no farmacològiques com exercicis aeròbics preferentment supervisats en grup. Quan aquestes mesures no basten, els AINE són el tractament d'elecció. Aconsegueixen disminuir i fins i tot, suprimir la inflamació articular i d'aquesta forma alleugen el dolor, permeten un repòs nocturn adequat i redueixen la rigidesa matutina. Pel fet que són fàrmacs nefrotòxics i hepatotòxics durant el tractament s'ha de monitorar la funció renal (creatinina i urea) i l'hepàtica (bilirubina i enzims hepàtics) a més de controlar les tensions arterials^{2,3,4,5}.

El tabaquisme actiu va associat de forma independent a la progressió radiogràfica espinal i a una més gran inflamació axial en la ressonància, aparició més precoç del dolor lumbar inflamatori, pitjor capacitat funcional i qualitat de vida en els pacients amb EA. Per

Taula 1. Notes SOAP

Problemes farmacològics i terapèutics identificats

Simptomatologia no controlada

Compliment de criteris per ser candidats a tractament biològic

Selecció del tractament biològic més adequat

Seguiment del tractament biològic

aquest motiu es recomana abandonar el consum de tabac^{7,8}.

D'altra banda s'ha de fer un seguiment dels reactants de fase aguda (VSG i PCR) del BASDAI, radiografies de la columna i de les articulacions sacroilíaqües i exploracions físiques periòdiques per controlar l'evolució de la malaltia i valorar la resposta al tractament.

Pla

- Recomanar practicar natació i tractament amb AINE
- Abandonar l'hàbit tabàquic
- Fer un seguiment analític del tractament amb AINE i de la malaltia

Problema farmacoterapèutic 2: **absència de resposta al tractament convencional**

Subjectiu

- Dolor nocturn i rigidesa matutina
- Dolor a la palpació
- BASDAI 7,4
- EVA 10
- Maniobres sacroilíaqües positives

Objectiu

- VSG 20 mm/h
- PCR 10 mg/L
- Hemograma normal
- Funció renal i hepàtica normal

Anàlisi

Pacient que no respon a les mesures no farmacològiques i que ha rebut tractament amb dos AINE (etoricoxib i indometacina) a la dosi màxima tolerada, però continua amb dolor i rigidesa importants que limiten la seva qualitat de vida. La Societat Espanyola de Reumatologia recomana plantejar el tractament amb teràpies biològiques en pacients que hagin fracassat en la teràpia convencional, és a dir, que no hagin respost a dos o més AINE d'eficàcia demostrada un període mínim de dos mesos i a la dosi màxima indicada o tolerada. En les espondiloartritis axials, com és el cas de l'EA, els fàrmacs immunomoduladors convencionals com el metotrexate i la leflunomida, no han demostrat benefici clínic^{2,6}.

Per poder començar un tractament amb un fàrmac biològic, cal complir una sèrie de requisits englobats en

el "protocol de biològics":

- Serologies negatives per a virus
- Absència d'infecció activa, tuberculosi latent, malaltia desmielinitzant, neoplàstia activa o insuficiència cardíaca
- Radiografia de tòrax normal

Per valorar quin és el biològic d'elecció, cal tenir en compte: edat, tractament anterior, preferències del pacient, tolerància, efectes secundaris, presència de malalties associades (malaltia inflamatòria intestinal o uveïtis), possibilitat d'embaràs i criteris de cost-efectivitat.

Així, d'acord amb les característiques i preferències del pacient es decideix iniciar tractament amb adalimumab, anticòs anti-TNF plenament humà. L'administració és subcutània, 40 mg/2 setmanes. Els fàrmacs subcutanis són més adequats en persones joves i complidores ja que poden administrar-se'l còmodament a casa. I entre els subcutanis, aquesta seria l'alternativa d'inici més apropiada per la relació cost/efectivitat.

Sobretot al principi, es poden donar reaccions locals associades a l'administració subcutània. Aquestes reaccions representen un 20-30% de les retirades, sobretot d'adalimumab. Últimament se n'ha comercialitzat una nova presentació amb la meitat de volum, amb la qual s'espera obtenir una probabilitat menor de reaccions en administrar. Les alternatives podrien ser certolizumab, infliximab o golimumab que presenten reaccions locals en menys del 5% dels pacients i que serien més lleus.

És recomanable que els pacients deixin de fumar ja que estudis recents han demostrat una resposta menor als anti-TNF en els malalts fumadors^{7,8}. També es donen consells importants per prevenir infeccions.

El pacient comença el tractament amb adalimumab. El primer dia, el pacient visita una infermera especialitzada en tractaments biològics per rebre educació sanitària relacionada amb l'administració i els efectes adversos. A més, també se li insisteix en les conseqüències d'interrompre la medicació. En cada dispensació, el servei de farmàcia reforça tota aquesta informació.

Pla

- Començar el tractament amb adalimumab 40 mg cada dues setmanes
- Reintroduir indometacina com a tractament puntual en cas de dolor
- Remarcar la importància d'abandonar l'hàbit tabàquic

Problema farmacoterapèutic 3: **seguiment del tractament amb adalimumab**

Subjectiu

- El pacient refereix gran milloria
- BASDAI 1,6
- EVA 1,5

Objectiu

- PCR 2,51 mg/L
- VSG 8 mm/h
- Hemograma normal
- Funció renal i hepàtica normal

Anàlisi

La tolerància del pacient al fàrmac és bona, sense reaccions locals relacionades amb l'administració ni efectes adversos a curt termini.

Per valorar la resposta al tractament biològic cal deixar passar dotze setmanes des del començament. Es considera que és efectiu quan produeix una disminució del 50% del BASDAI, del nombre d'articulacions inflamades i de la valoració global de la malaltia que fan el metge i el malalt o bé assolir un objectiu terapèutic (índex BASDAI i valoració global del metge i del malalt <4). En cas contrari es recomana canviar de tractament.

El pacient evidencia una millora subjectiva i objectiva. A més, presenta una disminució de BASDAI del 79% i un EVA de 1,5 després de tres mesos de tractament amb adalimumab.

Pla

- Monitorar la tolerància al fàrmac
- Fer un seguiment clínic i analític de la patologia per avaluar l'efectivitat del tractament
- De forma anual, fer arribar un recordatori per escrit amb mesures a adoptar per prevenir infeccions en pacients amb tractament biològic

Discussió i conclusions

Aquest cas descriu el seguiment d'un pacient amb EA des del diagnòstic i les mesures inicials fins a la instauració de la teràpia biològica, quan el tractament convencional ja no és efectiu.

Durant la preparació del cas hi ha limitacions com la manca d'informació de la història clínica (síntomes, tractament i resposta) abans de derivar a reumatologia o la demora de vuit anys del diagnòstic, quan el pacient ja té la malaltia avançada, malgrat que les guies recomanen el diagnòstic precoç per retardar-ne l'evolució. Probablement per això, el tractament convencional d'inici ja no és efectiu i s'ha de recórrer a la teràpia biològica.

Tres mesos després de començar adalimumab, el pacient presenta una gran millora clínica. Continuarem fent un control estricte de la resposta i de la tolerància al tractament i reforçarem l'educació sanitària de les recomanacions en cas d'infecció o intervenció quirúrgica.

BIBLIOGRAFIA

1. Gratacòs, J. Teràpia biològica a l'artritis crònica. Societat de Reumatologia. Document de consens. 2013
2. Cañete, J D. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. 2015
3. Kroon FP, Van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder R, Falzon L, Van der Heijde D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). Cochrane Database Syst Rev. 2015; Jul 17 (7)
4. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. Ann Rheum Dis. 2016 Jun; 75(6):1152-60
5. Landewé RBM. Conventional DMARDs in axial spondyloarthritis : wishful — rather than rational — thinking ! Ann Rheum Dis. June 2015; 74(6):951-4
6. Heijde D Van Der, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years : long-term results from the ATLAS trial. 2009; 922-9
7. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. Annals of the rheumatic diseases. 2012; 71(6):809-16
8. Matthey DL, Dawson SR, Healey EL, Packham JC. Relationship between smoking and patient-reported measures of disease outcome in ankylosing spondylitis. The Journal of rheumatology. 2011; 38(12):2608-15

The expert in anything was once a beginner

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

FORMA'T A ÀGORA SANITÀRIA



www.agorasanitaria.com

 COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

ÀGORA
FORMACIÓN SANITARIA VIRTUAL

 COFM
COLEGIO OFICIAL DE
FARMACÉUTICOS
de MADRID

SALUT PÚBLICA

Catalunya i la situació epidemiològica de la sarna

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

Les característiques epidemiològiques¹

La sarna o escabiosi és una malaltia parasitària escampada per tot el món, es calcula que afecta 300 milions de persones de qualsevol raça i classe social. El reservori és l'esser humà i l'hoste susceptible, a casa nostra, són totes aquelles persones que conviu en un espai tancat com les residències geriàtriques, les escoles bressol, els hospitals o els centres sociosanitaris i també l'àmbit domèstic.

L'agent causal de la sarna és *Sarcoptes scabiei*. Es tracta d'un artròpode d'uns 4mm de longitud, amb vuit potes i cap rodó, que penetra sota la capa superficial de la pell i excava túnels on la femella diposita els ous. Quan les larves surten, excaven túnels en les capes més externes de la pell on es converteixen en adultes. Els residus generats i les proteïnes dels àcars produeixen una reacció al·lèrgica que provoca una picor intensa.

Sarcoptes scabiei pot viure en el cos humà un període d'un/dos mesos però no sobreviu més de 48-72 hores fora de la persona i pot ser destruït si s'exposa a una temperatura de 50°C, 10 minuts. Altres tipus d'àcars de la sarna poden infestar mamífers com gats domèstics, gossos, porcs i cavalls i alhora provocar una infestació humana autolimitada amb picor temporal a causa de la dermatitis, però aquests àcars no es multipliquen en l'èsser humà.

El mecanisme de transmissió és per contacte directe i prolongat amb una persona que té la malaltia com és els cas de parelles sexuals i de convivents familiars. La malaltia també es pot transmetre per contacte indirecte mitjançant roba de vestir, tovalloles i roba de llit contaminada.

A la major part del món, la sarna està lligada a condicions de manca d'higiene o de vida extrema com en cas de guerres o de camps de refugiats. A Catalunya, el

medi natural més favorable és aquell en què hi ha més contacte entre les persones i els brots es produeixen majoritàriament en residències geriàtriques, en l'entorn familiar i en les escoles bressol i, amb freqüència menor, en presons i institucions sanitàries com centres sociosanitaris i hospitals.

El període d'incubació és el temps comprès entre l'inici de la infestació i l'aparició de símptomes. Aquest període pot durar entre quatre i sis setmanes, especialment si es tracta de la primera vegada que el malalt ha contret la malaltia. Quan hi ha hagut diverses infestacions, el període és molt més curt i dura entre 24 hores i quatre dies.

El període de transmissibilitat és el temps comprès entre l'inici de la infestació i la destrucció d'ous i àcars. La persona infestada passa a ser immediatament una font potencial d'infecció per a altres individus, fins i tot en absència de símptomes.

La malaltia¹

El principal símptoma és la picor intensa, especialment de nit. En fases inicials poden aparèixer lesions lineals en forma de solcs o petites lesions eritematoses puntiformes i en fases més avançades la pell pot presentar crostes o escames. També poden aparèixer infeccions bacterianes secundàries per rascat.

La "sarna noruega" és una forma clínica greu que es presenta en persones amb alteracions immunitàries (tractaments amb corticoides, malalties hematològiques, VIH...) i es caracteritza per una picor poc intensa o inexistent però per una dermatitis molt més greu ja que presenta lesions molt crostoses, amb molta descamació de la superfície de la pell, que oculten sota la pell milers d'àcars i comporten un risc alt de transmissió de la malaltia.

El diagnòstic sospitós és per la clínica (picor i lesions de la pell) si bé pot produir retard en el diagnòstic ja

que pot haver-hi confusió amb altres lesions escamoses. El diagnòstic de confirmació es fa identificant els àcars, els ous o la matèria fecal de l'àcar mitjançant l'observació al microscopi d'una mostra d'escames obtingudes mitjançant raspat de les lesions. Tanmateix, una persona pot estar infestada encara que no trobem àcars, ous o matèria fecal.

El tractament de la sarna consisteix en locions o cremes escabicides que s'apliquen a tota la superfície cutània, des del coll fins als peus, incloent-hi les ungles. En infants i gent gran convé aplicar-les també al cuir cabellut i la cara evitant el contacte amb els ulls i la zona de la boca. Un cop aplicat el tractament, s'ha de deixar actuar el temps recomanat abans de dutxar-se. Es pot recomanar una nova aplicació després d'una setmana en pacients en els quals els símptomes persisteixen o es continuïn veient àcars. La malaltia deixa de ser transmissible a les 24 hores d'un tractament eficaç.

Les mesures de prevenció i control¹

La prevenció de la sarna es basa en el tractament correcte dels casos, el manteniment de mesures higièniques adequades i un tractament profilàctic dels contactes estrets.

Habitualment, el tractament profilàctic està recomanat en contactes domiciliaris o institucionals més estrets, parelles sexuals incloses. Totes les persones potencialment exposades han de ser tractades al mateix temps que la persona infestada per prevenir una possible reexposició i reinfestació.

La roba, les tovalloles i la roba de llit usada pels casos els tres dies anteriors al tractament s'ha de rentar en els cicles calents de la rentadora o netejar en sec. Els articles que no es poden rentar o netejar en sec es poden desinfectar emmagatzemant-los en una bossa de plàstic tancada una setmana per assegurar la destrucció dels àcars atès que generalment no sobreviuen més de 2 a 3 dies fora del cos.

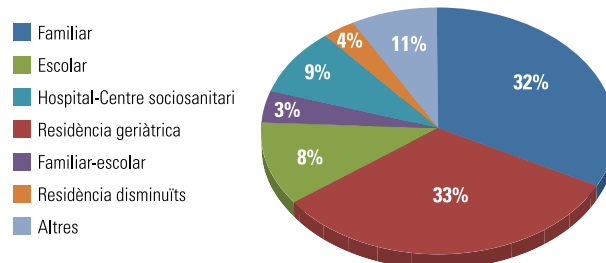
En les habitacions utilitzades per persones infectades, en especial si es tracta de sarna noruega, s'hi ha de fer una neteja ambiental integral que inclogui un aspirat a fons.

Les dades epidemiològiques de Catalunya

En el període comprès entre l'1 de gener del 2000 i el 31 de gener del 2018, es van produir 166 brots de sarna amb un total de 1.431 casos. Tres individus van requerir hospitalització: dos el 2003 i un el 2011 (taula 1).

En el període 2005-2014 es van produir 66 brots amb un total de 552 casos. L'àmbit de distribució dels brots van ser principalment les residències geriàtriques i familiars, amb un 33% i un 32% respectivament (figura 1)².

Figura 1. Àmbits on han aparegut brots de sarna a Catalunya. Període 2005-2014²



Taula 1. Nombre de casos i de brots de sarna a Catalunya. Període 2000-2018 (elaboració pròpia)

malaltia	any	n brots	n casos	n hospitalitzats	n defuncions
sarna	2018*	8	91	?	?
sarna	2017	29	522	?	?
sarna	2016	42		?	?
sarna	2015			?	?
sarna	2014	9	57	?	?
sarna	2013	8	62	0	0
sarna	2012	9	94	0	0
sarna	2011	12	155	1	0
sarna	2010	6	57	0	0
sarna	2009	2	18	0	0
sarna	2008	5	29	0	0
sarna	2007	7	35	0	0
sarna	2006	1	5	0	0
sarna	2005	5	40	0	0
sarna	2004	2	31	0	0
sarna	2003	10	40	2	0
sarna	2002	5	110	0	0
sarna	2001	3	57	0	0
sarna	2000	3	28	0	0
TOTAL		166	1431	3	0

* A data 31 de gener de 2018

Font: Butlletí Epidemiològic de Catalunya (BEC)

En el període 2010-2017 es van produir 115 brots amb un total de 947 casos de sarna. El 41% d'aquest brots va aparèixer en residències geriàtriques, el 20% en nuclis familiars i el 3% en centres sanitaris³.

A partir de l'any 2015 es va produir un increment del nombre de brots a conseqüència d'un reforç en la vigilància epidemiològica, tant en la implicació dels professionals sanitaris com en la declaració dels brots³. La mitjana aritmètica del nombre de brots ha passat de 8,8 del període 2010-2014 a 23,66 brots del període 2015-2017 (taula 1).

L'aparició simultània de dos brots de sarna al Camp de Tarragona, el gener de 2018, a l'hospital Sant Joan, de Reus, i a l'escola Montoliu, de la Riera de Gaià, amb

un total de 39 casos, va provocar una gran alarma social. El 24 de gener del 2018, el Síndic de Greuges actuava d'ofici i demanava informació al Departament de Salut⁴.

El 25 de gener de 2018, la Secretaria de Salut Pública de la Generalitat de Catalunya convocava una roda de premsa i comunicava que en el mes de gener del 2018 van ser notificats sets brots amb un total de 59 casos³. A més, el 30 de gener es declarava un nou brot al Centre d'Internaments d'Estrangers (CIE) de la zona franca de Barcelona amb un total de 32 persones infectades⁵ (taula 2).

Conclusions

Contràriament a allò que podríem pensar, la sarna no és una malaltia eradicada a Catalunya ni afecta únicament individus o col·lectius marginals o amb manca d'hàbits higiènics.

La sarna és una malaltia que apareix allà on el contacte entre les persones és més estret i, per tant, a més de produir-se en l'àmbit familiar apareix també, entre altres, en les residències geriàtriques, en les escoles bressol i en els hospitals i centres sociosanitaris. L'aparició dels brots en aquestes institucions constitueix no només un problema important de salut pública, sinó també un problema notable de salut laboral. Per aquests motius l'Agència de Salut Pública de Catalunya ha publicat, amb data 2 de febrer de 2018, el procediment d'actuació davant d'un brot d'escabiosi en l'àmbit sanitari.

Taula 2. Nombre de casos i de brots de sarna a Catalunya. Gener de 2018 (elaboració pròpia)^{3,5}

Àmbit	n brots	n casos
Hospital Sant Joan de Reus (Tarragona)	1	35
Escola Montoliu de la Riera de Gaià (Tarragona)	1	4
Hospital Moisès Broggi de Sant Joan Despí (Barcelona)	1	4
Familiar	1	4
Residència geriàtrica	1	3
Residència geriàtrica	1	4
Residència geriàtrica	1	5
CIE de zona franca (Barcelona)	1	32
TOTAL	8	91

BIBLIOGRAFIA

1. Agència de Salut Pública de Catalunya. Procediment d'actuació davant d'un brot d'escabiosi a l'àmbit sanitari. Barcelona. 2 de febrer del 2018. [accedit el 13/03/2018]. Disponible a: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/ciutadania/la_salut_de_la_a_a_la_z/s/sarna/procediment_actuacions_brot_sarna.pdf
2. Agència de Salut Pública de Catalunya. Butlletí de Vigilància de la ASP-CAT. Vigilància epidemiològica de la sarna a Catalunya en els darrers anys. Núm. 16. 29 d'abril de 2015. [accedit el 13/03/2018]. Disponible a: http://salutpublica.gencat.cat/ca/publicacions_formacio_i_recerca/publicacions/butlletins_periodics/butleti-de-vigilancia-aspcat/but-vig-aspcat-16/index.html
3. Agència de Salut Pública de Catalunya. Actualització dels brots de sarna

4. Síndic de Greuges. El Síndic actua d'ofici i demana informació al Departament de Salut pels brots de sarna a l'àrea del Camp de Tarragona. Barcelona. 24/01/2018. [accedit el 13/03/2018]. Disponible a: <http://www.sindic.cat/ca/page.asp?id=53&ui=4977>
5. EFE Barcelona. Un brote de sarna afecta a una trentena de internos del CIE de Barcelona. Barcelona. La Vanguardia. 30/01/2018. [accedit el 13/03/2018]. Disponible a: <http://www.lavanguardia.com/local/barcelona/20180130/44415841995/brote-sarna-cie-zona-franca.html>

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Fitxa de recomanacions dietètiques per abans i per després de l'exercici físic

A. Paré, farmacèutica i dietista-nutricionista, màster en alimentació i nutrició (UB), cursos d'extensió universitària de Fonaments en Nutrició en l'Esport i Perfeccionament en Nutrició Esportiva (UB), Vocalia d'Alimentació i Nutrició del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona

Aquest article forma part d'una sèrie dedicada a consells nutricionals en format de fitxes que la Vocalia d'Alimentació i Nutrició del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona ha elaborat amb l'objectiu de proporcionar unes guies nutricionals pràctiques al farmacèutic comunitari que li serveixin d'eina en la comunicació amb el pacient.

Les fitxes contenen informació nutricional i pautes dietètiques per combatre diferents patologies i situacions fisiològiques i les podeu trobar a la BBS del Col·legi. Els temes tractats són els següents: alteracions gàstriques i disfàgia, augment i pèrdua de pes, càncer, diabetis tipus 2, diarrea i restrenyiment, dislipèmia, hipertensió arterial, hiperuricèmia, menopausa, estrès i exercici físic.

Per accedir-hi cal entrar a la BBS (www.cofb.net) amb el nom d'usuari i la contrasenya corresponent i seguir els passos següents:

1. Clicar "Vocalies i grups" del menú principal
2. Clicar "Vocalies" en el menú lateral
3. Clicar "Vocalia d'Alimentació i Nutrició"
4. Clicar "Consells nutricionals i fitxes sobre seguretat alimentària"

La importància de fer una activitat i exercici físic

Nombrosos estudis han demostrat que un mínim de trenta minuts d'activitat física moderada, cinc cops a la setmana, redueix a la meitat el risc de tenir malalties cardiovasculars, diabetis tipus 2 i obesitat. Però, a més, practicar una activitat física de manera habitual també ajuda a prevenir i a tractar l'excés de pes, a relaxar-se i a dormir més bé, augmenta la massa muscular i la massa òssia, redueix el risc d'osteoporosi i de fractura òssia, disminueix l'estrès, l'ansietat i la depressió i millora la salut mental¹.

Són molts, doncs, els beneficis de salut que l'activitat física i la pràctica regular i moderada d'exercici ofereix, per això a la farmàcia podem recomanar-la en totes les edats.

A més dels efectes generals, en les persones grans és important destacar que l'exercici físic és fonamental per mantenir la independència i l'autonomia de les activitats de la vida quotidiana i aconseguir una socialització millor.

D'altra banda, els últims anys s'ha produït un interès creixent per l'activitat física i un augment del nombre de participants en els diferents tipus de curses, circumstàncies que propicien que algunes farmàcies incorporin aquest tipus d'activitat i comencin a oferir un servei d'assessorament a l'esportista.

L'objectiu de la fitxa (figura 1) és proporcionar uns consells d'alimentació saludable adaptats a la ingesta de macronutrients (hidrats de carboni, proteïnes i greixos) abans i després de l'exercici físic. L'objectiu no és treballar a fons la nutrició esportiva ja que això significaria haver de fer una planificació nutricional personalitzada i adaptada a la realitat de cada esportista.

Només per fer-nos una idea, per treballar bé la nutrició esportiva el primer que hauríem de fer és un càlcul de la despesa calòrica de l'esportista (molt variable segons les càrregues d'entrenament i la fase de la temporada en què està). Un cop determinades les necessitats energètiques, el pas següent és assignar macronutrients, micronutrients i hidratació. A diferència de la població general, en la nutrició esportiva l'aportació de macronutrients, especialment hidrats de carboni i proteïnes, s'expressa en grams per quilogram de pes corporal, per ser més precisos.

Conceptes d'activitat física, exercici físic i esport²

Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS), es considera **activitat física** qualsevol moviment corporal produït per la musculatura esquelètica que tingui com a resultat una despesa energètica superior a la del metabolisme basal.

En canvi, parlem d'**exercici físic** quan el moviment correspon a una pràctica d'activitat física planificada, estructu-

rada i repetitiva que tingui per objectiu millorar o mantenir un o més components de la forma física (capacitats físiques).

I per acabar, ens referim a **esport** quan l'exercici físic és dut a terme en un marc reglamentat i competitiu, reglat mitjançant una institució esportiva, generalment una federació esportiva.

Alimentació, nutrició i exercici físic

Quan fem exercici físic, els hidrats de carboni i més concretament la glucosa, són el combustible prioritari per al múscul ja que el poden oxidar i convertir-se en energia, tant en presència d'oxigen com sense. La glucosa que utilitza la fibra muscular pot venir de les reserves de glucogen de la mateixa fibra, de les reserves de glucogen hepàtic, de la síntesis hepàtica de glucosa a partir d'altres components (gluconeogènesi) o de l'aportació d'hidrats de carboni mitjançant la dieta o de begudes per a esportistes.

Pel que fa als hidrats de carboni, quan parlem d'alimentació i d'exercici físic o esport, utilitzem molt el concepte d'índex glucèmic (IG). L'IG d'un aliment expressa la capacitat d'aquest per alliberar glucosa en sang després de consumit. Per calcular l'IG d'un aliment s'ha d'analitzar la concentració de glucosa en el plasma després de la ingesta de 50 g de l'aliment i comparar la corba que dona amb la corba obtinguda amb la mateixa quantitat de glucosa pura. El valor de l'IG s'indica en relació a l'àrea de la corba obtinguda amb la glucosa, a la qual s'assigna convencionalment el valor de 100³.

Després de la ingesta, els aliments amb un IG elevat augmenten ràpidament la glucèmia amb un pic màxim de concentració elevat, però també disminueixen de forma ràpida i fins i tot poden arribar a valors inferiors als basals (hipoglucèmia). Els aliments amb un IG baix incrementen la glucèmia de forma lenta i progressiva, sense pics màxims elevats, alhora que mantenen xifres de glucèmia superiors a les basals un temps prolongat.

L'IG d'un aliment depèn de:

- El tipus d'hidrat de carboni. En general, com més elevat és el pes molecular i el grau de polimerització, més prolongada serà la digestió i menor l'IG.
- El tipus i el grau de cocció. La cocció hidrolitza parcialment els polisacàrids i facilita l'acció dels enzims digestius i l'absorció, és a dir que augmenta l'IG.

- El grau de maduresa. A mesura que una fruita madura, el midó es converteix en sacarosa i l'IG augmenta.
- Els aliments acompanyants. La presència de fibra i greixos disminueix l'IG perquè retarda l'absorció dels hidrats de carboni.

Abans de fer exercici físic, es aconsellable ingerir aliments amb un IG baix o moderat, dues o tres hores abans de començar, amb un àpat fàcil de digerir, que no contingui greixos, espècies i condiments i que tingui poca fibra per evitar la sensació de plenitud postprandial i unes flatulències que podrien ser molestes.

Durant l'exercici físic, i especialment quan ha de ser d'una durada superior a 60 minuts, és recomanable la reposició d'hidrats de carboni en forma de líquids o ingerir algun aliment amb IG elevat. A més de millorar el rendiment, el consum de glucosa durant l'exercici físic permet mantenir els nivells de glucèmia, garantir el combustible neuronal i evitar la sensació de "pájara" o de "xocar contra un mur".

Després de l'exercici físic cal tornar a carregar les reserves de glucogen. La recomanació és ingerir aliments rics en hidrats de carboni d'IG elevat en les dues hores posteriors a l'exercici i si és possible els primers 30 minuts i assegurant també una bona reposició hídrica i mineral.

Malgrat la importància funcional que té, les reserves de glucosa de l'organisme són escasses, així que la fibra muscular utilitza altres fonts d'energia com els greixos, dels quals en té una gran reserva, o de les proteïnes.

Els greixos són el combustible de la fibra muscular en situació de repòs i en l'exercici d'una certa durada i d'intensitat moderada. Els àcids grassos provenen de les reserves en forma de triglicèrids en el múscul i dels teixits de reserva. El consum de greixos durant l'exercici físic està limitat perquè duren més temps a l'estómac i l'intestí, per la baixa velocitat en metabolitzar i la incapacitat d'oxidar-se en condicions anaeròbiques. Són una font d'energia important en l'exercici de llarga durada.

La funció principal de les proteïnes no és convertir-se en energia de manera que només excepcionalment i sempre de forma poc rellevant, s'utilitzen com a font energètica. Encara que no siguin importants com a combustible, el consum de proteïnes amb la dieta és fonamental per a la síntesi, la composició i la regeneració muscular, del teixit

tendinós i la composició òssia. El cos no té un dipòsit de proteïnes de manera que és necessari aportar-ne de manera continuada i en les dosis necessàries, que en la població esportista són més elevades. Mentre dura l'exercici, una ingesta òptima d'hidrats de carboni és fonamental per no oxidar la proteïna i preservar la massa muscular. Un cop acabat l'exercici i atès que per ell mateix és un estímul anabòlic de la síntesi proteica muscular, és un bon moment per ingerir aliments o suplement proteics que ajudin a augmentar aquesta resposta anabòlica i garanteixin un creixement muscular òptim, les adaptacions musculars i afavoreixin la reparació muscular després de l'entrenament⁴.

Hidratació i exercici físic

En la pràctica de l'exercici físic es produeix una pèrdua de líquid que si no és compensada correctament pot provocar una disminució del rendiment esportiu, un augment del risc de lesions musculars i tendinoses i deshidratació. Amb només una pèrdua del 3% del pes corporal, la capacitat termoreguladora disminueix, apareixen contractures i rampes musculars i augmenta el risc de lipotímia⁵.

Abans de començar a fer exercici físic, cal estar ben hidratat per assegurar una funcionalitat i un rendiment muscular idonis. Un bon indicador d'una hidratació correcta és el color de l'orina. Quan estem ben hidratats, el color de l'orina és clar i transparent. Es recomana beure de 400 a 600 ml de líquid 2-3 hores abans de començar.

Durant l'exercici s'ha de beure prou quantitat de líquid per mantenir el balanç hidroelectrolític i s'ha de fer abans de notar la set. La set no és un indicador fiable ja que apareix quan ja estem lleugerament deshidratats. A més, s'ha vist que l'exercici en retarda l'aparició. A partir dels 30 minuts de fer exercici ja s'ha de començar a beure i a partir de l'hora és imprescindible fer-ho. Tant les quantitats de líquid molt petites com les excessives alenteixen el buidatge gàstric de manera que una bona recomanació és beure de 150 a 250 ml de líquid cada 15-20 minuts. En exercicis de durada superior a 60 minuts, és convenient afegir hidrats de carboni i sals minerals per normalitzar l'hipoglucèmia, retardar l'aparició de la fatiga i accelerar la recuperació del glucogen perdut.

El sodi és l'únic electròlit que, afegit a les begudes consumides en l'exercici, proporciona beneficis fisiològics. Les

Figura1. Dieta pre- i post- exercici

Introducció

- Les reserves corporals d'hidrats de carboni i greix suposen la principal font d'energia durant l'exercici físic. Les reserves de greix en el cos solen ser abundants però no passa el mateix amb les reserves d'hidrats de carboni, que són molt limitades. Per aquest motiu, en exercicis de tipus aeròbic, la fatiga, generalment, apareix com a conseqüència d'un esgotament del glucogen muscular o d'una hipoglucèmia.
- L'alimentació de l'esportista al llarg de l'any ha de ser variada i equilibrada. Els hidrats de carboni han d'aportar entre el 50-60% de l'energia diària, els greixos entre el 25-30% de l'energia diària i les proteïnes entre el 15-20% de l'energia diària (en esportistes les necessitats de proteïnes són de 1,5g de proteïna/kg de pes i dia).
- És convenient una bona aportació de substàncies antioxidants que ajudaran a reparar el dany oxidatiu, com la vitamina C (cítrics, kiwi, pebrot, creixens), la vitamina E (allvocat, fruits secs, oli verge d'oliva) i els beta carotens (pastanaga, carbassa, albercocs, préssecs, tomàquet). També de minerals com el magnesi i el potassi (presentes en verdures i hortalisses) per prevenir la rampa o el crampament. El ferro, el calci i la vitamina D són també imprescindibles per a l'esportista.



Aliments aconsellats abans de fer exercici físic

- Els dies prèvis a una competició bàsicament aeròbica és convenient **augmentar les reserves de glucogen menjant aliments rics en hidrats de carboni** (tipus pasta, arròs, pa, patata bullida, pèsols, pastanagues, cereals amb llet i fruita natural. S'aconseixa incrementar l'aportació de carbohidrats a 60-70% de les calories diàries els tres dies anteriors. Tot i que les últimes tendències parlen també d'una bona aportació proteica.
- El mateix dia de la competició cal fer un esmorzar lleuger unes 2-3 hores abans, menjant aliments tipus iogurt líquid, iàctics descremats, pa amb mel, musli, fruita natural, confitura de codony, panses, dàtils, batut de fruita i llet. Les panses, dàtils i altra fruita assecada són una bona opció per menjar durant l'exercici. Els fruits secs (nous, ametlles, avellanes, pinyons...) aporten greix i són el millor combustible per proves de llarga durada. Les coccions més aconsellades abans de fer exercici són bullit, vapor, planxa i fons sense greix.



Aliments desaconsellats abans de fer exercici

- Es recomana **no introduir aliments nous** el mateix dia de la competició.
- No s'han de menjar aliments rics en greix** perquè alenteixen la digestió: brioxeria, pastisseria, mantega, formatges curats, fregits i arrebossats.
- És millor **no menjar aliments rics en fibra** per evitar possible producció de gasos a nivell intestinal, tipus llegums, vegetals crus, cols i bròquil.

Aliments aconsellats després de fer exercici físic

- Durant els primers 30 minuts després d'haver acabat l'exercici convé **menjar aliments rics en hidrats de carboni** per recuperar de forma ràpida les reserves de glucogen.
- També **aliments rics en proteïnes** per reparar les lesions en les fibres musculars.
- En el primer àpat és important respectar la proporció hidrats/proteïna de 3/1.
- En el primer àpat, sovint en forma de batut, és important respectar la proporció hidrats de carboni/proteïna de 3/1. Pot ser un batut d'un producte especialment formulat per esportistes o un batut casolà de iogurt amb fruita natural.



Aliments desaconsellats després de fer exercici físic

- Tots aquells **aliments que aportin molta energia i pocs nutrients**: pastisseria o brioxeria, nata, banyols, xurros, mantega, embottits i begudes alcohòliques.
- Evitar coccions amb **salses greixoses, arrebossats i fregits**.
- No beure **begudes molt fredes**, de pressa i en gran quantitat.



Consells generals

- És important **mantenir un bon nivell d'hidratació abans, durant i després de fer exercici físic**.
- Es recomana començar a fer esport ben hidratats. Durant l'entrenament o competició, cal beure aproximadament uns 150ml d'aigua cada 15 - 20 minuts. La reposició de líquids després de l'entrenament o competició és fonamental.
- Amb la suor no només es perd aigua sinó també electròlits (potassi, sodi, calci, magnesi, fòsfor), per això durant i després de practicar esport cal una reposició hídrica però també d'electròlits.



Més informació a:
www.farmaceuticonline.com

pèrdues d'altres ions com el potassi són molt menors, per tant, la reposició no és tant necessària, almenys mentre dura l'exercici. Sí que és interessant incloure'l un cop acabat ja que el potassi afavoreix la retenció d'aigua en l'espai intracel·lular i ajuda a aconseguir una rehidratació adequada.

Les begudes per a esportistes poden contenir altres ingredients amb la finalitat d'augmentar el rendiment físic i mental. Segons la *International Society of Sports Nutrition*⁶, els hidrats de carboni i la cafeïna són els únics que tenen efecte ergogènic demostrat i de la resta no hi ha prou evidència científica de la seguretat i dels efectes potencials que poden tenir sobre el rendiment.

Quant a la temperatura, hem de tenir present que tant una beguda massa freda com una de massa calenta alenteixen l'absorció. Així, doncs, per tenir una bona absorció la temperatura ideal de la beguda ha d'estar al voltant dels 15°C.

Un cop acabat l'exercici, l'objectiu de la rehidratació és restablir ràpidament la funció fisiològica cardiovascular, muscular i metabòlica. Un cop més, cal beure encara que no tinguem set i es recomana fer-ho les dues primeres hores després de l'esforç físic. Aquesta beguda també pot portar hidrats de carboni ja que el múscul té una gran afinitat per la captació de la glucosa immediatament després de l'exercici, i la re-síntesi del glucogen muscular té lloc les dues hores immediatament posteriors a l'exercici. Una bona recomanació seria beure el 150% d'allò perdut per suor amb l'exercici, que es pot calcular pesant-se abans i després i restant el volum de líquid begut.

Begudes per a esportistes

Aquestes begudes tenen una composició específica per aconseguir una absorció d'aigua i electròlits ràpida i prevenir la fatiga. S'utilitzen amb l'objectiu d'aportar hidrats de carboni per mantenir una concentració adequada de glucosa en sang i retardar la depleció dels dipòsits de gluco-

gen, fer una reposició correcta d'electròlits, especialment de sodi, i una reposició hídrica per evitar la deshidratació.

Segons veiem en el document de consens sobre begudes per a esportistes de la Federación Española de Medicina del Deporte⁷ (FEMEDE, actualment SEMED), la composició ha de ser la següent:

- entre 80 i 350 kcal/litre
- almenys el 75% de les kcal les han d'aportar els hidrats de carboni amb un índex glucèmic alt (glucosa, sacarina, fructosa i maltodextrina).
- no més de 9% de hidrats de carboni, 90 g/litre
- entre 460 i 1150 mg de sodi/litre (20 i 50 mmol/l)
- osmolalitat entre 200 i 330 mOsm/kg d'aigua

El mes de maig passat i amb motiu de la celebració del Dia Nacional de la Nutrició, en el grup de treball de complements i esport de la Vocalia d'Alimentació i Nutrició vam elaborar una infografia que recull els consells d'hidratació per a l'esportista i que està disponible a la BBS del Col·legi (figura 2).

Figura 2. Recomanacions d'hidratació per a l'esportista

- 
- ABANS** de fer exercici físic
 - Comença a beure 2/3 hores abans
 - Orina de color clar? = Bona hidratació
 - 30 min abans d'una competició ► **NO** beguis
 - MENTRE** fas exercici físic
 - Als 30 min ► Beu aigua
 - Al cap d'una hora ► Beu aigua + sals minerals + carbohidrats
 - Cada 20 min ► Pren 150/250 ml de líquid
 - **NO** consumeixis begudes amb gas o alcohol
 - **ni** suc de fruita naturals
 - Temperatura de la beguda = 15°C
 - DESPRÉS** de fer exercici físic
 - Rehidrata't
 - Beu aigua + carbohidrats + sals minerals
 - Pots beure suc de fruita naturals
 - +** **INFORMACIÓ**
 - Beu abans de tenir sensació de set i comença l'exercici ben hidratat.
 - Les begudes per a esportistes haurien de portar 6/8 % de carbohidrats i entre 460 i 1150 mg de sodi/litre. Tasta-les abans de la competició per assegurar la bona tolerància intestinal.
 - Beu solucions amb hidrats de carboni i sals minerals, especialment sodi, milloren el rendiment de l'esportista.

BIBLIOGRAFIA

1. Efectes de l'activitat física. Canal Salut. Generalitat de Catalunya. Disponible a http://canalsalut.gencat.cat/ca/vida-saludable/activitat_fisica/efectes_de_lactivitat_fisica/
2. Guia de prescripció d'exercici físic per a la salut. Direcció General de Salut Pública de la Generalitat de Catalunya. Barcelona: 2007.
3. Barbany JR. Alimentación para el deporte y la salud. Barcelona: Editorial Paidotribo; 2012.
4. Calonge S, Cañada D, Gonzalez-Gross M. Plenufar 6, Educación Nutricio-

nal en la Actividad Física. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016.

5. Rosés JM, Pujol P. Hidratación y ejercicio físico. Apuntes Medicina del Esport, 2006;150:70 – 7.
6. Campbell et al. International Society of Sports Nutrition position stand: energy drinks. J Int Soc Sports Nutr. 2013; 10:1.
7. Consenso sobre bebidas para el deportista. Composición y pautas de reposición de líquidos. Documento de consenso de la Federación Española de Medicina del Deporte. Volumen XXV-nº 126, 2008.

CASOS CLÍNIC

Martina: una carrera de fons. Parlem de prematuritat

F. Bossacoma, Hospital Sant Joan de Déu

M. Sánchez, Hospital Sant Joan de Déu

M.G. López-Ramos, Hospital Sant Joan de Déu

Segons l'Organització Mundial de la Salut (novembre, 2016): "A escala mundial, la prematuritat és la primera causa de mortalitat en menors de cinc anys. En gairebé tots els països que tenen dades fiables, les taxes de naixements prematurs augmenten".

Segons les dades que proporciona l'Institut Nacional de Estadística (INE) aproximadament entre un 6% i un 7% dels parts produïts en els últims anys han estat prematurs, circumstància que es tradueix en uns 27.000 infants nascuts prematurament a Espanya.

Un infant prematur és aquell que neix abans de completar les 37 setmanes de gestació i segons aquesta variable es classifica en prematur moderat si neix entre les 32 i les 37 setmanes de gestació, extrem si neix entre les 28 i les 31 setmanes i molt extrem en cas de no arribar a completar les 27 setmanes. També s'utilitza el pes al naixement com a paràmetre de referència per classificar el nounat en pes baix (<2.500g), pes molt baix (<1.500g) i pes extremadament baix (<1.000g).

L'etiologia de la prematuritat és multifactorial (factors genètics materns o fetals, ambientals, fisiopatològics...) però s'ha associat especialment a la inflamació secundària a un quadre infecció.

Hi ha diverses patologies associades a la prematuritat, les més rellevants de les quals queden descrites en el cas clínic exposat a continuació.

EXPOSICIÓ DEL CAS

Dona de 35 anys, gestant de 25 setmanes, sense al·lèrgies ni hàbits tòxics coneguts i controlada en el nostre centre, ingressa per ruptura prematura de membranes. Després de l'extracció d'analítica i cultius comença antibioteràpia empírica amb azitromicina en dosi única, ampicil·lina i gentamicina.

Al mateix temps, s'inicia pauta de maduració pul-

monar fetal amb betametasona de la qual aconseguim administrar-ne dues dosis, ja que al segon dia d'ingrés la gestant presenta dinàmica uterina que es deixa progressar per la sospita de corioamnionitis, inflamació aguda de les membranes placentàries d'origen infecció, fonamentada en:

- Leucocitosi i elevació de la PCR evidenciada en l'analítica sanguínia
- Glucosa en líquid amniòtic menor a 5 mg/dl
- Presència de bacils gram-negatius a la tinció de Gram del líquid amniòtic

Neix la Martina (nom fictici), amb un pes de 700 g i APGAR de 6/8/8, requereix suport respiratori amb CPAP nasal i FiO₂ del 21%. Segons el procediment establert, és traslladada a la unitat de prematurs de cures intensives neonatals (UCI-N).

Un cop a la unitat, cursem:

- Hemocultiu
- PCR per citomegalovirus
- Frotis òtic, de faringe i amigdal·lar
- Punció lumbar

Posteriorment, comença la nutrició parenteral total, cafeïna i fluconazole per la prematuritat, a més de l'antibioteràpia per corioamnionitis materna amb ampicil·lina i gentamicina.

A tots els nounats se'ls administra en dosi única, com a profilaxi:

- Vitamina K per combatre la malaltia hemorràgica del nounat (MHN)
- Pomada d'eritromicina oftàlmica per la conjuntivitis gonocòccica o per *Chlamydia*.

A les sis hores de vida s'objectiva destret respiratori i augment en les necessitats d'oxigen, es fa radiografia de tòrax que mostra un patró compatible amb malaltia de la membrana hialina. Es decideix fer intubació oral

traqueal i instil·lació de 120 mg de surfactant pulmonar porcí, amb millora.

El segon dia de vida (2ddv) s'evidencia un buf sistòlic i un augment de les necessitats d'oxigen, es fa radiografia de tòrax que mostra cardiomegàlia amb signes d'hiperaflux pulmonar. Atesa la sospita de ducte arteriós persistent (DAP) amb repercussió hemodinàmica s'inicia ibuprofèn intravenós, que resol el DAP.

Al 4ddv presenta icterícia mucocutània, amb un control de bilirubina transcutània alterat, que es confirma per una bilirubina sèrica de 12,5 mg/dl. Comença fototeràpia que normalitza els valors de bilirubina.

S'inicia tolerància a nutrició enteral que fa possible disminuir els requeriments parenterals. Però al 7ddv, la Martina comença un quadre de vòmits i distensió abdominal acompanyat d'un augment en el nombre d'apnees. Hores després presenta febre de 38.3°C, empitjorament de l'estat general, leucocitosi i augment de PCR en analítica sanguínia. En aquest context:

- Es retira i cultiva la via central
- Es cursen hemocultiu i urocultiu
- Comença cobertura antibiòtica empírica amb vancomicina i amikacina i s'afegeix metronidazole que serà retirat en descartar enterocolitis necrotitzant.

Un hemocultiu positiu per *Staphylococcus epidermidis* sensible a vancomicina permet retirar la amikacina als quatre dies i sis dies després es retira l'accés venós per tolerància oral completa i acaba també el tractament antibiòtic.

Amb un guany ponderal correcte, arriba als 1.500g de pes i com que es manté estable, la Martina passa a la unitat de cures intermèdies i requereix:

- Suport respiratori amb ulleres nasals i tractament oral amb hidroclorotiazida i espironolactona per una displàsia broncopulmonar lleu.
- Cafeïna com a profilaxi de les apnees del prematur, que es manté fins al mes de vida (29 setmanes en edat corregida).
- Tractament amb vitamina D i fosfat monosòdic com a profilaxi de la malaltia metabòlica òssia.

- Suplement vitamínic de la lactància materna.
- Ferro com a profilaxi de l'anèmia del prematur.

Passats tres mesos d'ingrés i d'una bona evolució posterior als quadres exposats, amb un resultat normal del cribatge d'hipoacúsia neonatal i retinopatia del prematur, la Martina obté l'alta mantenint tractament ambulatori amb suplement polivitamínic, vitamina D i ferro oral i comença el seguiment en consultes externes.

PROBLEMES FARMACOTERAPÈUTICS

SUBJECTIUS

- Destret respiratori
- Buf sistòlic
- Icterícia

OBJECTIUS

- Prematuritat molt extrema (25 setmanes de gestació) que contribueix a l'aparició dels problemes farmacoterapèutics següents:
 - malaltia de membrana hialina
 - ducte arteriós persistent (DAP) amb repercussió hemodinàmica
 - displàsia broncopulmonar
- Antecedent de corioamniionitis materna
- Sèpsia nosocomial o "tardana"
- Hiperbilirubinèmia

ANÀLISI

Prematuritat molt extrema

Amb 25 setmanes de gestació, la Martina és una prematura molt extrema que pot patir una sèrie de complicacions, algunes que finalment es manifesten i d'altres que requereixen un tractament profilàctic:

Risc de desnutrició

Degut a la immaduresa del sistema digestiu combinada amb uns requeriments nutricionals superiors, els prematurs requereixen la denominada nutrició parenteral agressiva, és a dir, d'instauració precoç i amb continguts nutricionals alts, amb el propòsit d'administrar els nutrients adequats per obtenir un desenvolupament correcte.

El prematur té unes necessitats que difereixen del noutat a terme:

- Més aportació hídrica per quilo de pes

- Certs aminoàcids essencials (cisteïna, taurina i tirosina)
- Vitamina K, un dèficit predisposa a patir malaltia hemorràgica del nounat (MHRN)
- Ferro, un dèficit predisposa a patir anèmia del prematur

Hem de tenir en compte que en començar la nutrició parenteral en prematurs de pes baix es pot produir una síndrome de *refeeding*, per tant, s'han de monitorar especialment els nivells de calci i fòsfor.

La nutrició parenteral en prematurs, habitualment de llarga durada, pot provocar alteracions hepàtiques, especialment colèstasi, que es presenta amb més freqüència que en altres poblacions, i també podríem trobar litiasi biliar, esteatosi, fibrosi o cirrosi hepàtica.

Malaltia de la membrana hialina

També anomenada síndrome de dificultat respiratòria, es produeix per un dèficit de surfactant pulmonar que provoca tendència al col·lapse alveolar i dificulta l'intercanvi gasós.

El tractament d'elecció és la instil·lació endotraqueopulmonar de surfactant pulmonar. Després de la instil·lació, la millora en la oxigenació i la funció pulmonar és ràpida, i queda evidenciada per una disminució de les necessitats d'oxigen i del suport ventilatori.

Ducte arteriós persistent (DAP)

El ducte arteriós és una estructura vascular essencial de la vida intrauterina ja que permet el flux sanguini des de l'arteria pulmonar a la aorta descendent, però perd el seu paper després del naixement. La regulació del tancament és multifactorial i destaca la pressió d'oxigen sanguini i els nivells de prostaciclina i prostaglandines circulants.

En el nostre centre hem previst el tractament dels pacients a qui el retard en el tancament del ducte té repercussió hemodinàmica i els fàrmacs d'elecció són els inhibidors de prostaglandines. Durant el tractament s'ha de tenir en compte el risc de perforació gàstrica, de sagnat i de nefrotoxicitat.

Displàsia broncopulmonar

El pulmó completa la maduració el tercer trimestre de l'embaràs. En prematurs, que sovint requereixen

suport ventilatori, es pot produir un desenvolupament anòmal del parènquima pulmonar, fruit d'agressions produïdes per la mateixa ventilació artificial o altres factors. És per això que es considera que un nounat prematur ha desenvolupat displàsia broncopulmonar quan requereix oxigenoteràpia 28 dies o més.

El desenvolupament de displàsia broncopulmonar és una complicació de la prematuritat i els efectes s'evidencien a mitjà/llarg termini ja que predisposa a patir una malaltia residual pulmonar crònica. El tractament ha d'estar orientat a evitar les complicacions associades al desenvolupament anòmal del teixit pulmonar, per això, el rol més important en aquesta patologia el té la profilaxi. La ventilació mecànica i l'oxigenoteràpia s'han d'emprar només quan estiguin realment indicades.

Mesures profilàctiques

A causa de la immaduresa de l'organisme, el nounat prematur requereix una sèrie de mesures profilàctiques.

1) Apnees de la prematuritat

Les apnees, absència del flux respiratori més de 20 segons, o un temps menor però amb repercussió cardiocirculatòria, tenen tant un origen central como obstructiu, amb una incidència inversament proporcional a l'edat gestacional del pacient. Es considera que el 100% de nounats menors de 28 setmanes desenvoluparan apnees, motiu pel qual actualment el nostre centre fa tractament profilàctic en aquests pacients sense esperar que presentin un primer episodi.

En el tractament farmacològic s'usen metilxantines, especialment cafeïna, que activen el centre respiratori i milloren la funció diafragmàtica. El principal efecte advers és la hiponatremia, pel que els pacients tractats amb cafeïna solen requerir suplementes de sodi.

2) Anèmia del prematur

Els prematurs tendeixen a presentar nivells inferiors d'hemoglobina per diversos factors: menor supervivència dels eritròcits, la secreció d'eritropoetina s'activa amb valors menors d'hemoglobina i dipòsits de ferro disminuïts en formar-se al tercer trimestre de l'embaràs. Les extraccions sanguínies també són un

factor agreujant.

3) Malaltia metabòlica òssia

En el tercer trimestre de l'embaràs queda fixada la quantitat de calci i fòsfor esquelètic com a dipòsit. Els prematurs requereixen suplementes de vitamina D i fòsfor per evitar que les seves escasses reserves òssies serveixin per mantenir l'homeòstasi plasmàtica d'aquests ions, produeixin deficiència en la mineralització i desenvolupin raquitisme.

Tractament empíric de la sèpsia de transmissió vertical (o precoç)

Les infeccions perinatals es poden adquirir abans o durant el part i principalment les causen els microorganismes colonitzadors del canal del part. Les més freqüents són *Streptococcus agalactiae* i *Escherichia coli*, si bé també poden estar implicats *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocitogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.* i *Enterobacter spp.*

La teràpia empírica consisteix en ampicil·lina i gentamicina, podent-se substituir aquesta última per cefotaxima si no es descarta infecció en el sistema nerviós central; l'ampicil·lina permet la cobertura de *Listeria monocitogenes* i *Enterococcus faecalis*, intrínsecament resistents a cefalosporines i aminoglicòsids, i la gentamicina o la cefotaxima cobreixen la resta d'agents. Les dosis s'han d'ajustar a edat gestacional i el pes del pacient, i segons els nivells plasmàtics si són susceptibles de monitoratge farmacocinètic.

Sèpsia nosocomial (o tardana)

Causada pels gèrmens adquirits després del part que colonitzen el pacient per via del personal sanitari o pel de procediments. A diferència de la sèpsia precoç, que acostuma a manifestar-se els 3-5 primers dies de vida, la sèpsia nosocomial sol debutar a partir de la setmana de vida.

El tractament empíric consisteix en antibioteràpia d'ampli espectre segons els gèrmens prevalents a cada unitat neonatal. Ja que aquest tipus de sèpsies són la principal causa de mort evitable, les mesures de prevenció són essencials per disminuir al mínim la incidència.

Hiperbilirubinèmia

La hiperbilirubinèmia fisiològica és molt freqüent tant en nounats a terme com especialment en prematurs. Tot i això, quan és patològica, pot arribar a desenvolupar-se encefalopatia bilirubínica que pot ser transitòria o més greu i deixar seqüeles permanents.

En cas de requerir-se, el principal tractament és la descomposició a derivats més solubles de la bilirubina mitjançant fototeràpia, si bé hi ha altres agents actius amb diversos mecanismes d'acció (fenobarbital, quelants, albúmina, gammaglobulines...).

PLA

Prematuritat molt extrema

- Risc de desnutrició. Inici de la nutrició parenteral abans de les 4-6h de vida, amb aportos similars als intrauterins, monitoratge estret dels nivells de calci i fòsfor.
- Malaltia de la membrana hialina. Administració de surfactant porcí (inclòs en la guia farmacoterapèutica del nostre centre). Se n'administren 200 mg/kg en dosi única o a repartir en dues dosis separades 12h.
- Ducte arteriós persistent. Administració d'ibuprofèn intravenós a 10 mg/kg/dia el primer dia, seguit de 5 mg/kg/dia dos dies més i repetir el cicle si no s'evidencia tancament. Si després de dos cicles no aconseguim el tancament, s'ha de fer un tancament quirúrgic. Fer analítiques de control per monitorar la funció renal en aquells pacients en tractament amb ibuprofèn i vigilar estretament els signes d'hemorràgia.
- Displàsia broncopulmonar. Les mesures farmacològiques consisteixen en diürètics de manteniment (hidroclorotiazida i espironolactona), que eviten la sobrecàrrega hídrica pulmonar i incrementen el flux respiratori, més furosemida en cas d'edema. També es poden usar corticoides sistèmics a dosis baixes per promoure la maduració i el desenvolupament pulmonar i broncodilatadors inhalats en alguns casos.

Mesures profilàctiques

- 1) Apnees de la prematuritat. Com comentàvem, en el nostre centre, els menors de 28 setmanes reben un tractament profilàctic que fem amb cafeïna base a dosis iguals al tractament (10 mg/

kg com a dosi de càrrega el primer dia, seguit de 2.5-5 mg/kg/24h) fins a complir les 29 setmanes corregides, també la major part d'aquests nadons requereixen suplementos addicionals de sodi.

2) Anèmia del prematur. Per evitar l'anèmia del prematur, en el nostre hospital estan protocol·litzats els volums mínims de sang per controls analítics i també la política de transfusions quan són necessàries, i s'administren suplementos de ferro oral.

3) Malaltia metabòlica òssia. Administració de vitamina D i fòsfor com a suplement de la dieta del pacient i controls periòdics dels nivells de calci i fòsfor en sang i orina.

4) Profilaxi antifúngica. Ja que tant la immunitat innata como la humoral del prematur són ineficaces i funciona només la cel·lular, en el nostre centre els prematurs reben cobertura profilàctica amb fluconazole iniciat abans de les 72h de vida que es manté mentre el pacient rep nutrició parenteral, antibioteràpia d'ampli espectre o té un accés venós central.

Tractament empíric de la sèpsia de transmissió vertical (o precoç)

El naixement prematur de la pacient del cas va ser degut a una corioamniotitis, per això vam haver de recórrer a l'antibioteràpia empírica pel risc d'infecció fins a comprovar la negativitat dels cultius o el canvi a teràpia d'acord amb antibiograma.

Sèpsia nosocomial (o tardana)

En el nostre centre, el tractament empíric de la sèpsia nosocomial consta de vancomicina (la majoria

de pacients són portadors de catèters invasius) amb amikacina per combatre especialment *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* i *Klebsiella spp.* Si tot i la antibioteràpia d'ampli espectre el quadre persisteix, es valora ampliar aquest espectre per cobrir possibles infeccions fúngiques amb anfotericina B liposomal o micafungina.

Tant en el tractament de la sèpsia precoç com en la tardana, s'ha de fer monitoratge farmacocinètic dels antimicrobians que ho requereixin.

Hiperbilirubinèmia

Monitoratge dels nivells plasmàtics de bilirubina mitjançant la determinació transcutània i confirmar amb una determinació plasmàtica en cas d'estar alterats. Iniciar fototeràpia amb intensitat i durada segons edat gestacional del pacient i bilirubinèmia.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

Els nounats prematurs corren el risc de desenvolupar discapacitats que arrossegarien tota la vida. Aquestes discapacitats depenen sobretot del grau de prematuritat, la qualitat de l'atenció i les cures rebudes en el part i en el període immediatament posterior a aquest, i en els dies i setmanes subsegüents.

Són pacients complexos que requereixen una atenció multidisciplinària en la qual el farmacèutic juga un paper important, especialment en el seguiment farmacoterapèutic i nutricional i destaca en l'ajustament de dosi segons edat, grau de maduració, funció hepàtica i renal i el monitoratge de nivells plasmàtics dels fàrmacs susceptibles de ser monitorats.

BIBLIOGRAFIA

1. Instituto Nacional de Estadística (INE). Nacimientos por tipo de parto, tiempo de gestación y grupo de edad de la madre. Disponible en: www.ine.es. [Consultat el 21 de gener de 2017]
2. Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Neonatología. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Neonatología. Ergón. 2008. Disponible a: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatalogia>. [Consultat per última vegada el 28 de febrer de 2017].
3. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON), Hospital Clínic de Barcelona. Protocolos del Servicio de Medicina Maternofetal. Disponible a: <http://medicinafetal-barcelona.org/>. [Consultat per última vegada el 28 de febrer de 2017]
4. Documento de consenso SENPE/SEGHN/SEFH sobre Nutrición Parenteral Pediátrica. Nutr Hosp. 2007;22(6):710-19.
5. Chiesi España, S.A. Ficha técnica de Curosurf 120 mg. AEMPS, Junio 2012. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/59601/FichaTecnica_59601.html. [Consultat per última vegada el 28 de febrer de 2017]
6. E Cencenado. Enterococcus: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(Supl 5):59-65.
7. Chaves Caro N, Elorza D. Prevención de la osteopenia del prematuro. An Pediatr Contin. 2014;12:336-9
8. Pérez J, Elorza D, Sánchez AM. Displasia broncopulmonar. An Pediatr Contin. 2009;7:1-7

CASOS CLÍNICS

Suport nutricional en la pancreatitis aguda greu

J. Pardo, farmacèutica resident. Fundació assistencial Mútua Terrassa

Suport nutricional en la pancreatitis aguda greu

Les previsions més conservadores diuen que als Estats Units la incidència de pancreatitis aguda (PA) és de 40 casos per 100.000 adults i té un cost sanitari de 2.200 milions de dòlars. En l'última dècada, als Estats Units i a altres països, la incidència de la PA ha augmentat substancialment i aquest augment s'ha degut en part la prevalença augmentada de l'obesitat i de la malaltia biliar en dones. La mortalitat global per PA és de 2-3%, però fins a un 15-20% en casos molt greus.¹⁻³

Exposició del cas

Perfil del pacient i la motiu d'ingrés. Home de 71 anys (71 kg, 170 cm) que consulta el Servei d'Urgències per dolor intens epigàstric de dues hores d'evolució i vòmits associats.

Història clínica rellevant

1. Exfumador
2. Dislipèmia
3. Hipertensió arterial
4. Cardiopatia isquèmica
5. Artritis gotosa
6. Psoriasi
7. Síndrome depressiva

Examen físic. Abdomen distès, dolorós a la palpació sense signes clars d'irritació peritoneal.

Exploracions complementàries

Taula 1. Dades analítiques

	Resultat	Interval de referència	Unitats
Hematologia			
Hemoglobina	15,8	13,0-17,0	g / dL
Hematòcrit	49,3	36-46	%
Leucòcits	18	4,0-10,0	els 109/l.
Bioquímica			
Glucosa	168,5	82,2-115,0	mg / dL
Creatinina	1,8	0,7 - 1,2	mg / dL
Sodi	138	136,0-145,0	mmol/L
Potassi	3,6	3,5-5,10	mmol/L
Clorur	95	98,0-170,0	mmol/L
Bilirubina total	2,5	0,0-1,4	mg / dL
Aspartat aminotransferasa	249,6	0,0-40,2	UI/L
Amilasa	6160,8	20-96	UI/L

Tomografia computeritzada (TC) abdominal. Necrosi en el coll del pàncrees amb signes de difusió enzimàtica que arriba a nivell pelvià.

Ecografia abdominal. Sense litiasi ni dilatació de la via biliar.

Al·lèrgies. No al·lèrgies conegudes

Fàrmacs de tractament a l'entrada

Taula 2. Tractament farmacològic a l'ingrés.

Fàrmac i dosi	Patologia tractada
Àcid acetilsalicílic: 100 mg cada 24 hores	Cardiopatia isquèmica
Atorvastatina: 40 mg cada 24 hores	Cardiopatia isquèmica, dislipèmia
Carvedilol: 25 mg cada 12 hores	Cardiopatia isquèmica
Enalapril: 20 mg cada 12 hores	Hipertensió arterial
Nitroglicerina/ citrat de cafeïna: 1/25 mg si precisa	Cardiopatia isquèmica
Torsemida: 5 mg cada 24 hores	Hipertensió arterial
Al·lopurinol: 100 mg cada 24 hores	Artritis gotosa
Amitriptilina: 10 mg cada 24 hores	Síndrome depressiva
Clorazepat: 10 mg cada 24 hores	Síndrome depressiva
Omeprazole: 20 mg cada 24 hores	-

Problema farmacoterapèutic. Pancreatitis aguda greu (PAG)

Dades subjectives

- Dolor epigàstric intens de dues hores d'evolució.

Dades objectives

- Dades analítiques

Taula 3. Dades analítiques

	Resultat	Interval de referència	Unitats
Hematologia			
Hematòcrit	49,3	36-46	%
Leucòcits	18	4,0-10,0	x 109/L
Bioquímica			
Creatinina	1,8	0,7 - 1,2	mg/dL
Amilasa	6160,8	20-96	UI/L

- TC abdominal: necrosi pancreàtica i difusió d'enzims pancreàtics

- Vòmits

Anàlisi

La PA és un procés inflamatori agut del pàncrees que pot comprometre de forma variable tant teixits i òrgans regionals com distants⁴.

En la PA els enzims digestius se sintetitzen però no s'excreten adequadament. L'amilasa és la dada bioquímica utilitzada més sovint per establir el diagnòstic i el punt de tall utilitzat és una elevació superior a tres vegades el valor de referència. ”

que sovint va associat a nàusees i vòmits que no milloren el dolor⁴.

Clàssicament, el diagnòstic de PA requereix dues de les tres condicions següents: dolor abdominal de característiques típiques de la PA, valors d'amilasa o lipasa superiors a tres vegades el valor de referència i resultats específics de PA en la TC abdominal⁴. Aquest cas presentava les tres condicions.

En la PA els enzims digestius se sintetitzen però no s'excreten adequadament. L'amilasa és la dada bioquímica utilitzada més sovint per establir el diagnòstic i el punt de tall utilitzat és una elevació superior a tres vegades el valor de referència. El nivell no es correlaciona amb la gravetat de la PA i el monitoratge no és útil per establir el pronòstic. La lipasa presenta més especificitat i sensibilitat que l'amilasa⁴.

La TC abdominal és el patró per diagnosticar una PA i permet excloure altres possibles causes, identificar complicacions, establir la gravetat del procés i contribuir al diagnòstic etiològic. En general, s'ha de fer efectiu a partir de les 72 hores d'haver començat la clínica amb l'objectiu principal de distingir la PA in-

La principal causa és la litiasi biliar que es produeix en un 40% dels casos, però que només el 3-7% dels pacients desenvolupa. El 20% dels casos és per causa idiopàtica, possible etiologia del cas presentat⁴.

Les manifestacions clíniques eren les habituals a aquesta patologia. La majoria de pacients presenten dolor abdominal intens que comença de forma ràpida i

tersticial de la necrosant⁴. El valor del diagnòstic de l'ecografia abdominal radica en la possibilitat de detectar el diagnòstic etiològic de litiasi biliar⁴.

Un cop fet el diagnòstic, la valoració de la gravetat és fonamental en la gestió de la PA. Per fer això s'han descrit diferents marcadors (clínic, bioquímics i radiològics) i escales pronòstiques (Ranson i APACHE II)⁴.

El tractament de la PA consta de diverses línies diferents, una és el suport nutricional. Per aconseguir un suport nutricional adequat és imprescindible conèixer la situació metabòlica del pacient. Aquesta es caracteritza per un augment del catabolisme proteic lligat a la capacitat de la glucosa exògena d'inhibir la gluconeogènesi i incrementar la despesa energètica, la resistència a la insulina i l'augment de l'oxidació d'àcids grassos per obtenir energia⁵. Els requeriments nutricionals de la PA els mostra la taula 4.

Taula 4. Aportació de macronutrients i els micronutrients en la PA

Contribució dels macronutrients

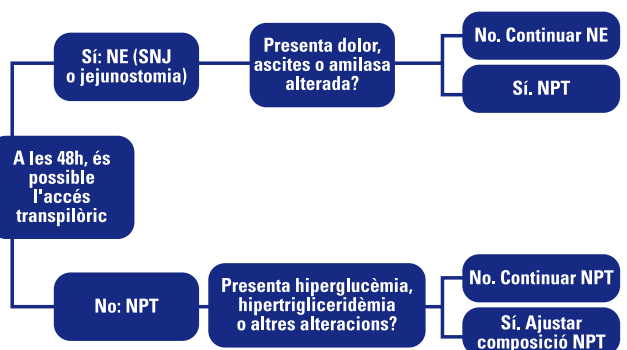
Hidrats de carboni	50-70% del total de calories
Lípids	0,8-1,5 g/kg / dia
Proteïnes	Condicions normal: 0,2 - 0,24 g N/kg/dia Insuficiència renal o hepàtica: 0,14-0,2 g N/kg/dia

Aportació de micronutrients

Vitamines i minerals	Sí
----------------------	----

Elegir la via enteral amb preferència a la parenteral és prioritari ja que ajuda al manteniment de la barrera intestinal que és un factor protector de la translocació bacteriana, és més econòmica i evita les complicacions de la nutrició parenteral^{4, 6}.

Algorisme 1. Tractament nutricional de la PA. Abreviatures: NE (nutrició enteral), SNJ (sonda nasojejunal), NPT (nutrició parenteral total).



Tot i així, la nutrició parenteral (NP) està recomanada en aquells casos en què la nutrició enteral (NE) està tolerada, hi ha dolor, ascites, increment de l'amilasa sèrica, quan és impossible l'accés transpil·lòric o quan es produeix una reagudització de la pancreatitis. A continuació mostrem l'algorisme 1 del tractament nutricional en la PA^{4,6}.

En el cas presentat, al principi es va fer una valoració nutricional. Les dades analítiques obtingudes d'albumina (2,6 g/dL), prealbumina (13,8 mg/dl) i limfòcits ($1,2 \times 10^9/\text{cèl·lules}$) van permetre determinar que el pacient presentava una malnutrició proteica-energètica de tipus moderada⁷.

El pacient va requerir suport nutricional i tenint en compte que no va ser possible l'accés transpil·lòric a les 48 hores, la via d'accés inicial va ser la parenteral. El suport nutricional es va dividir en tres etapes diferents:

- *Inici (durada 6 dies)*: comença l'NP
- *Fracàs renal (durada 15 dies)*. Ajustament de l'NP
- *Normalització de la funció renal i pas a l'NE (durada 14 dies)*. Ajust de l'NP i pas a l'NE.

Per fer el suport nutricional, en primer lloc vam calcular els requeriments nutricionals del pacient sobre la base a les seves dades antropomètriques (taula 5). A continuació, vam fer el seguiment nutricional del

Taula 6. Evolució de dades analítiques. Abreviatures: ND (no disponible).

N. dia	Primera etapa			Segona etapa					Tercera etapa				Unitats
	1r	3r	5è	1r	3r	5è	7è	9è	12è	13è	3r	12è	
Hemoglobina	11,7	11,5	10,6	10,5	9,8	3,1	7,9	7,4	7,1	6,8	7,5	8,1	g / dL
Leucòcits	11,4	17,2	23,2	19,3	18,8	20,5	25,0	24,0	18,8	17,8	14,1	13,6	X 109/L
Glucosa	117,7	183,4	162,3	185,9	163,9	149,9	171,5	ND	124,3	133,3	112,9	133,5	mg / dL
Urea	104,2	85,5	116,9	194,4	211,5	236,7	71,0	125,2	91,5	75,6	68,3	68,7	mg / dL
Creatinina	1,3	1,2	1,4	1,6	2,2	2,6	2,5	2,6	2,4	1,8	1,1	1,2	mg / dL
Sodi	139	144	143	144	136	124	134	136	137	138	136	130	mmol/L
Potassi	3,4	3,8	4,5	4,6	4,3	3,9	3,3	3,2	4,7	5,1	4,2	4,8	mmol/L
Clorur	100,9	104,3	101,2	103,1	95,2	82,5	92,9	89,2	96,1	99,6	98,7	86,5	mmol/L
Albumina	ND	ND	26,2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	20,9	ND	31,2	g/l
AST	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	38,4	24,0	26,2	UI/L
ALT	ND	ND	34,2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	102,6	63,0	62,1	UI/L
Triglicèrids	191,6	SD	356,1	ND	303,6	ND	ND	ND	ND	280	ND	ND	mg / dL
Balanç hídric	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	positiu, negatiu

Taula 7. Evolució de la composició de la NP. ¹ Na: 40 mEq, K: 60 mEq, Cl: 60 mEq, Mg: 9,2 mEq, Ca: 10 mEq.

N. dia	Primera etapa	Segona etapa					Tercera etapa	Unitats
	1-6	1-2	3-8	9-12	13	14-15	1-9	
Volum	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	mL
Nitrogen	16	14	12	10	12	14	16	g/dia
Glucosa	200	250	250	250	250	250	250	g/dia
Lípids	50	50	25	25	25	50	25	g/dia
Complex polielectrolític ¹	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí / no
Vitamines i oligoelements	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí / no
Kcal totals	1650	1800	1525	1475	1525	1800	1625	Kcal / dia

pacient mitjançant les dades analítiques disponibles, els marcadors nutricionals bioquímics i el control del balanç hídric diari, sempre tenint en compte l'evolució i clínica del pacient (taula 6).

Taula 5. Dades i requeriments nutricionals

Descripció	Dades i requeriments nutricionals	Unitats
Índex de massa corporal (IMC)	24,6	kg / m2
Dels requeriments energètics, segons Harris-Benedict (factor d'estrès: 1.3)		
Base de despesa energètica	1.413,5	Kcal / dia
Energia de la despesa total	1.837,5	Kcal / dia
Proteïna de requisits	14,8	g N / dia
Requisits de fluids	2.485	mL/dia

El pacient no presentava hiperglucèmia ni hipertrigliceridèmia (> 400 mg / dl), tot i així va requerir una reducció de l'aportació de lípids dels dies 1 al 13 de la segona etapa i de l'1 al 9 de la tercera etapa (taula 7) a causa de l'augment dels nivells de triglicèrids (taula 6), que aconseguí el màxim el dia 5 de la primera etapa: 356,1 mg/dL. Els lípids administrats per via parenteral sempre van ser triglicèrids de cadena mitjana. En la segona etapa el pacient va desenvolupar fracàs renal agut i va arribar a uns valors de creatinina de 2,6 mg/dl (taula 6). Per aquest motiu, l'aportació de nitrogen es va ajustar 0,14-0,2g de N/kg/dia (taula 4). L'evolució de la composició de la NP la mostra la taula 7.

En el dia 10 de la tercera etapa se li va col·locar una sonda nasojunal (SNJ). L'SNJ és la sonda d'elecció en la PA per evitar la secreció pancreàtica(8). Les fórmules enterals recomanades són les oligomèriques, si bé també es poden utilitzar fórmules polimèriques (8). En aquest cas, es va utilitzar una combinació de dues fórmules polimèriques, una normocalòrica i normoproteica i l'altra hipercalòrica i normoproteica (taula 8).

Taula 8. Fórmules enterals utilitzades

	Fórmules polimèrica, normocalòrica i normoproteica	Fórmula hipercalòrica i normoproteica	Unitats
Energia	100	125	Kcal/100 ml
Hidrats de carboni	13,6	14,2	g/100 ml
Lípids	3,36	4,9	g / 100 ml
Proteïnes	4,0	6,3	g/100 ml

El pas de la via parenteral a la via enteral no està ben establert i es fa segons la tolerància del pacient. En el cas estudiat el pas d'NP a NE el mostra la taula 9.

Taula 9. Pas a NE.

N. dia	Tercera etapa					Unitats
	10	11	12	13	14	
Energia total	1.855	1.845	2.155	1.875	2.125	Kcal / dia
Nutrició parenteral	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí/no
Energia	1.375	1.125	1.075			Kcal / dia
Hidrats de carboni	200	150	150			g/dia
Lípids	25	25	25			g/dia
Proteïnes	14	12	10			g N/dia
Nutrició enteral	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí/no
Energia	480	720	1.080	1.875	2.125	Kcal/dia
Velocitat d'infusió	20 mL/h (24 h)	30 mL/h (24 h)	40 mL/h (12 h) i 50 mL/hora (12 h)	60 mL/h (12 h) i 70 mL/h (12 h)	80 mL/h (24 h)	mL/h
Tolerància oral	No	No	No	No	Sí (aigua)	Sí/no

En cap moment el pacient va presentar complicacions en la cura de l'SNJ o en l'administració de medicaments a través de l'SNJ.

Pla

Mesures higienicodietètiques recomanades per prevenir un nou episodi de PA: fer una dieta baixa en grei i suprimir el consum d'alcohol i de tabac.

Discussió

Actualment, l'NE es considera de primera elecció en el suport nutricional de la PAG, sempre que compleixi tots els requisits necessaris per poder-la utilitzar. Els quatre primers estudis prospectius⁹⁻¹² que comparaven l'NE amb l'NP en la PA, van arribar a la conclusió que com més greu és la PA més probable és que la

via d'alimentació influeixi en l'evolució clínica del pacient. L'estudi de Windsor⁹ i el d'Abou-Assi¹⁹, amb una prevalença de PAG del 35 al 38%, la resolució de la patologia va ser més ràpida en els pacients amb NE en comparació al grup d'NP. En l'estudi de Kalfarentzos et al.¹³, en què el 100% dels pacients tenien PAG, hi va haver una reducció significativa de la taxa global de complicacions i de morbiditat sèptica.

En el disseny de l'NP es recomana utilitzar una barreja de substrats energètics, hidrats de carboni, lípids (triglicèrids de cadena mitjana) i proteïnes per fer un seguiment estricte del pacient i afrontar el risc de presentar complicacions metabòliques, per exemple hiperglucèmies o hipertrigliceridèmies. De vegades, aquestes situacions fan necessari modificar la composició de l'NP i restringir o suspendre l'aportació de lípids o administrar insulina de manera exògena⁵.

El Servei de Farmàcia participa activament en el suport nutricional de la PA i té en compte les recoma-

nacions vigents de les diferents societats científiques. L'elecció d'NE vs NP, el disseny, el control i l'elaboració de l'NP o l'elecció del tipus de fórmula d'NE i l'ajust del suport nutricional segons l'evolució del pacient són aspectes fonamentals per aconseguir un resultat nutricional i clínic adequat.

Finalment, cal destacar la importància de la col·laboració del farmacèutic en l'equip multidisciplinari en l'estadi nutricional, ja sigui en la participació en el seguiment nutricional del pacient, l'elecció i el disseny del suport nutricional o en l'administració segura de fàrmacs per sonda.

Conclusions

- La nutrició artificial és fonamental en el tractament de la PAG
- L'elecció de l'NE és prioritària per fer front a l'NP
- El Servei de Farmàcia participa activament en l'elecció, la formulació, el control i l'elaboració de la nutrició artificial.

BIBLIOGRAFIA

1. Khan AS, Latif SU, Eloubeidi MA. Controversies in the etiologies of acute pancreatitis. *JOP*. 2010; 11:545-52.
2. Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:2945-59.
3. Satoh K, Shimosegawa T, Masamune A, et al. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas*. 2011; 40: 503-7.
4. Aguilar-Rodríguez F, Bisbal-Pardo O, Gómez-Cuervo C, de Lagarde-Sebastián M, Maestro-de la Calle G, Pérez-Jacoiste-Asín MA, et al. Manual de diagnóstico y terapéutica médica Hospital Universitario 12 de Octubre. Pancreatitis. Madrid: 7ª edición: MSD; 2007. p. 815-26.
5. Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CHC, Ockenga J, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: pancreas. *Clin Nutr*. 2009; 28: 428-35.
6. Gómez-Sayago L, Martín Rodríguez S, Criado MT. Herramientas clave en el manejo de la farmacoterapia para el residente de cuarto año de Farmacia Hospitalaria. Pancreatitis. Madrid: 1ª edición: Ergon; 2014. p. 147-57.
7. Aguilar-Rodríguez F, Bisbal-Pardo O, Gómez-Cuervo C, de Lagarde-Sebastián M, Maestro-de la Calle G, Pérez-Jacoiste-Asín MA, et al. Manual de diagnóstico y terapéutica médica Hospital Universitario 12 de Octubre. Fluidoterapia y principios de nutrición. Madrid: 7ª edición: MSD; 2007. p. 941-62.
8. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, MacFie J. ESPEN guidelines on enteral nutrition. *Clin Nutr*. 2006; 25 (2): 275-84.
9. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut*. 1998; 42: 431-35.
10. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 2255-62.
11. McClave SA, Greene LM, Snider HL, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr*. 1997; 21: 14-20.
12. Powell JJ, Murchison JT, Fearon KC, et al. Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2000; 87: 1375-81.
13. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, et al. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg*. 1997; 84: 1665-69.

CASOS CLÍNICS

Sobreinfecció bacteriana en un pacient amb Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica i bronquiectàsies

R. García, servei de Farmàcia de l'Hospital del Mar. Consorci Parc de Salut Mar.

S. Luque, servei de Farmàcia de l'Hospital del Mar. Consorci Parc de Salut Mar.

O. Ferrández, servei de Farmàcia de l'Hospital del Mar. Consorci Parc de Salut Mar.

S. Grau, servei de Farmàcia de l'Hospital del Mar. Consorci Parc de Salut Mar.

INTRODUCCIÓ

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) és una de les principals causes de mort a nivell mundial, situant-se únicament al darrere de la cardiopatia isquèmica i l'accident cerebrovascular¹. En els últims anys el número de persones amb MPOC a tot el món ha augmentat des de 210 milions a l'any 1990 a més de 328 milions a l'any 2010². A nivell nacional, l'estudi EPI-SCAN va estimar el número de persones amb MPOC en 2.185.764 d'entre els 21,4 milions de espanyols amb una edat compresa entre 40 i 80 anys³. Els pacients amb MPOC presenten una mitjana d'entre 1 i 4 exacerbacions anuals⁴ i la seva etiologia no es coneix fins en un terç dels casos. Entre les exacerbacions de etiologia infecciosa s'estima que el 70% són bacterianes, éssent la resta d'origen víric. Reconèixer la causa de l'agudització no és senzill, però resulta de gran importància per l'elecció del tractament antimicrobià apropiat quan es considera necessari⁵.

Les bronquiectàsies són una entitat clínica associada freqüentment amb la MPOC. A un estudi es va observar mitjançant la realització d'una tomografia computada d'alta resolució que el 50% dels pacients diagnosticats de MPOC presentaven bronquiectàsies⁶. Es tracta de dilatacions permanents i progressives de les vies respiratòries que són el resultat d'un cercle viciós en el que estan implicades la inflamació, infecció i alteracions en el sistema mucociliar i que condueixen a la destrucció de la paret bronquial. La seva prevalença és elevada en els pacients amb MPOC moderada a greu, el que es relaciona amb exacerbacions més prolongades i intenses i colonització més freqüent de la

mucosa bronquial per microorganismes potencialment patògens^{6,7}, com *Pseudomonas aeruginosa*⁸.

Aquest microorganisme és la principal causa d'infecció respiratòria crònica en pacients amb bronquiectàsies o MPOC⁹, associant-se a un deteriorament més ràpid de la funció pulmonar i a un pitjor pronòstic⁶.

Per tot això, un objectiu prioritari és l'erradicació d'aquest microorganisme mitjançant la instauració de tractament antibiòtic quan es realitza un primer aïllament per tal de prevenir la colonització⁶.

No obstant, la selecció del tractament antibiòtic adequat no resulta fàcil per l'augment de la taxa de resistències de *P. aeruginosa* enfront dels antibiòtics habitualment utilitzats en els últims anys¹⁰. Aquesta situació s'agreuja pel reduït nombre de molècules actualment en desenvolupament per al tractament d'infeccions per microorganismes gramnegatius, incloent *P. aeruginosa*.

Tot això condueix a la necessitat d'avaluar extensament i de forma individualitzada cada pacient, considerant factors de risc d'infecció i estudi de sensibilitat antimicrobiana local, amb l'objectiu de poder instaurar tractament antibiòtic apropiat i eficaç de manera precoç.

EXPOSICIÓ DEL CAS

Home de 81 anys que acudeix a l'hospital de dia (HD) de Pneumologia (taula 1, dia -3) per augment de la dispnea i tos amb expectoració mucopurulenta des de fa 3 dies. Exfumador des de fa més de 40 anys amb un índex acumulat de 25 paquets a l'any i hàbit enòtic d'una Unitat de Beguda Estàndard al dia.

Independent per a les activitats de la vida diària, amb suport familiar.

Presenta al·lèrgia al bromur d'ipratropi.

Es tracta d'un pacient amb MPOC moderada i bronquiectàsies que no presenta un patró radiològic d'emfisema. No ha precisat mai ventilació mecànica no invasiva ni és portador d'oxigenoteràpia domiciliària.

Com a antecedents patològics destaquen múltiples infeccions de repetició que no van precisar d'ingrés hospitalari i una pneumònia pneumocòccica per un germen multisensible fa un mes que sí va requerir d'ingrés. No presenta antecedents d'infecció per gèrmens multiresistents.

El seu tractament habitual inclou agonistes β_2 -adrenèrgics de llarga durada en combinació amb corticosteroids (salmeterol/fluticasona 50/250 mcg 2 inh c/12h) i un agonista β_2 -adrenèrgic de curta durada de rescat (salbutamol 100 mcg 1-2 inh c/4-6h).

Entre d'altres antecedents mèdics destaquen: dislipèmia tractada amb atorvastatina; hipertensió arterial, cardiopatia hipertensiva amb fracció d'ejecció conservada i fibril·lació auricular crònica no anticoagulada en tractament amb furosemida i diltiazem; còlon irritable en tractament amb mebeverina i omeprazol; adenocarcinoma de pròstata tractat amb radioteràpia en resposta completa en l'actualitat i en tractament amb doxazosina; glaucoma d'angle obert en tractament amb travoprost i dorzolamida; i fractures vertebrals en tractament amb paracetamol i tramadol de rescat, suplementació amb calci i vitamina D i tractament antiressortiu amb àcid alendrònic.

Després de l'anamnesi es va orientar com una infecció respiratòria comunitària, per la qual cosa es va cursar una mostra d'esput i es va prescriure tractament empíric amb levofloxacina 500 mg c/24h durant 14 dies. El pacient va ser donat d'alta.

Dos dies després (taula 1, dia -1), el laboratori de microbiologia va informar de l'aïllament d'una soca de *Pseudomonas aeruginosa* XDR (extremadament resistent) en l'esput i es va avisar al pacient perquè acudís a l'HD al dia següent.

Després de 3 dies de tractament amb levofloxacina el pacient referia sensació distèrmica sense presentar millora en la seva clínica respiratòria.

Davant l'aïllament d'una soca de *P. aeruginosa* XDR es va decidir ingrés (taula 1, dia 0) per efectuar tractament antibiòtic erradicador amb aïllament per gotes i contacte.

Es va pautar el seu tractament habitual modificant la via d'administració del salbutamol a nebulitzada, i es va associar prednisona. El tractament antibiòtic erradicador va consistir en biteràpia amb cefepime 2g/8h i amikacina 1g/24h.

Des de farmàcia es va recomanar monitoritzar nivells plasmàtics d'amikacina per evitar concentracions infraterapèutiques i prevenir toxicitat renal (taula 1, dia 2). El servei de Pneumologia va acceptar la recomanació i la concentració plasmàtica d'amikacina a les 10h post-administració va ser de 8,52 mcg/ml. Es va realitzar l'ajust farmacocinètic amb un software informàtic basat en farmacocinètica poblacional (PKS-ABBOT®) i es va recomanar continuar amb 1 g/24h per obtenir una $C_{max}(pic) > 40$ mcg/ml i una C_{min} (vall) amb una correcta eliminació (< 1 mcg/ml) de l'aminoglucòsid.

Des del cinquè dia d'ingrés (taula 1, dies 5-6) es va iniciar rehabilitació respiratòria i reducció gradual de la dosi de prednisona. El dia 6 es va obtenir el perfil de l'antibiograma en el qual el microorganisme aïllat va presentar sensibilitat davant d'amikacina (CMI 16 mg/L) i colistina (CMI < 2 mg/L) i sensibilitat intermèdia davant cefepime, ceftazidima i aztreonam.

D'acord a l'antibiograma, farmàcia va recomanar modificar el tractament antibiòtic a colistina endovenosa. Tanmateix, aquesta recomanació no va ser acceptada i es va decidir completar el tractament antibiòtic inicial.

A partir del setè dia el pacient va presentar milloria clínica i disminució de la quantitat i purulència de l'esput. Es va suspendre l'amikacina després de 9 dosis, mantenint cefepime fins a completar 14 dies (taula 1, dia 10). El pacient presentava bona resposta clínica, sense dispnea, mínima expectoració i estabilitat respiratòria. Davant d'aquesta millora gradual va ser donat d'alta amb un pla de seguiment a HD (taula 1, dia 15).

Un cop donat d'alta, el pacient presentava bon estat general a la primera visita de seguiment a HD (taula 2, dia +20). Es va realitzar un cultiu d'esput de control i es

va programar visita en una setmana.

L'endemà el laboratori va notificar l'aïllament d'un nou clon de *P. aeruginosa* XDR (figura 1), el qual va presentar resistència enfront de ceftazidima i cefepime (CMI > 16 mg/L), i sensibilitat intermèdia a aztreonam (CMI 16 mg/L), mostrant-se sensible davant amikacina (CMI ≤ 8 mg/L) i colistina (≤ 2 mg/L) (taula 2, dia +21).

Figura 1

Pseudomonas aeruginosa
Com: *Pseudomonas aeruginosa* XDR

Amikacina	Sensible	≤ 8
Aztreonam	Intermedi	16
Colistina	Sensible	≤ 2
Ceftazidima	Resistent	16
Ciprofloxacina	Resistent	> 2
Cefepime	Resistent	16
Gentamicina	Resistent	> 8
Imipenem	Resistent	> 8
Meropenem	Resistent	8
Piperacil·lina tazobactam	Resistent	64
Tobramicina	Resistent	> 8

Quan el pacient va acudir a la visita a HD (taula 2, dia +29) va referir "trobar-se tapat" i presentar un augment de l'expectoració amb un color més fosc. Es va decidir iniciar tractament amb colistina nebulitzada (Promixin®) 1 MUI/12H de manera ambulatoria.

Es va realitzar educació sobre la teràpia nebulitzada amb colistina i la utilització del nebulitzador *I-neb*® amb tecnologia d'alliberament adaptada a patró respiratori, comprovant que el pacient realitzava la tècnica correctament.

Dues setmanes després d'iniciar el tractament amb colistina el pacient va presentar odinofàgia sense febre associada i tos ocasional amb dificultat per expectorar, pel que va contactar amb HD (taula 2, dia +46). Es va recomanar no administrar el tractament aquell dia de manera puntual i el pacient va referir remissió dels símptomes. Es va programar un esput de control en 3 mesos (taula 2, dia +139).

A la següent visita a HD el pacient va referir bon estat general. A més, el resultat del cultiu de l'esput va mostrar únicament creixement de flora comensal, pel que es va decidir perllongar el tractament amb colistina durant un mes addicional i suspendre'l (taula 2, dia +152).

DISCUSSIÓ

Al cas actual es descriu una primoinfecció respiratòria per *Pseudomonas aeruginosa* extremadament resistent (XDR, resistència com a mínim a un fàrmac de totes les famílies d'antimicrobians excepte d'1 o 2 famílies), en un pacient amb MPOC moderat i bronquiectàsies que va ingressar al nostre centre per realitzar un tractament antibiòtic erradicador davant d'aquest patogen.

La teràpia antibiòtica en infeccions causades per soques de *P. aeruginosa* XDR, així com per soques multi-resistents (MDR, resistència com a mínim a 1 fàrmac de 3 o més famílies d'antimicrobians) o panresistents (PDR, resistència a tots els fàrmacs de totes les famílies d'antimicrobians) constitueix un repte de gran magnitud degut a que els tractaments antipseudomònics disponibles són limitats¹¹.

En aquest cas es va seleccionar com a tractament antibiòtic cefepime en associació a amikacina.

L'ús combinat d'antibiòtics que presentin una sinèrgia in vitro enfront al patogen causant de la infecció és una estratègia que ha estat clàssicament considerada¹². No obstant això, tot i que diversos estudis reporten millors resultats clínics en els pacients que han rebut l'associació sinèrgica d'antimicrobians¹³, el benefici d'aquesta estratègia aplicada de forma rutinària ha estat qüestionat¹⁴.

Les soques de *P. aeruginosa* multiresistents són de difícil erradicació, pel que és necessari optimitzar els índexs farmacocinètics/farmacodinàmics (PK/PD) dels antibiòtics utilitzats.

Entre els principals paràmetres farmacocinètics, els més utilitzats són la Cmax o pic i la Cmin o vall que es defineixen com la concentració plasmàtica màxima i mínima del fàrmac durant l'interval de dosificació, respectivament. I l'àrea sota la corba concentració plasmàtica-temps (AUC) que representa l'exposició de l'organisme al fàrmac. A més, com a paràmetre farmacodinàmic haurem de conèixer la concentració mínima inhibidora de l'agent antimicrobià (CMI), que és la mínima concentració de l'agent que inhibeix la multiplicació i producció d'un creixement visible d'una soca bacteria-

na després d'un període d'incubació de 18 a 24h amb un inòcul bacterià estàndard d'aproximadament 10^5 UFC/ml¹⁵.

Les cefalosporines són antibiòtics betalactàmics amb activitat temps-dependent i un efecte post-antibiòtic mínim o moderat. En aquest grup, el temps durant el qual les concentracions de fàrmac lliure romanen per sobre de la concentració mínima inhibidora ($\%T > CMI$) és el paràmetre que s'ha relacionat amb l'erradicació bacteriana i la resposta microbiològica. Aquest ha de ser superior al 60-70% de l'interval de dosificació ($T > CMI > 60-70\%$).

D'altra banda, els aminoglucòsids presenten una activitat antibacteriana que és concentració-dependent i un efecte post-antibiòtic (EPA) prolongat, éssent el paràmetre PK/PD predictor de la seva eficàcia la concentració plasmàtica màxima del fàrmac (C_{max}) respecte a la CMI (C_{max}/CMI) i / o l'àrea sota la corba de con-

centració plasmàtica-temps en un interval de 24 hores (AUC_{24h}) respecte a la CMI (AUC_{24h}/CMI). Per aquest motiu s'administren dosis elevades d'aminoglucòsids en intervals estesos. El valor òptim de l'índex PK/PD és una relació $C_{max}/CMI \geq 10-12$ ¹⁶.

Mentre que la tècnica per monitoritzar la concentració de cefalosporines no es realitza de forma rutinària, en els centres hospitalaris que disposen d'una secció de farmacocinètica clínica, si es realitza de forma habitual la monitorització de nivells plasmàtics d'aminoglucòsids juntament amb un ajust posològic bayesià individualitzat basat en farmacocinètica poblacional (mitjançant el programa informàtic PKS-ABBOT®). Així, en aquest pacient es va recomanar realitzar nivells plasmàtics d'amikacina a les 10h post-administració de l'antibiòtic i es van ajustar per aconseguir una C_{max} (pic) > 40 mcg/mL, amb l'objectiu d'assolir l'índex PK / PD òptim. Paral·lelament, en l'ajust dels nivells plasmàtics es va

Taula 1

	HISTORIAL PRE-INGRÉS		INGRÉS PNEUMOLOGIA				
	HD Pneumologia	Laboratori Microbiologia	HD Pneumologia (INGRÉS)	DIA 2	DIES 5-6	DIA 10	DIA 15 (ALTA)
	DIA -3	DIA -1	DIA 0				
Antecedents	Espirometria 2013 FEV1 64% FVC 71% FEV1/FVC 90% TAC previ Bronquiectàsies						
Exploració física Constants	FC: 102 bpm Afebril		FC 100 bpm Sensació distèrmica	Conscient, orientat Bon estat general Eupneic	Bon estat general Afebril	Milloria clínica Afebril	Bon estat general Afebril Eupneic
Analítica de sang			PCR 0,1 mg/dl leucòcits 6300/ μ l neutròfils 74%				
Exploració respiratòria	SpO2: 95% Roncus moderats bilaterals		SpO2 92% Roncus bilaterals	SpO2 96% Murmuri vesicular conservat, roncus i sibilàncies disperses	SpO2 92% Roncus Expectoració mucopurulenta	Sat basal: 95% Roncus a les bases No expectoració	Murmuri vesicular conservat sense sorolls afegits
Proves complementàries	Espit	Aïllament espit <i>P. aeruginosa</i> XDR	Radiografia tòrax: parènquima sense condensacions, augment de la trama broncovascular i de la densitat bibasal simètrica				
Antibiograma	No es disposa de CMI's		Amikacina (CMI 16 mg/L) Colistina (CMI ≤ 2)				
Pla terapèutic	Levofloxacina 500mg/24h		Ingrés per a tractament erradicador: Cefepime 2g/8h + Amikacina 1g/24h	Cefepime 2g/8h + Amikacina 1g/24h	Cefepime 2g/8h + Amikacina 1g/24h Rehabilitació respiratòria	Suspensió d'amikacina Segueix cefepime fins 14d	Alta a domicili Tractament habitual Control a HD
Intervencions farmàcia			Recomanació monitorització amikacina	Recomanació canvi a colistina EV			

considerar l'obtenció de Cmins que indiquessin una correcta eliminació (<1mcg/mL) de l'aminoglucòsid, amb l'objectiu de prevenir l'aparició de toxicitat renal.

Després de rebre els resultats de l'antibiograma (CMI a amikacina de 16 mg/L), des de farmàcia es va suggerir un canvi de tractament a colistina (amb una CMI_≤2) degut a que serien necessàries unes dosis clínicament inassumibles de l'aminoglucòsid per assolir uns nivells plasmàtics òptims degut a la potencial toxicitat renal i ototoxicitat associada.

Colistina és un agent antibacterià polipèptid cíclic que pertany al grup de les polimixines (polimixina E) i és utilitzada en el tractament de les infeccions per bacteris gram negatius multiresistents com *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella pneumoniae*¹⁷. D'altra banda, la monitorització dels nivells plasmàtics de colistina permet prevenir l'aparició de les toxicitats més habituals del tractament endovenós com la ne-

frotoxicitat. Aquesta tècnica es realitza en un limitat nombre de centres a Europa, sent l'hospital del Mar un d'ells¹⁸. No obstant això, aquesta recomanació de canvi de tractament antibiòtic no va ser acceptada per l'equip mèdic responsable.

Després de l'alta hospitalària, en una de les visites de seguiment a HD, al pacient se li va prescriure colistina inhalada.

La colistina administrada per via inhalada és un tractament efectiu en els pacients amb bronquiectàsies i infecció crònica per *P. aeruginosa* i que són adherents al tractament¹⁹. Diversos estudis publicats han demostrat un increment en el temps fins l'exacerbació en aquells pacients amb bronquiectàsies i infecció crònica per *P. aeruginosa* que realitzen el tractament correctament¹⁹. Per garantir una correcta adherència al tractament, des de l'HD de Pneumologia i l'àrea de dispensació ambulatoria del servei de farmàcia s'ha d'educar

Taula 2

VISITES SEGUIMENT POST-INGRÉS

	HD Pneumologia DIA +20 POST-ALTA	Laboratori Microbiologia DIA +21 POST-ALTA	HD Pneumologia DIA +29 POST-ALTA	Consulta telefònica HD Pneumologia DIA +46 POST-ALTA	HD Pneumologia DIA +139 POST-ALTA	HD Pneumologia DIA +152 POST-ALTA
Exploració física Constants	Bon estat general FC 94 bpm Eupneic		TA 105/73 FC 80 bpm Refereix trobar-se tapat	Odinofàgia sense febre Tos ocasional Dificultats per expectorar ORL: hiperèmia de la mucosa sense plaques de pus		Refereix trobar-se molt bé
Exploració respiratòria	SpO2 96% Sense expectoració abundant		Sat.O2 96% basal Expectoració fosca	Roncus i sibilàncies disperses		SatO2 96% Murmuri vesicular conservat, roncus Expectoració més gris
Proves complementàries	Cultiu d'esput	Esput: aïllament nou clon <i>P. aeruginosa</i> XDR			Cultiu esput	Últim cultiu d'esput: Creix flora comensal
Antibiograma		Amikacina (CMI _≤ 8mg/L) Colistina (CMI _≤ 2 mg/L)				
Pla terapèutic	Es va citar en una setmana		Iniciar tractament amb colistina nebulitzada (Promixin®) 1MU/12h	No administrar colistina nebulitzada aquest dia de forma puntual i reiniciar. Remissió dels símptomes pels que consulta.		Continuar tractament amb colistina nebulitzada durant 1 mes i suspendre
Intervencions farmàcia			Educació sobre teràpia nebulitzada amb colistina i ús del nebulitzador I-neb®			

al pacient sobre la correcta administració d'aquest antibiòtic per via nebulitzada. Actualment es disposen de diferents sistemes de nebulització per antibiòtics, entre els quals s'inclouen els nebulitzadors tipus jet, i els nebulitzadors de malla vibratòria. Un sistema d'administració alternatiu serien els inhaladors de pols seca (Turbospin®). Les dosis recomanades de colistina varien segons el sistema d'administració escollit, éssent habitualment de 0,5 a 2 MUI de colistimetat de sodi de 2 a 3 vegades al dia quan s'administra mitjançant un sistema de nebulització i 1.662.500 UI (125 mg de colistimetat de sodi) 2 vegades al dia quan la formulació és per a la seva inhalació en pols sec. A aquest pacient se li va prescriure colistina en un dispositiu denominat I-neb® que combina la tecnologia de malla vibratòria amb la tecnologia de AAD (*Adapted Aerosol Delivery* - tecnologia d'alliberament adaptada a patró respiratori) (Promixin®)²⁰. És de vital importància incidir en la correcta preparació de la solució per nebulització, el muntatge del nebulitzador i la realització de la tècnica d'inhalació.

A més del dispositiu utilitzat, un altre factor que pot influir en l'adherència al tractament amb antibiòtics per via inhalada, incloent la colistina, és el grau de tolerància dels pacients. La realització d'un seguiment per part del farmacèutic permetria recollir i monitoritzar els efectes adversos referits pels pacients i comparar les dades obtingudes amb les descrites a la informació tècnica del producte o amb les dades de la literatura existent.

Pel que es posa de manifest la importància de realitzar una monitorització estreta dels pacients en tractament nebulitzat amb colistina amb l'objectiu d'optimitzar l'adherència al mateix i així garantir la seva efectivitat.

D'altra banda, l'administració d'antibiòtics per via inhalatòria té el benefici de produir altes concentracions a la via aèria amb una exposició sistèmica mínima, la qual cosa minimitza el risc que aparegui toxicitat sistèmica. Així, les reaccions adverses associades amb major freqüència a aquesta via d'administració són la irritació de les vies respiratòries o el broncoespasme²¹.

En el cas de colistina, aquesta mínima exposició sistèmica després de la seva administració per via nebulit-

zada produeix uns nivells plasmàtics indetectables²². Per això, no s'esperen efectes adversos com toxicitat renal o neuropatia per aquesta via d'administració. Per aquest motiu, la incidència de reaccions adverses descrites que conduïssin a la discontinuació del tractament és extremadament baixa i similar entre colistina i placebo¹⁹.

Malgrat això, el nombre d'estudis que han reportat una absorció sistèmica de colistina mínima després de la seva administració per via nebulitzada és limitat. Per això, una de les possibles línies d'investigació seria l'avaluació de nivells plasmàtics en pacients en tractament amb colistina inhalada.

L'ús d'altres antimicrobians per via inhalada ha suscitat línies d'investigació amb antibiòtics com amikacina, levofloxacina, ciprofloxacina i vancomicina²⁰. La teràpia inhalada es planteja com una opció terapèutica amb un excel·lent futur per a l'abordatge no només de les bronquiectàsies, sinó també de moltes altres infeccions de les vies respiratòries²³.

CONCLUSIONS

La resistència antimicrobiana en els microorganismes gram negatius juntament amb l'absència de noves molècules i el nombre limitat d'antibiòtics efectius actualment disponibles, contribueixen a que l'elecció del tractament antibiòtic apropiat sigui un repte de gran magnitud. Per això, el coneixement dels paràmetres farmacocinètics/farmacodinàmics dels antimicrobians disponibles és fonamental per millorar l'efectivitat i optimitzar els règims terapèutics en el tractament de les infeccions causades per soques de *P. aeruginosa* multiresistents.

Així mateix, la monitorització dels nivells plasmàtics d'aquests antimicrobians, com és el cas de la colistina i l'amikacina, i l'estudi del seu comportament PK/PD són eines de gran utilitat per prevenir la nefrotoxicitat potencial associada al tractament amb aquests antibiòtics.

A la teràpia antibiòtica inhalada d'antibiòtics com colistina resulta imprescindible l'educació del pacient sobre la manera de realitzar correctament la tècnica d'administració amb els nous dispositius d'inhalació disponibles, amb l'objectiu d'assegurar l'adherència al tractament i garantir la seva efectivitat.

BIBLIOGRAFIA

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–96.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:1–16.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Serra PC. Impacto multi-dimensional de las exacerbaciones de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010 Jan;46:12–9.
- Soler-Cataluña, Juan José et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC). Diagnóstico y tratamiento hospitalario de la agudización. *Emergencias*. 2013;25, no 4:301–17.
- Boyton RJ. Bronchiectasis. *Medicine (Baltimore)*. 2012 May;40(5):267–72.
- Martínez-García M-A, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña J-J, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic Value of Bronchiectasis in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. American Thoracic Society; 2013 Apr 15;187(8):823–31.
- Carmen Fariñas M, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):402–9.
- Oliver A. Epidemiología y mecanismos de resistencia a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa*: papel de los clones de alto riesgo en la multirresistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Elsevier; 2017 Mar;35(3):137–8.
- Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Nov 30;37(11):1288–301.
- Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268–81.
- Klasterksy J, Hensgens C, Meunier-Carpentier F. Comparative effectiveness of combinations of amikacin with penicillin G and amikacin with carbenicillin in gram-negative septicemia: double-blind clinical trial. *J Infect Dis*. 1976 Nov;134 SUPPL:S433-40.
- Klasterksy J, Meunier-Carpentier F, Prevost JM. Significance of antimicrobial synergism for the outcome of gram negative sepsis. *Am J Med Sci*. 273(2):157–67.
- Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of Aminoglycoside and b-Lactam Combination Therapy versus b-Lactam Monotherapy on the Emergence of Antimicrobial Resistance: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1997. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 4th ed. Approved standard. NCCLS document M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa.
- Canut Blasco A, Aguilar Alfaro L, Cobo Reinoso J, Giménez Mestre MJ, Rodríguez-Gascón A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Jan;33(1):48–57.
- Sorlí L, Luque S, Segura C, Campillo N, Montero M, Esteve E, et al. Impact of colistin plasma levels on the clinical outcome of patients with infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Infect Dis*. BioMed Central; 2017 Jan 5;17(1):11.
- Sorlí Redó ML. Impacto de la monitorización de los niveles plasmáticos de colistina en la práctica clínica diaria. TDX (Tesis Doctorals en Xarxa). Universitat Autònoma de Barcelona; 2016.
- Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled Colistin in Patients with Bronchiectasis and Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. American Thoracic Society; 2014 Apr 15;189(8):975–82.
- Solé A, Girón RM. Antibioterapia inhalada y dispositivos de inhalación en patología infecciosa pulmonar. *Rev Esp Quimioter*. 2015 Sep;28 Suppl 1:19–24.
- Yang J-W, Fan L-C, Lu H-W, Miao X-Y, Mao B, Xu J-F. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin Respir J*. 2016 Nov;10(6):731–9.
- W. S. Yapa S, Li J, Patel K, Wilson JW, Dooley MJ, George J, et al. Pulmonary and Systemic Pharmacokinetics of Inhaled and Intravenous Colistin Methanesulfonate in Cystic Fibrosis Patients: Targeting Advantage of Inhalational Administration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 May 1;58(5):2570–9.
- Martínez García MÁ, Soler Cataluña JJ, Serra PC. Antibióticos inhalados en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2011 Jun;47 Suppl 6:19–23.

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de



SOCIETAT CATALANA
D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

Benet Oliver-Rodés i Clapés

(Barcelona, 1929-2018)

El personatge. El personatge. Benet Oliver-Rodés i Clapés va néixer a Barcelona, l'any 1929. L'any 1936 va haver de fugir a Marsella amb la mare i tres germans en un vaixell de refugiats. Després de la guerra, va tornar a Barcelona i fou alumne dels Escolapis del carrer Diputació. Va estudiar Farmàcia amb una generació que ha marcat profundament la farmàcia catalana: Josep Esteve, Joan Uriach, Lluís Miravittles,... Ens va deixar fa pocs mesos, als 87 anys.



El farmacèutic. Es va llicenciar per la Facultat de Barcelona en la promoció de 1953. També obtingué el títol de Diplomata en Sanitat (1955). Es col·legia "sense exercici" al MICOF de Barcelona si bé va exercir orgullósament de farmacèutic a la Societat General d'Aigües de Barcelona com a cap de servei de laboratoris. L'any 1970 passà a l'empresa familiar tot especialitzant-la en les aigües envasades, minerals i medicinals. Fou acadèmic corresponent (1988) i numerari (2003) de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Va pronunciar conferències, impartí classes en nombrosos fòrums i fou membre de moltes societats nacionals i internacionals tant relacionades amb l'aigua com amb la indústria, l'alimentació i la microbiologia, i també amb la història de la farmàcia.

Fou el primer president de la Asociación Española de Laboratorios Independientes i president de la Union Internationale des Laboratoires Independents.

Estava convençut que la formació que donava la carrera era una via per poder anar segur pel món, amb la capacitat d'entendre tots els professionals que parlaven d'aigua i de salut pública.

La innovació. Com a bon analista, Benet Oliver-Rodés va establir els primers protocols precisos i moderns de mostreig d'aigua i amb els seus dots d'organitzador va excel·lir en la tasca d'avaluació de nombroses fonts i plantes envasadores d'aigua mineral. Assessor "avant la lettre" fa molts anys es va convertir en la referència a Espanya dels envasadors d'aigua.

Va continuar la col·lecció familiar d'ampolles d'aigua envasada de les quals aconseguí aplegar 7.000 exemplars diferents, que de temps en temps analitzava per comprovar-ne la composició i l'evolució.

M. Salgot, Universitat de Barcelona

Laureano Calderón Arana

(Madrid, 1847-1894)

El personatge. Fill d'Antonio (de Campuzano) i Maria Ignacia (de Usurbi), va tenir dos germans (Salvador i Alfredo) que juntament amb ell foren amics de Giner de los Ríos i professors del Colegio Internacional (fundat per Salmerón). És considerat un dels creadors de la Institución Libre de Enseñanza. Segons J. de la Encina: *"Laureano Calderón no sólo era un químico eminente, conocidísimo en Europa, era al mismo tiempo pensador profundo, rendía fervoroso culto a la libertad humana, que quería libre de trabas y como resultado de los mandatos del imperativo de la razón y no impuesta por estímulo ajeno alguno a la conciencia del hombre"*.



El farmacèutic. Llicenciat en Farmàcia a Madrid, l'any 1866, ben aviat va guanyar una plaça de professor auxiliar i el 1874 de catedràtic de Química Orgànica, a Santiago. Allà, de la mà d'Augusto González, es va interessar per la mineralogia. Va simpatitzar amb les teories darwinistes (juntament amb el seu germans) en l'anomenat «movimiento novísimo de filosofía natural», i fou seguidor de les idees de Julián Sanz del Río i de Francisco Giner de los Ríos. Fou empresonat (1875) per defensar la llibertat de càtedra. Alliberat i desposseït de la càtedra va exiliar-se primer a París on va treballar amb Berthelot (síntesi i termoquímica) i després a Alemanya amb Paul von Groth (cristal·lografia). També va treballar amb Claude Bernard, Élieuthère Mascart o Felix Hoppe-Seyler. En tornar a Espanya i atès que la seva càtedra estava ocupada, va fundar un laboratori fins que el 1888, en crear-se la càtedra de química biològica va tornar a la universitat. Fou autor de nombrosos treballs de química i cristal·lografia i aconseguí un notable prestigi internacional (membre de la Comisión Internacional para la Reforma de la Nomenclatura Química i president del Congreso para el Progreso de las Ciencias del 1892).

La innovació. A banda dels seus treballs i la important tasca de divulgació de la ciència que va desenvolupar, Calderón va idear un instrument per fer estudis cristal·logràfics que es coneix com a «estauroscopo», que permetia determinar els eixos òptics dels cristalls i fou presentat a la revista Zeitschrift für Kristallographie, fundada per Groth.

Per saber-ne més. ROLDÁN GUERRERO, R.: Diccionario biográfico y bibliográfico de autores farmacéuticos españoles, vol. I, pp. 476-479, (Madrid, 1958-1976).

J. Boatella, Universitat de Barcelona

VADEMECUM CULTURAL

Itō Shinsui tradició i modernitat

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

La Fundació Joan Miró de Barcelona presenta fins el 20 de maig del 2018, l'exposició Itō Shinsui. Tradició i modernitat.

Itō Shinsui (1898-1972), es una de les figures més importants dins el camp de les arts plàstiques del Japó del segle XX, reconegut com un dels pintors d'estil nihonga (pintura del Japó), i especialitzat en l'art gràfic japonès, el shin hanga. La seva obra es reconeguda arreu per la manera tant peculiar que té de interpretar els retrats femenins japonesos que representen l'ideal de bellesa femenina del país, i la delicadesa dels seus paisatges.

Comissariada per Akiko Katsuta, la Fundació exposa una seixantena de peces dels seus millors gravats sobre fusta entre els anys 1916 i 1964, obres procedents de la col·lecció de la Fundació Taiyo no Hikari.

També com a peça integrant del conjunt hi ha una pintura de Joan Miró procedent del MoMA, que demostra

la fascinació de Miró pel món oriental, el Retrat d'Enric Cristòfol Ricart, on l'artista enganxa dins la pintura a mode de collage una estampa japonesa d'estil Edo, alhora que firma el quadre amb una rubrica que simula un segell japonès, la manera que tenen els japonesos de marcar les seves obres.

Cal a dir que Tradició i modernitat ha estat possible gràcies a la llarga col·laboració entre la Fundació Joan Miró i Kazumasa Katsuta, fill de Itō Shinsui, el col·leccionista més important al Japó i també del món de les obres de Joan Miró, una persona important per donar a conèixer i reconèixer la cultura tradicional japonesa. L'any 2001, la Fundació Joan Miro, obrí una nova sala permanent anomenada «La mirada del col·leccionista» on si pot visitar una part importat dels fons de Katsuta. L'exposició s'emmarca en el programa d'esdeveniments commemoratius del 150è aniversari de les relacions di-



plomàtiques entre Espanya i el Japó.

El procés polític i social que va viure el Japó l'any 1868 que d'una societat feudal del període Edo, amb la restauració del poder imperial és transformada en una societat moderna, provoca grans canvis en tots els seus àmbits. Japó convida a pintors i escultors europeus perquè ensenyin en les seves escoles d'art, alhora que els artistes japonesos viatgen a l'estranger per conèixer les noves tendències com la litografia o fotografia que poc a poc eclipsen els tallers tradicionals fins que a finals del segle XIX, el gravat en fusta japonès o ukiyo-e deixa d'interessar artísticament. La societat japonesa deixa de banda tot un món de samurais, geishes, el teatre japonès, etc., per atansar-se a les maneres occidentals però curiosament a mida que el Japó s'obria al món, els mercats d'art occidentals demanaven gravats en fusta del període Edo com els d'Utamaro i Hokusai, es comencen a exportar milers de gravats a Europa i Amèrica que causen molt d'interès a les noves corrents artístiques, moviments

com l'impressionisme i el modernisme. Fou Itō Shinsui, que juntament amb un grup d'artistes i el marxant d'art i editor Watanabe Shōzaburō (1885-1962) s'encarreguen de recuperar el shin hanga, i recuperar la pròpia identitat cultural.

Itō Shinsui. Tradició i modernitat, és una bellíssima exposició que ens regala la Fundació Joan Miró, que ens atansa l'univers creatiu d'un dels artistes més grans del Japó, Itō Shinsui, i ens acosta i facilita entendre al mateix temps la seva cultura tant fascinant.

"Quan treballo en una tela, m'enamoro d'ella, amb un amor que neix d'un lent enteniment. Un lent enteniment dels matisos, concentrats, que proporciona el sol.

Alegria d'aprendre a entendre un bri d'herba prim en el paisatge. Per què menysprear-lo? Un bri d'herba es tan fascinant com un arbre o una muntanya. Tret dels primitius i els japonesos, gairebé tothom menysprea quelcom tan diví."

Joan Miró. Carta a J. P. Ràfols, 1918



Publica el teu treball a CIRCULAR

FARMACÈUTICA

la publicació científica del Col·legi



NORMES DE PUBLICACIÓ

- Els treballs han de ser inèdits i només per raons d'interès especial la revista accepta articles publicats anteriorment. Cal fer constar si el treball ha estat exposat parcialment o totalment en un congrés, un simposi o una reunió científica. El consell de redacció decidirà la inserció o no. Cal que consti el nom i la data de celebració de l'acte. Els treballs publicats a la Circular Farmacèutica no es podran publicar posteriorment a altres circulars, revistes o obres de qualsevol tipus sense la prèvia autorització per escrit de COFB
- Els treballs han d'estar escrits en català.
- Vies de presentació:
 - correu electrònic a mgomez@cofb.net
- El text ha d'estar a doble espai, per una cara, amb una extensió màxima de sis folis, lletra mida 12 cpi.
- En fulls diferenciats, els autors han de fer constar les dades següents:

Pàgina primera

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

Pàgines de text

- Es presentarà amb la numeració correlativa de les pàgines.
- Taules, figures, imatges i fotografies: 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 imatges i fotografies per una millor comprensió de l'article. En cas d'utilització de taules, figures, imatges i/o fotografies alienes, l'autor de la publicació ha de respectar els drets de propietat intel·lectual dels autors d'aquestes, exonerant de forma expressa al Col·legi de Farmacèutics de la Província de Barcelona de qualsevol reclamació o responsabilitat que pugui derivar-se'n al respecte."

Bibliografia

- La bibliografia ha d'anar situada al final de l'article i ha d'aparèixer en l'ordre que se cita en el treball i numerada d'acord amb les normes del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Biomèdiques (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), és a dir:
- **Article estàndard**
Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista abreujat. Any. Volum (número): pàgina inicial - pàgina final. Exemple: Medrano MJ, Cerrato E, Boix R. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metanálisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005; 124(16): 606-12.
- **Capítol de llibre**
Autor/s. A: director/coordinador/editor del llibre. Títol del llibre. Edició. Lloc de publicació. Editorial. Any, pàgina inicial i final del capítol. Exemple: Mehta SJ. Dolor abdominal. A Friedman HH, coordinador. Manual de Diagnóstico Médico. 5a ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.
- **Article d'Internet**
Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista [revista a Internet] any [data de consulta]; volum (número): [extensió/pàgines]. Adreça electrònica. Exemple: Francés I, Barandiarán M. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [consultable a Internet] 2003 setembre-desembre. [accés 20 d'octubre de 2006]. Disponible a: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/revis2a.html>
- **Part d'una pàgina o web**
Títol de la pàgina [seu del web]. Lloc de publicació. Editor. Data de publicació [data actualització/revisió; data d'accés]. Títol de la secció [nombre de pàgines o de pantalles]. Adreça electrònica. Exemple: American Medical Association [seu Web], Chicago: The association; c1995-2002 [actualitzat 19 de desembre de 2005]. AMA Office of Group Practice Liaison; [aprox 2 pantalles]. Disponible a: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

El termini de presentació acaba l'últim dia del primer mes de cada trimestre.

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

CIRCULAR

