

CIRCULAR

FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 76 N° 3 TERCER QUADRIMESTRE 2018

CASOS CLÍNIC

Tuberculosi pulmonar multi resistent, gran problema en el tractament de la malaltia.

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Sarcopènia en el pacient gran: recomanacions alimentàries i d'activitat física en la seva prevenció

CASOS CLÍNIC

Listeriosi a Catalunya, un perill actual en seguretat alimentària





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

Josep M. Llop

4

Alimentació i nutrició

INTERVENCIÓ DEL FARMACÈUTIC PER AJUDAR A PREVENIR LA SARCOPÈNIA A PERSONES MÉS GRANS DE 65 ANYS. RECOMANACIONS ALIMENTÀRIES I D'ACTIVITAT FÍSICA

5

C. Carballo, A. Paré

Casos Clínics

TUBERCULOSI PULMONAR MULTI RESISTENT

11

M. Maialen, B. Zurita

Farmacoteràpia

ALFABETITZACIÓ PER A LA SALUT I ALFABETITZACIÓ FARMACOTERAPÈUTICA. UNA VISIÓ DES DE L'ENTORN DE LA FARMÀCIA

17

L. Robert, L. Diego

Formulació Magistral

FORMULACIONS ULTRARÀPIDES DE FENTANIL, PER QUÈ, QUAN I COM?

21

M. Mensa, G. Castells, M. Rovira

Salut Pública

SITUACIÓ EPIDEMIOLÒGICA DE LA LISTERIOSI A CATALUNYA 2001-2014. UN PERILL ACTUAL EN SEGURETAT ALIMENTÀRIA

25

F. Parrilla

A PROPÒSIT D'UN CAS DE TRIPANOSOMIASI AFRICANA (LA MALALTIA DEL SON)

29

C. Chaguaceda, H. J. del Río, D. Soy

Beques Col·legials

EFFECTE DELS β -BLOCADORS EN ELS NIVELLS DEL NEUROTRANSMISSOR SUBSTÀNCIA P I IMPLICACIÓ EN EL PROCÉS DE DEGLUCIÓ

33

M. Miarons, N. Tomsen, W. Nascimento, L. Campins, À. Espín, D. López-Faixó, P. Clavé, L. Rofes

Farmacèutics Innovadors

43

J. Boatella

Vademecum Cultural

44

M. Ramoneda

Índex Autors i Matèries

46

Vol. 76, núm. 3, setembre-desembre 2018

Director i Director científic: Tomás Casasin 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 Llopert 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 maldre per al 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 terceres persones. L'activitat del Col·legi com a prestador de serveis de la societat de la informació es regeix per la normativa espanyola i considera els jutjats i tribunals de la ciutat de Barcelona competents per entendre dels conflictes que sorgeixin a conseqüència de la utilització d'aquesta pàgina.

Editorial

Josep M. Llop

En una societat cada vegada més oberta en què els professionals s'enfronten cada dia més a reptes nous, els farmacèutics hem de respondre i valorar les potencialitats que tenim.

La professionalitat és un concepte que cal potenciar i defensar davant de les opinions que tendeixen a banalitzar-lo en nom d'una suposada accessibilitat més intensa i un entorn d'informació global compartida (per exemple, a les xarxes).

Per fer front a aquestes exigències, el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona vol respondre al repte que té plantejat amb programes de formació continuada, amb una aposta decidida per les noves tecnologies i l'ampliació dels serveis professionals, amb nous serveis adaptats a les exigències actuals i establint una comunicació més intensa amb la societat que ens envolta.

En aquest context, cercar l'excel·lència en recerca biomèdica i en innovació (i també el reconeixement professional) és el motiu que ens mou a potenciar les beques col·legials. Sabem la importància de la investigació com a generadora de coneixement, riquesa i salut. Som conscients del fet que entre els nostres col·legiats hi ha molt de talent investigador i que cal incentivar-lo, sobretot en uns moments de dificultats per a les administracions públiques com la que hem viscut els últims anys.

La recerca i la innovació han de servir d'estímul professional per obrir camins a investigadors nous. Creiem que és necessari fomentar la cultura investigadora i demostrar els beneficis que aporta al conjunt de la professió i a la societat en general. Tractar-la com un element més de la comunitat científica i professional per fer possible, en un futur, incentivar la creació de fundraisings (captació de fons) entre persones i empreses com a fórmula de finançar projectes vistos els beneficis econòmics que poden derivar-se'n. Aquestes pràctiques són molt habituals en alguns països, però no tenen tradició al nostre entorn.

És per això que, cada any, el COFB convoca les beques amb la finalitat de promoure el desenvolupament de projectes de recerca i innovació relacionats amb l'atenció i la investigació farmacèutica i amb els àmbits de la nostra activitat professional com són les anàlisi, l'alimentació i la nutrició, l'atenció primària, la dermofarmàcia i els productes sanitaris, la distribució, els hospitals, les plantes medicinals, la indústria, la investigació i la docència, l'oficina de farmàcia, l'ortopèdia, la salut pública i totes aquelles disciplines pròpies del professional farmacèutic.

Som conscients que cal adaptar-se permanentment i la Comissió de Beques està oberta a valorar les noves potencialitats científiques i emprenedores dels col·legiats i per això el nostre compromís és incorporar nous reptes i visions en les properes convocatòries de les beques.

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Intervenció del farmacèutic per ajudar a prevenir la sarcopènia a persones més grans de 65 anys. Recomanacions alimentàries i d'activitat física

C. Carballo, farmacèutica, màster en Nutrició i Salut per la UOC.

A. Paré, farmacèutica i dietista-nutricionista, màster en Alimentació i Nutrició per la UB, Vocalia d'alimentació i Nutrició del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona.

Aquest article està basat en el treball **“Sarcopènia, posa en forma els teus músculs”**, inclòs entre els actes de la campanya Plenufar 6 per informar i assessorar de la importància d'una ingesta adequada de proteïnes i fer exercici físic per a prevenir la sarcopènia. Hi van participar 10 farmàcies amb un total de 56 individus d'una mitjana d'edat de 72,4 anys.

Què és la sarcopènia?

L'any 1989, Irwin Rosenberg la va definir per primera vegada com la pèrdua de massa muscular que es produeix amb l'edat. És un terme format per dos mots d'origen grec: “sarx” que significa carn i “penia”, que vol dir pèrdua o manca d'alguna cosa.

La massa muscular i la força muscular varien al llarg de la vida, augmenten amb el creixement assolint uns nivells màxims al voltant dels 40 anys d'edat i són superiors en els homes que les dones. A partir d'aquesta edat i especialment a partir dels 50 anys, comença la pèrdua d'un 1-2% de massa muscular cada any i s'accelera amb el transcurs dels anys¹.

Es tracta d'un procés natural que es dona principalment en persones d'edat avançada si bé pot aparèixer també en adults més joves. Per l'enorme transcendència que té, l'any 2016 va ser reconeguda com a malaltia en la *Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)*.

L'any 2010, el grup europeu de treball sobre la sarcopènia en la gent gran (EWGSOP, de l'anglès European Working Group on Sarcopenia in Older People) va definir la malaltia com “una síndrome caracteritzada per la pèrdua gradual i generalitzada de massa

muscular esquelètica i de força muscular, amb el risc afegit de conseqüències adverses com la discapacitat física, la disminució de la qualitat de vida i l'augment de la mortalitat”².

L'any 2018, l'EWGSOP ha fet una actualització i ha redefinit la sarcopènia com una malaltia muscular caracteritzada per pèrdua de força muscular més que pèrdua de massa muscular³. Ha establert criteris de diagnòstic nous, les eines necessàries i els punts de tall per identificar-la i ha repassat les possibilitats de prevenció, tractament i intervencions per aconseguir-ne la reversió (taula 1).

Síntomes o signes de sarcopènia són les caigudes, la sensació de debilitat, la velocitat de la marxa lenta, la dificultat per alçar-se d'una cadira o la pèrdua de pes o de massa muscular.

Sovint confonem sarcopènia i fragilitat ja que la majoria de persones d'edat avançada fràgils presenten sarcopènia i alguns subjectes d'edat avançada amb sarcopènia també són fràgils. Però la fragilitat, malgrat anar acompanyada de pèrdua de pes, de força i de massa muscular, inclou també aspectes psi-

Taula 1. Criteris per al diagnòstic de la sarcopènia EWGSOP2, 2018

La sarcopènia és probable si es compleix el criteri 1 i el diagnòstic es confirma amb el criteri 2. Si es donen els tres criteris a l'hora, es considera sarcopènia greu.

1. Baixa força muscular
2. Baixa quantitat o qualitat muscular
3. Baix rendiment físic

Sovint confonem sarcopènia i fragilitat ja que la majoria de persones d'edat avançada fràgils presenten sarcopènia i alguns subjectes d'edat avançada amb sarcopènia també són fràgils.



tat de fer les activitats de la vida diària, està relacionada amb malalties cardíaques, respiratòries i deteriorament cognitiu, comporta problemes de mobilitat i contribueix a disminuir la qualitat de vida i la independència o a llarg termini augmenta la necessitat d'atenció mèdica i la possibilitat de mort.

Prevalença i factors de risc

La prevalença depèn de la definició i de les tècniques utilitzades per diagnosticar-la. Segons Cruz-Jentoft en l'article de revisió publicat l'any 2017, el 30% de les persones grans que viuen en una comunitat tenen sarcopènia, amb més prevalença en edats més avançades i en persones que viuen en residències⁵.

Mentre que l'edat i l'estil de vida són factors de risc que poden accelerar la debilitat muscular i la progressió i derivar en un deteriorament funcional i una discapacitat, intervencions com la nutrició i la pràctica d'exercici físic sembla que aconsegueixen disminuir o revertir aquests processos (taula 2).

La sarcopènia no és l'única malaltia que produeix una pèrdua generalitzada de massa muscular ja que altres com la malnutrició i la caquèxia també ho fan i no sempre és fàcil distingir entre aquestes tres causes. La malnutrició provoca pèrdua tant de la massa muscular com de la massa de greix i es deu a una ingesta inapropiada de nutrients. En la caquèxia, hi ha pèrdua de massa muscular i de greix a causa

cològics i socials, l'estat cognitiu, el suport social i altres factors ambientals⁴.

La sarcopènia té conseqüències greus per a la salut ja que augmenta el risc de caigudes i fractures, disminueix la capaci-

d'una malaltia greu com el càncer. En la sarcopènia, la massa de greix acostuma a ser normal o a estar augmentada, és la malaltia que es coneix com a obesitat sarcopènica.

La prevenció de la sarcopènia hauria de començar a l'edat adulta i estar basada en el manteniment d'un nivell elevat d'activitat física en la vida quotidiana, fer exercici específic de resistència (força muscular), una nutrició adequada amb una ingesta elevada de proteïna, i evitar conductes de risc com fumar o beure alcohol.

Un cop detectada, la combinació d'entrenament de resistència progressiva i la intervenció nutricional amb la garantia d'una bona ingesta de proteïnes integrades a la dieta o en forma de suplementos nutricionals, reforça els efectes que cada una de les intervencions pot tenir per separat.

Recomanació d'exercici físic

L'activitat física i el comportament sedentari són els principals factors dels estils de vida coneguts per l'impacte que tenen en els processos metabòlics i en la composició corporal. La pràctica regular d'exercici físic promou i preserva la massa i la força muscular al mateix temps que redueix la massa de greix.

Actualment, hi ha força evidència científica que demostra que el treball de força-resistència muscular és l'estratègia més efectiva per reduir i prevenir la

Taula 2. Factors de risc de desenvolupar sarcopènia. Adaptat d'EWGSOP, 2010.

Edat	• Pèrdua de massa muscular associada a l'envelliment
Estil de vida	• Nivell baix d'activitat física • Comportament sedentari • Mobilitat reduïda
Malnutrició	• Consum insuficient d'energia o de proteïna • Anorèxia secundària a medicació • Desnutrició, malabsorció, sobrenutrició/obesitat
Malaltia	• Processos inflamatoris de grau baix • Osteoartritis • Desordres neurològics

Figura 1. Document facilitat als farmacèutics per recomanar l'activitat física a persones més grans de 65 anys.**EDUCACIÓ NUTRICIONAL PER A LA PREVENCIÓ DE LA SARCOPÈNIA: POSA EN FORMA ELS TEUS MÚSCULS.****RECOMANACIONS D'ACTIVITAT FÍSICA****Fer sempre un escalfament inicial.**

Exercicis de força: 2-3 sessions per setmana amb una durada de 30-60 minuts cada sessió. Han d'estar implicats els principals grups musculars. Fer sèries de 10 a 15 repeticions.

1. FLEXIÓ DE GENOLLS. Posició dempeus darrere una cadira. Agafar -se a la cadira, doblegar el genolls el màxim possible i baixar lentament. 15 repeticions amb cada cama.

2. AIXECAR-SE D'UNA CADIRA. Assegut en una cadira, aixecar-se de la cadira fent força en les cuixes, tornar a la posició assegut. 15 repeticions

3. GLUTIS. Pujar i baixar d'un banc. 15 repeticions amb cada cama.

4. FLEXIÓ D'ESPATLLES. Assegut en una cadira, amb l'espàtlla recta agafar dos paquets de macarrons de mig kilo (més endavant pots augmentar) o peses si es té a casa. Pujar els braços cap endavant amb els palmells de les mans mirant cap a baix, quan els braços estiguin paral·lels al terra girar les mans mirant cap a munt. Aguantar un o dos segons. Baixar lentament els braços. 15 repeticions

5. FLEXIÓ PLANTAR. Dempeus davant d'una cadira, agafar la cadira, i aixecar-se de puntetes, aguantar 3 segons. 15 repeticions

6. EXTENSIÓ DE GENOLL. Assegut en una cadira sense recolzar del tot els peus (si es necessari posar un coixí a la cadira). Que només es recolzin els dits dels peus i la part de davant del peu. Estirar lentament la cama fins que quedi recta totalment i paral·lela al terra. El peu flexionat cap el teu cap, aguantar un segon, i començar a baixar lentament fins a la posició original. 15 repeticions amb cada cama.

7. ELEVACIÓ DE CAMES ALS COSTATS. Dempeus darrere d'una cadira, agafar la cadira. L'espàtlla recta. Aixecar lentament la cama lateralment fins pujar uns 20 cm del terra, aguantar uns segons i baixar la cama. 15 repeticions amb cada cama.

Vigilar la correcta execució dels exercicis per disminuir el risc de lesió.

Exercicis de resistència: 3 sessions per setmana de 30-40 minuts cadascuna. Tipus d'exercici: caminar ràpid, anar en bicicleta, ballar, pujar i baixar escales o nedar.

Figura 3. Document facilitat als farmacèutics per fer la recomanació nutricionals.**EDUCACIÓ NUTRICIONAL PER A LA PREVENCIÓ DE LA SARCOPÈNIA: POSA EN FORMA ELS TEUS MÚSCULS.****RECOMANACIONS NUTRICIONALS****Recomanarem:**

- Repartir les proteïnes en els tres àpats principals del dia, de manera que cada àpat aporti de 25-30 g de proteïna. Aquesta quantitat equivaldria per exemple, a 125-140 g de vedella, 130-150 g de pollastre, 140-160 g de salmó, 160-180 g de lluç o 170-200 g de formatge fresc, 80 g de cigrons crus més una porció petita de pollastre (70 g).
- El dinar i el sopar han de tenir una ració d'algun aliment d'aquests grups:
 1. Carn vermella (vedella, bou, xai, porc)
 2. Carn blanca (pollastre, gall d'indi, conill)
 3. Peix blanc (lluç, rap, bacallà, orada...)
 4. Peix blau (tonyina, salmó, sardines, verat...)
 5. Llegums
 6. Ous
 7. + Un làctic

No hem d'oblidar les verdures fresques o cuinades que seran un bon acompanyament per a les racions de proteïna. Freqüència recomanada al llarg de la setmana: 1 ració de carn vermella, 3 de peix blanc, 2 de peix blau, 2-4 de llegums, 2-4 ous, 3-4 de carn blanca.

S'han de combinar les proteïnes animals i vegetals per a obtenir una dieta equilibrada, tenint en compte que les proteïnes animals contenen una major quantitat i diversitat d'aminoàcids essencials.

- L'esmorzar també ha de tenir proteïna en forma de làctics (got de llet, formatge, iogurt) amb una llesca de pa amb gall d'indi o pernil (sense sal si hi ha hipertensió arterial), i un grapat de fruits secs.

pèrdua de força muscular relacionada amb l'edat, ja que alenteix la degeneració neuronal, augmenta l'eficiència del sistema nerviós i els nivells de força, i per tant, la funcionalitat del sistema músculoesquelètic^{6 i 7}.

El benefici de l'activitat física s'aconsegueix amb el total de temps d'exercici físic practicat i amb una activitat de intensitat moderada ($> 0 = 4$ MET), mentre que no està clar què passa amb l'exercici físic d'intensitat lleugera (< 4 MET).

La relació entre nivells d'activitat física amb comportament sedentari i prevalença de sarcopenia, composició corporal i força muscular, s'ha estudiat en un subanàlisis de l'assaig clínic PREDIMED PLUS de 1.500 participants d'edat mitjana de 65 anys amb sobrepes/obesitat i síndrome metabòlic. Els resultats indiquen que l'increment d'una hora al dia

d'activitat física total i activitat física d'intensitat moderada-vigorosa es relacionen amb una disminució de la prevalença de sarcopènia del 19 i el 25% respectivament⁸.

L'Organització Mundial de la Salut, recomana una activitat física moderada en adults de 150 minuts/setmana o més de 75 minuts/setmana d'activitat física enèrgica seguida en períodes d'uns 10 minuts cada un. A més, considera necessari treballar específicament la força dels grups musculars principals amb una freqüència mínima de dues sessions setmanals. Les persones més grans de 65 anys, a més de seguir les recomanacions mínimes del grup d'edat anterior, han de fer dues sessions per treballar l'equilibri a fi de prevenir caigudes, principalment persones amb mobilitat funcional reduïda⁹.

Les farmàcies que van participar en aquest treball

L'esmorzar sol ser un àpat en que moltes persones consumeixen poca quantitat de proteïna, de manera que no assoleixen el llindar necessari per fer una síntesis adequada de proteïna muscular ”

capacitat menor per sintetitzar noves proteïnes corporals i alhora una taxa superior de catabolisme proteic. Això fa que les necessitats proteiques respectives siguin superiors a la resta de la població i proporcionals al pes corporal i no a la ingesta d'energia^{1,10}.

Segons la Societat Europea de Nutrició Enteral i Parenteral (ESPEN) i l'estudi PROT-AGE¹¹ desenvolupat l'any 2013 per encàrrec de la Societat de la Unió Europea de Medicina Geriàtrica amb la cooperació d'altres organitzacions científiques, les recomanacions basades en l'evidència d'una ingesta òptima de proteïna diària en adults més grans de 65 anys són les següents (taula 3).

També s'ha comprovat que les proteïnes repartides en tres àpats al dia optimitzen la síntesi proteica i que l'esmorzar acostuma a ser un àpat en què moltes persones consumeixen poca quantitat de proteïna, de manera que no assoleixen el llindar necessari per fer una síntesi adequada de proteïna muscular^{12,13}.

La suplementació proteica és una altra opció de tractament però que s'ha de plantejar com a complement de la dieta habitual i no com a substitut de la proteïna natural que contenen els aliments. Entre els diferents tipus de suplementes, la proteïna de sèrum de llet és la que conté més quantitat d'aminoàcids

feien les següents recomanacions d'activitat física a les persones més grans de 65 anys que voluntàriament van participar en la campanya PLENUFAR 6 (figura 1).

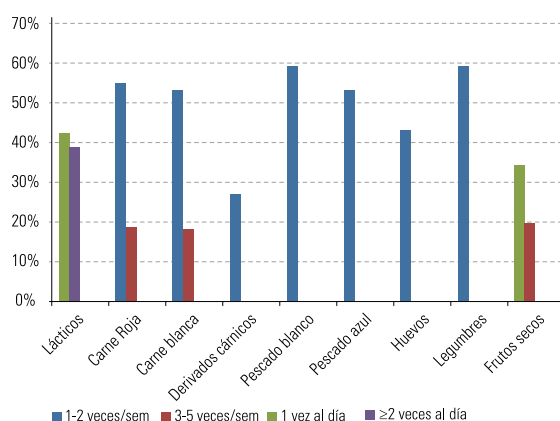
Ingesta de proteïna

L'estat nutricional és fonamental per mantenir la força muscular. Els adults grans tenen una ca-

pacitat menor per sintetitzar noves proteïnes corporals i alhora una taxa superior de catabolisme proteic. Això fa que les necessitats proteiques respectives siguin superiors a la resta de la població i proporcionals al pes corporal i no a la ingesta d'energia^{1,10}.

pacitat menor per sintetitzar noves proteïnes corporals i alhora una taxa superior de catabolisme proteic. Això fa que les necessitats proteiques respectives siguin superiors a la resta de la població i proporcionals al pes corporal i no a la ingesta d'energia^{1,10}.

Figura 2: Resultats de la ingesta de proteïna en el treball Sarcopènia: posa en forma els teus músculs.



Taula 3: Recomanacions d'ingesta de proteïna segons l'estudi PROT-AGE

En persones sanes

- Per mantenir i recuperar la massa muscular, les persones grans necessiten consumir 1,0 – 1,2 g de proteïna/kg de pes corporal i dia.
- El mínim per aconseguir una síntesi muscular adequada és de 25-30 g de proteïna per àpat.
- En termes d'aminoàcids essencials representa 2,5-2,8 g de leucina.
- Són importants la font de proteïna, el moment adequat de la ingesta i valorar la necessitat de suplementació si l'aportació dietètica no és suficient

En persones amb malalties agudes i cròniques

- Els requeriments depenen de la situació prèvia, de la gravetat de la malaltia i de l'impacte que tingui en l'estat nutricional del pacient
- La majoria de situacions requereixen entre 1,2-1,5 g de proteïna/kg de pes corporal i dia.
- Pacients amb malaltia greu o malnutrició també greu poden necessitar fins a 2,0 g de proteïna/kg de pes corporal i dia.
- Pacients amb insuficiència renal crònica no en diàlisi (depuració <30ml/min/1,73m2) són una excepció en aquesta recomanació i requereixen limitar la ingesta de proteïna.

gesta adequada d'aquest nutrient en cada un dels tres àpats principals del dia.

Els resultats mostren que un 74% dels entrevistats feia un consum setmanal adequat de carn vermella però insuficient de carn blanca, fruita seca, peix i ous. Quant a làctics, un 81% en prenia almenys un cop al dia, combinats amb algun aliment proteic que l'ajudaven a obtenir la quantitat de proteïna necessària en un dels àpats diaris (figura 2).

Els farmacèutics insistien en la necessitat de seguir una dieta equilibrada amb tots els grups d'aliments, basada en les recomanacions del patró de la dieta mediterrània¹⁵(figura 3) i dels possibles complements alimentosos o suplementos nutricionals

disponibles a la farmàcia per ajudar a que el múscul perdi la funcionalitat mínima.

Cal conscienciar les persones grans de la importància d'una dieta amb quantitats adequades de proteïnes procedents d'aliments com a font principal. L'ús de suplementos proteics s'ha d'avaluar segons la ingesta nutricional diària i les necessitats energètiques individuals. Però la dieta per sí sola no sembla incrementar la massa i la força muscular si no hi ha un entrenament de resistència, practicat i prolongat en el temps.

Aquest treball va ser presentat al XVIIè Congrés de la Sociedad Española de Nutrición fet a Barcelona, del 26 al 29 de juny de 2018.

BIBLIOGRAFIA

1. Palop MV, Parraga JA, Lozano E, Arteaga M. Intervención en la sarcopenia con entrenamiento de resistencia progresiva y suplementos nutricionales proteicos. *Nutr Hosp.* 2015;31(4):1481-1490
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: consenso europeo sobre su definición y diagnóstico. *Age and Aging* 2010;39:412-423.
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Aging* 2018;0:1-16.
4. Burdoy E, Blay C, Amblàs-Novellas J, Inzitari M. Fragilitat. Article de revisió. *But At Prim Cat* 2017;35:35.
5. Cruz-Jentoft AJ. Sarcopenia: ¿qué tiene que saber un farmacéutico? *Farm Hosp.* 2017 Jul 1;41(4):543-549.
6. Liao CD, Tsao JY, Wu YT, Cheng CP, Chen HC, Huang YC et al. Effects of protein supplementation combined with resistance exercise on body composition and physical function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J clin Nutr.* 2017 Oct;106(4):1078-1091.
7. Plenifar 6. Educación Nutricional en la Actividad Física. Tema 1: Beneficios de la actividad física para la salud. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Paginas/Plenifar-6.aspx>
8. Rosique-Esteban N, Babio N, Díaz-López A, Romaguera D, Alfredo Martínez J, Sánchez VM et al. Leisure-time physical activity at moderate and high intensity is associated with parameters of body composition, muscle strength and sarcopenia in aged adults with obesity and metabolic syndrome from the PREDIMED-Plus study. *Clin Nutr.* 2018 Jun 6. pii:S0261-5614(18)30209-7.
9. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. Organización Mundial de la Salud, 2018. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
10. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.* 2014 December; 33(6): 929–936.
11. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-Based Recommendations for Optimal Dietary Protein Intake in Older People: A Position Paper From the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013 Aug;14(8):542-59.
12. Traylor DA, Gorissen SHM, Philips SM. Perspective: Protein Requirements and Optimal Intakes in Aging: Are We Ready to Recommend More Than the Recommended Daily Allowance? *Adv Nutr.* 2018 May 1;9(3):171-182.
13. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009 Jan;12(1):86-90.
14. Herbert A, Zanella R, Gleissner S, Andriamihaja A, Blachier F. Dietary protein supplementation in the elderly for limiting muscle mass loss. *Amino Acids* 2017;49:33–47
15. Tategawkar SA, Bandinelli S, Bandeen-Roche K, Chen P, Milanese Y, Tanaka T et al. A Higher Adherence to a Mediterranean-Style Diet Is Inversely Associated with the Development of Frailty in Community Dwelling Elderly Men and Women. *J Nutr.* 2012 Dec;142(12):2161-6.

El farmacèuticonline sempre al seu costat

www.farmacèuticonline.com



... i molt més

CASOS CLÍNICS

Tuberculosi pulmonar multi resistent

M. Mediavilla, farmacèutica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

B. Zurita, farmacèutica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Encara avui, la tuberculosi és una de les malalties infeccioses amb més morbiditat. A escala mundial, l'any 2015 va ser una de les deu causes principals de mort per sobre de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) i el paludisme. Segons dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), la tuberculosi és la principal causa de malaltia i mort en persones infectades pel VIH a l'Àfrica i una de les principals causes de mort en persones infectades per aquest virus en altres zones del món.

Es tracta d'una afecció curable i prevenible causada per *Mycobacterium tuberculosis*, bacteri localitzat preferentment al pulmó (la tuberculosi pulmonar constitueix el 75% de totes les formes de tuberculosi), si bé per via hematògena pot arribar a qualsevol altre punt de l'organisme. La transmissió és gairebé sempre per via aèria i encara que el contagi depengui de la capacitat contagiant de la persona infectada (nombre de bacils, freqüència de la tos, etc.) i del tipus de contacte, generalment n'hi ha preu amb la inhalació d'uns pocs bacils perquè una persona quedi infectada.

Es calcula que una tercera part de la població mundial presenta "tuberculosi latent", terme aplicat a les persones infectades pel bacil però que encara no han desenvolupat la malaltia i no poden transmetre la infecció. Aquesta població té una probabilitat del 10% de desenvolupar-la al llarg de la vida, percentatge que creix en pacients immuno-deprimits com els infectats pel VIH, pacients desnodrits, diabètics o fumadors. L'any 2015, la xifra mundial estimada de casos nous de tuberculosi va ser de 10,4 milions i 1,8 milions van morir per aquesta malaltia

(dels quals 210.000 eren infants). Es calcula que l'any 2015 unes 480.000 persones van patir tuberculosi multi resistent (tuberculosi resistent als dos principals fàrmacs antituberculosos: isoniazida i rifampicina).

La tuberculosi és present a tot el món si bé segons dades del 2015, la majoria dels casos es produeixen a l'Àsia (61%) i a l'Àfrica (26%). Des de fa anys, Espanya és un dels països d'Europa occidental amb més gran nombre de casos anuals nous (el triple que França o Itàlia).

“Segons dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), la tuberculosi és la principal causa de malaltia i mort en persones infectades pel VIH a l'Àfrica i una de les principals causes de mort en persones infectades per aquest virus en altres zones del món.”

Els símptomes comuns de la tuberculosi pulmonar activa són: tos productiva (de vegades amb esput hemoptoic), dolor toràcic, debilitat, anorèxia amb pèrdua de pes, febre i sudoració. Tot i tractar-se de símptomes bastant inespecífics, es caracteritzen per ser intensos i de llarga durada (fins a tres setmanes). En aquests casos s'ha de sospitar sempre tuberculosi pulmonar i passar a fer el diagnòstic de la forma següent:

- *Diagnòstic immunològic*

a) Prova de la tuberculina: tècnica d'intradermoreacció basada en la immunitat cel·lular.

b) Determinació d'interferó: tècnica ELISA. Característiques: cost més elevat, especificitat i objectivitat.

- *Diagnòstic microbiològic*

a) Bacil·loscòpia: detecció de bacils àcid-alcohol resistent (BAAR) en tinció Ziehl-Neelsen o Auramina-Rodamina.

b) Aïllament per cultiu: creixement de micobacteris en el medi Löwenstein-Jensen. És la prova de referència i permet fer l'antibiograma per detectar possibles resistències.

c) Tècnica molecular: reacció en cadena de la polimerasa (PCR).

- *Diagnòstic per imatge*: radiografia de tòrax.

Si el diagnòstic mitjançant l'aïllament per cultiu, confirma el cas, s'ha de fer l'estudi de contactes i informar-ne l'Agència de Salut Pública, ja que es tracta d'una malaltia de declaració obligatòria.

Exposició del cas

Es tracta d'un home de 57 anys que el febrer del 2014 es presenta a urgències per febre i calfreds intermitents, tos amb escassa expectoració i pèrdua de més de 15 kg els darrers quatre mesos. Esmenta també orina fosca sense disúria i un episodi d'esput amb sang fa alguns mesos. Entre els antecedents personals destaca que ha viscut 40 anys al Brasil i que actualment resideix en albergs i en llocs amb amuntegament humà. Dels antecedents clínics destaquen la hipertensió arterial, que controla amb atenolol 50 mg/dia, i un episodi de tuberculosi que fou tractat al Brasil durant vuit mesos, l'any 2011.

Davant de la clínica i dels antecedents descrits, se sospita d'una reactivació de la tuberculosi i s'agafa una mostra d'esput per expectoració espontània. De manera urgent, es fa la tinció de Ziehl-Neelsen i la detecció d'àcids nucleics per PCR, que confirmen la positivitat de la mostra per *Mycobacterium tuberculosis complex*.

A continuació descrivim els principals problemes farmacoterapèutics que presentava el pacient, i com van ser gestionats d'acord amb la metodologia SOAP.

Problema farmacoterapèutic

Tuberculosi multi resistent: validació i monitoratge del tractament

Subjectiu

Dispnea, tos i calfreds

Objectiu

- Febre
- Saturació en l'aire del 96%
- Tinció de Ziehl-Neelsen de l'esput positiva per a bacils àcid-alcohol resistent
- Detecció d'àcids nucleics per PCR positiva per a *Mycobacterium tuberculosis complex* amb mutacions (gen *rpoB*) responsables de resistència a rifampicina
- Radiografia de tòrax amb infiltrat apical dret i imatge

suggestiva de caverna a pulmó esquerre

- Anàlítica sanguínia en la qual s'objectiva insuficiència renal: Cr 333 µmol/L; ClCr 23 ml/min/1,73m²

Anàlisi

El tractament de la tuberculosi es basa en una combinació de fàrmacs administrats conjuntament al llarg d'un període prolongat. Els principals fàrmacs antituberculosos considerats de primera línia, són: isoniazida (H), rifampicina (R), estreptomina (S), etambutol (E) i pirazinamida (Z). La pauta terapèutica d'elecció consta d'una primera fase intensiva i d'una segona de consolidació basada en l'esquema de tractament següent:

dos mesos HRZE seguits de quatre mesos HR. Hi ha situacions especials com és el cas de pacients immunodeprimits, pacients amb gota o hepatopatia greu, pacients amb cavitacions o afectació de l'SNC, que requereixen algunes modificacions de l'esquema terapèutic descrit. Aquestes modificacions consisteixen en el canvi d'algun dels fàrmacs o en la prolongació de la durada del tractament.

A diferència del tractament de moltes altres infeccions bacterianes, els motius pels quals la infecció tuberculosa requereix tants fàrmacs administrats en combinació, un període de temps tant llarg són, d'una banda, la capacitat dels micobacteris per crear mutants amb resistència natural als fàrmacs (per aquest motiu és útil combinar més d'un fàrmac amb diferents mecanismes d'acció) i, d'altra banda, les diferents localitzacions de poblacions bacil·lars, que requereixen un tractament a llarg termini per assegurar l'eliminació dels més persistents.

“Es calcula que una tercera part de la població mundial presenta “tuberculosi latent”, terme aplicat a les persones infectades pel bacil però que encara no han desenvolupat la malaltia i no poden transmetre la infecció.

La dosificació dels diferents fàrmacs es calcula sobre la base del pes del pacient. No obstant això, i gràcies a la comercialització de diverses combinacions de fàrmacs en un únic comprimit, les recomanacions posològiques s'han simplificat a la prescripció d'un nombre determinat de comprimits (amb la combinació de tres o quatre principis actius) en funció de diferents rangs de pes corporal. Cal destacar la possibilitat d'administrar el tractament tant en pauta diària com en pauta intermitent (tres dies per setmana), ja que ambdues han demostrat una taxa d'eficàcia similar.

La resistència als tractaments és un dels grans problemes en la gestió de la tuberculosi. El més comú és observar resistència a un sol fàrmac. En aquest cas n'hi ha prou d'eliminar-lo de l'esquema terapèutic inicial i modificar lleugerament la durada del tractament. El terme "multi resistència" fa referència a les soques resistents a isoniazida i rifampicina contra les quals cal administrar els fàrmacs de segona línia que detallem a continuació. S'anomena "tuberculosi extremadament resistent o ultra resistent" la infecció per soques resistents a almenys un fàrmac de segona línia. Les resistències s'han de confirmar sempre mitjançant antibiograma.

Els principals fàrmacs de segona línia són: aminoglicòsids (capreomicina, amikacina, kanamicina), etionamida, protionamida, cicloserina, quinolones (moxifloxacina, levofloxacina) i l'àcid para-aminosalicílic. En general, aquests fàrmacs són menys actius comparats amb el bacteri de la tuberculosi que els fàrmacs de primera línia i, a més, poden provocar l'aparició d'efectes adversos més sovint. Al contrari d'allò que passa amb les pautes estandarditzades comentades prèviament per a la tuberculosi sensible, el tractament de la tuberculosi multi resistent ha de ser individualitzat. En termes generals, es recomana que l'esquema terapèutic inclogui quatre fàrmacs diferents (almenys un ha de ser un aminoglicòsid), que es prolongui almenys 18 mesos i fer, si és possible, una teràpia directament observada per garantir una adherència correcta al tractament i evitar fracassos terapèutics.

Pla

Validació de la pauta antibiòtica inicial

Començar el tractament amb dosis ajustades per funció renal alterada (ClCr < 30 ml/min/1.73 m²), amb els

següents fàrmacs:

- **Rimstar®** (isoniazida, rifampicina, pirazinamida i etambutol) quatre comprimits dl-dc-dv en dejú
- **Levofloxacina** 500 mg/dia
- **Cicloserina** 500 mg dl-dc-dv
- **Amikacina** 15 mg/kg dos dies a la setmana (dl-dc-dv: dilluns, dimecres i divendres)

Tenint en compte els antecedents de tuberculosi prèvia i davant del dubte d'haver completat el tractament de forma correcta, es va considerar la possibilitat que es tractés d'una tuberculosi multirresistent. A més, mitjançant PCR es va detectar la presència d'una mutació al gen *rpoB*, que normalment és responsable de resistència a rifampicina. Per aquests motius es va decidir iniciar tractament amb els fàrmacs de primera línia (Rimstar®) juntament amb alguns de segona línia (levofloxacina, cicloserina, amikacina), en espera del resultat de l'antibiograma.

Monitoratge farmacocinètic d'amikacina

A partir de la segona dosi de fàrmac es van determinar concentracions plasmàtiques predosi d'amikacina amb l'objectiu de confirmar l'eliminació correcta del fàrmac i de fer un estudi farmacocinètic mitjançant el programa PKs. Aquest programa fa servir mètodes d'estimació bayesians amb dades poblacionals. Sobre la base dels resultats obtinguts es va ajustar la pauta a 1g/48h.

Optimització del tractament antibiòtic en funció de l'antibiograma

Mycobacterium tuberculosis complex	
Antibiograma: CMI (mg/L)	MYCTBX CMI
Moxifloxacina	S
Isoniazida	R >1
Pirazinamida	S
Capreomicina	S
Etionamida	S
Amikacina	S
Kanamicina	S
Ofloxacina	S
Rifabutina	R
Rifampicina	R
Etambutol	S
Estreptomina	R

Un cop obtingut el resultat de l'antibiograma, es va confirmar la resistència a rifampicina i isoniazida i es va ajustar el tractament a la pauta següent:

- **Pirazinamida** 30 mg/kg dl-dc-dv
- **Etambutol** 20 mg/kg dl-dc-dv
- **Levofloxacina** 500 mg 2-0-0 dl-dc-dv
- **Amikacina** 1g/48h
- **Cicloserina**: 500 mg dl-dc-dv

Monitoratge i seguiment dels potencials efectes adversos i interaccions

- Tant la isoniazida com la rifampicina i la pirazinamida són fàrmacs hepatotòxics raó per la qual és recomanable fer el monitoratge de la funció hepàtica al llarg de tot el tractament.
- La isoniazida pot provocar polineuritis com a efecte advers, especialment en pacients acetiladors lents. Per aquest motiu es recomana administrar conjuntament amb vitamina B6.
- La rifampicina indueix de forma molt potent diferents isoenzims del citocrom P450, motiu pel qual pot presentar interaccions farmacològiques amb diversos fàrmacs que es metabolitzen per aquesta via.
- La pirazinamida, l'etambutol i l'amikacina són fàrmacs nefrotòxics i, per tant, és convenient monitorar la funció renal durant el tractament.
- L'etambutol pot provocar neuritis òptica, per això cal recomanar fer controls oftalmològics cada dos mesos.

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC

Aspergil·losi pulmonar: validació i monitoratge del tractament

Subjectiu

Tos seca que ha augmentat fins a fer-se productiva.

Objectiu

- Expectoració blanquinosa amb fils de sang alguna vegada
- Pics febrils aïllats de fins a 38°C
- Radiografia de tòrax amb tracte fibrós biapical amb retracció mediastínica esquerra i bulles en hemi-tòrax esquerre d'aspecte residual amb probables signes d'ocupació en una versus micetoma
- Cultiu d'esput: *Aspergillus fumigatus*
- Tomografia axial computada (TAC) de tòrax: aspergil·loma

Anàlisi

El terme "aspergil·losi" inclou malalties de diferent etiopatogènia com l'aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica, les formes pulmonars cròniques no invasives o semi-invasives, les formes invasives de la via aèria, les formes cutànies i les formes extra pulmonars o disseminades. Totes són causades per espècies del gènere *Aspergillus*, trobat habitualment a la naturalesa. La inhalació de conídics d'*Aspergillus* és un fenomen habitual. Tanmateix la invasió tissular únicament té lloc en pacients immunodeprimits. La mortalitat de les formes invasives pot arribar al 50%.

A diferència de l'aspergil·losi invasiva, típica de pacients immunodeprimits, l'aspergil·losi pulmonar crònica no invasiva sol presentar-se en pacients immuno-competents o bé amb un grau baix d'immunosupressió (pacients amb tuberculosi, càncer de pulmó, pneumotòrax, malaltia pulmonar obstructiva crònica, sarcoïdosi, etc.). En aquest cas, el tractament d'elecció és la re-secció quirúrgica, sempre que l'aspergil·loma provoqui símptomes al pacient. Si la cirurgia no és possible, com a alternativa es recomana fer tractament antifúngic sistèmic amb voriconazole o itraconazole.

Pla

- Validació de la pauta antifúngica inicial

En aquest cas el tractament de primera elecció era la cirurgia, però es va començar tractament amb voriconazole, via oral (400 mg/12h el primer dia seguit de 200 mg/12h) a l'espera de poder citar el pacient per a la intervenció.

- Dispensació i informació al pacient del tractament amb voriconazole

- Es va informar el pacient de la pauta posològica i de la importància de l'adherència al tractament.
- Es van revisar les possibles interaccions farmacològiques amb la resta de la medicació ja que el voriconazole és inhibidor de diversos enzims del citocrom P450.
- Se li va recomanar l'ús de protecció solar, ja que el voriconazole pot potenciar l'aparició d'erupcions cutànies.
- Se'l va informar de la possible aparició

d'alteracions visuals (fotofòbia, visió borrosa, al·lucinacions, etc.). Aquest és un efecte advers que poden presentar fins a un 21% dels pacients, però és reversible i transitori.

DISCUSSIÓ

Entre el 2000 i el 2015, la gestió terapèutica de la tuberculosi ha salvat 49 milions de vides però continua havent-hi importants deficiències en el diagnòstic i el tractament. La taxa d'èxit del tractament el 2014 va ser del 83%. El maig del 2014, l'Assemblea Mundial de la Salut va adoptar l'*Estrategia: fin a la tuberculosis* de l'OMS, l'objectiu de la qual és posar fi a l'epidèmia mundial d'aquesta malaltia, reduir el nombre de morts un 95% i la taxa d'incidència un 90% entre 2015 i 2035.

En aquesta tasca de combatre la malaltia i, concretament, les formes multi resistens, són claus els aspectes següents: l'accés immediat a l'atenció sanitària, l'expansió de les proves diagnòstiques ràpides, un tractament de qualitat de la tuberculosi farmacosensible, la prevenció del contagi i el compromís polític de donar suport a la investigació en aquest camp, i establir polítiques de salut pública orientades a combatre-la.

El cas presentat palesa la importància de fer un seguiment exhaustiu del tractament de la tuberculosi. Aquest pacient en concret va requerir una modificació de la teràpia segons el patró de resistències del patogen aïllat i diversos ajustos de les posologies en funció

de la situació clínica del moment.

Els dos pilars del monitoratge farmacoterapèutic són la valoració de l'eficàcia i el seguiment dels possibles problemes relacionats amb la medicació que poden aparèixer. Pel que fa a aquest últim és important remarcar la importància de fer el monitoratge dels tractaments amb fàrmacs de marge estret, els possibles efectes adversos (especialment en un context de politeràpia i tractament prolongat) i les interaccions farmacològiques que poden aparèixer. Aquest seguiment s'ha de mantenir al llarg de tot el tractament, ja que l'evolució clínica dels pacient pot variar en el transcurs d'aquest.

CONCLUSIONS

La tuberculosi és una malaltia infecciosa i un problema important de salut pública. Si no es tracta adequadament pot presentar complicacions múltiples i, fins i tot, arribar a ser mortal. El tractament consisteix en la combinació de diversos fàrmacs sovint amb pautes complexes i prolongades en el temps. El farmacèutic clínic com a membre d'un equip multidisciplinari d'atenció juga un paper clau en el seguiment dels pacients amb aquesta malaltia i pot participar en l'adequació del tractament i en el monitoratge de l'eficàcia i dels efectes adversos. A més, pot fomentar l'adherència i millorar la seguretat, tot això amb la finalitat de proporcionar una millor atenció als pacients amb tuberculosi i aconseguir uns resultats òptims.

BIBLIOGRAFIA

- González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis. *Enfermedades Infecc y Microbiol clínica* 2010; 28 (5): 297.e1-20.
- Protocolos clínicos: tuberculosis; SEIMC. 2010. Disponible a: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosclnicos/seimc-procedimientoclinicovii.pdf>.
- Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergillosis: Clinical forms and treatment. *Enfermedades Infecc y Microbiol clínica*. 2012; 30 (4): 201-8.
- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63 (4): e1-e60.
- Hoppe LE, Kettle R, Eisenhut M, Abubakar I, et al. Tuberculosis--diagnosis, management, prevention, and control: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2016; 352: h6747.
- Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J*. 2017; 49: 1602308.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/26.
- Santín Cerezales M, Navas Elorza E. Tuberculosis in special populations. *Enfermedades Infecc y Microbiol clínica*. 2011; 29 Suppl 1:20-5.

The expert in anything was once a beginner

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

FORMA'T A ÀGORA SANITÀRIA



www.agorasanitaria.com

 COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

ÀGORA
FORMACIÓ SANITÀRIA VIRTUAL

 COFM
COLEGIO OFICIAL DE
FARMACÉUTICOS
de MADRID

FARMACOTERÀPIA

Alfabetització per a la salut i alfabetització farmacoterapèutica. Una visió des de l'entorn de la farmàcia

L. Robert, farmacèutica, CedimCat (Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya)

L. Diego, farmacèutica, CedimCat (Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya)

Un pacient entra en una oficina de farmàcia amb una carpeta de la qual treu un pla de medicació i recull els medicaments prescrits. En el curs de l'atenció li preguntes si té algun dubte i respon tímidament que no. Diu "Gràcies," se'n va i a mig camí de casa, llegeix el pla i torna corrent perquè s'adona que no sap res del tractament farmacològic nou. Com a expert en el medicament, l'informes, li dones alguns consells i fins i tot li ofereixes material escrit de suport. Esperes que la informació proporcionada, oral i escrita, l'ajudi a comprendre el tractament, a seguir-lo correctament i, en definitiva, a millorar l'estat de salut. No obstant això, segurament en algun moment et deus haver preguntat: els pacients entenen tota la informació que els proporcionem de forma correcta?

L'alfabetització en salut (*health literacy*) es pot definir com la capacitat de qualsevol persona d'accedir, comprendre, avaluar i utilitzar la informació rellevant en salut i alhora necessària per prendre decisions adequades en atenció sanitària, prevenir les malalties i promocionar la salut.^{1,2} Aquesta informació va des de la comprensió d'allò que el metge diu i del contingut dels prospectes dels medicaments a la participació en activitats que milloren la salut i el benestar.³ Així, doncs, l'alfabetització per a la salut comporta coneixement, motivació i competències per formar-se judicis i prendre decisions relacionades amb la salut pròpia i amb la de l'entorn.⁴

La primera enquesta europea d'aquest tipus d'alfabetització es va fer l'any 2011 per mitjà d'un qüestionari dividit en tres àrees (assistència sanitària, prevenció de malalties i promoció de la salut) i en quatre etapes per processar la informació (accés, comprensió, valoració i aplicació). L'enquesta diu que el 41,7% de la po-

blació de l'Estat espanyol té uns coneixements excel·lents o suficients, però que més del 50% presenta un nivell d'alfabetització per a la salut baix. Aquestes dades contrasten, per exemple, amb les del Països Baixos on més del 70% de la població té uns coneixements suficients o excel·lents.² Podeu consultar l'enquesta en aquest [enllaç](#).

Una alfabetització en salut inadequada o problemàtica va associada a uns resultats de salut pitjors.^{5,6} La bibliografia mèdica assenyala que els pacients amb un grau d'alfabetització baix van associats a uns estats globals de salut pitjors, a problemes per comunicar-se amb els professionals sanitaris, a un coneixement limitant de l'estat de les malalties cròniques, a un risc més gran d'hospitalització i són més propensos a confondre els medicaments.^{7,8}

Com podem saber si una persona té un grau d'alfabetització baix en salut?

En general, no és fàcil saber-ho pel simple fet de

“King et al. han definit el concepte “alfabetització farmacoterapèutica” com la capacitat individual d'obtenir, avaluar, calcular i comprendre informació bàsica referida a la farmacoteràpia i als serveis relacionats amb la farmàcia necessaris per prendre decisions adequades sobre els medicaments

mirar-la o de parlar ja que moltes persones ho intenten amagar. Cal tenir en compte que es tracta d'una habilitat que depèn del context i que persones que es desenvolupen perfectament en altres entorns poden presentar problemes en l'àmbit de l'atenció sanitària. En aquest sentit, també persones amb un nivell d'educació adequat poden trobar dificultats en el context de l'atenció sanitària per manca de familiaritat. Persones de totes les edats, nacionalitats i nivells socials i econòmics són susceptibles de tenir un nivell d'alfabetització per a la salut baix, amb tot, però, hi ha uns grups de població amb risc particularment elevat: edat ≥ 65 anys; poblacions minoritàries, parlar una llengua diferent abans de l'educació obligatòria, tenir un nivell d'educació secundària o menys, viure al límit o per sota del llindar de pobresa i persones que categoritzen la seva salut global com a dolenta.⁹

Alfabetització farmacoterapèutica

En el context de la farmàcia i dels medicaments, l'ús del concepte "alfabetització per a la salut" no és nou i ha generat altres termes com "alfabetització en medicaments" o "alfabetització farmacèutica". El terme "medication literacy" va ser definit l'any 2005 amb l'objectiu de millorar la qualitat de la informació proporcionada als pacients, però últimament aquesta definició s'ha reformulat.⁷ Concretament, King et al. han definit el concepte "alfabetització farmacoterapèutica" com la capacitat individual d'obtenir, avaluar, calcular i comprendre informació bàsica referida a la farmacoteràpia i als serveis relacionats amb la farmàcia necessaris per prendre decisions adequades sobre els medicaments, independentment de com es distribueixi la informació (oral, escrita, imatges, símbols...).¹⁰ Així, doncs, els pacients amb un grau d'alfabetització farmacoterapèutica baix i, en definitiva, amb una baixa alfabetització general per a la salut, habitualment tenen problemes per dir els noms dels medicaments, per descriure com utilitzar-los, no comprenen els tractaments prescrits ni els efectes adversos associats i és probable que consultin amb menys freqüència al farmacèutic.⁷ Aquestes dificultats de comprensió s'han relacionat amb interpretacions errònies de les instruccions, recomanacions, dosis o símptomes

associats amb una adherència baixa al tractament, amb una gestió de la malaltia pitjor i amb problemes per identificar i distingir els medicaments propis dels d'una altra persona.^{7,9,11} Aquestes situacions són susceptibles a generar errors de medicació. Una situació alarmant a tenir en compte, que va associada a problemes greus de salut i fins i tot a la mort.¹¹

Els efectes de l'alfabetització per a la salut en el coneixement, la comprensió i la gestió dels medicaments han estat motiu d'estudi. La taula 1 presenta una selecció d'aquests estudis per obtenir una visió, encara que indirecta, del possible risc d'errors de medicació en pacients amb un grau baix d'alfabetització per a la salut.

Intervencions i recomanacions per millorar la comunicació i l'alfabetització

Algunes revisions sistemàtiques dissenyades per millorar aspectes concrets de l'alfabetització per a la salut mostren un benefici en l'ús d'estratègies de comunicació clares en l'atenció al pacient.¹²⁻¹⁴ Aquestes estratègies impliquen intervencions de comunicació tant verbals com escrites. A continuació fem algunes recomanacions per millorar la comunicació entre els professionals sanitaris i els pacients amb un grau d'alfabetització per a la salut baix^{5,6,9,15}.

Comunicació oral

De forma resumida repassem algunes estratègies a aplicar a la comunicació oral

- Fer servir un llenguatge planer
- Parlar a poc a poc i de forma clara
- Evitar l'ús de tecnicismes
- Limitar el contingut del missatge en tres punts claus orientats a les necessitats del pacient
- Repetir els missatges clau
- Constatar si el pacient ha entès la informació proporcionada

Per confirmar si ha entès la informació es pot utilitzar la tècnica "teach-back" (ensenya-m'ho) fent que el pacient mostri o expliqui en paraules seves la informació proporcionada. També es recomana preguntar de forma oberta i evitant preguntes de sí/no després de cada missatge si hi ha alguns dubtes concrets.⁴

Comunicació escrita

Amb relació amb la informació proporcionada de forma escrita, es recomana el següent:

- Explicar l'objectiu del document/material
- Proporcionar la informació de forma clara i centrar els missatges claus al principi
- Utilitzar materials de lectura fàcil
- Utilitzar frases i paràgrafs curts
- Evitar paraules de més de dues síl·labes
- Limitar l'ús de tecnicismes i definir-los sempre que sigui necessari
- Utilitzar formes verbals actives
- Evitar l'ús d'acrònims i abreviacions
- Separar la informació en seccions ben diferenciades i utilitzar llistes de punts

Comunicació mitjançant suports visuals

Els suports visuals sempre són útils per promoure l'alfabetització per a la salut. Es recomana que contin-

Taula 1. Estudis que avaluen els efectes d'un alfabetització en salut centrats en l'ús de medicaments. Taula adaptada de (9).

Estudi	Resultats
Coneixement	
Williams et al. ¹⁶	Baixa comprensió de com ha de prendre els medicaments: Prendre amb l'estómac buit: 65% incorrecte. Nombre de comprimits a prendre: 70% incorrecte.
Davis et al. ¹⁷	Disminució de la comprensió de les instruccions de les prescripcions. Dues vegades més probable d'entendre malament.
Davis et al. ¹⁸	Increment de mal interpretar les alertes dels medicaments. De tres a quatre vegades més probable de mal interpretar.
Fang et al. ¹⁹	Disminució de la comprensió del mecanisme i els efectes adversos. La warfarina actua apimant la sang: 30% incorrecte. Sagnat menor com a efecte advers freqüent: 51% incorrecte.
Yin et al. ²⁰	Disminució del coneixement sobre la dosificació en funció del pes en nens per part dels cuidadors. 88,6% ho ignoren.
Marks et al. ²¹	Disminució del coneixement incloent-hi nom, dosi, indicació i efectes adversos. Un 80% presenten un coneixement sobre la medicació inferior a la mitjana.
Moshier et al. ²²	Disminució del coneixement (nom/indicació). Alfabetisme en salut baix: 32,2% noms correctes i 61,8% indicacions correctes.
Gestió	
Williams et al. ²³	Disminució de l'habilitat per utilitzar correctament un inhalador amb cartutx pressuritzat. Un 88% dels pacients amb alfabetisme en salut limitat no feien correctament la tècnica inhalatòria en comparació amb el 48% dels pacients amb alfabetisme en salut elevat.
Davis et al. ¹⁸	Disminució de la capacitat per demostrar una dosificació correcta. Un 65% no va poder demostrar "Take two tablets by mouth twice a day"
Persell et al. ²⁴	Disminució de la capacitat per anomenar els medicaments 40,5% d'aquells amb un alfabetisme en salut limitat versus el 68,3% dels altres pacients
Kripalani et al. ²⁵	Disminució de la capacitat d'anomenar els medicaments 10-18 vegades l'odds ratio (oportunitat relativa) de no ser capaç d'identificar-los

guin dibuixos simples i que evitin la informació innecessària. Es recomana l'ús d'històries fàcils de llegir, similars al còmic però amb fotografies en comptes d'il·lustracions. Els vídeos són una altra eina a tenir en compte i actualment internet permet accedir a infinitat de vídeos educatius sobre salut com per exemple els vídeos *Medicament 360: m'agrada saber què prenc* creats pel Departament de Salut amb l'objectiu de millorar els coneixements i la coresponsabilització de la població en la presa dels medicaments.

Si sabem que els farmacèutics representem una porta d'accés a la informació sobre medicaments, probablement som els primers que podem detectar un pacient amb un grau alfabetització per a la salut i farmacoterapèutic baix. Per tant, és important establir i utilitzar diferents recursos per optimitzar la comunicació de les recomanacions i els consells farmacoterapèutics i contribuir a assegurar un ús correcte i responsable dels medicaments.^{7,8}

A continuació es mostren alguns exemples del nostre entorn que es poden utilitzar:

- <https://www.farmaceuticonline.com>
- <http://medicaments.gencat.cat>
- <http://www.camfic.cat/Fullspacients.aspx>

Conclusió

A l'Estat espanyol més del 50% de la població presenta un nivell baix d'alfabetització per a la salut. Aquesta dada no és menyspreable ja que un nivell baix d'alfabetització per a la salut va associat a uns resultats pitjors en salut. En l'àmbit dels medicaments, el fet de tenir un nivell d'alfabetització baix ha estat associat a problemes de comprensió de la informació farmacoterapèutica que comporta interpretacions errònies de les instruccions, les recomanacions, les dosis o els símptomes, una adherència al tractament baixa i una gestió pitjor de la malaltia. Per tant, potencialment hi hauria un risc augmentat de cometre un error de medicació.

És responsabilitat de tots els professionals sanitaris i, concretament, del farmacèutic@, ja que probablement és el més accessible, promoure l'ús d'estratègies de comunicació per optimitzar l'atenció al pacient amb un grau d'alfabetització baix o problemàtic.

BIBLIOGRAFIA

- Sørensen K, Pelikan JM, Röthlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, et al. Health literacy in Europe: Comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health*. 2015;25(6):1053–8.
- Adel Ali K, Bergström R, Bobek J, De La Mata Barranco Sante ID, Commission E, Patrick BD, et al. Quarterly of the European Observatory on Health Systems and Policies › Demographics and Diversity in Europe : New Solutions for Health List of Contributors. [cited 2017 Mar 1]; Available from: <http://www.euro.who.int/en/home/projects/observatory/publications/e-bulletins>
- Alfabetisme en salut, una necessitat – AQUAS Blog [Internet]. [cited 2017 Mar 1]. Available from: <http://blog.aquas.cat/2017/01/26/alfabetisme-salut/>
- Suñer Soler R, Santiñà Vila M. Alfabetització per a la salut. Estàndard i recomanacions per als professionals de la salut. Càtedra de. Girona; 2014.
- Gardner LA. Health Literacy and Patient Safety Events. *Pa Patient Saf Advis* [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 1];13(2):58–65. Available from: [http://patientsafetyauthority.org/ADVISORIES/AdvisoryLibrary/2016/jun;13\(2\)/Pages/58.aspx](http://patientsafetyauthority.org/ADVISORIES/AdvisoryLibrary/2016/jun;13(2)/Pages/58.aspx)
- Hersh L, Salzman B, Snyderman D. Health Literacy in Primary Care Practice. *Am Fam Physician*. 2015;15(92):118–24.
- Pouliot A, Vaillancourt R. Medication Literacy: Why Pharmacists Should Pay Attention. *Can J Hosp Pharm* [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 1];69(4):335–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621498>
- Youmans SL, Schillinger D. Functional health literacy and medication use: the pharmacist's role. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2003 Nov [cited 2017 Mar 1];37(11):1726–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1D070>
- Health Literacy and Medication Use | Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8e | AccessPharmacy | McGraw-Hill Medical [Internet]. [cited 2017 Mar 1]. Available from: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=462§ionid=41100769#7965618>
- King SR, McCaffrey DJ, Bouldin AS. Health literacy in the pharmacy setting: defining pharmacotherapy literacy. *Pharm Pract (Granada)* [Internet]. 2011 Oct [cited 2017 Mar 1];9(4):213–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24198859>
- Warner A, Menachemi N, Brooks R. Health Literacy, Medication Errors, and Health Outcomes: Is There a Relationship? *Hosp Pharm* [Internet]. 2006 Jun [cited 2017 Mar 1];41(6):542–51. Available from: <http://archive.hospital-pharmacy.com/doi/abs/10.1310/hpj4106-542>
- Pignone M, DeWalt DA, Sheridan S, Berkman N, Lohr KN. Interventions to improve health outcomes for patients with low literacy. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2005 Feb [cited 2017 Mar 2];20(2):185–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15836553>
- Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low Health Literacy and Health Outcomes: An Updated Systematic Review. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 Jul 19 [cited 2017 Mar 2];155(2):97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768583>
- Sheridan SL, Halpern DJ, Viera AJ, Berkman ND, Donahue KE, Crotty K. Interventions for Individuals with Low Health Literacy: A Systematic Review. *J Health Commun* [Internet]. 2011 Sep 30 [cited 2017 Mar 2];16(sup3):30–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21951242>
- Smith PD, Sharp S. Health literacy and prescribing: it is time to change old habits. *Am Fam Physician* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2017 Mar 3];87(11):755–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23939494>
- Williams M V, Parker RM, Baker DW, Parikh NS, Pitkin K, Coates WC, et al. Inadequate functional health literacy among patients at two public hospitals. *JAMA* [Internet]. 1995 Dec 6 [cited 2017 Mar 1];274(21):1677–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7474271>
- Davis TC, Wolf MS, Bass PF, Thompson JA, Tilson HH, Neuberger M, et al. Literacy and misunderstanding prescription drug labels. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Dec 19 [cited 2017 Mar 1];145(12):887–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17135578>
- Davis TC, Wolf MS, Bass PF, Middlebrooks M, Kennen E, Baker DW, et al. Low literacy impairs comprehension of prescription drug warning labels. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2006 Aug [cited 2017 Mar 1];21(8):847–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16881945>
- Fang MC, Machtinger EL, Wang F, Schillinger D. Health literacy and anticoagulation-related outcomes among patients taking warfarin. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2006 Aug [cited 2017 Mar 1];21(8):841–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1111/j.1525-1497.2006.00537.x>
- Yin HS, Dreyer BP, Foltin G, van Schaick L, Mendelsohn AL. Association of Low Caregiver Health Literacy With Reported Use of Nonstandardized Dosing Instruments and Lack of Knowledge of Weight-Based Dosing. *Ambul Pediatr* [Internet]. 2007 Jul [cited 2017 Mar 1];7(4):292–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660100>
- Marks JR, Schectman JM, Groninger H, Plews-Ogan ML. The association of health literacy and socio-demographic factors with medication knowledge. *Patient Educ Couns* [Internet]. 2010 Mar [cited 2017 Mar 1];78(3):372–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738399109003127>
- Mosher HJ, Lund BC, Kripalani S, Kaboli PJ. Association of health literacy with medication knowledge, adherence, and adverse drug events among elderly veterans. *J Health Commun* [Internet]. 2012 Oct [cited 2017 Mar 1];17 Suppl 3(sup3):241–51. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10810730.2012.712611>
- Williams M V, Baker DW, Honig EG, Lee TM, Nowlan A. Inadequate literacy is a barrier to asthma knowledge and self-care. *Chest* [Internet]. 1998 Oct [cited 2017 Mar 1];114(4):1008–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9792569>
- Persell SD, Osborn CY, Richard R, Skripkauskas S, Wolf MS. Limited health literacy is a barrier to medication reconciliation in ambulatory care. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2007 Nov 12 [cited 2017 Mar 1];22(11):1523–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11606-007-0334-x>
- Kripalani S, Henderson LE, Chiu EY, Robertson R, Kolm P, Jacobson TA. Predictors of medication self-management skill in a low-literacy population. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2006 Aug [cited 2017 Mar 1];21(8):852–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16881946>

FORMULACIÓ MAGISTRAL

Formulacions ultraràpides de fentanil: per què, quan i com

M. Mensa, farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària, Hospital Clínic de Barcelona

G. Castells, farmacèutic resident 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

El fentanil és un agonista μ -opiòide que es caracteritza per una potència elevada (molt superior a la de la morfina) i per una liposolubilitat que li permet travessar fàcilment la barrera hematoencefàlica i arribar a sistema nerviós central de forma ràpida. Aquestes propietats fan que sigui un principi actiu apropiat per cobrir les necessitats analgèsiques del dolor irruptiu.¹⁻³

Actualment hi ha comercialitzats vuit medicaments que contenen citrat de fentanil amb formulacions d'alliberació ultraràpida. Estan disponibles en diferents formes farmacèutiques que en permeten l'administració mitjançant la via transmucosa oral, la sublingual o la nasal (taula 1). Aquestes vies d'administració tenen en comú que permeten obtenir ràpidament concentracions plasmàtiques eficaces (la via intranasal és més ràpida que la transmucosa oral o la sublingual) i que eviten l'efecte de primer pas hepàtic amb la qual cosa asseguruen una biodisponibilitat elevada. No són invasives, són còmodes, fàcils d'usar i autoadministrables.¹

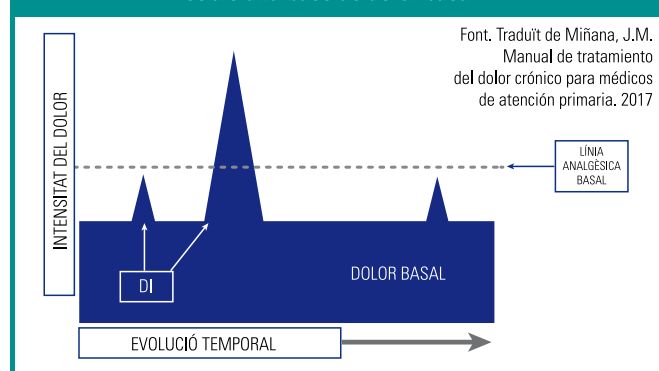
En el cas de les fórmules d'administració transmucosa oral, és important tenir en compte quina proporció de fentanil és absorbida per la mucosa i quina s'ingereix, perquè la proporció ingerida s'absorbeix més lentament i està sotmesa als efectes de primer pas intestinal i hepàtic, fet que va associat a més variabilitat interindividual.²

Un inconvenient de les transmucoses oral i sublingual és que poden ser problemàtiques en pacients amb xerostomia, mucositis oral, lesions en la mucosa oral, etc., i en aquests casos la via nasal podria ser útil.⁽²⁻⁴⁾ Per contra, en pacients que usen descongestionants amb vasoconstrictors nasals (per exemple, per combatre el refredat comú o la rinitis), pacients amb episodis d'epistaxi recurrent o aquells que presenten molèsties en el tractament amb formulacions d'opioides nasals, seria recomanable plantejar-se vies d'administració alternatives a la nasal.^{5,6}

L'estudi de Janknegt R. i col va utilitzar la metodologia SOJA (System of Objectified Judgement Analysis) per seleccionar les formulacions d'alliberació ultra ràpida per tractar el dolor irruptiu en pacients amb càncer d'acord amb els criteris següents: presentacions comercials, biodisponibilitat, eficàcia, efectes adversos, interaccions, facilitat d'administració i documentació disponible. El criteri més distintiu entre les formulacions va ser la facilitat d'ús. En aquest sentit, la formulació sublingual Abstral® i les nasals, Instanyl® i Pecfent®, són aquelles que van obtenir les puntuacions més altes i van ser considerades les més fàcils d'administrar. La conclusió és que, en no haver-hi diferències conegudes pel que fa a eficàcia i seguretat, caldria tenir en compte les preferències dels pacients i discutir els pros i els contres de cada formulació per seleccionar la més adequada a cada cas.⁷

Pel que fa al perfil farmacocinètic, els opioides d'alliberació ultraràpida es caracteritzen per tenir un inici d'acció ràpid de manera que l'efecte analgèsic comença als 5-15 minuts i una durada de l'efecte analgèsic breu, d'unes 1-2 hores. Això fa que s'adaptin a les característiques del dolor irruptiu.^{1,2} Per *dolor irruptiu* entenem la exacerbació transitòria del dolor que es produeix sobre un dolor crònic basal controlat amb opioides (fig.1). Es caracteritza per ser un dolor que s'instaura ràpidament (3-5 minuts), és d'intensitat de mode-

Figura 1. Representació del dolor irruptiu sobre una base de dolor basal



rada a elevada (puntuació >7 en l'escala visual analògica) i de durada curta (normalment uns 15-30 minuts).(1,4) S'ha descrit principalment en pacients oncològics, de fet, es calcula que entre un 50 i un 90% d'aquests pacients el pot experimentar. En canvi, l'existència de dolor irruptiu en pacients amb dolor crònic no oncològic (DCNO) és controvertida. Si bé s'ha constatat que els pacients amb DCNO presenten dolor irruptiu, no s'han fet o publicat gaires estudis sobre el tema.⁸⁻¹⁰

Les formulacions d'alliberació ultraràpida només estan indicades per tractar el dolor irruptiu en pacients oncolò-

gics.^{5,6,11-16} El fet que siguin analgèsics potents i que estiguin associats a un risc d'abús i a addicció, fa que se'n desaconselli l'ús en pacients amb DCNO. Per tant, en el cas d'optar per utilitzar-lo fora d'indicació (*Off label*) per manca d'alternatives terapèutiques cal demanar el consentiment informat del pacient després de comunicar-li els possibles beneficis i els riscos del tractament.⁸

Titulació de dosi

Sempre que comença un tractament amb fentanil d'alliberació ultraràpida s'ha de fer una titulació de la dosi, de forma individualitzada, fins a aconseguir la dosi òptima de

Taula 1. Presentacions de citrat de fentanil comercialitzades

Nom comercial	Forma farmacèutica	Dosis disponibles	BD absoluta	Temps aplicació (minuts)	Inici analgèsia (minuts)	Tmàx* (minuts)	Consells d'administració
Actiq® Abfentiq EFG®	Comprimits per xuclar amb aplicador bucal	200, 400, 600, 800, 1200, 1600 mcg	50% (25% a través de la mucosa oral i 25% GI)	15	15	20-40	1) Col·locar el comprimit entre la galta i la geniva 2) Amb l'ajuda de l'aplicador, desplaçar continuament el comprimit per la boca, especialment per les galtes. Girar l'aplicador sovint. No mossegar o mastegar el comprimit 3) Perquè sigui més efectiu, cal acabar la unitat d'Actiq® en uns 15 minuts
Effentora®	Comprimits bucals	100, 200, 400, 600, 800 mcg	65% (48% per la mucosa oral i 17% GI)	14-25	10-15	20-240 (mediana 47)	1) Treure el comprimit del blíster sense pressionar-lo i col·locar-lo a prop d'un queixal, entre la geniva i la galta. És possible que el metge li digui de col·locar-lo sota la llengua. El comprimit no s'ha de partir ni triturar. 2) Deixar actuar el comprimit fins que es dissolgui. Pot notar una lleugera sensació efervescent a mesura que es dissol. No mossegar el comprimit, ni llepar, ni empassar 3) Si als 30 minuts queden restes del comprimit, es poden empassar amb un got d'aigua
Breakyl®	Pel·lícula bucal	200, 400, 600, 800 i 1200 mcg	71% (51% per la mucosa oral i 20% del tracte GI)	15-30	15	45-240 (mitjana 60)	1) Obrir el sobre de Breakyl® immediatament abans d'usar-lo 2) Humitejar l'interior de la galta amb la llengua o esbandint la boca amb aigua 3) Amb les mans seques, col·locar la cara rosa de la pel·lícula a l'interior de la galta (la cara blanca ha de quedar visible) 4) Prémer i mantenir al mateix lloc durant un mínim de 5 segons fins que s'adhereixi 5) La pel·lícula es dissoldrà en 15-30 minuts després de l'aplicació. No ingerir aliments mentre no s'hagi dissolt. Evitar manipular-la amb la llengua i no mastegar-la ni empassar-la
Abstral®	Comprimits sublinguals	100, 200, 300, 400, 600 i 800 mcg	54%	Dissolució ràpida	10	22,5-240	1) Si té la boca seca, humitejar-la amb un glop d'aigua (que es pot escopir o empassar) 2) Extreure el comprimit abans de l'ús sense pressionar-lo 3) Col·locar el comprimit sota la llengua al més enrere possible 4) Deixar dissoldre sota la llengua, cosa que farà ràpidament. No xuclar, ni mastegar, ni empassar el comprimit 5) No beure ni menjar fins que no s'hagi dissolt completament
Avaric®	Comprimits sublinguals	67, 133, 267, 400, 533 i 800 mcg	~70%	Dissolució ràpida	6	50-90	1) El primer cop cal encebar el polvoritzador. Fer quatre pulsacions, apuntant lluny d'un mateix i d'altres persones, fins que aparegui una barra verda a la finestra de recompte 2) Si cal, sonar el nas. Seure amb el cap en posició vertical. 3) Treure el tap protector. Sostenir l'envàs amb el polze al fons del flascó, i els dits índex i cor en les preses digitals. 4) Introduir l'extrem del polvoritzador aprox. a 1 cm a l'interior de la fossa nasal, apuntar cap a les parets del nas. Tapar l'altra fossa amb un dit 5) Prémer per polvoritzar fins a sentir un clic. Inspirar lentament pel nas i expulsar l'aire per la boca
Pecfent®	Solució per a polvorització nasal (en matriu de pectina)	100 i 400 mcg	ND**	Polvorització	5	15-21	1) Abans d'usar-lo per primer cop, cal preparar el polvoritzador fins que aparegui una polvorització fina (normalment es necessiten de tres a quatre pulsacions). Durant aquest procés apuntar lluny d'un mateix i d'altres persones 3) Estar assegut o dret en posició recta quan s'administra 4) Administrar per via nasal 5) Després de cada utilització, netejar l'extrem del polvoritzador nasal
Instanyl®	Solució per a pulverització nasal (en solució aquosa)	50, 100, 200 mcg	89%	Polvorització	10	12-15	

Abreviatures: BD (biodisponibilitat), GI (gastrointestinal), ND (no disponible)

*Tmàx: temps en què aconseguim la concentració plasmàtica màxima

**BD absoluta no disponible. BD relativa comparada amb 200 mcg de citrat de fentanil transmucós oral, aprox. del 120%

Font: Informació extreta de les fitxes tècniques dels medicaments^{5,6,11-16}

manteniment. La dosi de manteniment és la que ofereix una analgèsia adequada amb uns efectes secundaris tolerables.

També necessàriament s'ha de fer una nova titulació de la dosi quan es vol canviar d'una presentació de fentanil d'alliberació ultraràpida a una altra. Això és perquè les dosis de fentanil no són intercanviables en una proporció 1:1 a causa dels diferents perfils d'absorció.^{1,5,6,11-16}

Per fer la titulació es recomana començar amb la menor dosi disponible i, segons les indicacions de cada fitxa tècnica, anar escalant la dosi a intervals horaris fins a trobar la mínima dosi efectiva. Cal portar un control estret dels pacients en la fase de titulació de la dosi per avaluar l'efectivitat i la seguretat del tractament analgèsic.

Dosi de manteniment i ajust

Un cop determinada la dosi adequada, aquesta és la que els pacients han de mantenir. En els casos que l'analgèsia no sigui suficient, per exemple, si hi ha més de quatre episodis de dolor irruptiu al dia, la pauta d'analgèsia basal s'ha d'ajustar (tornar a calcular la dosi de l'opioida d'alliberació prolongada). Cal dir que si es fan canvis de la pauta basal, caldrà revisar de nou la dosi de fentanil d'alliberació ultraràpida.^{5,6,11-16}

Situació actual del consum d'analgèsics opioides

En els darrers anys s'ha produït un gran augment del consum d'opioides en els països industrialitzats. Aquest canvi de patró ha estat afavorit, entre altres, per l'augment d'ús d'analgèsics opioides per tractar el DCNO. L'augment del consum de fàrmacs opioides s'ha relacionat amb un increment de les conseqüències negatives associades a l'ús (errors de sobredosi, ús inadequat en pacients de risc, confusions en el moment de l'intercanvi, conductes de mal ús i d'abús, etc.). Si bé als EUA tenen un problema greu de salut pública per l'abús d'analgèsics opioides i les innombrables morts per sobredosi que es produeixen anualment, en el nostre entorn encara hi ha una percepció baixa dels riscos derivats de l'ús dels opioides.^{8,17}

A Catalunya s'ha detectat un augment del 54% dels usuaris amb prescripcions d'opioides forts els últims anys (2011-2016). Tot i que gran part d'aquest augment ha anat paral·lel a l'increment de consum de fentanil transdèrmic, també hi ha hagut un ús creixent de les formulacions ultraràpides de fentanil. Aquests increments també s'han produït

en altres comunitats autònomes.^{17,18} Per minimitzar el risc d'abús o de dependència, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va publicar una nota en què informava de la importància de respectar les indicacions d'ús aprovades dels preparats de fentanil d'alliberació ultraràpida. Aquesta nota diu que més del 40% de les prescripcions fetes en l'àmbit de l'atenció primària, el 2016, van començar en pacients amb DCNO, indicació no aprovada en la fitxa tècnica.¹⁹

L'impacte econòmic de les fórmules d'alliberament ràpid no és menyspreable, el 2014 van representar més d'un 30% de la despesa total en opioides majors.^{17,18}

Risc d'abús i addicció dels fàrmacs opioides

Els fàrmacs opioides exerceixen l'efecte per la unió als receptors μ -opioides. Aquests receptors es concentren en les zones del sistema nerviós central (SNC) encarregades de regular la percepció del dolor i en les de recompensa, de manera que la unió dels opioides als receptors produeix analgèsia i eufòria. Els efectes dels opioides, sobretot els de recompensa, s'accentuen quan els fàrmacs arriben ràpidament a l'SNC.²⁰ Això podria explicar el fet que el risc d'addicció de les presentacions ultraràpides de fentanil sigui superior per la rapidesa amb què aquests fàrmacs penetren en l'SNC.^{21,22} En aquest sentit cal recordar que als Estats Units, la *Food and Drug Administration* el 2011 va implantar una estratègia per reduir el risc de mal ús, abús, addicció, sobredosi i complicacions greus a causa d'errors de medicació de les formulacions de fentanil d'alliberació ultraràpida transmucós.²³

A diferència de la tolerància i la dependència física, que es produeix quasi inevitablement després d'administracions repetides de fàrmacs opioides, l'addicció no és un fet que es pugui predir i només es produeix en un petit percentatge de pacients.²⁰ Per aquest motiu, en començar un tractament amb opioides i de forma periòdica en el transcurs d'aquest, es recomana avaluar el risc potencial d'ús indegut, abús i addicció a aquests fàrmacs.⁸

Algunes de les conductes que ens haurien d'alertar de mal ús podrien ser: peticions freqüents de prescripció de fàrmacs opioides, queixes del pacient per aconseguir dosis més altes, conductes inadequades explicades per familiars, episodis de sobredosi, etc.¹⁷ A més, hi ha una sèrie de fac-

tors relacionats amb el mateix pacient (adolescència, trastorns psiquiàtrics, depressius o per consum d'alcohol o altres drogues, manca d'un context social i familiar adequat, etc.) i d'altres amb el tractament opioide (per exemple, l'ús de dosis elevades, formulacions d'acció ràpida i les vies d'administració parenteral o transmucosa) que han estat associades a un risc d'addicció més elevat.^{8,17,18,20}

Entre les eines disponibles per avaluar el risc potencial d'abús hi ha l'entrevista clínica que és el mètode més sensible, però també diferents qüestionaris que poden ser d'utilitat per orientar les decisions clíniques com l'*Opioid Risk Tool*, *Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain-revised version*, *Current Opioid Misuse Measure* i el *Pain Assessment and Documentation Tool*.⁸

S'han proposat diverses estratègies per mitigar el risc com usar la dosi de l'opioide efectiva més baixa, fer un seguiment periòdic del tractament i reduir-ne la durada sempre que sigui possible, entre altres.²⁰ També s'ha fet molt d'èmfasi en les intervencions educatives orienta-

des a pacients. Abans de començar el tractament amb un opioide i també periòdicament es recomana informar el pacient de l'objectiu del tractament, dels beneficis esperats i dels riscos associats (efectes adversos, efectes sobre la capacitat de conducció, risc de sobredosi, dependència, etc.).²⁴ En aquesta línia, un estudi de Hero JO i col. fet a Massachusetts, va observar que els pacients que discutien amb el metge sobre els riscos d'addicció eren menys propensos a acumular/guardar opioïdes per a usos posteriors (pot ser una font important de mal ús), dada que suggereix que l'esforç d'educar els pacients té conseqüències positives en el comportament i que podria reduir el risc d'abús d'aquests fàrmacs.²⁵

En definitiva, les formulacions d'alliberació ultraràpida de fentanil són fàrmacs potents i efectius que no s'han de deixar de prescriure per por del risc d'addicció, però és important identificar els pacients que podrien tenir complicacions a causa d'un ús incorrecte d'aquests medicaments per prevenir-les o evitar-les.

BIBLIOGRAFIA

- Escobar Y, Biete A, Camba M, i col. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. *Rev Soc Esp Dolor*. 2013; 20(2): 61-68
- Smith HS. Considerations in selecting rapid-onset opioids for the management of breakthrough pain. *Journal of Pain Research*. 2013;6:189-200
- Moya J, Murillo M, Rodriguez D, i col. Fentanilo en el dolor irruptivo oncológico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2012; 20(3): 137-141
- España-Miñana, JM. Manual de Tratamiento del Dolor Crónico para Médicos de Atención Primaria. Gener 2017. València. Palmero Ediciones
- Fitxa tècnica de: Instanyl® Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. [Accés el 20/10/2017]
- Fitxa tècnica de: Pecfent® Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. [Accés el 20/10/2017]
- Janknegt R, van den Beuken M, Schiere S, i col. Rapid acting fentanyl formulations in breakthrough pain in cancer. Drug selection by means of the System of Objectified Judgement Analysis. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2018 May; 25(3):e2
- Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioïdes > Gestión de riesgos y beneficios. *Socidrogalcohol | SEMFyC | FAECAP | SECPAL* Junio de 2017
- Portenoy R, Bennett D, Rauck R, i col. Prevalence and Characteristics of Breakthrough Pain in Opioid-Treated Patients With Chronic Noncancer Pain. *J Pain*. 2006 Aug;7(8):583-91
- Vazquez I. El dolor irruptivo, solo oncológico? (Editorial). *Rev Soc Esp Dolor*. 2016; 21(1):3-5
- Fitxa tècnica de: Abstral® Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. [Accés el 20/10/2017]
- Fitxa tècnica de: Abfentiq EFG® Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. [Accés el 13/04/2018]
- Fitxa tècnica de: Actiq® Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. [Accés el 20/10/2017]
- Fitxa tècnica de: Avaric® Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. [Accés el 20/10/2017]
- Fitxa tècnica de: Breakyl® Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. [Accés el 20/10/2017]
- Fitxa tècnica de: Effentora® Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. [Accés el 20/10/2017]
- Arbonés E, Montes A. Riscos associats a l'abús d'opioïdes. *Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya*. 2016; 14(4)
- Madridejos R, Diego L. Estan canviant les pautes d'utilització dels analgèsics opioïdes?. *Butlletí d'Informació Terapèutica*. 2015; 26(6)
- Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. AEMPS. Data publicació: 21 de febrer de 2018. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_05-Fentanilo.htm
- Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain--Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1253-63
- Bendahan G. Riesgo de adicción a fentanilo transmucoso: un problema a tener en cuenta. *Blog de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria*. Publicat el març del 2017. [Accés el 01/11/2017] Disponible a: <https://farmaciadeatencionprimaria.com/2017/03/28/riesgo-de-adiccion-a-fentanilo-transmucoso-un-problema-a-tener-en-cuenta/>
- Granata R, Bossi P, Bertulli R, i col. Rapid-onset opioids for the treatment of breakthrough cancer pain: two cases of drug abuse. *Pain Med*. 2014 May;15(5):758-61
- Food and Drug Administration. Transmucosal immediate release fentanyl (TIRF) risk evaluation and mitigation strategy (REMS). 2012. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm289730.pdf>. [Accés el 09/11/2017]
- Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CCDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain-United States, 2016. *JAMA*. 2016;315(15):1624-1645
- Hero JO, McMurtry C, Benson J, i col. Discussing Opioid Risks With Patients to Reduce Misuse and Abuse: Evidence From 2 Surveys. *Ann Fam Med*. 2016 Nov; 14(6): 575-577

SALUT PÚBLICA

Situació epidemiològica de la listeriosi a Catalunya 2001-2014. Un perill actual en seguretat alimentària

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

La listeriosi és una malaltia zoonòtica que un petit bacil grampositiu flagel·lat anomenat *Listeria monocytogenes* provoca en els éssers humans¹. El mecanisme de transmissió principal és la via digestiva mitjançant una gran varietat d'aliments contaminats (patés, embotits, carn crua, verdura i hortalisses sense rentar, aliments precuinats, productes làctics sense pasteuritzar)², que apareixen principalment com a casos aïllats i únicament el 5% ha estat associat a brots (toxiinfeccions alimentàries)³.

Per les seves característiques, *Listeria monocytogenes* és un perill important en la seguretat alimentària⁴: és resistent a condicions adverses (refrigeració < 0°C, calor > 50°C, pH < 4,3 i salinitat), té una gran ubiqüitat en el medi ambient i una letalitat del 30% en els grups de risc (nadons, dones embarassades, gent gran i individus immunocompromesos).

És una malaltia objecte de vigilància epidemiològica en la Unió Europea (UE) i actualment (2014-2016) la taxa d'incidència és aproximadament de 0,45 casos per 100.000 habitants⁵. A Espanya és una malaltia que fins fa ben poc no ha estat inclosa en el sistema de malalties de declaració obligatòria (EDO) (2015)⁶, i la notificació no té cobertura nacional ja que les comunitats autònomes informen de manera desigual, motiu pel qual es produeix una infradeclaració⁷.

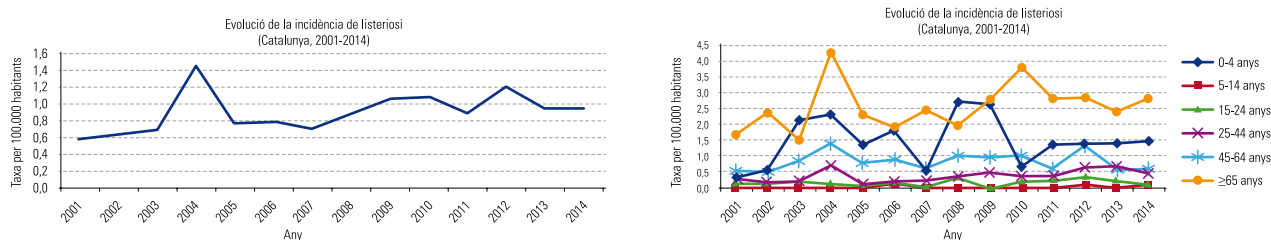
A casa nostra, la notificació dels casos de listeriosi el canalitza el Sistema de Notificació Microbiològica de Catalunya (SNMC) del qual formen part els laboratoris de tots els hospitals de Catalunya⁸. Aquesta informació era voluntària fins fa ben poc (2015)⁸ si bé el sistema ja havia incorporat, de fa temps, els principals laboratoris hospitalaris⁹. Amb tot, era lícit pensar en una possible infradeclaració. Els brots de qualsevol etiologia, inclosos els brots de listeriosi, són de declaració obligatòria en el sistema de malalties de declaració obligatòries (MDO).

L'objectiu d'aquest estudi és presentar l'evolució de la listeriosi a Catalunya i els resultats del sistema de vigilància sanitària dels aliments a Catalunya del període 2001-2014.

Mètodes

Estudi descriptiu retrospectiu basat en la recollida d'informació de totes les fonts d'informació disponibles a Catalunya: informes sobre les zoonosis transmeses pels aliments i de la resistència antimicrobiana a Catalunya (2001-2017; 2008-2010; i 2011-2013), Butlletí Epidemiològic de Catalunya (BEC), informes anuals de l' SNMC des de l'any 2007, butlletí de vigilància epidemiològica de l'ASPCAT (Agència de Salut Pública de Catalunya), informes anuals de seguretat alimentària des del 2010; informes anuals de la qualitat sanitària dels aliments (IQSA) a la ciutat de Barcelona.

Figura 1. Taxes d'incidència, global i per grups d'edat, a Catalunya, el període 2001-2014¹¹



Font: Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. ASPCAT

Resultats

En el període 2001-2014 s'han notificat al SNMC, 914 casos de listeriosi, el 53,4% dels quals eren d'homes¹⁰⁻¹¹. La tendència de la malaltia ha estat ascendent, amb dos pics, el 2004 (amb 99 casos) i el 2012 (amb 91 casos) (figura 1)¹¹. Per franges d'edat, els grups més afectats van ser els més grans de 64 anys, amb una taxa de 2,6 casos per 100.000 habitants i els menors de 5 anys, amb una taxa de 1,5 casos per 100.000 habitants¹¹. Les formes clíniques han estat la bacterièmia sense focus (61,3%), la meningoencefalitis (30%) i altres malalties infeccioses (8,7%) (taula 1).

La incidència de la listeriosi a Catalunya (0,94 casos per 100.000 habitants al 2014) és superior a la incidència de la listeriosi a Europa (0,46 casos per 100.000 habitants al 2014) i molt superior a Espanya (0,34 casos per 100.000 habitants el 2014), i amb una tendència ascendent, com passa a la majoria dels països europeus (taula 2).

El nombre de brots ha estat reduït i amb pocs afectats. En el període 2004-2015 en van produir cinc brots de toxiinfecció alimentària causada per *Listeria monocytogenes* (un el 2014, un el 2013, un el 2012, un el 2009 i un el 2007) i cinc brots d'origen nosocomial o comunitari (un el 2010, dos el 2007, un el 2005 i un el 2004) amb un total de 18 afectats (taula 3).

A Catalunya, el control sanitari dels aliments té un re-

corregut llarg. El 1997 es va posar en marxa el programa de vigilància en seguretat alimentària dels aliments a Catalunya (PVSAC) del Departament de Salut, actualment anomenat sistema de vigilància dels aliments a Catalunya (SIVAL), i el 1984 va començar a caminar el programa d'investigació de la qualitat sanitària dels aliments (IQSA) de l'Agència de Salut Pública de Barcelona. Les mostres dels aliments són recollides i analitzades per determinar la presència de perills sanitaris en els aliments. Es van recollir mostres d'aliments que van ser analitzades per determinar la prevalença de *Listeria monocytogenes* en aliments, en tots dos sistemes. El període 2001-2014, la prevalença és baixa, un 0,5% de les 2.391 mostres analitzades segons el programa IQSA i un 2,20% de 3.013 mostres segons el programa SIVAL (taula 4).

Discussió

A España, la listeriosi és una malaltia infradeclarada⁷ i la taxa d'incidència ha augmentat significativament a partir del 2015 (161 casos el 2014, 206 casos el 2015 i 362 casos el 2016), moment en què la listeriosi va passar a ser una malaltia de declaració obligatòria. A Alemanya va tenir lloc una situació similar: de 33 casos el 2000, a 216 casos el 2001, quan la listeriosi també va passar a ser una malaltia de declaració obligatòria¹².

A Catalunya no s'ha produït aquest augment significatiu, malgrat que la notificació de la listeriosi és obligatòria al

Taula 1. Formes clíniques dels casos de listeriosi notificats a Catalunya pel període 2001-2014.

Any	Meningo- encefalitis			Bacterièmies sense focus			Altres m. infeccioses			TOTAL		
	N	H	M	N	H	M	N	H	M	N	H	M
2014	17	10	7	46	25	21	8	1	7	71	36	35
2013	17	11	6	41	16	25	13	3	10	71	30	41
2012	20	11	9	61	36	25	10	2	8	91	49	42
2011	20	12	8	39	19	19	8	1	7	67	32	34
2010	24	13	11	47	23	24	11	4	7	82	40	42
2009	25	12	12	43	25	18	11	3	8	79	40	38
2008	15	7	8	44	29	14	8	2	6	67	38	28
2007	18	9	9	31	18	13	2	1	1	51	28	23
2006	36	28	8	19	9	10	1	0	1	56	37	19
2005	14	9	5	41	20	21	0	0	0	53	29	26
2004	26	14	11	68	42	25	5	4	1	99	60	37
2003	14			31			1			46		
2002	17			25			0	0	0	42		
2001	13			23			1			37		
TOTAL	276	136	94	559	262	215	79	21	56	914	419	365

Font. Butlletí epidemiològic de Catalunya i informes anuals del SNMC

SIMC des del 2015. El SIMC ha estat un sistema eficaç de notificació, ja que ha enregistrat tots els casos que s'han produït. La declaració obligatòria dels brots de qualsevol etiologia en el sistema de malalties de declaració obligatòria (MDO) també facilita la recollida exhaustiva de tots els casos de listeriosi.

Un aspecte negatiu del sistema de vigilància epidemiològica de Catalunya és que en cap de les toxiinfeccions alimentàries causades per *Listeria monocytogenes* s'ha pogut determinar l'aliment implicat.

Els darrers anys, a Europa s'ha produït un augment de casos de listeriosi (de 1.476 casos el 2011 a 2.536 casos el 2016), sobretot entre els individus de més de 75 anys i en dones de 25 a 44 anys. Els experts de l'EFSa (Agència Europea de Seguretat Alimentària) han arribat a la conclusió que la incidència superior de listeriosi entre la gent gran probablement està relacionada amb la més gran proporció de persones més gran de 45 anys amb problemes de salut subjacents, com càncer i diabetis, i l'increment entre les dones de 25 a 44 anys es relaciona principalment amb l'embaràs¹³.

Els experts de l'EFSa han dit que a l'augment de listeriosi a Europa hi ha contribuït l'augment del consum d'aliments preparats i la millora dels sistemes de vigilància epidemiològica en alguns estats membres, com és el cas

d'Espanya¹³.

Els experts de l'EFSa adverteixen dels riscos per a la salut pública derivats del consum dels aliments preparats contaminats, ja que la majoria de les persones es van infectar mitjançant el consum d'aliments com peix fumats i cuit, carn tractada tèrmicament i formatge tendre i semi tendre, i d'altres potencials perills com les amanides preparades i van calcular que una tercera part dels casos de listeriosi es van produir per creixement de *Listeria monocytogenes* en aliments preparats i emmagatzemats a les neveres de les cases¹³.

Taula 3. Brots epidèmics de listeriosi notificats a Catalunya pel període 2004-2015.

Any	N brots TIA	N brots no TIA	N casos brots no TIA
2015	0	0	0
2014	1	0	0
2013	1	0	0
2012	1	0	0
2011	0	0	0
2010	0	1 (nosocomial)	4
2009	1	0	0
2008	0	0	0
2007	1	2 (comunitari)	8
2006	0	0	0
2005	0	1 (nosocomial)	2
2004	0	1 (comunitari)	4
TOTAL	5	5	18

Font. Butlletí epidemiològic de Catalunya i memòries anuals sobre la seguretat alimentària a Catalunya (diversos anys)

Taula 2. Casos notificats i taxes d'incidència per 100.000 habitants de la listeriosi a la UE, Catalunya i Espanya pel període 2001-2015.

ANY	UNIÓ EUROPEA		CATALUNYA		ESPANYA	
	N casos	Taxa	N casos	Taxa	N casos	Taxa
2016	2536	0,47			362	0,77
2015	2206	4,43	73	0,97	206	0,44
2014	2242	0,46	71	0,94	161	0,34
2013	1883	0,39	71	0,94	140	0,30
2012	1720	0,36	91	1,20	109	0,23
2011	1476	0,32	67	0,89	91	0,19
2010	1601	0,35	82	1,09	129	0,27
2009	1654	0,36	79	1,06	121	0,25
2008	1425	0,3	67	0,9	88	0,2
2007	1581	0,3	51	0,6	82	0,2
2006	1583	0,3	56	0,8	78	0,2
2005	1427	0,3	53	0,8	68	0,2
2004	1264	0,3	99	1,5	100	0,2
2003	1070	0,2	46	0,7	52	0,1
2002	902	0,3	42	0,6	49	0,1
2001	872	0,2	37	0,6	57	0,1
TOTAL	25.442		985		1.893	

Font. EFSa. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks (diversos anys); Agència de Salut Pública de Catalunya. Informes anuals del SNMC (diversos anys)

Conclusió

La tendència ascendent de la listeriosi a Europa i l'elevada taxa de letalitat entre la població més vulnerable, comença a ser una preocupació important dels serveis de salut pública.

A Catalunya, també hi ha una tendència ascendent de listeriosi. No obstant això, caldria fer un esforç més gran per investigar correctament els brots associats al consum

d'aliments (toxiinfeccions alimentàries) que es produeixen i determinar quins són els aliments implicats.

Un segon eix d'actuació caldria orientar-lo a potenciar l'educació sanitària entre la població general i a destacar la importància de seguir unes bones pràctiques d'higiene com, per exemple, respectar les temperatures i els temps d'emmagatzematge recomanats.

Taula 4. Prevalença de *Listeria monocytogenes* en aliments el període 2001-2014.

ANY	SIVAL			IQSA		
	N mostres	N mostres no conformes	Prevalença en els aliments (%)	N mostres	N mostres no conformes	Prevalença en els aliments (%)
2014	0	0	0	336	2	0,60
2013	412	2	0,50			
2012	482	5	1	112	2	1,75
2011	0	0	0	115	0	0
2010	541	11	2	116	0	0
2009	625	8	1,30	227	0	0
2008	320	1	0,30	206	0	0
2007	281	24	8,50	114	0	0
2006	352	15	4,25	172	3	1,75
2005				121	0	0
2004				154	1	0,65
2003				190	0	0
2002				190	2	1
2001				338	2	0,60
TOTAL	3.013	66	2,20	2.391	12	0,50

Font. Memòries anuals sobre la seguretat alimentària a Catalunya (diversos anys); informes anuals sobre la qualitat sanitària dels aliments (IQSA) a la ciutat de Barcelona (diversos anys); i informes sobre les zoonosis transmeses pels aliments i de la resistència antimicrobiana a Catalunya (diversos anys)

BIBLIOGRAFIA

- Lorber B. *Listeria monocytogenes*. En: Gerard L. Mandell, John E. Bennet, Dolin R, editores. Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. NY: Elsevier; 2005. p. 2478-84.
- American Academy of Pediatrics. *Listeria monocytogenes* infections. A: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Comité on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 426-8.
- EFSA. Panel on biological hazard (BIOHAZ). Request for updating the former SCVPH opinion on *Listeria monocytogenes* risk related to ready-to-eat foods and scientific advice on different levels of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods and the related risk for human illness- Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazard. 2007. Disponible a: http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale1178620753812_1178680093176.htm.
- Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Guia per a la prevenció i control de les toxiinfeccions alimentàries: 2006. 284p.
- EFSA. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2016. Disponible a: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.5077/epdf>.
- Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional. BOE nº 65, de 17 de marzo de 2015.
- Parrilla Valero F, Vaqué Rafart J. Estudio de la incidencia de listeriosis en España. Gac Sanit. 2014;28(1):74-76.
- Agencia de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut. Manual de notificació per als declarants al sistema de notificació de malalties de declaració obligatòria (MDO) Gener de 2016.
- BEC. Anàlisi dels microorganismes declarats al sistema de notificació microbiològica de Catalunya, 2004-2005. Butlletí epidemiològic de Catalunya (BEC) 2007; 28(4):41-52.
- Agencia de Salut Pública de Catalunya. Informe sobre els microorganismes declarants a l'any 2015. Sistema de notificació microbiològica de Catalunya. Abril de 2017.
- Estabilització de la incidència de listeriosi en els darrers dos anys. Butlletí de vigilància epidemiològica de l'ASPCAT 2015; (20). Disponible a: http://salutpublica.gencat.cat/ca/publicacions_formacio_i_recerca/publicacions/butlletins_periodics/butlleti-de-vigilancia-aspcat/but_vig_aspcat_20/index.html
- Parrilla Valero F. Estudio de incidencia de la listeriosis en España. [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2011.
- EFSA. *Listeria monocytogenes* contamination of ready-to-eat foods and the risk for human health in the EU. EFSA Journal 2018;16(1):5134 Disponible a: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5134/epdf>.

SALUT PÚBLICA

A propòsit d'un cas de tripanosomiasi africana (la malaltia del son)

C. Chaguaceda, farmacèutic, Servei de Farmàcia, Hospital Clínic de Barcelona

H. J. del Río, farmacèutic, Servei de Farmàcia, Hospital Clínic de Barcelona

D. Soy, doctora en Farmàcia, Servei de Farmàcia, Hospital Clínic de Barcelona

La tripanosomiasi humana africana (HAT), també coneguda com a malaltia del son, la provoca un protozou del gènere *Trypanosoma brucei* i té dues formes de presentació: una més aguda, endèmica de l'est d'Àfrica, causada per *Trypanosoma brucei rhodesiense* i una més crònica localitzada al centre-oest del continent africà causada per *Trypanosoma brucei gambiense*¹. Aquestes dues espècies són morfològicament indistingibles i les transmet la mosca del gènere *Glossina* més comunament coneguda com a mosca tse-tse (imatge 1). Es presenta en dues fases, una primerenca (fase I) en la qual els símptomes són deguts a una parasitèmia elevada i a la producció d'anticossos i una fase més tardana (fase II) en la qual hi ha afectació del sistema nerviós central que es caracteritza per un nombre de cèl·lules en líquid cefaloraquídi (LCR) > 5 cèl·lules/microl. En el cicle de vida es produeix una variació periòdica dels antígens de superfície del paràsit que permet una evasió del sistema immune. Aquest fenomen produeix onades de parasitèmia durant la infecció. Cada vegada que l'hoste comença a sintetitzar una resposta immune, el

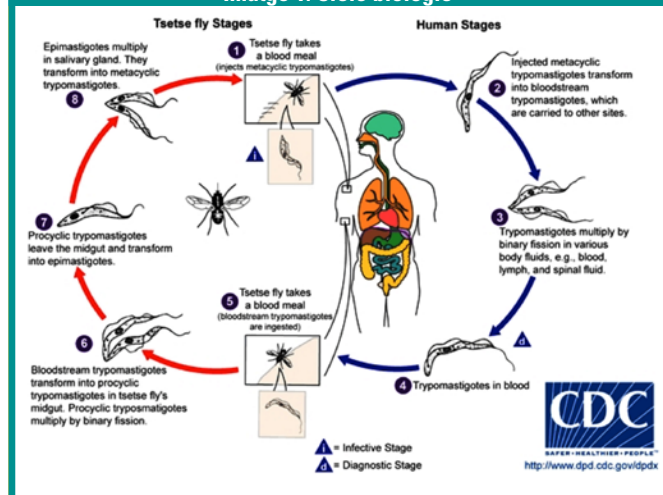
paràsit canvia els antígens de superfície i origina una activació inespecífica policlonal de cèl·lules B. Aquesta activació indueix una producció de grans quantitats d' IgM i IgG i dona lloc a la formació d' immunocomplexos que són els causants de molts dels símptomes inflamatoris i d'immunosupressió².

Només un nombre limitat de fàrmacs està disponible per tractar l'HAT i actualment no hi ha encara cap vacuna. El tractament en la fase I es pot fer amb dos fàrmacs: suramina (Germamine®³), una naftilurea polisulfonada per tractar el *T.b. rhodesiense* i pentamida, una diamina aromàtica utilitzada per tractar el *T.b. gambiense*. La suramina és una molècula altament carregada (càrregues positives) que no travessa la barreira hematoencefàlica, però no és efectiva en la fase II de la malaltia. En la fase II, el derivat òrgano-arsenical melarsoprol (Arsobal®⁴) és l'únic fàrmac disponible per tractar el *T.b. rhodesiense*, mentre que per al *T.b. gambiense* hi ha a més l'eflornitina.

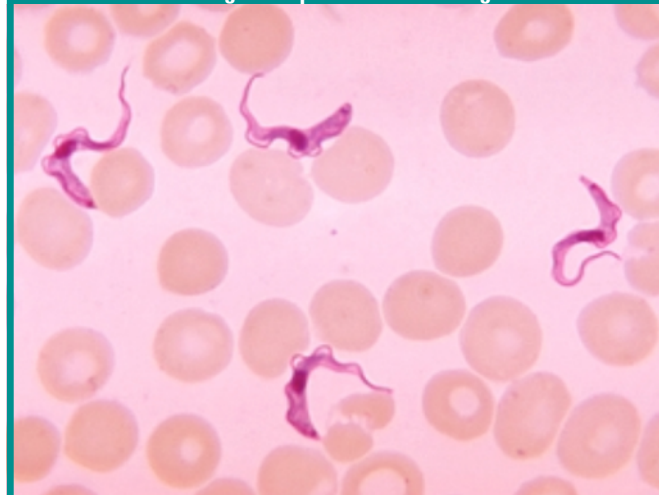
Presentació del cas

El 31 d'agost del 2015, una dona de 49 anys va venir a la consulta de medicina tropical després d'haver

Imatge 1. Cicle biològic



Imatge 2. Trípanosomas en sang



tingut un quadre de febre i malestar general. Com a antecedents personals únicament destacava un hipotiroidisme en tractament amb levotiroxina. En un viatge a l'Índia, el 2011, va ser diagnosticada de dengue després d'un episodi no complicat i auto limitat de febre.

La pacient tornava d'un viatge a Tanzània on havia visitat diferents parcs nacionals del nord (Arusha National Park, Babati Lake, Serengeti National Park) i deia haver mantingut un bon estat general en el viatge, rebut totes les vacunes necessàries i fet la profilaxi contra la malària amb Malarone®. Recordava nombroses picades de mosquit en el viatge.

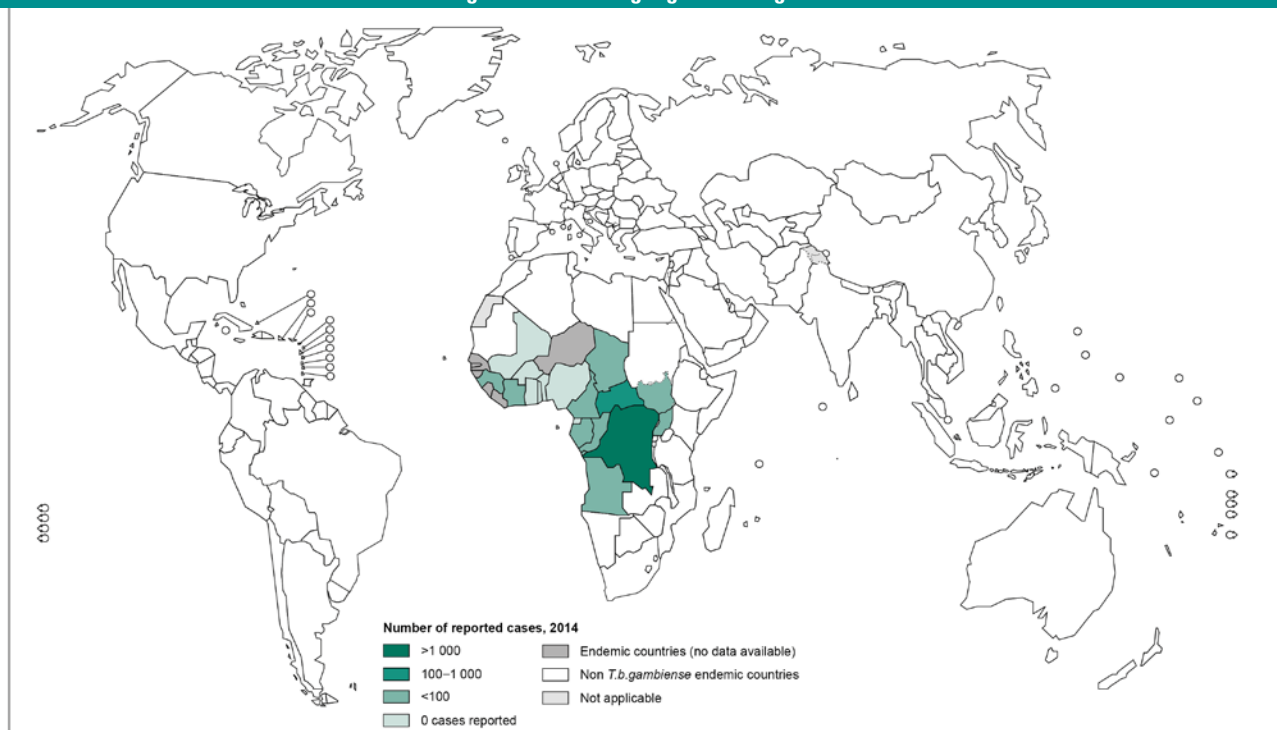
Dos dies previs a l'ingrés, la pacient va anar a l'hospital perquè tenia febre de 39°C, de menys de 24 hores d'evolució, amb miàlgies, sense altres símptomes d'interès. L'exploració física va descobrir una picada per artròpode en el coll sense adenopaties ni xancres clars. De l'anàlisi només destacava un valor de plaquetes de $124 \times 10^9/L$. Es van prendre hemocultius, es va fer la reacció en cadena de la polimerasa per

dengue i chikungunya i una gota gruixuda, amb resultat negatiu en totes. El cas es va orientar com una síndrome febril d'origen desconegut del viatger i se la va tornar a citar per fer un seguiment en 48 hores.

Passades 48 hores, la pacient persistia en el quadre febril. En l'exploració física es va observar empitjorament de la picada lateral cervical esquerra amb progressió clara a xancres de 2,5cm x 2,5cm, suggestiu de tripanosomiasi africana.

Se li va fer una anàlisi nova que va donar empitjorament clar amb una proteïna C reactiva (PCR) de 3,42 mg/dl (valor de referència (VR): <1.00 mg/dl), elevació de l'aspartat i alanina transaminases quatre vegades per sobre del límit superior normal (ASAT i ALAT 159 U/L i 207 U/L respectivament VR: 5-40U/L). Es va fer punció i aspiració del material del xancres que al microscopi va donar presència de paràsits flagel·lats compatibles amb tripanosomes (imatge 2). A més, hi havia alteració de l'hemograma amb leucopènia i plaquetopènia de $55 \times 10^9/L$. Se li va fer una punció lumbar que va mostrar 10 cèl·lules nucleades i

Imatge 3. Distribució geogràfica *T.b.gambiense*



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2015. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



40 hematies. Davant d'aquestes troballes es decideix ingressar-la a l'àrea de vigilància intensiva (AVI) per monitoratge clínic i dels potencials efectes adversos dels antiparasitaris.

Pla farmacèutic i terapèutic

La suramina és un fàrmac summament tòxic per això s'ha d'administrar sempre amb supervisió mèdica. Inhibeix enzims essencials del paràsit relacionats amb el metabolisme energètic, la membrana plasmàtica i el tracte digestiu que indueix la destrucció dels orgànuls i el lisi³.

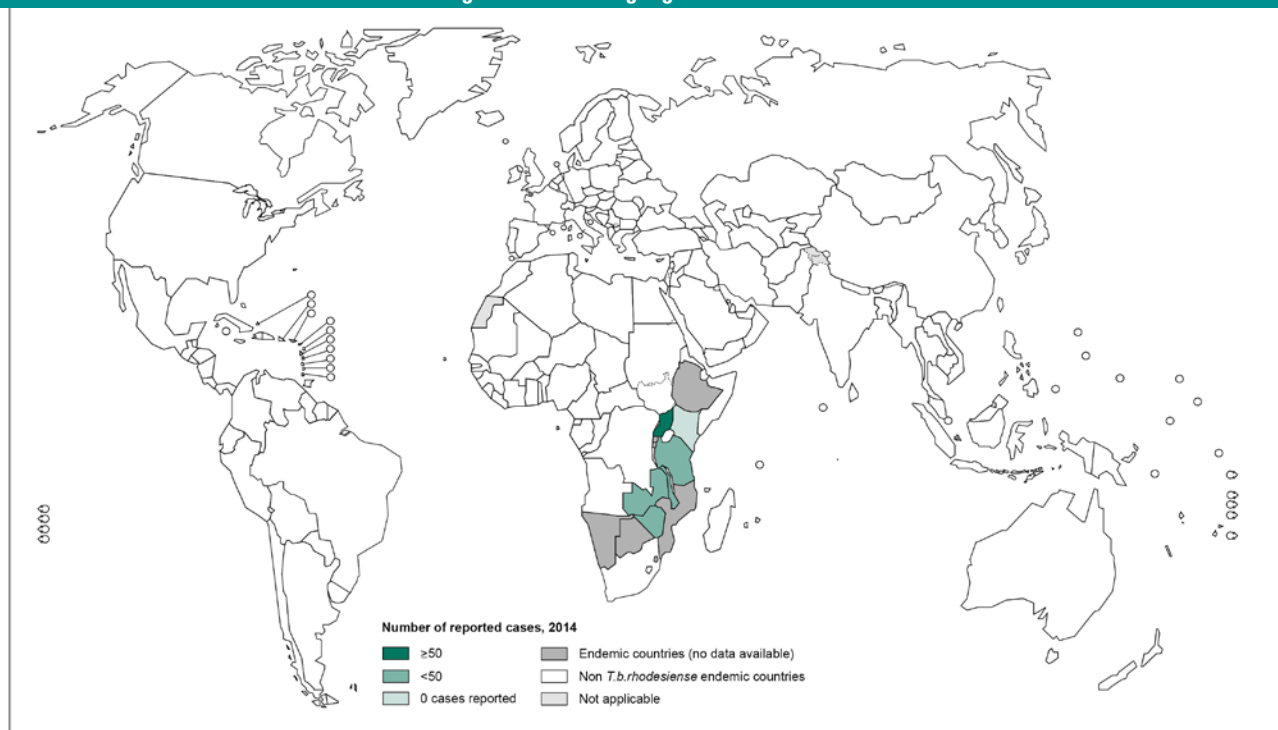
L'administració de suramina requereix l'administració d'una dosi de tolerància per detectar una possible reacció d'hipersensibilitat. Una petita proporció d'individus poden mostrar una reacció idiosincràtica immediata a la injecció, que cursa amb urticària, convulsions i xoc. És per això que se n'administra per via endovenosa una dosi de 100mg, 3 minuts. Si el pacient la tolera, s'administra la dosi completa: 900mg diluïts en 500ml de sèrum fisiològic en infusió endovenosa de quatre hores. La pauta habitual és d'1g els dies 1,

3, 7, 14 i 21. Els efectes adversos són freqüents, principalment la nefrotoxicitat perquè el fàrmac tendeix a acumular-se en les cèl·lules del túbul renal proximal³.

En aquest cas es va administrar la dosi de tolerància sense incidències i es va fer la infusió de la resta. L'endemà la pacient estava orientada i amb bon estat general. El xancrè d'inoculació es mantenia endurat, amb adenomegàlies laterals cervicals. Davant de la sospita d'una possible afectació de l'SNC se li va fer una ressonància magnètica nuclear (RMN) i una nova punció lumbar (PL). L'RMN va mostrar alguna petita imatge inespecífica, sense hematomes ni edema cerebral. La nova PL va ser negativa. Per això i per absència de clínica neurològica es va descartar una infecció de l'SNC.

Després de la segona dosi de suramina (dia +3), es va observar una millora evident tant de la leucopènia ($30 \times 10^9/L$) com de la plaquetopènia ($48 \times 10^9/L$), mentre la funció renal es mantenia conservada. No obstant això presentava una elevació de les transaminases (ASAT i ALAT 521 U/L i 496 U/L respectivament).

Imatge 4. Distribució geogràfica *T.b.rhodesiense*



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2015. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



Donada l'evolució adequada, la pacient va ser traslladada a una sala convencional per completar el tractament. Després de la tercera dosi (dia +7) les analítiques van mostrar millora de la leucopènia i de la plaquetopènia, mentre que el perfil hepàtic es mantenia en valors elevats (ASAT i ALAT 137 U/L i 408 U/L respectivament). Per la bona resposta al tractament i la negativització de paràsits en tres frotis sanguinis (dies +3, +5 i +6 post tractament es va decidir donar-li l'alta hospitalària el dia +9 després de l'ingrés i citar la pacient a l'hospital de dia per completar les dues últimes dosis de suramina (dies +14 i +21).

Al final del tractament va aconseguir una resposta excel·lent, amb una reducció molt significativa del xancre d'inoculació i de les adenopaties i amb disminució dels valors de transaminases fins a valors normals⁵.

Discussió i conclusions

La malaltia del son s'estén aproximadament per trenta països de l'Àfrica Subsahariana. La república democràtica del Congo, Sudan del Sud, Angola i la República de l'Àfrica Central estan particularment afectades per *Tb gambiense* (imatge 3), mentre que Tanzània, Malawi i Zàmbia, es descriuen casos de *Tb rhodesiense*⁶ (imatge 4). El fet que països d'aquestes zones siguin destinacions turístiques emergents, fa augmentar el risc d'exposar els viatgers a aquesta malaltia. A causa de l'alta variabilitat antigènica del paràsit no hi ha cap vacuna disponible, raó per la qual l'única mesura preventiva és evitar la picada de la mosca tse-tse. A aquesta mosca l'atreuen els colors foscos, especialment el blau i el negre. Utilitzar repel·lents, evitar vestir roba fosca i viatjar amb les fin-

estretes apujades quan viatgem en cotxe són algunes mesures eficaces i senzilles⁷.

La tripanosomiasi humana africana és una malaltia rara en el nostre entorn motiu pel qual hi ha poca experiència de com gestionar-la. En el nostre cas, després del diagnòstic de la tripanosomiasi es va fer la revisió del tractament, els principis actius disponibles, quines dosis són les adequades, com es preparen i administren i quines possibles efectes adversos podien produir, i també l'adquisició tant de suramina com de melarsoprol.

Si la pacient hagués tingut afectació cerebral hagués entrat en la fase II de malaltia. El *Tb rhodesiense* és resistent a la eflornitina, l'única alternativa disponible és el melarsoprol malgrat tenir un perfil de seguretat perillós. La pauta recomanada és de tres sèries de 3,6 mg/kg/dia per tres dies espaiats per intervals de set dies. Per reduir el risc elevat d'encefalopatia es recomana administrar 1mg/kg de prednisolona per reduir el risc de mortalitat.

Actualment, hi ha la possibilitat d'adquirir la suramina i el melarsoprol per la via de la importació com a medicació estrangera, per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes sanitaris (AEMPS). Cap centre hospitalari espanyol tenia aquesta medicació en el moment en què va aparèixer el cas descrit, per això es va contactar l'Organització Mundial de la Salut (OMS) perquè la enviés urgentment des de Ginebra.

És crucial estar alerta davant l'aparició de qualsevol símptoma clínic en viatgers procedents de determinats llocs del planeta amb infeccions parasitàries endèmiques, atesa la possibilitat d'adquirir qualsevol malaltia infecciosa de l'àrea de destinació.

BIBLIOGRAFIA

1. Kirchhoff LV, Rassi AJ. Chagas Disease and African Trypanosomiasis. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 19a ed. México: McGraw-Hill; 2015 p. 1394-1398.
2. Malvy D, Chappuis F. Sleeping sickness. Clin Microbiol Infect 2011; 17:986.
3. Ficha técnica de suramina [Internet]: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2012 [consultada 20 setembre 2015] Disponible a: <https://mse.aemps.es/mse/welcome.do>
4. Ficha técnica de melarsoprol [Internet]: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2012 [consultada 20 setembre 2015] Disponible a: <https://mse.aemps.es/mse/welcome.do>
5. Gómez-Junyent J, Pinazo MJ, Castro P, Fernández S, Mas J, Chaguaceda C, et al. (2017) Human African Trypanosomiasis in a Spanish traveler returning from Tanzania. PLoS Negl Trop Dis 11(3): e0005324. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005324>
6. Krishna S. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of African trypanosomiasis. En UpToDate, Post TE (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Consulta, 15 de setembre del 2017)
7. Wolf T, Wichelhaus T, Gottig S, Kleine C, Brodt HR, Just-Nuebling G. Trypanosoma brucei rhodesiense infection in a German traveller returning from the Masai Mara area, Kenya, January 2012. Euro Surveill. 2012;17(10) : pii=20114. Disponible online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20114>

BEQUES COL·LEGIALS

Efecte dels β -blocadors en els nivells del neurotransmissor substància P i implicació en el procés de deglució

M. Miarons, farmacèutica adjunta, Servei de Farmàcia, Hospital de Mataró

N. Tomsen, investigadora predoctoral, Servei de Fisiologia Digestiva, Hospital de Mataró

W. Nascimento, logopeda, Servei de Fisiologia Digestiva, Hospital de Mataró

L. Campins, farmacèutic, Servei de Farmàcia, Hospital de Mataró

À. Espín, infermera, Servei d'Urgències, Hospital de Mataró

D. López-Faixó, farmacèutic adjunt, Servei de Farmàcia, Hospital de Mataró.

P. Clavé, director de Recerca i Desenvolupament Acadèmic, Hospital de Mataró

L. Rofes, membre del Centre d'Investigació Biomèdica en Xarxa de malalties hepàtiques i digestives.

Aquest treball ha estat presentat com a comunicació pòster amb mèrit al congrés de l'*European Society of Swallowing Disorders* (ESSD), que va tenir lloc a Dublín, del 25 al 29 de setembre del 2018.

I també com a comunicació pòster al Congrés Català de Digestologia de la Societat Catalana de Digestologia, que va tenir lloc a Girona, del 25 al 27 de gener de 2018.

Antecedents. En un estudi previ, es va observar un efecte protector dels β -blocadors en la disfàgia orofaríngia (DO). Tot i que el mecanisme d'acció pel qual podrien tenir aquest efecte no era conegut, la hipòtesi plantejada era que el neuropeptid substància P (SP) podria tenir-hi un paper clau. L'objectiu d'aquest estudi va ser analitzar les concentracions de SP en sèrum i en saliva en pacients en tractament amb β -blocadors i explorar si hi havia relació amb la presència o no de DO.

Mètodes. Es van incloure pacients adults (> 50 anys) en tractament amb β -blocadors, reclutats aleatòriament als centres d'atenció primària associats a l'Hospital de Mataró, que es van aparellar per edat, sexe i índex de Barthel amb pacients sense tractament amb β -blocadors. Es van obtenir mostres de sang i de saliva de tots els pacients per analitzar les concentracions de SP amb la tècnica de l'assaig per immunoabsorció lligat a enzims (ELISA). Es van recollir dades sociodemogràfiques i clíniques i es va avaluar la disfàgia utilitzant el mètode de l'exploració clínica volum-viscositat (MECV-V).

Resultats. Es van incloure 28 pacients en tractament amb β -blocadors ($64,96 \pm 7,31$ anys, 57,1% dones, índex de Barthel $99,6 \pm 1,31$, dosi equivalent de carvedilol $24,11$

$\pm 18,12$ mg) i 28 pacients sense tractament amb beta-blocadors ($65,61 \pm 6,43$ anys, 57,1% dones, índex de Barthel $99,6 \pm 1,31$). Els nivells de SP en sèrum i en saliva van ser significativament superiors en els pacients en tractament amb β -blocadors en comparació amb els pacients sense tractament amb β -blocadors ($260,68 \pm 144,27$ vs. $175,46 \pm 108,36$ pg/mL, $P = .009$ i $170,34 \pm 146,48$ vs. $102,73 \pm 52,28$ pg/mL, $P < .001$, respectivament). La prevalença de DO va ser del 32,1% en els pacients en tractament amb beta-blocadors i del 67,9% en els pacients sense tractament ($P = .015$). A més, els pacients amb DO varen presentar nivells de SP en saliva significativament menors en comparació amb els pacients sense signes clínics de DO ($98,39 \pm 43,25$ vs. $174,69 \pm 147,21$ pg/mL, $P < .001$).

Conclusions. Els nivells de SP en sèrum i saliva són superiors en els pacients en tractament amb β -blocadors comparats amb els pacients sense tractament. Així, l'augment dels nivells de SP podria ser el mecanisme d'acció pel qual els β -blocadors protegeixen els pacients de patir DO.

Justificació i estat actual del tema

La disfàgia orofaríngia (DO) definida com el símptoma que es refereix a la dificultat o la incomoditat a l'hora de formar o fer passar el bol alimentari de la boca a l'èsofag^{1,2} representa un problema sanitari tant per a pacients com per a organitzacions i institucions sanitàries.³ La Organització Mundial de la Salut (OMS) l'ha reconegut i l'ha inclòs en la classificació internacional de malalties (CID), versions 9 i 10 amb els codis 787.2 i R-13.10 respectivament,^{4,5} i també l'ha definit com a síndrome geriàtrica ja que pot provocar complicacions clíniques rellevants com

desnutrició, deshidratació i pneumònia per aspiració, les quals ahora contribueixen a augmentar les estades hospitalàries, les taxes de mortalitat i a disminuir la qualitat de vida.³

Amb tot, però, les estratègies actuals són escasses, presenten un nivell baix d'evidència i busquen compensar la funció deglutòria en lloc de millorar-la.⁶ Anteriorment al present estudi, es va observar un efecte protector dels β -blocadors en la DO.⁷⁸ El mecanisme d'acció pel qual exerceixen aquest efecte és desconegut, però la hipòtesi plantejada era que el neuropèptid substància P (SP) podria tenir-hi un paper clau, ja que en administrar propranolol (un beta-blocador no cardio-selectiu) en el conill porquí s'observava un augment de l'alliberament de SP.^{9,10}

El neuropèptid SP s'ha vist implicat en la regulació tant del reflex de la deglució com del de la tos¹¹. La SP s'expressa i està continguda en les fibres C no mielinitzades dels extens plexes nerviosos de l'epiteli de la faringe, la laringe i la tràquea^{11,12} com els nervis glossofaringi i laringi superior, essencials en el procés de deglució. Aquest pèptid actua i sensibilitza els terminals nerviosos i fa que tingui un paper fonamental a l'hora de regular la deglució a nivell perifèric.¹³ La disminució de la SP a la faringe comporta un retard en el reflex de la deglució i un augment en el temps de trànsit faringi. Per tant, mantenir uns nivells adequats de SP en la zona faríngia sembla essencial per aconseguir una deglució segura i regular i es converteix en una objectiu farmacològic per tractar la DO. En aquest context, Jia et al. van observar que l'ús d'antagonistes de la dopamina

redueix la síntesi de SP tant en els cossos cel·lulars com en els terminals nerviosos, fenomen que s'ha associat a una alteració de la funció deglutòria.^{11,14} Per altra banda, l'ús d'inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA) i l'estimulació elèctrica intrafaringia s'han relacionat amb un augment dels nivells de SP que produeix una millora de la funció deglutòria i una disminució de la pneumònia per aspiració¹⁵⁻¹⁹. En aquest context, i després d'observar un possible efecte protector dels beta-blocadors en la DO en la població anciana,⁷ s'ha estudiat el seu efecte en els nivells de SP i el seu paper en la millora del procés de la deglució.

β -blocadors

Els β -blocadors o blocadors dels receptors β -adrenèrgics són un grup de fàrmacs que produeix un bloqueig competitiu i reversible de les accions de les catecolamines sobre els receptors β -adrenèrgics. Actualment, els β -blocadors ocupen un paper important en el tractament de diversos processos cardiovasculars (hipertensió arterial, angina de pit, arítmies, cardiomiopatia hipertròfica, prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica, etc.) i no cardiovasculars (ansietat, glaucoma, migranya, hipertiroidisme, tremolor). No obstant això, i encara que tots els β -blocadors tenen capacitat de bloquejar els receptors β -adrenèrgics, hi ha diferències importants en les propietats farmacodinàmiques (selectivitat, activitat simpaticomimètica intrínseca) i farmacocinètiques (hidrosolubilitat/liposolubilitat) de cada un.²⁰

Les catecolamines interactuen amb dos grans subtipus de receptors: α i β -adrenèrgics.²⁰⁻²² S'ha demostrat l'existència d'almenys tres tipus de receptors β -adrenèr-

Taula 1. Efectes mitjançats per l'estimulació dels receptors β -adrenèrgics

β_1	β_2	β_3
Inotropisme positiu	Vasodilatació arterial-venosa	Vasodilatació
Cronotropisme positiu	Broncodilatació	Alliberació de NO
Nòdul A-V: redueix el PR, accelera la VC	Relaxació intestinal i uterina	Estimula la lipòlisi
Producció d'humor aquós	Relaxació del múscul detrusor	Estimula la glucogenòlisi
Secreció de renina	Estimula la glucogenòlisi	Calorigènesi
Alliberació d'ADH	Estimula la gluconeogènesi	
Estimula la lipòlisi	Estimula l'alliberació de NA	
Estimula l'apoptosi	Tremolor	
Calorigènesi	Hipopotassèmia	
	Alliberació d'insulina i glucagó	
	Inhibició de l'apoptosi	

ADH: hormona antidiürètica, NA: noradrenalina; NO: òxid nítric, PR: període refractari; VC: velocitat de conducció, A-V: auriculo-ventricular

gics. Els efectes que s'obtenen mitjançant l'estimulació d'aquests receptors estan resumits a la taula 1. Els receptors β_1 i β_3 els trobem en la membrana postsinàptica dels teixits innervats, estan sotmesos a control neural i responen a la noradrenalina que alliberen els terminals simpàtics. Sovint, els receptors β_2 estan localitzats en teixits o cèl·lules que reben una innervació escassa (úter, múscul esquelètic, plaquetes, limfòcits, etc.), per aquest motiu no depenen del control neural sinó que són estimulats per les catecolamines circulants. Els receptors β_2 també es troben a la membrana presinàptica de les terminacions noradrenèrgiques i l'estimulació facilita l'alliberament de noradrenalina i augmenta el to simpàtic.

Segons el tipus de receptors que bloquegen, els β -blockadors es classifiquen en (taula 2):²⁰⁻²²

- 1) No selectius (bloquen els receptors β_1 i β_2).
- 2) Selectius (a concentracions baixes bloquegen principalment els receptors β_1). La selectivitat és un fenomen que depèn de la dosi i que desapareix en incrementar la quantitat de β -blockador.
- 3) Mixtes, bloquegen els receptors α - i β -adrenèrgics. Alguns β -blockadors tenen propietats vasodilatadores directes secundàries al bloqueig dels receptors α -adrenèrgics (carvedilol, labetalol), a l'alliberament d'òxid nítric (nebivolol) o a l'estimulació dels receptors β_2 -adrenèrgics (celiprolol).

Substància P

La SP és un neuropeptid amb activitat neurotransmis-

sora que exerceix les funcions mitjançant la unió amb el receptor neuroquinina 1 (NK1) del qual és el lligand principal.²³

La SP fa funcions de neurotransmissor, neuromodulador (regula l'activitat d'altres neurotransmissors) i d'hormona, ja que exerceix l'activitat a distància dels punts on és alliberada. Nombrosos autors han descrit l'existència de SP en la majoria de les parts del sistema nerviós central i perifèric de tots els mamífers estudiats, i si bé la distribució és molt variable entre diferents àrees anatòmiques, es localitza als nuclis caudat i putamen, als nuclis amigdalars de l'hipocamp, la càpsula interna i sèptum. En la resta de l'organisme, la SP està àmpliament distribuïda i localitzada al voltant dels vasos sanguinis o de les terminacions nervioses en la majoria d'òrgans i teixits: pell, fol·licles pilosos, glàndules sudorípares, aparell respiratori, genitourinari i cardiovascular, en els plexes mientèric i submucós del sistema digestiu i fins i tot a la polpa dentària.²⁴⁻²⁶ També s'ha aïllat en pràcticament tots els fluids de l'organisme: sang, LCR, orina,²⁷ saliva,²⁸ líquid peritoneal²⁹ i llet materna,³⁰ facilitant la seva determinació.

Relació entre la substància P i la disfàgia orofaríngia

Estudis recents demostren que la SP pot ser un indicador biològic de disfàgia^{31,32}, ja que la SP està present en les fibres nervioses no colinèrgiques vagals que innerven les vies respiratòries³³ i està implicada en els mecanismes de prevenció de l'aspiració tals com el reflex de la tos i de la deglució. De fet, alguns estudis descriuen una disminució en els nivells de SP en sèrum de pacients amb malaltia cerebrovascular amb disfàgia.³⁴ També s'han descrit concentracions de SP en esput set vegades inferiors en pacients ancians amb pneumònia aspirativa comparats amb ancians sans.³⁵ En pacients amb ictus previ i aspiracions silents, el tractament amb IECA (l'ECA degrada la SP) va demostrar un augment de la concentració de SP en sèrum¹⁶ i, en conseqüència, va produir la desaparició de les aspiracions silents en un 73,8% de casos.^{16,17}

L'estimulació olfactiva mitjançant oli de pebre negre, es va traduir també en un augment en la concentració de SP en sèrum, acompanyat d'un escurçament del temps de latència de la deglució i un major flux sanguini en les àrees de l'escorça cingular anterior i de l'escorça insular esquerra

Taula 2. Classificació dels blockadors β -adrenèrgics

$\beta_1 + \beta_2$ (no selectius)	β_1 (selectius)	$\beta + \alpha$ (mixtes)
Timolol	Atenolol	Carvedilol
Carteolol	Bisoprolol	Labetalol
Nadolol	Celiprolol	
Oxprenolol	Metoprolol	
Propranolol	Nebivolol	
	Esmolol	

Taula 3. Criteris d'exclusió

Pacients amb patologies agudes o neoplàsia activa.

Pacients amb patologies que poden cursar amb alteració de la funció deglutorià com parkinson, alzheimer, accident cerebrovascular, esclerosi múltiple, esclerosi lateral amiotròfica, miastenia gravis, malaltia de Huntington, distròfia muscular, entre altres.

Pacients en tractament amb fàrmacs que poden alterar els nivells de SP com els agonistes dopaminèrgics, els inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina i antagonistes d'angiotensina II.⁷

produint una reorganització cortical i millorant la deglució.³⁶ L'administració de capsaïcina (10^{-6} - 10^{-9} M), un agonista dels canals del receptor potencial transitori vaniloide 1 (TRPV1), de forma aguda o diària (10^{-6} M) s'ha mostrat efectiva en la reducció del temps d'inici (latència) del reflex deglutori en ancians amb disfàgia, també a conseqüència de l'augment de la SP.^{37,38}

Justificació

La informació disponible relativa als efectes de la SP en la funció deglutori és escassa i, en conseqüència, el paper dels β -blocadors en la funció deglutori, també. Saber quin és l'efecte d'aquests ja coneguts fàrmacs en la SP, i concretament en la funció deglutori, és molt rellevant per optimitzar les intervencions terapèutiques i les possibles estratègies preventives per facilitar aquesta funció.

Així, doncs, les limitacions dels estudis publicats en referència als β -blocadors i la seva relació amb la DO, conjuntament amb la rellevància clínica de costos i de gestió que significaria entendre aquest fenomen, justifiquen aquest estudi.

Objectius

General

Determinar si els pacients en tractament crònic amb β -blocadors presenten diferències en els nivells de SP en sang i en saliva en comparació amb un grup control sense tractament amb β -blocadors.

Específics

Determinar si els nivells de SP es correlacionen amb la funció deglutori dels subjectes avaluats.

Avaluar si el grup de pacients en tractament amb β -blocadors presenta canvis en la funció deglutori comparat amb el grup control sense tractament amb β -blocadors.

Metodologia

Població d'estudi

Estudi observacional de casos i controls realitzat al laboratori de fisiologia digestiva de l'hospital de Mataró (Barcelona) que va incloure pacients d'entre 50 i 80 anys sense cap dels criteris d'exclusió (taula 3), de maig del 2017 a gener de 2018. Els pacients van ser reclutats activament per telèfon a partir de la base de dades dels centres d'atenció primària associats a l'Hospital de Mataró (mitjançant reclutament aleatori), i es van incloure en 2 grups: (i) casos:

pacients en tractament amb β -blocadors i (ii) controls: pacients sense tractament amb β -blocadors, aparellats per edat (± 2 anys), sexe i índex de Barthel (± 10 punts) amb pacients sense tractament. El protocol d'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Hospital de Mataró (protocol número 2/2017). i es va realitzar d'acord amb els principis de la Declaració de Hèlsinki.³⁹

A més, es va obtenir el consentiment informat de cada un dels pacients després de l'explicació de la naturalesa de l'estudi. L'estudi clínic va ser identificat al Clinical Trials amb el número d'identificació: NCT03306134.

Variables de l'estudi

Principal

- Els nivells de SP en sèrum i en saliva.

Secundàries

- Valoració de la disfàgia
 - Alteració de l'eficàcia o de la seguretat de la deglució mitjançant el mètode de l'exploració clínica volum-viscositat (MECV-V).
- Demogràfiques i socials: edat, sexe, hàbits tòxics.
- Farmacològiques i del tractament: nombre i tipus de fàrmacs.
- Clíniques
 - Comorbiditats: malaltia orgànica (pulmonar, cardiovascular, renal, hepàtica), malaltia oncològica/hematològica, malaltia cognitiva/neurològica.
- Valoració nutricional mitjançant el test *Mini Nutritional Assessment Short Form* (MNA-sf).

Disseny experimental

Un equip multidisciplinari va fer una avaluació global de tots els pacients inclosos determinant: (i) dades sociodemogràfiques, (ii) dades clíniques, (iii) capacitat funcional analitzada amb l'índex de Barthel,⁴⁰ (iv) tractament amb β -blocadors i altres fàrmacs i (v) avaluació nutricional: el risc de malnutrició (MN). L'avaluació nutricional es va realitzar mitjançant el test Mini-Nutricional-Assessment short form (MNA-SF)⁴¹ [Els pacients amb una puntuació en el MNA-SF de menys de 7 punts (la màxima és 14 punts) es consideren desnodrits i entre 8 i 11 es consideren en risc de MN] i (vi) avaluació de la DO mitjançant el mètode de l'exploració clínica volum-viscositat (MECV-V).

Avaluació de la disfàgia orofaríngia

El MECV-V, amb el qual es va avaluar la disfàgia de tots els pacients (Fig. 1),⁴² és una eina d'avaluació clínica que utilitza diferents bolus de diferents volums (5, 10 i 20 ml) i viscositats (líquid, nèctar i púding) per avaluar tant l'eficàcia com la seguretat de la deglució.

Els signes d'alteració de l'eficàcia són residu oral (bolus en la cavitat oral després d'empassar), residu faringi, alteració en el segellat labial (incapacitat de mantenir el bolus a la cavitat oral durant la preparació de la fase de la deglució) i deglució fraccionada (múltiples deglucions per bolus). Els signes d'alteració de la seguretat en la deglució són canvis en la veu, tos i disminució de la saturació d'oxigen $\geq 3\%$ del nivell basal mesurada amb un pulsioxímetre (Nellcor OxiMax, Philips Medical Systems, Eindhoven, Països Baixos). L'espesseïdor utilitzat en tot el període de l'estudi per aconseguir les diferents viscositats dels bolus va ser Resource Thicken Up® (Nestlé, Esplugues de Llobregat, Espanya).⁴²

En estudis de validació, el MECV-V ha demostrat excel·lents propietats psicomètriques (sensibilitat del 0,94 i especificitat del 0,88) en la detecció de la DO.^{42,43}

Tractament amb β -blocadors i altres fàrmacs

Entre els participants en tractament amb β -blocadors es va recollir el tipus (cardioselectiu o no cardioselectiu), la generació (primera, segona o tercera) i la dosi del β -blocador. Es va convertir la dosi total diària en la dosi equivalent

de carvedilol utilitzant escales establertes.⁴⁴ També es va determinar la indicació per a la qual s'havia prescrit el β -blocador i la freqüència d'administració, i es van registrar l'ús d'altres fàrmacs classificats mitjançant el sistema de classificació anatòmica, terapèutica i química (ATC) en què es divideixen els fàrmacs en diferents grups segons l'òrgan o sistema sobre el qual actuen i les característiques terapèutiques, farmacològiques, i les propietats químiques. Concretament, es van classificar els fàrmacs segons el primer nivell de l'ATC, que indica el principal grup anatòmic.⁴⁵

Presa de mostres i anàlisi per

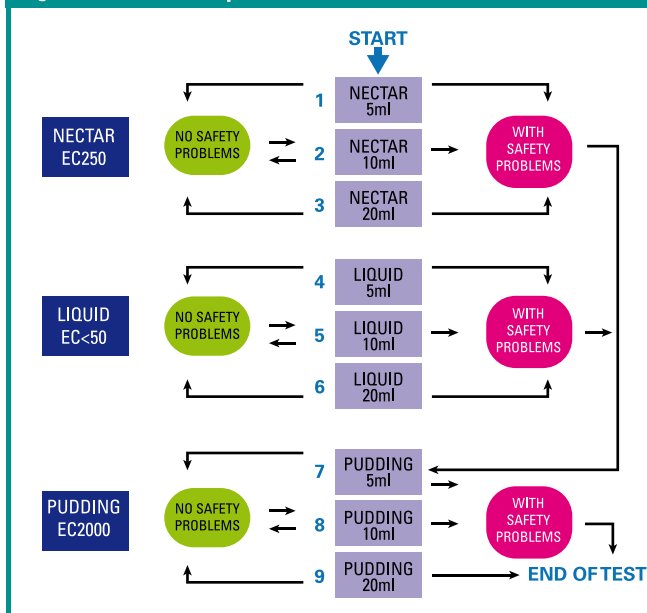
determinar els nivells de la substància P

Es van recollir mostres de sang i saliva a tots els pacients aproximadament a la mateixa hora del dia (de 8-11 hores del matí). Les mostres de saliva es van recollir amb el sistema salivette® (Sarstedt, Nuembrecht, Alemanya). Aquest sistema inclou uns tubs amb una fibra de cotó a l'interior que s'extreu i es col·loca sota la llengua del pacient durant 5 minuts i un cop recollida la saliva es torna a col·locar dins del tub. Un cop obtingudes les mostres de saliva, es van centrifugar immediatament a 2.600 rpm, 2 min. Els sobrenedants es van emmagatzemar en congelador a -80°C fins a una anàlisi posterior. Per altra banda, les mostres de sang es van obtenir a partir d'una vena antecubital utilitzant un tub de separació de sèrum (SST), es van deixar reposar 30 minuts a temperatura ambient i, a continuació, s'hi va afegir aprotinina per evitar la degradació de l'SP. Finalment, les mostres es van centrifugar a 2.600 rpm, 15 minuts (tal com diu el protocol).⁴⁶ De la mateixa manera que amb les mostres de saliva, els sobrenedants es van emmagatzemar en congelador a -80°C per a una anàlisi posterior. Les al·lotes de sang i de saliva es van utilitzar posteriorment per determinar els nivells de SP mitjançant la tècnica d'immunabsorció lligada a enzims (ELISA) segons les instruccions del fabricant (SP Immunoassay, núm. catàleg KGE007; Sistemes d'R + D, Minneapolis, MN, EUA).⁴⁶

Anàlisi estadística i mida de la mostra

Les variables categòriques van ser descrites com a freqüències relatives i absolutes i es van comparar amb el test de χ^2 i el test de Fisher. Els paràmetres quantitius van ser descrits com a mitjana $\pm$ desviació estàndard.

Fig. 1. Mètode de l'exploració clínica volum-viscositat (MECV-V).



Les comparacions entre grups es van fer amb el test U de Mann-Whitney. Es va considerar significació estadística quan $P < .05$.

Per determinar la mostra de l'estudi, es va tenir en compte, segons la bibliografia prèvia,^{19,34} que es podria observar una diferència en els nivells de SP en sang i en saliva en els dos grups de 75 pg/mL amb una desviació estàndard (SD) de 100 pg/mL. El resultat va mostrar la necessitat d'incloure un total de 56 participants (28 en tractament amb β -blocadors i 28 sense) per detectar una diferència significativament estadística entre els dos grups acceptant un risc β de 0,2 i un risc α de 0,05. L'anàlisi estadística es va realitzar amb el programa estadístic SPSS, versió 15.0.

Resultats

Població d'estudi

Es van incloure 56 pacients ($65,29 \pm 6,83$ anys, 57,1% dones). Concretament, es van estudiar (1) 28 pacients en tractament amb β -blocadors ($64,96 \pm 7,31$ anys, 57,1% dones) i (2) 28 pacients sense tractament amb β -blocadors ($65,61 \pm 6,43$ anys, 57,1% dones). Les variables sociodemogràfiques i clíniques dels pacients inclosos als dos grups van ser molt similars (taula 4). La principal diferència va ser el major nombre de fàrmacs (incloent-hi el β -blocador) en el grup de pacients en tractament amb β -blocadors en comparació al grup de pacients sense tractament ($5,36 \pm 0,65$ vs. $3,18 \pm 0,49$; OR:1,28; IC del 95%: 1.05-1.57; $P = .014$).

Exposició als β -blocadors i a altres fàrmacs

Els pacients en tractament amb β -blocadors van rebre una mitjana de dosi equivalent de carvedilol de $24,11 \pm 18,12$ mg (rang de 8,3-100 mg) i van incloure β -blocadors selectius (92,9%, $N = 26$) i no selectius (7,1%, $N = 2$), de segona (85,7%, $N = 42$) i tercera (14,3%, $N = 4$) generació. En el grup de β -blocadors no selectius, el més comú va ser el carvedilol i la dosi mitjana va ser de $43,8 \pm 18,78$ mg, (rang de 37,5-50 mg). En el grup de pacients en tractament amb β -blocadors selectius el més comú va ser el bisoprolol i la dosi equivalent de carvedilol va ser $24,11 \pm 11,97$ mg (rang de 8,3-100 mg).⁴⁴ La indicació principal per la qual s'havia receptat el β -blocadors va ser per hipertensió un 53,6% ($N = 15$), seguit d'arítmies un 14,3% ($N = 4$), post infart agut de miocardi el 10,7% ($N = 3$), insuficiència

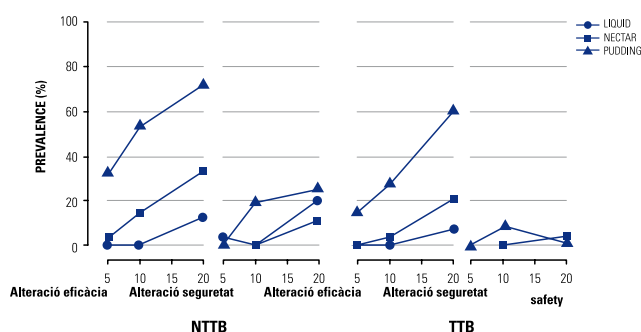
cardíaca el 10,7% ($N = 3$) i migranya el 7,1% ($N = 2$). El principal horari d'administració va ser d'1 comprimit cada 24 hores al matí un 85,7% ($N = 25$).

La taula 4 mostra l'exposició als β -blocadors i a altres fàrmacs, utilitzant el sistema de classificació ATC segons el primer nivell. No es van observar diferències estadísticament significatives en l'exposició a altres fàrmacs en ambdós grups. Utilitzant el tercer nivell de l'ATC, els fàrmacs més freqüents van ser els fàrmacs per a úlcera pèptica i malaltia de reflux gastroesofàgic (codi ATC del tercer nivell A02B) un 38,3% ($N = 11$) i un 42,9% ($N = 12$) en els pacients en tractament amb β -blocadors respecte els pacients sense tractament amb β -blocadors, i altres analgèsics i antipirètics (codi ATC N02B) en el 32,1% ($N = 9$) i 38,3% ($N = 11$), respectivament.⁴⁵

Avaluació nutricional i de la disfàgia

Es van observar signes de DO (alteració de l'eficàcia o de la seguretat de la deglució) mitjançant el MECV-V en un 50,0% ($N = 28$) de tots els pacients. En concret, es varen trobar signes de DO en un 32,1% ($N = 9$) dels pacients en tractament amb β -blocadors i en un 67,9% ($N = 19$) dels pacients sense tractament amb β -blocadors; OR: 0.23; IC del 95%: 0,07-0,69, $P = .008$ (Fig. 2). Utilitzant el MNAsf, no es van observar diferències en l'estat nutricional dels pacients en tractament amb β -blocadors o sense. El MNA-sf va mostrar un estat nutricional preservat en ambdós grups (MNA-sf ≥ 12 en un 89,3% ($N = 25$) vs 89,3% ($N = 25$), respectivament), i el 10,7% ($N = 3$) en ambdós grups van presentar risc de desnutrició o desnutrició. Per altra banda, el 17,9% ($N = 5$) dels pacients amb DO estaven en risc de desnutrició o presentaven malnutrició (MNA-sf ≤ 11) en

Fig. 2: Característiques de la deglució en pacients en tractament amb β -blocadors i sense β -blocadors



comparació amb un 3,6% (N = 1) dels pacients sense DO.

Els nivells de SP en sèrum i en saliva detectats en ambdós grups es mostren a la fig. 3. Els nivells de SP en sèrum van ser significativament superiors en pacients en tractament amb β -blocadors comparats amb pacients sense tractament amb β -blocadors ($260,68 \pm 144, 27$ pg/ml vs. $175,46 \pm 108,36$ pg/ml, respectivament, $P = .009$) i també els nivells de SP en saliva ($170,34 \pm 146,48$ pg/ml vs. $102,73 \pm 52,28$ pg/ml, respectivament, $P < .001$). En general, els nivells de saliva van ser almenys de dues a tres vegades superior als corresponents nivells en sèrum.

A més, els pacients amb signes clínics de DO van donar nivells significativament més baixos de SP en saliva en comparació a pacients sense signes clínics de DO (98.39 ± 43.25 vs 174.69 ± 147.21 pg/ml, $P = .011$), com es mostra a la fig. 4.

Discussió

La conclusió principal d'aquest estudi és que els pacients en tractament amb β -blocadors presenten nivells més elevats de SP en sèrum i en saliva comparats amb pacients sense tractament amb β -blocadors. A més, els pacients en tractament amb β -blocadors presenten una prevalença menor de disfàgia orofaríngia (DO) en comparació amb els pacients sense tractament amb β -blocadors, i els pacients amb DO presenten menors nivells de SP en saliva. Per tant, l'augment dels nivells de SP podria ser el mecanisme d'acció pel qual els β -blocadors exercien un

efecte protector en la DO.

En aquest estudi, es van incloure pacients que representaven la població de l'àmbit comunitari amb la inclusió de pacients d'edats compreses entre 50 i 80 anys. La prevalença de malnutrició, antecedents mèdics i polimediació amb efectes potencials en la funció deglutòria en la nostra població va ser molt baixa. No obstant això, es va observar que la DO afectava un 50% dels pacients, una prevalença elevada tenint en compte l'edat dels pacients inclosos comparada amb la d'altres estudis en els quals la DO pot afectar fins a un 23% de la població anciana que viu a la comunitat⁴⁷, si bé la prevalença de DO en persones ancianes institucionalitzades es troba entre el 56 i el 78% i cada vegada es detecta en estadis més lleus de la seva evolució.^{48,49}

Actualment, el tractament de la DO té dos objectius principals: (i) prevenir complicacions que poden ser conseqüència de la disfunció deglutòria (malnutrició, deshidratació i pneumònia aspirativa) i (ii) sempre que sigui possible, revertir la funció deglutòria.⁵⁰ El tractament actual està basat principalment en tècniques compensatòries, rehabilitadores o una combinació d'ambdues.⁵¹ Les intervencions compensatòries eviten o redueixen els efectes d'una funció deglutòria alterada i les intervencions rehabilitadores milloren aquestes alteracions a nivell biomecànic.⁵⁰ Les dues principals estratègies de compensació són la modificació de les textures alimentàries tant dels sòlids

Fig. 3. Nivells d'SP en sèrum i saliva segons presència de disfàgia

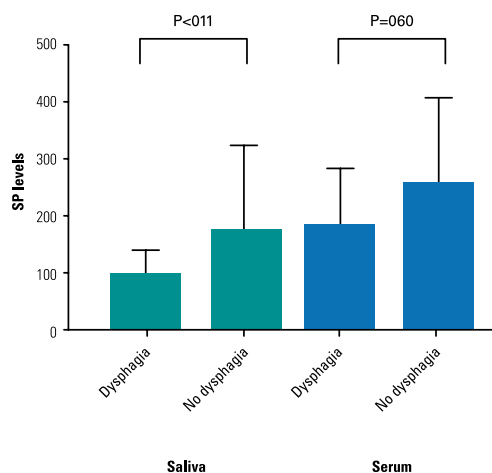
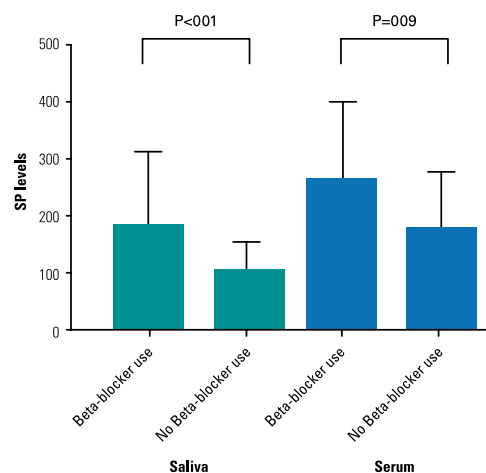


Fig. 4. Nivells d'SP en sèrum i saliva segons ús de β -blocadors



com dels líquids⁵² i les principals intervencions rehabilitadores són tractaments conductuals que inclouen postures deglütòries, maniobres i exercicis.⁵³ D'altra banda, han aparegut tractaments nous que estimulen la recuperació de la funció deglütòria com les estratègies de neuroestimulació elèctrica o estimulació química, però en general, segueixen en investigació.¹⁹ Cap altre tractament actiu ha demostrat utilitat en la DO.

En aquest estudi es va detectar que els β -blocadors augmentaven els nivells de substància P en saliva i sèrum dels nostres pacients. Com s'ha comentat, prèviament es va observar un efecte protector dels beta-blocadors en la DO⁷⁸ que podria estar mitjançat per l'augment dels nivells de SP.^{9,10} A més, les observacions histoquímiques semblen indicar que es produeixen diversos tipus d'interaccions entre les catecolamines i la SP.⁵⁴ L'aplicació local de noradrenalina (10 microM), un agonista del receptor $\alpha 1$, $\alpha 2$ i $\beta 1$ aplicat a la vèrtebra dorsal dels conills produeix la inhibició completa dels estímuls mecànics provocats per

l'alliberament de SP⁵⁵ i la SP a concentracions de 10-7 a 10-6 M va demostrar augmentar notablement la secreció de catecolamines.⁵⁶

D'altra banda, s'han investigat altres mecanismes farmacològics que poden millorar la resposta deglütòria a conseqüència d'augmentar els nivells de SP. Així, agonistes del canal del receptor potencial transitori (TRP) com la capsaïcina, la piperina, el mentol o l'àcid cítric poden facilitar l'alliberament de la SP.⁵⁷ Les aferències faríngies són sensibles a l'estimulació química i als canvis de temperatura i expressen canals del TRP,⁵⁸ que estan especialment localitzats a les cèl·lules epitelials i als nervis sensorials de la submucosa de l'orofaringe.⁵⁹ Aquests agonistes han demostrat augmentar la seguretat i l'eficàcia de la resposta deglütòria en pacients amb disfàgia.^{38,60} Com s'ha comentat, alguns estudis han suggerit que els IECA podrien tenir cert benefici per prevenir la pneumònia aspirativa ja que augmenten l'alliberament de la SP en pacients ancians asiàtics amb disfàgia després de patir un

Taula 4. Característiques sociodemogràfiques i clíniques segons l'ús de b-blocadors

Pacients (n 56)	Pacients en tractament amb β -blocadors (n 28, 50.0%)	Pacients sense tractament amb β -blocadors (n 28, 50.0%)	Valor de P	OR (IC 95%)
Edat	64.96 $\pm$ 1.38	65.61 $\pm$ 1.21	0.537	0.98 (0.91-1.07)
Dones	16 (57.1%)	16 (57.1%)	1.000	1.00 (0.35-2.88)
Antecedents mèdics				
Depressió	2 (7.1%)	2 (7.1%)	1.000	1.00 (0.13-7.64)
Hipotiroidisme	6 (21.4%)	2 (7.1%)	0.058	5.36 (0.82-45.83)
Malaltia coronària	11 (39.3%)	5 (17.9%)	0.051	3.35 (0.94-16.60)
Hipertensió	8 (28.6%)	7 (25.0%)	0.763	1.20 (0.37-3.92)
Dislipidèmia	17 (60.7%)	14 (50.0%)	0.420	1.55 (0.54-4.46)
Malaltia respiratòria	4 (14.3%)	5 (17.9%)	0.716	0.77 (0.18-3.22)
Hiperplàsia benigna de pròstata	5 (17.9%)	4 (14.3%)	0.716	1.30 (0.31-5.47)
Diabetis mellitus	2 (7.1%)	2 (7.1%)	1.000	1.00 (0.13-7.64)
Osteoporosi	2 (7.1%)	7 (25.0%)	0.069	0.23 (0.04-1.23)
Malaltia reumatològica	3 (10.7%)	2 (7.1%)	1.000	1.56 (0.24-10.14)
Malaltia dermatològica	2 (7.1%)	0 (0.0%)	0.491	ND
Capacitat funcional				
Índex de Barthel	99.64 $\pm$ 0.25	99.64 $\pm$ 0.36	1.000	1.00 (0.72-1.39)
Exposició a altres fàrmacs (codi ATC)				
Nombre de fàrmacs*	5.36 $\pm$ 0.65	3.18 $\pm$ 0.49	0.014	1.28 (1.05-1.57)
Tracte alimentari i metabolisme (A)	15 (53.6%)	13 (46.4%)	0.593	1.33 (0.47-3.81)
Sang i òrgans hematopoètics (B)	9 (32.1%)	4 (14.3%)	0.114	2.84 (0.76-10.67)
Sistema cardiovascular (C)	11 (39.3%)	7 (25.0%)	0.391	1.94 (0.61-5.91)
Sistema genito-urinari i hormones sexuals (G)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1.000	1.00 (0.32-2.22)
Preparacions d'hormones sistèmiques, excloent hormones sexuals i insulines (H)	5 (17.9%)	1 (3.6%)	0.193	5.87 (0.64-53.93)
Antiinfecciosos per ús sistèmic (J)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1.000	1.00 (0.06-16.82)
Sistema músculo-esquelètic (M)	5 (17.9%)	7 (25.0%)	0.746	0.65 (0.18-2.37)
Sistema nerviós (N)	13 (46.4%)	16 (57.1%)	0.422	0.65 (0.23-1.87)
Sistema respiratori (R)	8 (28.6%)	4 (14.3%)	0.193	2.40 (0.63-9.16)

ATC: classificació anatòmica, terapèutica i química, IC: interval de confiança, ND: no disponible, OD: odds ratio

ictus.¹⁵ Així, doncs, una explicació dels resultats obtinguts en aquest estudi podria ser que els β -blocadors activen el mateix receptor que allibera la SP que els agents farmacològics mencionats anteriorment, si bé el mecanisme d'estimulació dels canals del TRP, l'alliberació de SP i la consegüent facilitació de la funció deglutòria és encara un mecanisme especulatiu.

En aquest estudi s'ha observat que els pacients amb una alteració de la seguretat o de l'eficàcia en la deglució presenten significativament majors nivells de SP en saliva. La SP actua sensibilitzant les terminals nervioses i té un paper fonamental en la regulació de la deglució a nivell perifèric.⁶¹ Una disminució dels nivells de SP en la faringe podria provocar un retard en el reflex de la deglució i un augment del temps de trànsit faringi. Estudis recents han demostrat que els nivells de SP en saliva poden ser un indicador biològic de disfàgia^{32,62} basats en el fet que la SP està present en el nervi vagal no colinèrgic de les fibres nervi-

oses que innerven les vies respiratòries i està implicada en els mecanismes de prevenció de l'aspiració com el reflex de la tos o de la deglució.³⁸

Conclusions

Mitjançant aquest estudi s'ha observat que els nivells d'SP en sèrum i en saliva poden augmentar mitjançant l'ús de beta-blocadors i que, aquest mecanisme pot justificar la menor prevalença de DO en els pacients en tractament amb aquests fàrmacs, per un mecanisme similar amb el que es produeix amb agonistes dels canals del TRP com la capsaïcina, la piperina, el mentol o l'àcid cítric que també augmenten l'alliberació de SP i faciliten el reflex de la deglució. Així doncs, amb aquesta estudi s'amplia el coneixement d'un nou possible mecanisme d'acció en el disseny de fàrmacs per tractar la DO. No obstant això, són necessaris més estudis per determinar si aquest efecte protector dels β -blocadors pot tenir un valor terapèutic en pacients amb DO.

BIBLIOGRAFIA

- Moreno A, Collado A, Clavé P. Exploraciones radiológicas anatómicas y funcionales en la patología esofágica. A: Rodríguez-Téllez M, Herrerías M. Enfoque multidisciplinar de la patología esofágica y sus complicaciones. Madrid: IMC; 2006. p. 39-59.
- Clavé P, Terré A, De Kraa M, Serra-Prat M. Recommendations on Clinical Practice. Approaching oropharyngeal dysphagia. Rev Esp Enf Dig. 2004;96:119-31.
- Rofes L, Arreola V, Almirall J, et al. Diagnosis and management of oropharyngeal dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. Gastroenterol Res Pract. 2011;2011:818979.
- World Health Organization. ICD-10 Version: 2016. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponible a: [accés 5 de febrer de 2018]. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/R13>.
- Baijens LW, Clavé P, Cras P, et al. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. Clin Interv Aging. 2016;11:1403-1428.
- Speyer R, Baijens L, Heijnen M, Zwijsenberg I. Effects of therapy in oropharyngeal dysphagia by speech and language therapists: a systematic review. Dysphagia. 2010;25:40-65.
- Miarons M, Campins L, Palomera E, Serra-Prat M, Cabré M, Rofes L. Drugs related to oropharyngeal dysphagia in older people. Dysphagia. 2016;31:697-705.
- Miarons M, Clavé P, Wijngaard R, et al. Pathophysiology of oropharyngeal dysphagia assessed by videofluoroscopy in dementia patients taking antipsychotics. J Am Med Dir Assoc. 2018 Sep;19(9):812.e1-812.e10.
- Lin C, Lai Y. Tachykinins in propranolol- augmented hyperpnoea-induced bronchoconstriction in Taida guinea- pigs: effects of dimethylthiourea. J Auton Pharmacol. 1998;18:139-147.
- Belvisi M. Beta- blocker induced asthma: a role for sensory nerve hyperresponsiveness? Clin Exp Allergy. 1996;26:1343-1346.
- Jia XY, Sekizawa K, Ohru t, Nakayama K, Sasaki H. Dopamine D1 receptor antagonists inhibit swallowing reflex in guinea pigs. Am J Physiol. 1998; 274: R76-80.
- Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Arai H, sasaki H. Interventions to prevent pneumonia among older adults. J Am Ger Soc. 2001; 49:85-90.
- Jin YK, Sekizawa K, fukushima T, Morikawa M, Nakazawa H, Sasaki A, Am J Respir Care Med. 1994.
- Gerfen Cr, McGinty JF, Young WS. Dopamine differentially regulates dynorphin, substance P, and enkephalin expression in striatal neurons: in situ hybridization and histochemical analysis. J Neuroscience. 1991; 11: 1016-1031.
- Ohkubo T, Chapman N, Neal B, Woodward M, Omai T, Chalmers J. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimen on pneumonia risk. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(9):1041-5.
- Shimizu T, Fujioka S, Otonashi H, Kondo M, Sekizawa K. ACE inhibitor and swallowing difficulties in stroke. A preliminary study. J Neurol. 2008;255(2):288-9.
- Arai T, Yasuda Y, Toshima S, Yoshimi N, Kashiki Y. ACE inhibitors and pneumonia in elderly people. Lancet. 1998;352:1937-8.
- Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H. ACE inhibitor and swallowing reflex. Chest. 1998;113:1425.
- Suntrup-Krueger S, Bittner S, Recker S, et al. Electrical pharyngeal stimulation increases substance P level in saliva. Neurogastroenterol Motil. 2016;28:855-860.
- Tamargo J. Farmacología de los bloqueantes beta-adrenérgicos. Rev. Esp. Cardiol. 1997; 50 (supl3):30.
- Tamargo J, Delpón E. Optimisation of B-blockers pharmacology. J Cardiovasc Pharmacol. 1990;16 Suppl. 5:S8.
- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores B-

- adrenérgicos. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:65.
23. Hokfelt T, Bartfai T, Bloom, F. Neuropeptides: opportunities for drug discovery. *Lancet Neurol.* 2003;2(8):463-472.
 24. Pernow B. Role of tachykinins in neurogenic inflammation. *J Immunol.* 1985;135(2 Suppl):812s-815s.
 25. Severini C, Improta G, Falconieri-Erspamer G, Salvadori S, Erspamer V. The tachykinin peptide family. *Pharmacol Rev.* 2002;54(2):285-322.
 26. Shimizu Y, Matsuyama H, Shiina T, Takewaki T, Furness JB. Tachykinins and their functions in the gastrointestinal tract. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(2):295-311.
 27. Altuntas SC, Ipekci T, Yakupoglu G, Erin N. Changes in urine levels of substance P, vasoactive intestinal peptide and calcitonin-gene-related peptide in patients with urinary tract infections. *Peptides* 2014;56:151-5.
 28. Parris WC, Kambam JR, Naukam RJ, Rama Sastry BV. Immuno-reactive substance P is decreased in saliva of patients with chronic back pain syndromes. *Anesthes Analg* 1990;70(1):63-67.
 29. Sanfilippo JS, Williams RS, Yussman MA, Cook CL, Bissonnette F. Substance P in peritoneal fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(1 Pt 1):155-9.
 30. Ducroc R, Rubio S, Garzon B, Brunel-Riveau B, Couraud JY. Immunoreactive substance P and calcitonin-gene-related peptide (CGRP) in rat milk and in human milk and in infant formulas. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(3):554-8.
 31. Nakagawa T, Ohnui T, Sekizawa K, Sasaki H. Sputum Substance P in Aspiration Pneumonia. *Lancet.* 1995;345(8962):1447.
 32. Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, Kikuchi R, Manabe K, Sasaki H. High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch International Medicine.* 1997;157:321-324.
 33. Lee Y, Shin C, Shim J, Kim K, Kang K, Yoo H. Substance P-Immunoreactive Nerves in Endobronchial Biopsies in Cough- Variant Asthma and Classic Asthma. *Respiration.* 2003;70(1):49-53.
 34. Kishida Y, Maeda N, Murawaki Y. Relationship between dysphagia and serum substance P level in chronic central nervous disease. *Int J Clin Med.* 2013;4:86-90.
 35. Matsumoto S, Shimodo S, Kawahira K. Substance P. *Geriatric Medicine.* 2007;45:1331-1335.
 36. Ebihara T, Ebihara S, Maruyama M, Kobayashi M, Ito A, Arai H, Sasaki H. A randomized trial of olfactory stimulation using black pepper oil in older people with swallowing dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(9):1401-1406.
 37. Ebihara T, Sekizawa K, Nakazawa H, Sasaki H. Capsaicin and swallowing reflex. *Lancet* 1993;341:432.
 38. Ebihara T, Takahashi H, Ebihara S, Okazaki T, Sasaki T, Watando A, Nemoto M, Sasaki H. Capsaicin troche for swallowing dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:824-828.
 39. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310:2191-2194.
 40. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-65.
 41. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment Short- Form (MNA®- SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging.* 2009;13:782-788.
 42. Clavé P, Arreola V, Romea M, Medina L, Palomera E, Serra-Prat M. Accuracy of the volume- viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr.* 2008;27:806-815.
 43. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Swanson J, Clavé P. The effects of a xanthan gum-based thickener on the swallowing function of patients with dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1169-79.
 44. Cohen-Solal A, Jacobson A, Piña I. Beta blocker dose and markers of sympathetic activation in heart failure patients: interrelationships and prognostic significance. *ESC Heart Failure.* 2017;4:499-506.
 45. WHO. The anatomical therapeutic chemical classification system with defined daily doses (ATC/DDD). World Health Organization; 2017. [accés 2 de desembre de 2017]. Disponible a: <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>.
 46. Substance P Assay. Catalog number KGE007, SKGE007, PKGE007. [accés 10 de febrer de 2018]. Disponible a: <https://resources.rnd-systems.com/pdfs/datasheets/kge007.pdf>.
 47. Serra-Prat M, Hinojosa G, López D, et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia and impaired safety and efficacy of swallow in independently living older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:186-187.
 48. Nogueira D, Reis E. Swallowing disorders in nursing home residents: how can the problem be explained? *Clin Interv Aging.* 2013;8:221-227.
 49. Cabré M, Serra-Prat M, Force L, Almirall J, Palomera E, Clavé P. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for readmission for pneumonia in the very elderly persons: observational prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med.* 2014;69:330-337.
 50. Clavé P, García Peris P. Guía de Diagnóstico y de Tratamiento Nutricional y Rehabilitador de la Disfagia Orofaringea, Editorial Glosa (Barc). 2011:158-165.
 51. Logemann J. Treatment of oral and pharyngeal dysphagia. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19:803-816.
 52. O'Leary M, Hanson B, Smith C. Viscosity and non-Newtonian features of thickened fluids used for dysphagia therapy. *J Food Sci.* 2010;75:E330-E338.
 53. Logemann JA, Kahrilas PJ, Kobara M, et al. The benefit of head rotation on pharyngoesophageal dysphagia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989;70:767-771.
 54. Pernow B. Substance P. *Pharmacol Rev.* 1983;35:85-141.
 55. Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, Kaneko S, Satoh M, Takagi H. Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. *Brain Res.* 1985;359:177-182.
 56. Zhou XF, Livett BG. Substance P increases catecholamine secretion from perfused rat adrenal glands evoked by prolonged field stimulation. *J Physiol.* 1990;425:321-334.
 57. Cortright DN, Szallasi A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. An update. *Eur J Biochem.* 2004;271:1814-1819.
 58. Hamamoto T, Takumida M, Hirakawa K, Tatsukawa T, Ishibashi T. Localization of transient receptor potential vanilloid (TRPV) in the human larynx. *Acta Otolaryngol.* 2009;129:560-568.
 59. Alvarez-Berdugo D, Rofes L, Farre R, et al. Localization and expression of TRPV1 and TRPA1 in the human oropharynx and larynx. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:91-100.
 60. Rofes L, Arreola V, Martín A, Clavé P. Effect of oral piperine on the swallow response of patients with oropharyngeal dysphagia. *J Gastroenterol.* 2014;49:1517-1523.
 61. Vogler K, Harfely W, Horlimann A, et al. A new purification procedure and biological properties of substance P. *Ann N Y Acad Sci.* 1963;104:378-379.
 62. Lee Y, Shin C, Shim J, Kim K, Kang K, Yoo H. Substance P-immunoreactive. Nerves in endobronchial biopsies in cough-variant asthma and classic asthma. *Respiration.* 2003;70:49-53.

FARMACÈUTICS INNOVADORS

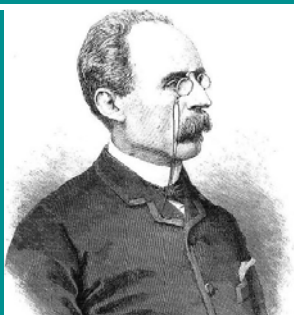
Una col·laboració de

SOCIETAT CATALANA
D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

Antonio María Fabié y Escudero

(Sevilla, 1832- Madrid, 1899)

El personatge. Fill de farmacèutic sevillà, va casar en dues ocasions i fruit d'aquests matrimonis va tenir tres fills. Com polític milità en el partit la restauració monàrquica de Canovas del Castillo. Ocupà diferents càrrecs a l'administració, diputat en Corts, senador, Conseller d'Estat i President del Tribunal Suprem entre 1874 i 1892.



El farmacèutic. Va estudiar la carrera de Farmàcia (Madrid) i de dret (Sevilla). Va exercir poc temps a la farmàcia del pare. Durant els estudis a Madrid va conèixer personatges destacats de la cultura de l'època. A més va cursar algunes assignatures de les llicenciatures de Ciències Exactes, Física i Ciències Naturals. Ocupà una càtedra en la "Universidad Hispalense" i al iniciar la seva carrera política, va obrir un despatx a Madrid. Entre 1859 y 1860 fou redactor de "El Especialista" i de los "Anales de Medicina, Cirugía y Farmacia" i col·laborador de "El Contemporáneo".

La innovació. Fabié destaca sens dubte per la seva erudició i activitat política. En la seva làpida hi figura el reconeixement a aquestes dues vessants, amb la següent inscripció: *"La vida y sus enormes inquietudes intelectuales le llevaron a adquirir otros conocimientos y a participar activamente en política"*.

Contra la voluntat del seu pare, el 1857 es va traslladar a Madrid on va començar a col·laborar en diferents periòdics. Va publicar els primers articles a "El León Español", "La Patria", on va publicar diferents articles sobre la "Ley Moyano" que tingueren un gran impacte, atès que va ser contrari al criteri del marquès de Pidal, ministre de Foment. A les Corts espanyoles, el 6 de maig de 1865 va fer una defensa de la seva posició contrària a la esclavitud i el 1868 va signar un escrit adreçat a Isabel II, demanant l'apertura de les Corts.

El 1890, fou nomenat ministre d'Ultramar i el 1891, prengué possessió de la butaca R de la Real Academia de la Lengua. En la legislatura de 1895 va presidir el Consell d'Estat i el 1899 fou nomenat governador del Banco de España, deixant vacant aquest càrrec en morir pocs mesos després, a causa d'un vessament cerebral. Fou president dels Congressos Internacionals Americanistes (1883 y 1886) i membre des la Societat Geogràfica de Berlín.

Va rebre nombroses condecoracions nacionals i estrangeres i en el carrer que du el seu nom al barri de Triana de Sevilla hi diu: "EN EL ANTIGUO NÚMERO 17 DE ESTA CALLE, NACIÓ EL FILÓSOFO, HISTORIADOR Y ERUDITO ANTONIO MARÍA FABIÉ Y ESCUDERO. FUE ÚLTIMO MINISTRO DE ULTRAMAR. PRESIDENTE DEL CONSEJO DE ESTADO Y PRESIDENTE DEL BANCO DE ESPAÑA"

Per saber-ne més. <http://www.filosofia.org/ave/001/a266.htm>

J. Boatella, Universitat de Barcelona

José Rodríguez Carracido

(Santiago de Compostela 1856 - Madrid-1928)

El personatge. Fill d'una humil família gallega, el pare era barber i la mare teixidora per encàrrec per ajudar l'economia familiar. La mare sempre el va encoratjar en els estudis i en la consecució d'èxits professionals. La revolució de 1868 i l'adveniment de la Primera República varen fer néixer en ell unes ganes enormes de llibertat intel·lectual. En la infantesa passat un període de tartamudesa que va corregir posant-se pedretes a la boca com va fer Demòstenes.

El farmacèutic. El 1871 es matriculà a la Facultat de Medicina de Santiago i a continuació a la de Farmàcia. Diferents lectures científiques (Naquet, Hackel, Schelling, etc.) recomanades per algun dels mestres de pensament krausista que freqüentava, marcaren profundament el seu futur professional. El 1874 es llicencià i en traslladar-se a Madrid per fer el doctorat se sentí decebut per la situació de la universitat, en especial per la manca de formació i de mitjans de tipus experimental. En acabar, va oposar a farmacèutic militar i actuà activament al front en la guerra carlista.

El 1881 va ocupar la càtedra de Química Orgànica a la Facultat de Farmàcia de Madrid i el 1900 la de Química Biològica. Fou degà de la Facultat, rector de la Universitat Central, membre de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales i d'altres importants corporacions.

La innovació. Rodríguez Carracido fou un científic molt destacat de la seva època, divulgador, gran orador, pot ser considerat un veritable representant de la generació del 98 en l'àmbit de les ciències experimentals. Fou una figura de gran projecció humana i científica. Preocupat per l'orientació pedagògica i la qualitat de la docència universitària va demanar permís per anar a treballar amb Berthelot, permís que li fou denegat. A banda d'aquest darrer, rebé influència d'Arrhenius, Verworn i von Noorden, que li obriren el camp de la química biològica. El seu interès per la renovació pedagògica queda palès en la crítica que feia a l'actuació del professorat com a mer *"expositor de teorías en vez de (serlo de) formación de verdaderos científicos"*.

La dimensió científica fou molt important i a ell cal atribuir el paper de veritable pioner de la bioquímica a Espanya, des de la seva càtedra de Química Biològica (*"Antes todos los libros se llamaban 'Tratados de Química Biológica' y ahora se llaman de 'Bioquímica' o sea que ya no es una doctrina química que ilustra sobre los procesos vitales, sino una doctrina vital que tiene su fundamento en la Química"*).

Segons A. Sánchez Moscoso "La particularidad de Carracido [...] era precisamente su manera filosòfica de enfrentarse a la ciencia, mientras que lo que le distinguía de los políticos era su manera objetiva y científica de considerar los hechos."

Per saber-ne més.

Sánchez-Moscoso A. (1987) Jose Rodríguez Carracido. Homenaje al Farmacéutico Español. Monografías Beecham nº 34.

Sánchez Moscoso, Angustias (2003). «Un científico ateneísta : José Rodríguez Carracido» (pdf). Boletín de la Biblioteca del Ateneo 2ª época (14): 3-10. ISSN 1576-0693.

J. Boatella, Universitat de Barcelona

VADEMECUM CULTURAL

La Muntanya de Sal de Cardona

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

Quan arribes a Cardona, el primer que veus és un castell imponent assentat al capdamunt del cim més alt. És un conjunt medieval construït el 886, d'estil romànic i gòtic, una fortalesa que en temps passat va ser un puntal de la història de Catalunya i que avui, completament restaurat, és un parador nacional. Però aquesta bella vila del Bages amaga un altre tresor dintre les entranyes que la fa única i que avui visita gent d'arreu del món, la Muntanya de Sal com se la coneix és el resultat d'un procés geològic que es remunta a 40 milions d'anys, quan la Catalunya central era coberta per un mar que baixava del nord; el Cantàbric.

Els canvis climàtics i l'atansament de la placa tectònica europea a la península ibèrica a poc a poc anaren tancant les aigües i van provocar-ne la dessecació, la sal s'anà dipositant al fons marí segons la seva solubilitat formant estrats de la menys soluble el clorur de sodi, la sal potàssica, a la més soluble el clorur de potassi i magnesi, d'aquí les formes ondulades i acolorides de les textures. Degut a les altíssimes pressions que sofria la terra un gran massís de sal es doblegava i creixia verticalment fins arribar amb un gruix de 2000 metres d'alçada, l'enorme muntanya de sal que continua creixent demostrant que encara es produeixen moviments.

La explotació de la sal de la Vall Salina de Cardona es remunta des del neolític, quan encara s'extreia de l'exterior, i no es fins el 1902 que s'obre la primera mina subterrània,



1



2

el Pou del Duc, a rel de l'exploració de les sals potàssiques.

Cardona canvia radicalment el seu paisatge i sobretot la vida social, de ser una població agrícola i tèxtil es converteix amb un poble miner que duplica els seus habitants. De l'interior de la terra s'excaven 1500 kilòmetres de profunditat i s'extreuen milions de tones del mineral, cents de metres de galeries amb equipaments de tota mena, com si fos una verdadera ciutat subterrània.

Els anys noranta, es van tancar les mines i començà per a Cardona una nova etapa més cultural i turística. Ara in situ, es pot visitar el lloc per conèixer el que va suposar per aquets paratges i la seva gent l'extracció de la sal.

Es un recorregut que comença amb la trobada dels visitants en una part del jardí anomenat Parc Cultural de la Muntanya de Sal, on s'hi troben diferents espais dedicats al mineral, un Centre d'Artesania de la Sal, una Àrea Museogràfica i una sala d'exposicions on properament l'artista pintora Tresa Forasté Cuadrench, mostrarà la seva obra inspirada en la sal, en aquest punt et recullen fent servir un transport especial que s'endinsa per una pronunciada baixada, és emocionant, un paisatge d'esplanades i petits monticles aquí sense vegetació i bastant desèrtic va traçant l'ambient, finalment et topes frontalment amb la Muntanya de Sal i llavors es quan et preguntes com es que no havies visitat abans aquest fenomen natural, tan a prop

de Barcelona, aquesta meravella considerada única al món i que milers de persones des dels punts més llunyans del planeta venen expressament a visitar.

A la falda del massís, un petit forat fa d'entrada a una galeria subterrània de 86 metres de fons que es pot visitar, és obligatori a posar-te un casc de seguretat i una guia comença a conduir el grup pels passadissos estrets i claustrofòbics mentre explica la història de l'extracció. Les parets i el sostre són roques que dibuixen els estrats de diferents colors: vermells, rosats, verds, la rica paleta que diferencia els tipus de sal, la foscor, la humitat i una olor molt peculiar et transporta i intueixes com de dures devien de ser les jornades dels miners, pensament que contrasta amb la bellesa que ens brinda la naturalesa, espais oberts, petits i grans que t'inunden d'emoció la delicadesa de les formes, estalactites i estalagmites de tota mida i la lluminositat que dona tanta blancor. Una de les sales que per la magnitud de la bellesa natural ha merescut el nom de la Capella Sixtina de la Sal.

Segur que ens hi tornarem a trobar!

1. *La Muntanya de Sal*. Foto: © FOTOMAR NOM
2. *Passadís*. Foto: © FOTOMAR
3. *Pintura sobre tela Tresa Forasté tècnica mixta 40 x 40 cm.* Foto: © TFC
4. *Pintura sobre tela Tresa Forasté Tècnica mixta 30 x 30 cm.* Foto: © TFC
5. *Detall Capella Sixtina*. Foto: © FOTOMAR



3



4



5

INDEX D'AUTORS 2018

AGUILERA, V.	2; 23	GONZÁLEZ, M.	2; 6	ROFES, L.	3; 33
ARÉVALO, A.	2; 16	GRAU, S.	1; 32	RONDA, M.	2; 6
BOATELLA, J.	1; 39 / 2; 41 / 3; 45	JODAR, R.	2; 6	ROVIRA, M.	1; 5 / 3; 21
BOSSACOMA, F.	1; 22	JUVANY, R.	2; 6	ROVIRA, O.	2; 19
CAMPINS, L.	3; 33	LALUEZA, P.	2; 16	SALGOT, M.	1; 39
CARBALLO, C.	3; 5	LLOP, J.	2; 6	SALOM, C.	1; 11
CARRASCO, N.	2; 11	LÓPEZ, P.	2; 27	SÁNCHEZ, M.	1; 22
CASASÍN, T.	1; 4 / 2; 4-11 / 3; 4	LÓPEZ-FAIXÓ, D.	3; 33	SÁNCHEZ, X.	1; 11
CASTELLS, G.	1; 5 / 3; 21	LUQUE, S.	1; 32	SOY, D.	3; 29
CHAGUACEDA, CH.	3; 29	MARTÍN, M.	2; 27	TOMSEN, N.	3; 33
CLAVÉ, P.	3; 33	MASIP, M.	2; 23	VEGA, L.	2; 11
DEL RIO, H.	3; 29	MENSA, M.	1; 5 / 3; 21	VUELTA, M.	2; 27
DÍAZ-MUNIO, E.	2; 11	MIARONS, M.	3; 33	ZURITA, B.	3; 11
DIEGO, L.	3; 17	NASCIMENTO, W.	3; 33		
ESPIN, A.	3; 33	1; 27			
FALIP, M.	2; 6	PARÉ, A.	1; 18		
FERNÁNDEZ, O.	1; 32	PARRILLA, F.	1; 15 / 2; 33 / 3; 25		
FIGUERAS, A.	2; 11	RAMONEDA, M.	1; 40 / 2; 42 / 3; 44		
GARCÍA, B.	2; 16	RETAMERO, A.	1; 11		
GARCÍA, R.	1; 32	ROBERT, L.	3; 17		

INDEX DE MATÈRIES 2018

A PROPÒSIT D'UN CAS DE TRIPANOSOMIASI AFRICANA (LA MALALTIA DEL SON)	3; 29
ACTIVITAT FÍSICA.- VEURE: INTERVENCIÓ	3; 5
ACTUALITZACIÓ DEL TRACTAMENT DE L'HEPATITIS C, A PROPÒSIT DE TRES CASOS	2; 23
ALFABETITZACIÓ FARMACOTERAPÈUTICA.	
UNA VISIÓ DES DE L'ENTORN DE LA FARMÀCIA.- VEURE: ALFABETITZACIÓ PER A LA SALUT	3; 17
ALFABETITZACIÓ PER A LA SALUT I ALFABETITZACIÓ FARMACOTERAPÈUTICA.	
UNA VISIÓ DES DE L'ENTORN DE LA FARMÀCIA	3; 17
ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ	1; 18 / 3; 5
ANALGÈSICS OPIOIDES.- VEURE ANTAGONISTE	1; 5
ANTAGONISTES DEL RECEPTOR OPIOIDE PERIFÈRIC PER TRACTAR	
EL RESTRENYIMENTS INDUÏT PER UN ÚS CRÒNIC D'ANALGÈSICS OPIOIDES	1; 5
ANTIEPILÈPTIC NOU, EL BRIVARACETAM.- VEURE: REVISIÓ	2; 6
BRIVARACETAM.- VEURE: REVISIÓ	2; 6

BRONQUIECTÀSIES.- VEURE: SOBREINFECCIÓ	1; 32
BROT DE SALMONEL·LOSI CAUSAT PER SALMONEL·LA AGONA A FRANÇA EL 2017	2; 33
CASOS CLÍNICS	1; 22 / 2; 16; 3; 9,15
CATALUNYA I LA SITUACIÓ EPIDEMIOLÒGICA DE LA SARNA	1; 15
DEPRESSIÓ CATATÒNICA.- VEURE: MALALTIA DE CREUTZFELDT-JAKOB	2; 19
EDITORIAL	1; 4 / 2; 4 / 3; 4
EFFECTE DELS β -BLOCADORS EN ELS NIVELLS DEL NEUROTRANSMISSOR SUBSTÀNCIA P I IMPLICACIÓ EN EL PROCÉS DE DEGLUCIÓ	3; 35
ESPONDILITIS ANQUILOSANT RESISTENT AL TRACTAMENT CONVENCIONAL	1; 11
EXERCICI FÍSIC.- VEURE: FITXA	1; 18
FÀRMAC NOU CONTRA LA INSUFICIÈNCIA CARDÍACA. - VEURE: VALSARTAN-SACUBITRIL	2; 11
FARMACÈUTICS INNOVADORS	1; 39 / 2; 41 / 3; 45
FARMACOTERÀPIA	1; 5 / 2; 6 / 3; 19
FASCITIS NECROTIZANT.- VEURE: HEMODIAFILTRACIÓ	2; 16
FENTANIL, PER QUÈ, QUAN I COM?.- VEURE: FORMULACIONS	3; 23
FITXA DE RECOMANACIONS DIETÈTIQUES PER ABANS I PER DESPRÉS DE L'EXERCICI FÍSIC	1; 18
FORMULACIONS ULTRA RÀPIDES DE FENTANIL, PER QUÈ, QUAN I COM?	3; 23
HEMODIAFILTRACIÓ VENOVENOSA CONTÍNUA (HDFVVC) EN EL CONTEXT D'UN PACIENT CRÒNIC AMB FASCITIS NECROTIZANT	2; 16
HEPATITIS C, A PROPÒSIT DE TRES CASOS.- VEURE: ACTUALITZACIÓ	2; 23
INSUFICIÈNCIA CARDÍACA.- VEURE: VALSARTAN-SACUBITRIL	2; 11
INTERVENCIÓ DEL FARMACÈUTIC PER AJUDAR A PREVENIR LA SARCOPÈNIA A PERSONES MÉS GRANS DE 65 ANYS. RECOMANACIONS ALIMENTÀRIES I D'ACTIVITAT FÍSICA	3; 5
LA MUNTANYA DE SAL DE CARDONA	3; 46
LISTERIOSI A CATALUNYA 2001-2014. UN PERILL ACTUAL EN SEGURETAT ALIMENTÀRIA. - VEURE: SITUACIÓ EPIDEMIOLÒGICA	3; 27
MALALTIA DE CREUTZFELDT-JAKOB QUE COMENÇA AMB CLÍNICA DE DEPRESSIÓ CATATÒNICA	2; 19
MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA I BRONQUIECTÀSIES.- VEURE: SOBREINFECCIÓ	1; 32
MARTINA: UNA CARRERA DE FONS. PARLEM DE PREMATURITAT	1; 22
PACIENT CRÒNIC AMB FASCITIS NECROTIZANT.- VEURE: HEMODIAFILTRACIÓ	2; 16

PACIENT GERIÀTRIC FRÀGIL	2; 27
PANCREATITIS AGUDA GREU.- SUPORT NUTRICIONAL	1; 27
PERSONES MÉS GRANS DE 65 ANYS.	
RECOMANACIONS ALIMENTÀRIES I D'ACTIVITAT FÍSICA.- VEURE: INTERVENCIÓ	3; 5
PREMATURITAT.- VEURE: MARTINA	1; 22
PROCÉS DE DEGLUCIÓ.- VEURE: EFECTE	3; 33
RECEPTOR OPIOIDE PERIFÈRIC PER TRACTAR EL RESTRENYIMENTS	
INDUÏT PER UN ÚS CRÒNIC D'ANALGÈSICS OPIOIDES.- VEURE ANTAGONISTE	1; 5
RECOMANACIONS ALIMENTÀRIES I D'ACTIVITAT FÍSICA.- VEURE: INTERVENCIÓ	3; 5
RECOMANACIONS DIETÈTIQUES PER ABANS I PER DESPRÉS DE L'EXERCICI FÍSIC.- VEURE: FITXA	1; 18
RESTRENYIMENTS INDUÏT PER UN ÚS CRÒNIC D'ANALGÈSICS OPIOIDES.- VEURE ANTAGONISTE	1; 5
REVISIÓ D'UN ANTIEPILÈPTIC NOU, EL BRIVARACETAM	2; 6
SALMONEL·LA AGONA A FRANÇA EL 2017.- VEURE: BROTS DE SALMONEL·LOSI	2; 33
SALUT PÚBLICA	1; 15 / 2; 33/ 3; 25, 29
SARCOPÈNIA A PERSONES MÉS GRANS DE 65 ANYS.	
RECOMANACIONS ALIMENTÀRIES I D'ACTIVITAT FÍSICA.- VEURE: INTERVENCIÓ	3; 5
SARNA.- VEURE: CATALUNYA	1; 15
SEGURETAT ALIMENTÀRIA.- VEURE: SITUACIÓ EPIDEMIOLÒGICA	3; 25
SITUACIÓ EPIDEMIOLÒGICA DE LA LISTERIOSI A CATALUNYA 2001-2014.	
UN PERILL ACTUAL EN SEGURETAT ALIMENTÀRIA	3; 25
SITUACIÓ EPIDEMIOLÒGICA DE LA SARNA.- VEURE: CATALUNYA	1; 15
SOBREINFECCIÓ BACTERIANA EN UN PACIENT	
AMB MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA I BRONQUIECTÀSIES	1; 32
SUPORT NUTRICIONAL EN LA PANCREATITIS AGUDA GREU	1; 27
TRACTAMENT DE L'HEPATITIS C, A PROPÒSIT DE TRES CASOS.- VEURE: ACTUALITZACIÓ	2; 23
TRIPANOSOMIASI AFRICANA (LA MALALTIA DEL SON).- VEURE: A PROPÒSIT	3; 29
TUBERCULOSI PULMONAR MULTI RESISTENT	3; 11
VADEMECUM CULTURAL	1; 40 / 2; 42 / 3; 44
VALSARTAN-SACUBITRIL: UN FÀRMAC NOU CONTRA LA INSUFICIÈNCIA CARDÍACA	2; 11
ß-BLOCADORS EN ELS NIVELLS DEL NEUROTRANSMISSOR SUBSTÀNCIA P	
I IMPLICACIÓ EN EL PROCÉS DE DEGLUCIÓ.- VEURE: EFECTE	3; 33

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 mcortes@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.

Títol de l'article

Nom i cognoms

Data

Signatura de l'autor de la publicació en senyal de la seva conformitat amb aquestes normes:



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