

CIRCULAR



FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 77 N° 3 TERCER QUADRIMESTRE 2019

FARMACOTERÀPIA

**Tractament de la
deshabitució
d'analgèsics
opioides**

PLANTES MEDICINALS

**Cúrcuma: de
l'espècie culinària a
l'espècie medicinal**

FARMACOTERÀPIA

**Triple whammy i
risc d'insuficiència
renal aguda**



MÉS FORMACIÓ
MÉS PARTICIPACIÓ
MÉS INNOVACIÓ
MÉS PRÀCTIC
MÉS CONEIXEMENT
MÉS SALUT



NOVA!

À G O R A

La formació que millora la salut

PLANIFICA LA TEVA FORMACIÓ A
www.agorasanitaria.com





Vol. 77, núm. 3
setembre-desembre 2019

Director i Director científic: Tomás Casasín
Edo. Comitè editorial: Anna Bach Faig, Guillermo Bagaria de Casanova, Josep Manel Llop Talaverón, Cristina Roure Nuez, Roser Vallès Fernández, María Perelló Casadó, Laura Diego.
Coordinació editorial: Cristina Rodríguez Caba.
Secretària del Comitè editorial: Maribel Cortés Mor.
Correcció lingüística: Glòria Llopart Sala.
Edició i publicitat: Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. c/Girona, 64-66. 08009 BARCELONA. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. Correu/e: circular@cofb.net. **Disseny i maquetació:** El Metropost S.L. www.elmetropost.com

La redacció de CIRCULAR FARMACÈUTICA no subscriu necessàriament els punts de vista que els autors reflecteixen en els treballs que signen.

Circular Farmacèutica és una revista que edita el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. El Col·legi és una corporació de dret públic subjecte a la Llei de col·legis professionals, amb domicili al carrer Girona num. 64, 08009, de Barcelona, CIF Q08660021. Qualsevol persona que accedeix a aquesta web accepta les condicions d'ús i les prohibicions que es descriuen a continuació i es compromet a no fer res que pugui produir alteració o malmetre'n el funcionament normal.

El Col·legi és propietari del software i disseny gràfic de la revista, n'exerceix els drets d'edició, i és titular dels drets d'explotació dels articles dels autors i de les gràfiques, taules, fotografies, imatges i dibuixos que aquests puguin incorporar. Tots els drets reservats. Queden expressament prohibides totes aquelles activitats que impliquin la reproducció total o parcial dels continguts editats, la distribució, la comunicació pública, la modificació, l'alteració o la descompilació, incloent-hi la forma i l'estructura en les quals es presenten, especialment la simple reproducció i/o la comunicació en forma de resum, ressenya o reproducció en revistes de premsa amb finalitats oneroses o gratuïtes sense haver obtingut l'autorització prèvia del Col·legi. No obstant això, l'usuari pot imprimir, emmagatzemar en un disc del seu ordinador tots els elements, per fer-ne un ús particular. El Col·legi no es responsabilitza del contingut dels articles publicats i no respondrà les reclamacions que es puguin derivar de la qualitat, la fiabilitat o l'exactitud que presenten.

Tampoc garanteix que la web estigui lliure de virus informàtics i no es fa responsable dels danys i perjudicis en els sistemes informàtics per anomalies de funcionament per causes alienes a la seva voluntat, fortuïtes o de força major.

El Col·legi es reserva el dret de fer les modificacions de continguts, estructura, condicions d'accés i qualsevol altra de qualsevol índole sense avis previ.

El Col·legi instarà qualsevol reclamació i/o acció judicial pels danys i perjudicis que un ús inadequat de l'usuari provoqui a la pàgina i per qualsevol actuació il·legítima que conculqui drets de tercers persones.

L'activitat del Col·legi com a prestador de serveis de la societat de la informació es regeix per la normativa espanyola i considera els jutjats i tribunals de la ciutat de Barcelona competents per entendre dels conflictes que sorgeixin a conseqüència de la utilització d'aquesta pàgina.

Editorial

T. Casasín

4

Farmacoteràpia

TRIPLE WHAMMY I RISC D'INSUFICIÈNCIA RENAL AGUDA

M. Rodríguez, M. Rovira, N. Pagès, J.M. Sotoca

5

TRACTAMENT DE LA DESHABITUACIÓ D'ANALGÈSICS OPIOIDES

M. Prat, M. Rovira, N. Pagès i J.M. Sotoca

11

ESTAT ACTUAL DE LA RECERCA SOBRE LA NO-INICIACIÓ A NIVELL MUNDIAL I A CATALUNYA

C. Carbonell, I. Aznar, M^a M. Gil, M^a T. Peñarrubia, M^a C. Gallardo, D. Planchuelo, B. Jiménez, M. March, M. Rubio

17

INFUSIONS ESTESES I CONTINUADES D'ANTIBIÒTICS PER OPTIMITZAR ELS RESULTATS EN EFICÀCIA I SEGURETAT DELS TRACTAMENTS

S. Marín

21

PROSTATITIS PER ENTEROCOCCUS FAECALIS

L. Pérez

27

El CIM informa

QUERATOSIS ACTÍNICA

M. Baldellou

31

Casos Clínics

TRACTAMENT D'UNA INFECCIÓ DE RESERVORI OMMAYA EN UN PACIENT PEDIÀTRIC

A. Aretio

33

PACIENT CRÍTIC AMB MÚLTIPLES INFECCIONS

L. Gras

36

SIADH CENTRAL PER NOCARDIOSI PULMONAR AMB DISSEMINACIÓ CEREBRAL EN PACIENT IMMUNOCOMPETENT

L. López, N. Garin

39

La Farmàcia al dia

L'OFICINA DE FARMÀCIA: FORA DUBTES (I)

C. Capdevila, J. Rodell

42

Salut Pública

CRISI SANITÀRIA PER L'APARICIÓ SOBTADA DE NEONATS AMB "SÍNDROME DE L'HOME LLOP", ESTIU DE 2019

F. Parrilla

48

Alimentació i Nutrició

LACTÀNCIA MATERNA. QUÈ HI PODEM FER ELS FARMACÈUTICS?

I. Fortuny de Miguel; M.T. Brufau Bonet; R. Olivella Pedrola; T. Bertomeu Lázaro; S. Moyano Pellicer i R. Mesa Bermúdez

51

Plantes Medicinals

CÚRCUMA: DE L'ESPÈCIA CULINÀRIA A L'ESPÈCIE MEDICINAL

M. J. Alonso

56

Farmacèutics Innovadors

J. Boatella, I. Suay

60

Vademecum Cultural

M. Ramoneda

62

Índex d'autors i matèries 2019

64

Editorial

T. Casasín

L'editorial de la Circular Farmacèutica del segon trimestre de l'any 2006 en el segon paràgraf deia el següent: *"Ara encetem una nova etapa en què hem de destacar la incorporació del vocal d'Hospitals, Tomàs Casasín, com a director científic, i la renovació parcial del consell de redacció, el comitè científic i els membres col·laboradors. Entre tots i amb l'aportació indispensable dels autors que any darrera any l'omplen de contingut, pretenem aportar una visió acostada de la professió. Som conscients de les connotacions i les limitacions que pot tenir una publicació col·legial i en català, però també creiem que té el seu espai i pot ser útil i interessant tot i la gran oferta formativa i informativa que els farmacèutics tenim al nostre abast, en suport paper i, cada cop més, en suport electrònic."*

Després de catorze anys deixeu-me que faci unes reflexions i un comiat a tots els qui han participat en fer possible mantenir en actiu aquesta nostra revista científica. És veritat que la col·laboració multidisciplinària en la publicació d'articles d'interès ens ha costat molt de mantenir durant aquests anys i, per això, hem hagut de recórrer sobretot als farmacèutics d'hospital i residents dels serveis de farmàcia amb la publicació de casos clínics que es presentaven a la Societat Catalana de Farmàcia Clínica. També hi vàrem incorporar treballs realitzats per estudiants de farmàcia tutelats per farmacèutics.

Dit això, és fàcil d'entendre que molts números de la revista tinguessin un contingut quasi exclusivament relacionats amb la farmàcia hospitalària.

Recentment s'ha creat un nou comitè editorial per a la direcció de la revista que aglutina farmacèutics de la farmàcia comunitària i hospitalària per tal de poder equilibrar el contingut de la revista en els diferents àmbits professionals. Esperem i desitgem que així sigui.

En tots aquests anys, crec que la revista ha prioritzat sempre les activitats científiques de farmàcia clínica i atenció farmacèutica dels diferents professionals farmacèutics assistencials o aquest ha estat sempre el nostre objectiu i, humilment, crec que entre tots ho hem assolit.

Només em queda acomiadar-me de la direcció de la revista amb un adéu honest i amb l'aportació durant molts anys d'una dedicació professional intensa, agraïnt profundament a totes les companyes i companys que ens heu llegit, ens heu donat suport i que us animo a tots que continueu i ho seguïu fent. Aquesta és la revista farmacèutica de tots els farmacèutics i l'hem d'omplir de contingut i d'interès nosaltres.

Una abraçada a tots.

FARMACOTERÀPIA

El “Triple whammy” i el risc d’insuficiència renal aguda

M. Rodríguez-Reyes, farmacèutica especialista en Farmàcia Hospitalària, Hospital Clínic de Barcelona

M. Rovira, farmacèutica especialista en Farmàcia Hospitalària, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

N. Pagès, farmacèutica especialista en Farmàcia Hospitalària, Hospital Clínic de Barcelona, Consorci d’Atenció Primària de Salut de Barcelona Esquerra

J. M. Sotoca, farmacèutic especialista en Farmàcia Hospitalària Hospital Clínic de Barcelona, Consorci d’Atenció Primària de Salut de Barcelona Esquerra

Què és un “triple whammy”?

Amb aquest terme ens referim a la insuficiència renal aguda (IRA) que es pot produir a conseqüència de l’ús concomitant d’un antiinflamatori no esteroïdal (AINE), un fàrmac inhibidor del sistema renina-angiotensina (ISRA) i un diürètic. El grup d’ISRA

Amb aquest terme ens referim a la insuficiència renal aguda (IRA) que es pot produir a conseqüència de l’ús concomitant d’un antiinflamatori no esteroïdal (AINE), un fàrmac inhibidor del sistema renina-angiotensina (ISRA) i un diürètic.

inclou els inhibidors de l’enzim convertidor de l’angiotensina (IECA), els antagonistes del receptor de l’angiotensina II (ARAI) i l’aliskirèn, fàrmac inhibidor directe de la renina.

La paraula es pot traduir com a “triple cop” i va aparèixer publicada per primera vegada l’any 2000, en un estudi de Thomas et al. que feia referència al fet que els

fàrmacs d’aquesta combinació, individualment o en combinació, estaven implicats en el 50% de les IRA iatrogèniques.¹

El mecanisme implicat en l’aparició de l’IRA es deu a l’acció simultània dels tres grups de fàrmacs (veure figura 1)²:

- AINE: en inhibir la producció de les prostaglandines, provoquen la vasoconstricció de l’arteriola aferent que és l’encarregada de subministrar sang al glomèrul renal.
- ISRA: provoquen una vasodilatació de l’arteriola eferent amb la qual la pressió de perfusió glomerular baixa i, en conseqüència, la taxa de filtració glomerular també queda afectada.
- Diürètics: causen una disminució del volum plasmàtic i, per tant, la taxa de filtració glomerular també queda reduïda.

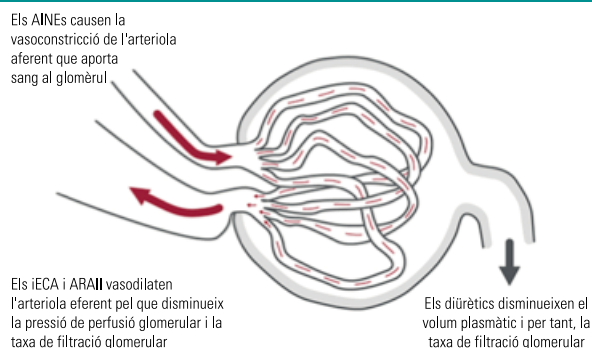
Cal tenir en compte que també estan en risc d’una IRA tots aquells pacients que encara que no prenguin diürètics, estiguin hipovolèmics o tinguin una filtració glomerular disminuïda. Aquest fenomen es pot donar en situacions de deshidratació com quan hi ha hagut una ingesta de líquids insuficient o una pèrdua excessiva (vòmits, diarrees, etc). També podrien estar en risc els pacients que siguin hipotensos, aquells que tinguin insuficiència cardíaca o que pateixin una hemorràgia o una sèpsia, per la hipoperfusió renal que comporten aquestes condicions.

Què en sabem del “triple whammy”?

L’estudi de Lapi et al. va observar que l’ús concomitant d’un AINE amb un diürètic o un ISRA no augmentava el risc d’IRA respecte a la monoteràpia amb el diürètic o l’ISRA però que l’ús dels tres grups farmacològics simultàniament podia incrementar un 31% el risc d’una IRA respecte a la biteràpia amb un diürètic i un ISRA. També van observar que aquest risc era superior (fins a un 82%) els primers 30 dies de començar la combinació triple³.

Pel que fa a la incidència en el nostre medi, l’estudi de García Camín et al, publicat el 2015, calculava que, a nivell extrahospitalari, la IRA causada pel triple whammy és de 3,4 casos de cada 1.000 consumidors i any. Aquest estudi també va observar que en un 67% aproximadament d’incidències hi havia un factor de risc addicional i per això van utilitzar el terme “quàdruple whammy”⁴. Aquest quart factor de risc consistia

Figura 1. Fisiopatologia del triple whammy (modificat de Özkan N, et al.²).



Taula 1. Medicaments comercialitzats amb l'associació d'un diürètic i un inhibidor del sistema renina-angiotensina (dades del juny del 2019)¹².

Grups terapèutics	Principis actius	Marques comercials
IECA i diürètic	Benazepril/HCT	Cibadrex®
	Captopril/HCT	Captopril/HCT EFG®, Dilabar Diu®
	Cilazapril/HCT	Inhibace Plus®, Inocar Plus®
	Enalapril/HCT	Acediur®, Acetensil EFG®, Baripril Diu®, Co Renitec®, Crinoretic®, Dabonal plus®, Enalapril/HCT EFG®, Herten Plus EFG®, Hipoartel Plus®, Renitecmax®
	Fosinopril/HCT	Fosinopril/HCT EFG®, Fosintens Plus®
	Lisinopril/HCT	Doneka Plus®, Lisinopril/HCT®, Prinivil Plus®, Tensikey Complex®, Zestoretic®
	Quinapril/HCT	Bicetil®, Lidaltrin Diu®, Quinapril/HCT EFG®
	Ramipril/HCT	Ramipril/HCT EFG®
	Perindopril/Indapamida	Bipreterax®, Perindopril/Indapamida EFG®, Preterax®
	Candesartan/HCT	Atacand Plus®, Atacand Plus Forte®, Blopress Forte®, Blopress Plus®, Candesartan/HCT EFG®, Karbicombi EFG®, Parapres Plus®, Parapres Plus Forte®
ARAI i diürètic	Eprosartan/HCT	Futuran Plus®, Navixen Plus®, Regulaten Plus®, Tevetens Plus®
	Irbesartan/HCT	Coaprovel®, Ifiracombi EFG®, Irbesartan/HCT EFG®, Karvezide®
	Losartan/HCT	Cozaar Plus®, Fortzaar®, Lavestra HCT EFG®, Losartan/HCT EFG®
	Olmesartan/HCT	Atolme Plus EFG®, Ixia Plus®, Ixia Plus Difarmed®, Olmesartán/HCT EFG®, Olmetec Plus®, Openvas Plus®
	Telmisartan/HCT	Actelsar HCT EFG®, Micardis Plus®, Pritorplus®, Telmisartan/HCT EFG®, Tolucombi EFG®
ARAI i diürètic i antagonista del calci	Valsartan/HCT	Co-diovan®, Co-diovan Forte®, Co-vals®, Co-vals Forte®, Kalpress Plus®, Kalpress Plus Forte®, Miten Plus®, Miten Plus Forte®, Valsartán/HCT EFG®
	Olmesartan/HCT/Amlodipino	Balzak Plus®, Capenon HCT®, Sevikar HCT®
Inhibidor de la renina i diürètic	Valsartan/HCT/Amlodipino	Dafiro HCT®, Exforge HCT®
	Aliskiren/HCT	Rasilez HCT®

IECA: inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina; ARAII: antagonista del receptor de l'angiotensina II; HCT: hidroclorotiazida; EFG: especialitat farmacèutica genèrica.

en la presència d'una afecció intercurrent com febre, vòmits o diarrees, els dies previs a l'aparició de la insuficiència renal, de forma simultània a l'ús dels tres fàrmacs assenyalats.

El perfil de pacient que pateix un triple *whammy* el podem caracteritzar per tres trets: ser d'edat avançada, pluripatològic i polimedicat, però tanmateix es pot produir en qualsevol tipus de pacient.

Amb referència al paper de l'àcid acetilsalicílic a dosis baixes (75-300 mg), alguns autors defensen que sigui inclòs en el grup d'AINE a evitar quan el pacient

està en tractament amb diürètics i ISRA^{5,6}. Un estudi va observar que en pacients més grans de 56 anys, l'ús d'àcid acetilsalicílic a dosis baixes, només dues setmanes, comportava una disminució del 19% en la depuració de creatinina i del 17% del de l'àcid úric, mentre que el nitrogen ureic sanguini augmentava un 17%⁷.

Loboz *et al.* van veure que l'augment de la dosi de diürètics estava relacionada amb un descens del filtrat glomerular, però pel que fa a la resta de fàrmacs implicats, el risc d'IRA apareixia fins i tot a dosis baixes⁵. Això vol dir que l'estratègia de disminuir les dosis d'AINE i ISRA podria no reduir el risc d'aparició d'IRA, tot i que és una de les mesures contemplades en l'abordatge terapèutic.

D'altra banda, també hi ha resultats controvertits a l'hora de veure si l'ús del triple *whammy* presenta un risc més elevat d'IRA que la biteràpia amb diürètics i AINE. L'estudi de Garcia Camin *et al.*, fet en el nostre entorn, analitzà la incidència de la IRA causada per cada un dels tres grups farmacològics implicats en el triple *whammy* i les combinacions respectives. Els resultats foren que els pacients amb triple *whammy* presentaven una incidència similar a aquells que feien la biteràpia amb diürètics i AINE⁴. Per contra, Lapi *et al.* no van detectar un risc significatiu d'IRA en els pacients amb la doble teràpia de diürètics i AINE, però sí que en van veure en aquells casos en tractament amb els fàrmacs del triple *whammy*³.

En aquest sentit, Tobias *et al.* va assenyalar que el nombre de pacients que cal tractar durant un any per produir una reacció adversa (*Number Needed to Harm - NNH*) era de 158 en el cas de la triple combinació, xifra molt inferior als 300 que serien necessaris en la biteràpia amb un AINE més un diürètic, un IECA o un ARAII⁸.

Conseqüències del triple whammy

S'han descrit casos mortals secundaris a aquesta combinació. En una cohort de 85 pacients ingressats per IRA secundària al triple *whammy*, es van produir tres defuncions per hiperpotassèmia⁴. Gareri *et al.* també van descriure, el 2015, un cas mortal per triple *whammy* en una pacient pluripatològica de 79 anys en tractament amb furosemda, ramipril i dexketoprofèn⁹.

Pel que fa a la despesa econòmica en els ingressos hospitalaris per IRA a conseqüència del triple *whammy* s'ha calculat un cost mitjà evitable de 214.604 euros per cada 100.000 habitants i any⁴. Aquest càlcul no inclou aquells pacients que no van necessitar ingrés hospitalari si bé l'ús concomitant dels tres fàrmacs els hagués ocasionat un deteriorament de la funció renal. Per tant, la despesa podria ser superior si comptem els pacients tractats de forma ambulatoria.

Prevenió

Els fàrmacs del triple *whammy* poden propiciar

l'aparició d'IRA en qualsevol pacient, però també certes condicions clíniques en poden incrementar el risc. Per aquest motiu, cal prestar una atenció especial a pacients amb una patologia renal, cardíaca o hepàtica de base, una malaltia intercurrent que els causi una situació d'hipovolèmia o pacients d'edat avançada ja que, encara que la creatinina sèrica pugui ser normal, tenen una reserva funcional renal menor i són més propensos a la deshidratació⁶.

La recomanació és evitar sempre que sigui possible prescriure la combinació *triple whammy*. En cas que sigui imprescindible, cal prendre una sèrie de mesures per minimitzar el risc d'aparició d'IRA. A continuació, detallem les recomanacions per a cada grup farmacològic implicat i a nivell de monitoratge clínic i d'educació terapèutica per al pacient.

Diürètics

- Per prevenir la deshidratació que poden causar els diürètics, cal assegurar que la ingesta de líquids sigui adequada. En determinades situacions clíniques com ara vòmits, diarrea o sèpsia pot ser necessari interrompre el tractament de forma temporal¹⁰.
- Si la indicació del diürètic és per tractar la hipertensió arterial, es pot valorar el canvi per un antagonista del calci. Les dihidropiridines causen una vasodilatació de l'arteriola aferent, pel qual cosa contraresten l'efecte vasoconstrictor dels AINE⁶.
- Segons els criteris STOPP/START, els diürètics no són de primera elecció en el tractament de la hipertensió en pacients més grans de 65 anys. Tampoc s'haurien de prescriure per controlar edemes mal·leolars aïllats¹¹.
- Cal evitar l'ús de diürètics estalviadors de potassi (espironolactona o eplerenona), pel risc afegit d'hiperpotassèmia i IRA¹⁰.

ISRA

- En cas de deshidratació i de malaltia renal crònica de grau 3 o superior, cal interrompre l'ús de l'IECA o ARAII fins que la deshidratació estigui solucionada¹⁰.
- Si no ha estat possible canviar el diürètic per un antagonista del calci, es pot valorar fer aquesta modificació amb l'ISRA¹⁰.
- La triple associació de fàrmacs que causen el triple whammy pot passar fàcilment desapercebuda quan el pacient pren el diürètic i l'ISRA en un mateix comprimit. A la taula 1 podem veure les associacions d'aquests fàrmacs comercialitzades en aquest moment¹².

AINE

Sovint, la prescripció d'un AINE marca l'inici de la utilització de la triple teràpia de risc ja que és habitual que el *triple whammy* es produeixi en un pacient que per la condició de cardiòpata o hipertens estigui en

tractament amb IECA o ARAII associat a diürètics i que per l'aparició de dolor moderat comenci una pauta amb AINE¹⁰.

- Els criteris STOPP/START recomanen no utilitzar els AINE en els pacients amb insuficiència cardíaca (perquè provoquen retenció de líquids) o amb hipertensió moderada o greu (perquè augmenten la pressió sanguínia). En els pacients sense aquests antecedents, però amb dolor articular de tipus lleu no s'han de sobrepassar els tres mesos d'ús¹¹. També s'haurien d'evitar en insuficiència renal i en edat avançada¹⁰.
- Segons la darrera versió de les guies elaborades pel consorci KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), l'ús d'AINE està contraindicat en aquells pacients en tractament amb ISRA¹³.
- Entre les alternatives als AINE podem trobar el paracetamol i el tramadol¹⁴.
- Si no és possible cap d'aquestes alternatives, es pot estudiar la prescripció d'un AINE tòpic (per exemple, diclofenac en gel) ja que l'absorció sistèmica sol ser molt baixa¹⁴.

La taula 2 presenta alguns dels tipus més freqüents de dolor crònic i les alternatives farmacològiques disponibles als AINE¹⁵⁻¹⁸:

- L'estudi de Garcia Camin et al. va observar que en el 80% pacients no constava a la història clínica cap causa de dolor que justificués l'ús crònic d'AINE. Aquest fet es pot relacionar amb la possibilitat que l'AINE hagi estat prescrit per un dolor agut i que mai s'hagi deixat de prescriure⁴. En tot cas, si l'opció és un AINE, s'ha de limitar a la dosi mínima eficaç el menor temps possible¹⁰.
- Per altra banda, és aconsellable evitar aquells AINE amb una semivida d'eliminació >12 hores com: la nabumetona (25 hores), el naproxèn (14 hores), l'etoricoxib (22 hores), el meloxicam (20 hores) o el piroxicam (50 hores)¹⁴. S'ha observat que el *triple whammy* que inclou un d'aquests AINE va associat a un risc superior d'IRA³.

Monitoratge clínic

- És necessari fer un monitoratge periòdic de la fun-

Taula 2. Alternatives segons el tipus de dolor¹⁵⁻¹⁸.

Artrosi	Gota	Dolor lumbar	Dolor neuropàtic
Paracetamol	Corticoides	Paracetamol	Antiepilèptics (p. ex. pregabalina)
Analgesia tòpica	Colquicina (profilaxi dels atacs de gota)	Tramadol	IRSN (p. ex. duloxetina)
Tramadol		Relaxants musculars (p. ex. ciclobenzaprina)	Antidepressius tricíclics (p. ex. amitriptilina)
Corticoides intraarticulars			Pegats de lidocaïna (només indicats en neuràlgia post herpètica)

AINE: antiinflamatoris no esteroïdals; IRSN: inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina.

ció renal en els pacients que prenen els fàrmacs del *triple whammy*. En la primera setmana de tractament s'aconsella determinar la creatinina i el potassi sèric.

- Si aquests paràmetres estan dintre de la normalitat es recomana fer el monitoratge després de 3-4 setmanes i, posteriorment, de forma anual¹⁴.
- Si el potassi sèric ha augmentat però no supera els 5,5mEq/L, cal reduir la dosi de l'ISRA a la meitat i controlar el potassi cada 5-7 dies. Si no torna a l'estat basal en 2-4 setmanes, el consell és interrompre el tractament¹⁹.
- Si la creatinina sèrica augmenta $\geq 30\%$, es recomana reduir la dosi a la meitat de l'ISRA, suspendre l'AINE i repetir la determinació cada 5-7 dies fins que torni a la normalitat¹⁹.
- Si es produeix un increment de la creatinina sèrica $\geq 50\%$ o el potassi $\geq 5,5\text{mEq/L}$, es recomana suspendre l'ISRA i l'AINE¹⁹.

Malgrat el risc de desenvolupar una IRA, un estudi retrospectiu fet a França va mostrar que només en un 10,7% dels 3.500 pacients analitzats havien realitzat aquests controls²⁰.

Educació terapèutica

- És important informar els pacients en tractament amb un ISRA i un diürètic de la necessitat de no automedicar-se amb AINE pel risc d'aparició d'IRA.
- També cal educar els pacients perquè sàpiguen reconèixer els signes i els símptomes característics d'una IRA com edema, oligúria, confusió o nàusees i aconsellar-los que consultin el metge en cas de trobar-se malament de forma sobtada^{6,10}.

Gestió de la insuficiència renal

aguda causada pel triple whammy

L'IRA secundària al *triple whammy* acostuma a quedar solucionada al cap de 48-72h després de retirar els fàrmacs implicats i de mantenir un balanç de fluids adequat¹⁵.

Si tot i així la funció renal no millora, caldrà valorar suspendre tots aquells medicaments que provoquin nefrotoxicitat o que requereixin ajust de dosi segons la funció renal¹⁵.

És habitual que en cas d'IRA es produeixin desequilibris electrolítics. La taula 3 detalla la manera d'abordar les diverses situacions que es poden presentar^{14,21,22}.

En els pacients que han tingut una IRA i hi ha un risc augmentat de nous episodis, és aconsellable evitar l'ús d'AINE i fer una revisió de la dosi i la posologia de la medicació habitual¹⁵. Per obtenir més informació és possible consultar, entre altres fonts, les "Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia renal crònica" on hi ha detallades les posologies recomanades de diferents fàrmacs segons el

filtrat glomerular del pacient²³.

Paper del farmacèutic en la prevenció

Una de les tasques més rellevants del farmacèutic per prevenir les conseqüències del *triple whammy* és informar els pacients i els professionals sanitaris dels riscos que comporta la combinació d'aquests fàrmacs i les mesures de prevenció a seguir.

En aquest sentit, cal insistir en què els pacients evitin l'automedicació i situacions que puguin desencadenar una IRA com ara la deshidratació. També és important que sàpiguen reconèixer els possibles signes i símptomes d'una IRA com són l'edema, l'oligúria, la confusió o l'aparició de nàusees i puguin actuar en cas que ho pateixin.

Pel que fa a la farmàcia comunitària, quan un pacient presenta dolor i demana consell farmacèutic, és molt important revisar el tractament crònic que segueix per evitar aquesta combinació i altres possibles interaccions amb el tractament habitual. En el cas que requereixin un AINE, aquest hauria de ser a la dosi mínima eficaç i durant el menor temps possible. Com a alternatives als AINE, es pot utilitzar el paracetamol o analgèsia tòpica. Cal tenir en compte que el tractament amb un AINE tòpic no està exempt d'efectes adversos ja que, tot i ser baixa, també presenta absorció sistèmica.

Un altre aspecte en el qual el farmacèutic pot incidir és en el seguiment de la prescripció i valorar-ne l'eficàcia i seguretat. És important preguntar al pacient i valorar si el control del dolor és òptim, si es podria

Taula 3. Gestió de les possibles manifestacions de la IRA^{14,21,22}.

Alteració	Mesures recomanades
Hipervolemia	Restricció de la ingesta d'aigua i sal. Valorar l'ús de diürètics
Hiponatrèmia	Restricció de la ingesta d'aigua perquè se sol produir per dilució. Si la hiponatrèmia és greu, perfondre sèrum salí hipertònic
Hiperpotassèmia	Evitar l'administració de potassi oral o endovenós i diürètics estalviadors de potassi. · Si és lleu (5,5-6,5 mEq/L): ús de resines d'intercanvi iònic (com ara poliestirensulfonat càlcic) per via oral o en ènema. Cal tenir en compte el possible efecte astringent d'aquests fàrmacs. · Si és moderada (6,5-7,5mEq/L): cal afegir sèrum glucosat amb insulina al tractament anterior per afavorir el pas del potassi a l'espai intracel·lular. · Si és greu ($> 7,5$ mEq/L): administració de gluconat càlcic iv al 10% amb monitoratge electrocardiogràfic. Valorar l'ús de l'hemodiàlisi.
Acidosi	Si el pH sanguini és $< 7,2$ o el bicarbonat sèric < 15 mEq/L, es recomana administrar bicarbonat sòdic per via oral o intravenosa o dialitzar el pacient.
Hipocalcèmia	És una manifestació freqüent en la IRA. Si és lleu i asintomàtica pot ser suficient un suplement de calci per via oral. Si és simptomàtica s'administra gluconat càlcic intravenós. És important corregir l'acidosi metabòlica i la hipomagnesèmia si n'hi ha ja que poden empitjorar la hipocalcèmia.

canviar un tractament amb AINE que tingui prescrit de forma continuada a només si precisa, o si pren altres tractaments o productes (per exemple, infusions de plantes amb efecte diürètic) que puguin augmentar el risc d'una IRA.

A nivell d'intervenció farmacèutica dirigida als professionals prescriptors tenim dos estudis que demostren que aquesta pot disminuir el percentatge de pacients en tractament amb la triple teràpia. García-Gil et al. van detectar 342 pacients amb la combinació del *triple whammy* i després d'informar els metges de família, es va produir una reducció del 40,1% (n=137)²⁴. En el cas d'Arrufat-Goterris et al., la recomanació individualitzada que es va fer en 165 pacients va comportar una disminució del 35,2% (n=58)²⁵. En aquest darrer estudi els farmacèutics també van intervenir recomanant monitoratge de la funció renal en els pacients que continuaven amb la prescripció del Triple Whammy²⁵.

Conclusions

Quan parlem de *triple whammy* en referim a la prescripció concomitant d'un ISRA, un diürètic i un AINE. Aquesta associació pot fer augmentar el risc d'insuficiència renal un 31%, sobretot el primer mes de tractament.

Sempre que sigui possible, evitar l'ús d'aquesta combinació de fàrmacs. A més cal incentivar la revisió de les prescripcions cròniques d'AINE que tenien com a objectiu tractar un procés agut. D'altra banda, és molt important que els professionals sanitaris preguntem de forma activa els pacients sobre l'automedicació i proporcionem informació dels riscos que comporta.

Si no es possible evitar l'ús dels fàrmacs implicats en el *triple whammy*, cal fer un monitoratge periòdic de la funció renal i dels nivells de potassi en sang, especialment el primer mes de tractament. Per altra banda, cal que el pacient conegui els signes d'alarma d'una possible IRA.

BIBLIOGRAFIA

1. Thomas MC. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs--the triple whammy. *Med J Aust*. 2000;172(4):184-5.
2. HPS [seu Web]. New South Wales: Knowledge Centre; 2013 [accés 15 de juny de 2019]. The Triple Whammy - Clinical Article; [aprox 2 pantalles]. Disponible a: <https://www.hps.com.au/knowledge-centre/clinical-articles/the-triple-whammy/>
3. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525.
4. García Camín RM, Cols M, Chevarria JL, García Osuna R, Carreras M, Lisbona JM, et al. Fracaso renal agudo secundario a combinación de inhibidores del sistema renina-angiotensina, diuréticos y AINES. "La Triple Whammy". *Nefrología*. 2015;35(2):197-206.
5. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function--the 'triple whammy'. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):239-43.
6. Therapeutic Research Center. The «Triple Whammy». *Pharm Lett*. 2013;20(4):1-4.
7. Segal R, Lubart E, Leibovitz A, Iaina A, Caspi D. Renal effects of low dose aspirin in elderly patients. *Isr Med Assoc J*. 2006;8(10):679-82.
8. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of non-steroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;88(2):396-403.
9. Gareri P, Ruotolo G, Castagna A, Graziella V, Manfredi L, Merante A, et al. A Fatal Case of Triple Whammy in an Elderly Patient. *J Gerontol Geriatr Res*. 2015;4(2):4-6.
10. Castellano JL, Pérez JM, Plasencia M, Bañón N, Montes E N de la F. Triple whammy. *Infarma*. 2015;7(3):1-2.
11. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44(5):273-9.
12. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [web]. Catalunya: Portalfarma; 2019 [accés 16 de juny de 2019]. Base de datos de medicamentos Bot Plus Web 2.0 [aprox 8 pantalles]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) and CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
14. Ibarra Lorente M, Carretero Albiñana M. Fallo renal por asociación de medicamentos: la triple whammy. *Boletín Farmacoter Castilla-La Mancha*. 2015;16(5):1-4.
15. Best Practice Advocacy Centre [web]. New Zealand: BpacNZ Team; 2019 [accés 16 de juny de 2019]. Avoiding the "triple whammy" in primary care : ACE inhibitor/ARB + diuretic + NSAID; [5 pàgines]. Disponible en: <https://bpac.org.nz/2018/triple-whammy.aspx>
16. Osakidetza. Tratamiento de la artrosis de rodilla. *Infac*. 2018;26(1):1-8.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence [web]. Regne Unit: NICE Guidelines; 2014 [accés 19 de juny de 2019]. Osteoarthritis: care and management. Clinical guideline [30 pàgines]. Disponible en: www.nice.org.uk/CG059
18. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: Principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):532-45.
19. Therapeutic Research Center. Monitoring ACEIs and ARBs. *Pharm Lett*. 2014;1-5.
20. Fournier JP, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Dupouy J, Poutrain JC, Montastruc JL. Laboratory monitoring of patients treated with anti-hypertensive drugs and newly exposed to non steroidal anti-inflammatory drugs: A cohort study. *PLoS One*. 2012;7(3):1-6.
21. Cozar J, García D, Rivero M, Rubio J. Insuficiència renal aguda. A: Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos. [libre en línia]. Sevilla: Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SAMIUC) [accés 19 de juny de 2019]. Disponible a: <https://www.uninet.edu/tratado/indice.html>
22. Gómez Carracedo A, Arias Muñana E, Jiménez Rojas C. Capítulo 61. Insuficiència renal aguda. A: Tratado de Geriatria para residentes. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG); 2006. 627-636 p.
23. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia renal crònica. 2016;1-18.
24. García Gil M, Izquierdo María R, Álvarez Arroyo L. Triple whammy. Informando a los médicos sobre pacientes en riesgo [comunicació oral]. XIX Congr Nac la Soc Española Farm Atención Primaria Mérida. 2014;29-31.
25. Arrufat-Goterris G, do Pazo-Oubiña F, Malpartida-Flores M, Rodríguez-Rincón RM. Intervención farmacéutica para reducir el riesgo de iatrogenia asociada a la combinación triple whammy. *Aten Primaria*. 2017;49(3):150-5.

AQUÍ RECOLLIM ALIMENTS



COL-LABORA DONANT ALIMENTS A
www.bancdelsaliments.org

**EL BANC DELS ALIMENTS DE BARCELONA AJUDA QUE
LES PERSONES QUE HO NECESSITIN PUGUIN ACCEDIR A
UNA ALIMENTACIÓ SUFICIENT, SEGURA I SALUDABLE.**



FARMACOTERÀPIA

Tractament de la deshabituació d'analgèsics opioides

M. Prat, farmacèutica 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

N. Pagès, farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària, Hospital Clínic de Barcelona, Consorci d'Atenció Primària de Salut de Barcelona, Esquerra

J. M. Sotoca, farmacèutic especialista en Farmàcia Hospitalària, Hospital Clínic de Barcelona, Consorci d'Atenció Primària de Salut de Barcelona Esquerra

El dolor, què és exactament?

El dolor és una experiència sensorial o emocional desagradable associada a un dany tissular real o potencial¹. Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS), el dolor és considerat un problema de salut pública important i és una de les causes principals de consulta mèdica².

La classificació neurofisiològica del dolor el divideix en tres grans grups: nociceptiu, neuropàtic i mixt. El nociceptiu és aquell provocat per lesions tissulars i és visceral quan afecta els òrgans i somàtic quan afecta les estructures musculars i esquelètiques o cutànies. El dolor neuropàtic és conseqüència d'una lesió del sistema nerviós. El mixt és aquell que té característiques de dolor nociceptiu i neuropàtic al mateix temps³.

El tractament del dolor inclou tant el tractament farmacològic com l'ús d'estratègies no farmacològiques (teràpia conductual, neuromodulació, tractament quirúrgic, etc.). En el cas del dolor crònic, l'abordatge cal que sigui multimodal. Pel que fa als fàrmacs, podem distingir tres grups terapèutics: analgèsics no opioides, analgèsics opioides i fàrmacs coadjuvants (utilitzats per potenciar l'efecte analgèsic o reduir les reaccions adverses atribuïdes a aquests)³.

Fàrmacs opioides

Els analgèsics opioides són fàrmacs amb afinitat pels receptors mu (μ), kappa (κ) i delta (δ) del sistema nerviós central i perifèric que inhibeixen la transmissió del senyal nociceptiu i la percepció del dolor. L'ús d'opioïdes està ben establert en el tractament del dolor agut greu, del postquirúrgic i de l'oncològic. Malgrat tot hi ha controvèrsia sobre l'efectivitat de l'ús a llarg termini en el dolor crònic no oncològic³.

L'ús d'aquests fàrmacs va associat a un conjunt d'efectes adversos àmpliament coneguts: trastorns gastrointestinals (nàusees, vòmits, restrenyiment) i hepàtics, efectes cardio-

vasculars (bradicàrdia, hipotensió), somnolència, depressió respiratòria, deteriorament de les funcions cognitives, entre d'altres. També poden provocar hiperalgèsia (resposta augmentada a un estímul que normalment és dolorós), neurotoxicitat i addicció. Cal destacar que hi ha un risc potencial d'abús d'aquestes substàncies i el consum crònic d'opioïdes produeix dependència i tolerància. S'entén per *dependència* la necessitat física o psíquica de consumir una substància i per tolerància, la disminució gradual de la resposta habitual a la mateixa quantitat de substància, amb la consegüent necessitat d'incrementar-ne la dosi per aconseguir els mateixos efectes.

Consum i abús d'opioïdes

El consum d'opioïdes ha augmentat progressivament els darrers anys en els països desenvolupats. Segons l'informe d'utilització de medicaments opioïdes a Catalunya publicat per l'Àrea del Medicament, el desembre del 2017, el consum d'opioïdes entre 2012 i 2016 va augmentar aproximadament un 45% i va passar de 6,73 dosis/1.000 habitants/dia (DHD), l'any 2012, a 9,74 DHD l'any 2016. Principalment es deu tant a l'increment de prescripció de la combinació a dosis fixes de tramadol i paracetamol com de fentanil en totes les seves formes farmacèutiques⁴.

Els resultats presentats són equiparables al consum a nivell de l'Estat que també ha augmentat i ha passat de 10,03 DHD, l'any 2010, a 18,74 DHD, l'any 2018 (figura 1), dada que representa gairebé la duplicació del consum en un període de 9 anys⁵. A nivell europeu, l'informe sobre drogues de l'any 2018, que ofereix una visió de conjunt i un resum de la situació europea en matèria de drogues, també mostra un augment del consum i de l'ús indegut d'opioïdes sintètics legals (metadona, buprenorfina i fentanil)⁶. Pel que fa als Estats Units d'Amèrica (EUA), la sobreutilització d'opioïdes legals ha arribat a tenir un gran volum

i ha fet declarar un estat d'emergència nacional a la salut pública⁷⁸.

Aquest fet, junt amb l'ús a llarg termini (> 6 mesos) d'aquests fàrmacs, ha conduït a un augment de l'abús, de les intoxicacions i de la dependència d'opioides⁹ (veure taula 1).

En aquest sentit l'abús d'opioides és un trastorn crònic, sovint amb recaigudes, que s'ha relacionat amb un augment de la morbiditat i la mortalitat⁹. S'han descrit diversos factors de risc: edat (joves), tipus de dolor (dolors múltiples, dolor difús, més limitació funcional), variables psicopatològiques (història prèvia d'abús de substàncies, estrès psicosocial) o característiques de l'opioide (dosis elevades, agonistes purs, formulacions d'acció ràpida, via parenteral o bucal, prescripció d'opioides múltiples)⁹. L'escala Opioid Risk Tool permet identificar pacients en risc¹⁰.

Avaluació de l'ús d'opioides

La taula 2, descriu els criteris per diagnosticar un possible abús d'opioides segons el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*.

Com tractar la deshabitució

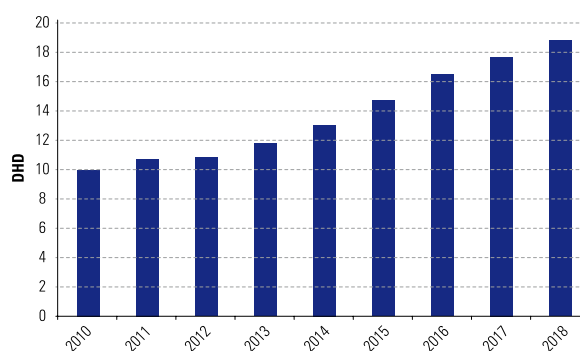
La deshabitució d'opioides és el procés pel qual un pacient que depèn d'aquestes substàncies vol cessar de consumir de manera mèdicament supervisada.

Davant d'un diagnòstic d'abús d'opioides, es pot fer un tractament estructurat amb opioides que consisteix a reduir de manera progressiva la dosi d'opioide amb controls toxicològics d'orina i un monitoratge estret. En cas de fracassar aquest tractament, cal considerar la derivació del pacient als serveis especialitzats d'addiccions que valoraran els següents tractaments:

- **Tractament basat en l'abstinència.** Consisteix en la desintoxicació de l'opioide, és a dir, hi ha una interrupció brusca o gradual del consum. Utilitza mesures farmacològiques, higièniques i dietètiques per pal·liar la simptomatologia derivada de l'abstinència. Es pot fer en un mitjà ambulatori o hospitalari. La probabilitat d'èxit és superior en pacients amb un bon suport social, una addicció de curta durada i sense comorbiditats psiquiàtriques.
- **Tractament farmacològic de manteniment amb substitutius opioides.** Es tracta de fer una prescrip-

ció controlada d'opioides d'acció prolongada per reduir el desig de consumir i prevenir la simptomatologia d'abstinència. És l'opció terapèutica que, juntament amb el tractament psicològic i social, es considera més eficaç per tractar l'addicció als analgèsics opioides. Consisteix en un tractament prolongat de manteniment i, posteriorment, una reducció lenta del substitutiu. Els fàrmacs comercialitzats a Espanya per a aquesta indicació són els agonistes opioides: metadona i buprenorfina (en la combinació buprenorfina/naloxona) (veure taula 1).

Figura 1. Evolució de la utilització d'analgèsics opioides a Espanya⁹



Taula 1. Definicions de conceptes relacionats amb trastorns per ús d'analgèsics opioides⁹

- Abús. Ús intencionat i recurrent d'una substància sense prescripció mèdica o de forma diferent a la prescrita per aconseguir els efectes físics i emocionals buscats.
- Addicció. Estat de dependència física o psíquica d'una substància amb pèrdua de control sobre la utilització.
- Ús indegut. Qualsevol ús d'un fàrmac fora dels paràmetres de prescripció mèdica i amb finalitats diferents a les prescrites, de manera intencionada o no.
- Conducta aberrant. Comportament relacionat amb la medicació allunyat de l'estricta adherència al pla terapèutic.

Taula 2. Criteris diagnòstics del trastorn per consum d'opioides segons DSM-5²²

Presència de ≥2 de les següents manifestacions en un període de 12 mesos

- Consum freqüent d'opioides en quantitats superiors o un període de temps més llarg que l'indicat.
- Desig persistent o esforços fracassats de cessar o controlar el consum d'opioides.
- Invertir molt temps en activitats necessàries per aconseguir opioides, consumir-ne o per recuperar-se dels efectes.
- Ansietat, gran desig o necessitat de consumir opioides.
- Consum recurrent d'opioides que comporta l'incompliment de tasques fonamentals com l'activitat laboral, escolar o domèstica.
- Consum continuat d'opioides encara que comporti problemes socials o interpersonals persistents o recurrents.
- Abandonament o reducció d'activitats socials, professionals o d'oci importants.
- Consum recurrent d'opioides en situacions en què hi ha un risc físic.
- Persistència del consum d'opioides tot i reconèixer l'existència d'un problema físic o psicològic persistent o recurrent probablement causat per aquests.

la 3)⁹. En canvi, la naltrexona, un antagonista opioide, només està indicada com a tractament complementari per mantenir l'abstinència de pacients desintoxicats, dependents d'opioides¹¹. Els agonistes opioides supprimeixen la necessitat de consumir i la síndrome d'abstinència, si bé els pacients presenten dependència física a aquesta medicació, no es produeix un patró de conducta d'abús.

Metadona

Principalment, la metadona és un agonista total μ opioide d'acció prolongada que també exerceix acció agonista sobre els receptors κ i δ i antagonista sobre els receptors NMDA. Té una potència lleugerament superior a la de la morfina però menys efecte euforitzant. A diferència de la buprenorfina (agonista parcial), no causa simptomatologia d'abstinència quan s'administra en pacients amb presència d'agonistes opioides a l'organisme^{9,12}.

La metadona serveix per tractar la deshabitació perquè té una semivida d'eliminació llarga i permet administrar una dosi única diària. Un altre avantatge per tractar la deshabitació és que té una bona biodisponibilitat per via oral i, per tant, es pot administrar per aquesta via¹².

La dosi ha de ser individualitzada en funció del pacient i de l'objectiu o de l'efecte farmacològic buscat. Generalment, es fa tractament de manteniment sempre que hi hagi beneficis per al pacient, risc de recaiguda i absència d'efectes adversos significatius.

Habitualment, la titulació de la dosi es fa amb les pautes

Taula 3. Presentacions de metadona i buprenorfina/naloxona disponibles a Espanya i característiques farmacocinètiques^{11,12,14}

Fàrmac	Metadona	Buprenorfina/naloxona
Nom comercial	Eptadone® Metasedin® Misyo®	Suboxone®
Via d'administració	Oral	Sublingual
Presentacions comercialitzades a Espanya	Comprimits (5mg, 30mg i 40mg) Solució oral (1mg/mL, 5mg/mL o 10mg/mL)	Comprimits sublinguals (8mg/2mg i 2mg/0,5mg)
Biodisponibilitat oral	80-95%	Buprenorfina, molt reduïda (metabolisme de primer pas hepàtic) Naloxona: pràcticament nul·la
Semivida d'eliminació	Variable: 19 a 55 h	Buprenorfina 32 h Naloxona 1,2 h
Metabolisme	Hepàtic (CYP3A4) Inhibeix CYP2D6	Hepàtic (CYP3A4)

següents¹²:

- Inicial: 10-30 mg/dia, dosi que pot augmentar fins a 40-60 mg/dia en un tram d'una a dues setmanes. A mesura que la dosi de metadona augmenta, la dosi diària de l'opioide del qual volem aconseguir la deshabitació, disminueix.
- La pauta de manteniment se situa entre 60-100 mg/dia, si bé pot variar en funció del pacient. No és aconsellable superar els 120 mg/dia. Un cop aconseguida l'estabilització, es recomana repartir la dosi total en dues o tres preses al dia⁹.
- Pauta descendent. Per minimitzar la síndrome d'abstinència de la metadona cal reduir la dosi de forma gradual mitjançant disminucions en quantitats de 5-10 mg.

Hem de destacar que les interaccions farmacològiques de la metadona poden fer variar substancialment la concentració plasmàtica¹³. L'aparició de l'abstinència per privació brusca és tardana (2-3 dies)¹⁴. La sobredosificació de metadona és potencialment mortal ja que pot produir arítmia cardíaca i depressió respiratòria¹².

Buprenorfina/naloxona

La buprenorfina és un agonista parcial μ (alta afinitat però baixa activitat intrínseca) i antagonista κ opioide. Els avantatges principals que presenta són una durada d'acció llarga (permet l'administració cada 24-48h), més afinitat pel receptor μ comparat amb la resta d'opioides (exceptuant el fentanil), més dificultat de dissociació del receptor μ i una seguretat superior amb relació als agonistes totals com la metadona ja que produeix menys depressió respiratòria i gairebé no té efectes cardiovasculars^{3,9,14,15}.

Per deshabitació d'opioides s'administra la combinació amb naloxona (buprenorfina/naloxona en una proporció 4:1, Suboxone®) per via sublingual. La naloxona és un antagonista opioide que per via sublingual no mostra efectes farmacològics ja que la biodisponibilitat per aquesta via és molt baixa. L'objectiu de l'associació buprenorfina/naloxona és evitar l'ús indegut dels comprimits per via intravenosa en consumidors d'opioides il·legals, ja que si els dissolen i després se'ls injecten per via intravenosa, en aquest cas, la presència de naloxona precipitaria una síndrome d'abstinència en pacients dependents¹⁵.

Per altra banda, com que la buprenorfina és un agonista parcial (activitat intrínseca menor) però amb afinitat elevada

per al receptor μ , té capacitat de desplaçar la unió dels agonistes totals amb aquest receptor¹⁶. Per tant, pot precipitar una síndrome d'abstinència quan s'administra a pacients amb presència d'agonistes opioïdes a l'organisme. Per evitar això, el tractament d'inducció amb el fàrmac ha de començar quan hi hagi signes clars d'abstinència i esperar un temps des de l'última dosi de l'opioïde. Així, doncs, hem de saber el tipus de dependència a opioïdes (opioïde d'acció curta o llarga), el temps des del darrer consum i el grau de dependència abans de començar el tractament:

- Si el pacient té dependència a opioïdes d'acció curta (com la morfina), l'administració de buprenorfina/naloxona s'ha de fer com a mínim sis hores després d'haver pres l'agonista d'acció curta.
- Si la dependència és als agonistes opioïdes d'acció prolongada com la metadona, cal administrar la buprenorfina/naloxona a partir de les 24 hores següents a l'administració de l'agonista d'acció llarga¹⁵.

La dosificació d'aquest fàrmac sol ser la següent^{9,15}:

- Pauta inicial: un o dos comprimits de 2/0,5 mg el primer dia.
- Pauta de manteniment: cal ajustar progressivament la dosi de manteniment en funció de l'efecte clínic per situar-la entre 16-24 mg/dia de buprenorfina repartits en 2-3 preses.
- Pauta descendent: la retirada del tractament s'ha de fer gradualment fins la dosi més baixa de manteniment o fins a poder suspendre el fàrmac.

La retirada sobtada del fàrmac desencadena una abstinència d'intensitat moderada, d'aparició tardana (passats d'un a cinc dies) que pot durar setmanes. El risc en cas de sobredosi és menor que el dels agonistes opioïdes totals¹⁶.

D'altra banda, el novembre de 2017 l'*European Medicines Agency* (EMA) va autoritzar una altra combinació de buprenorfina/naloxona (Zubsolv®), tot i que no està comercialitzada a l'Estat espanyol. Els beneficis comparats amb la presentació Suboxone® són una biodisponibilitat i una velocitat de dissolució superiors, una millora de les característiques organolèptiques (gust) i un ampli rang de dosis comercialitzades (6 presentacions). La biodisponibilitat major d'aquesta presentació permet obtenir concentracions plasmàtiques equivalents a dosis menors i reduir el risc d'ús d'altres dosis de fàrmac per via intravenosa.

Tanmateix, Suboxone® i Zubsolv® no són fàrmacs inter-

canviables ja que les equivalències de biodisponibilitat varien en funció de la dosi. Una velocitat de dissolució superior i la millora del sabor són potencials factors influents en la tolerabilitat i l'adherència. A més, l'ampli ventall de dosis disponible permet ajustar de manera més precisa el tractament¹⁷⁻²⁰.

El mes de juliol passat, l'EMA va autoritzar la comercialització d'un implant subcutani de buprenorfina (Sixmo®) que permet l'administració cada sis mesos.

Comparativa d'agonistes opioïdes per tractar la deshabitució a opioïdes

El fàrmac substitutiu opioïde prescrit amb més freqüència a Europa és la metadona (63%), seguit de la buprenorfina (35%). Tanmateix, la buprenorfina és el principal fàrmac prescrit en vuit països⁶.

Una avaluació feta per experts canadencs compara el tractament de la deshabitució d'opioïdes amb buprenorfina/naloxona o amb metadona, mitjançant els resultats de cinc assajos clínics aleatoritzats i cinc estudis no aleatoritzats²¹. En cinc dels estudis inclosos en aquesta revisió (quatre aleatoritzats i un no), un dels objectius principals per avaluar l'eficàcia era determinar la retenció al tractament, mesurat com el nombre de pacients que el mantenen o el nombre de setmanes que fa que el segueixen. L'evidència disponible sembla indicar que quan avaluem la retenció en el tractament a curt termini (tres mesos), no hi ha diferència entre un tractament i l'altre, mentre que a llarg termini (>6 mesos), la retenció és superior en els pacients que prenen metadona. Pel que fa al manteniment de l'abstinència als opioïdes mesurat amb anàlisi d'orina, veiem que buprenorfina/naloxona dona més bons resultats que metadona. Els motius pels quals els pacients no acaben el tractament en el temps establert són diversos, entre altres, trencar el seguiment o la falta d'adherència al fàrmac. Tanmateix, quan avaluem el perfil de seguretat, en quatre dels estudis inclosos en aquesta revisió no hi ha diferències entre els dos grups de tractament, mentre que en un estudi s'observen més efectes adversos en el grup de buprenorfina/naloxona.

Tot i així, la buprenorfina/naloxona presenta un sostre terapèutic sobre la depressió respiratòria més segur en cas de sobredosificació. La combinació amb la naloxona permet evitar el potencial abús per via intravenosa. A més, en tenir una semivida d'eliminació més llarga, dona l'opció

de dosificació cada 48h. Tot i l'àmplia experiència d'ús de la metadona i un índex de retenció superior en el tractament, la buprenorfina/naloxona presenta un perfil millor de seguretat i és una opció eficaç, segura i amb una relació cost-efectivitat superior per tractar l'addicció a opioides. Ara bé, tot i les diferències, és convenient escollir el fàrmac en funció de les característiques individuals del pacient i de les seves preferències²¹.

Conclusions

- L'ús dels analgèsics opioides està ben establert en el tracta-

ment del dolor agut greu, del post-quirúrgic i de l'oncològic.

- El consum d'aquests fàrmacs ha incrementat progressivament els darrers anys en els països desenvolupats.
- La utilització a llarg termini d'opioides genera un augment de l'abús, de les intoxicacions i de la dependència d'aquests fàrmacs. Aquests trastorns estan relacionats amb un augment de morbiditat i mortalitat.
- El tractament farmacològic de manteniment amb substituïus opioides (metadona i buprenorfina/naloxona) permet reduir la necessitat de consumir i la síndrome d'abstinència.

BIBLIOGRAFIA

1. International Association for the Study of Pain. IASP Terminology [Internet]. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. 1994 [cited 2018 Jul 9]. p. 209–14. Available from: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
2. Kumar N. WHO Normative Guidelines on Pain Management. [Internet]. 2007 [cited 2018 Jul 9]. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/delphi_study_pain_guidelines.pdf
3. Batet C, Bonet S, de Prado L, Limón E. Abordatge del dolor crònic no oncològic [Internet]. Barcelona; 2016 [cited 2018 Jul 10]. p. 4–24. Available from: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut_territori/barcelona/produccio_cientifica/2016/document-abordatge-DCNO-marc-2016.pdf
4. Àrea del Medicament. Informe d'utilització de medicaments opioides a Catalunya. Barcelona; 2017.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2018 [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 15]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes-publicados/informes-opioides-espana-2010-2018.htm>
6. Observatorio europeo de las drogas y las toxicomanías. Informe Europeo sobre Drogas [Internet]. Lisboa; 2018. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2637/TDAT16001ESN.pdf>
7. Baker DW. The Joint Commission's Pain Standards: origins and evolution. Oakbrook Terrace; 2017.
8. McCarthy M. US declares opioid epidemic a "national emergency". BMJ. 2017;358.
9. Guardia J, Henche AI, Lligoña A. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides [Internet]. Valencia; 2017. Available from: http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017_GUIA_Buen_uso_opioides_Socidrigalcohol.pdf
10. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: Preliminary validation of the opioid risk tool. Pain Med. 2005;6(6):432–42.
11. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica Naltrexona [Internet]. 2011 [cited 2018 Jul 12]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73938/FT_73938.html
12. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica Eptadone® [Internet]. 2008 [cited 2018 Jun 12]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69909/FT_69909.html.pdf
13. Rabanal M. Terapia de sustitución con metadona: interacciones farmacológicas y no farmacológicas. Butlletí d'informació Ter [Internet]. 2013;24(6):31–6. Available from: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1012/BIT_2013_24_06_cas.pdf?sequence=7
14. Fernandez JJ, Arias F, Castillo C, Roncero C. Guía Clínica: Guía para el tratamiento de la dependencia de opiáceos [Internet]. Barcelona; 2008. p. 63–162. Available from: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_231209_EN_ES04_GuiaClinicaOpiaceos.pdf
15. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica Suboxone® [Internet]. 2006 [cited 2018 Jun 12]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06359001/FT_06359001.pdf
16. Bobes J, Casas M, Terán A, Baño D, Carreño RE, Fust RG, et al. Guía para el tratamiento de la adicción a opiáceos con Buprenorfina/Naloxona. Barcelona; 2010.
17. European Medicines Agency. Assessment report Zubsolv® [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 16]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004407/WC500241353.pdf
18. European Medicines Agency. Ficha técnica Zubsolv® [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 12]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004407/WC500241350.pdf
19. European Medicines Agency. EPAR summary for the public Zubsolv® [Internet]. 2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004407/WC500241352.pdf
20. Jönsson M, Mundin G, Sumner M. Pharmacokinetic and pharmaceutical properties of a novel buprenorphine/naloxone sublingual tablet for opioid substitution therapy versus conventional buprenorphine/naloxone sublingual tablet in healthy volunteers. Eur J Pharm Sci [Internet]. 2018;122:125–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.06.024>
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Buprenorphine/Naloxone versus Methadone for the treatment of opioid dependence: a review of comparative clinical effectiveness, cost effectiveness and guidelines [Internet]. CADTH Rapid Response Reports. Ottawa; 2016. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0089424/pdf/PubMedHealth_PMH0089424.pdf
22. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 5a edició. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

Publica el teu treball a **CIRCULAR**

FARMACÈUTICA

la publicació científica del Col·legi

NORMES DE PUBLICACIÓ

- El treball ha de ser inèdit. Només per raons d'interès especial la revista accepta articles publicats anteriorment.
- Fer constar si 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.
- Després d'aparèixer l'article a la CF, l'autor no el pot publicar en altres circulars, revistes o obres de qualsevol tipus sense comptar amb l'autorització prèvia i per escrit del COFB.
- La propietat intel·lectual derivada del treball està subjecta al compliment de les disposicions legals vigents aplicables a la matèria.
- L'autor ha de garantir la veracitat de la informació proporcionada i que el treball no significa una vulneració del deure de confidencialitat ni de cap dret de tercers, especialment del dret de propietat industrial o intel·lectual, amb indemnitat total per al Col·legi.
- Els treballs han d'estar escrits en català.
- Via de presentació: correu electrònic a **circular@cofb.net**.
- El text ha de ser a doble espai, a una cara, amb una extensió màxima de sis folis, lletra de mida 12 cpi.
- En fulls diferenciats, els autors han de fer-hi 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 apareguin.
- Dades de contacte com telèfon, e-mail, amb el nom i localització de l'autor a qui passar les gal·lerades per revisar.

Pàgines de text

- Numerades correlativament
- Taules, figures, imatges i fotografies. Les taules i les figures han d'anar al final del text de l'article, numerades, amb un peu de pàgina explicatiu i un format uniforme.
- Per a una millor comprensió de l'article, la revista accepta imatges i fotografies.
- En cas d'utilització de taules, figures, imatges o fotografies alienes, l'autor ha de respectar els drets de propietat intel·lectual dels autors corresponents i exonerar de forma expressa el Col·legi de Farmacèutics de la

Província de Barcelona de qualsevol reclamació o responsabilitat que pugui derivar-se'n.

Bibliografia

- La bibliografia ha d'anar al final de l'article i ha d'aparèixer en l'ordre de cita del 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 o autors. 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 o autors: director/coordinador/editor del llibre. Títol del llibre. Edició. Lloc de publicació. Editorial. Any, pàgina inicial i final. 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 o autors. 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/tex-tos/vol26/n3/revi2a.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 quadrimestre

- Els treballs tramesos als autors per revisar les gal·lerades 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 o de proposar modificacions quan ho consideri oportú.

Títol de l'article _____

Nom i cognoms _____

Data _____

Signatura de l'autor de la publicació

en senyal de conformitat amb aquestes normes

CIRCULAR



FARMACOTERÀPIA

Estat actual de la recerca a l'entorn del problema de la “no iniciació”, a nivell mundial i a Catalunya

C. Carbonell, graduada en Farmàcia; Investigadora del grup PRISMA del Parc Sanitari Sant Joan de Déu, del “Consortio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública” (CIBERESP) i del Grup de Recerca en Economia de la Salut a l'Atenció Primària (ECONSAP) de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol)

I. Aznar, doctor en Farmàcia; Investigador del grup PRISMA del Parc Sanitari Sant Joan de Déu, del “Consortio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública” (CIBERESP) i del Grup de Recerca en Economia de la Salut a l'Atenció Primària (ECONSAP) de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol)

M. Gil, doctora en farmàcia; Investigadora del grup PRISMA del Parc Sanitari Sant Joan de Déu, de la “Red d'Investigació en Activitats Preventives y Promoció de la salut” (REDIAPP) i del Grup de Recerca en Economia de la Salut a l'Atenció Primària (ECONSAP) de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol).

M.T. Peñarribia, metgessa de família a l'ABS Bartomeu Fabrès Anglada (ICS); Investigadora del Grup de Recerca en Economia de la Salut a l'Atenció Primària (ECONSAP) de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol) i del “Consortio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública” (CIBERESP).

M. C. Gallardo, infermera a l'ABS Bartomeu Fabrès Anglada (ICS); Investigadora Grup de Recerca en Economia de la Salut a l'Atenció Primària (ECONSAP) de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol)

D. Planchuelo, metge de família al C.A.P. Roger de Flor (EAP Dreta de l'Eixample)

B. Jiménez, metgessa de família al C.A.P. Roger de Flor (EAP Dreta de l'Eixample)

M. March, doctora en farmàcia; Professora titular de la Universitat de Barcelona; Investigadora del Parc Sanitari Sant Joan de Déu i del “Consortio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública” (CIBERESP)

M. Rubio, doctora en Farmàcia; Investigadora del grup PRISMA del Parc Sanitari Sant Joan de Déu, del “Consortio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública” (CIBERESP) i del Grup de Recerca en Economia de la Salut a l'Atenció Primària (ECONSAP) de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol)

Adherència i no-iniciació

D'acord amb la Organització Mundial de la Salut (OMS) definim adherència als medicaments com el “grau en què la conducta d'un pacient que pren una medicació, segueix una dieta o modifica hàbits d'estil de vida, concorda amb les recomanacions del professional de la salut”¹. Aquesta definició expressa la importància d'una implicació activa i la necessitat d'una bona comunicació entre pacients i professionals de la salut, per garantir una bona adhesió als règims de medicació². La figura 1 mostra els diferents comportaments d'adherència amb relació al curs de la medicació: abans de la dispensar, al principi o fase d'instauració i a la de fi del tractament.

En començar un tractament, és possible que es produeixi alguna alteració en la conducta del pacient amb relació a les indicacions del metge prescriptor. Una d'aquestes alteracions és la “no iniciació”, que definim com: “No prendre la primera dosi d'una medicació prescrita per primera vegada”. Aquesta descripció, basada en l'ABC taxonomy, té en compte el comportament real del pacient³. La International

Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), tenint en compte els estudis que utilitzen dades de prescripció i de dispensació, defineix “no iniciació” quan hi ha “prescripcions que no arriben a ser dispensades”⁴. La principal limitació d'aquesta definició és que els pacients poden retirar la medicació de la farmàcia i no prendre-se-la.

Tampoc preveu l'anomenat efecte farmaciola, que implica que el pacient comença amb un medicament que ja té a casa⁵. A data d'avui, hi ha un gran nombre d'estudis relacionats amb l'adherència, la majoria

D'acord amb l'OMS definim adherència als medicaments com el “grau en què la conducta d'un pacient que pren una medicació, segueix una dieta o modifica hàbits d'estil de vida, concorda amb les recomanacions del professional de la salut”

”

centrats en la interrupció de la medicació, la manca de constància o la infradosificació⁶. Cronològicament, aquests són comportaments que es donen una vegada començat un tractament, és a dir, són una falta d'adherència post-iniciació. D'altra banda, s'ha vist que hi ha pocs estudis entorn a la no iniciació, circumstància que representa una mancança crucial en el coneixement per entendre per què els pacients decideixen no començar a prendre medicació⁴.

Prevalença de la no iniciació a nivell mundial i a Catalunya

Les xifres de prevalença de no iniciació varien amb valors que oscil·len entre un 6% i un 28% de pacients d'atenció primària i són més elevades en països com Estats Units i inferiors en contextos europeus⁷⁻¹⁰.

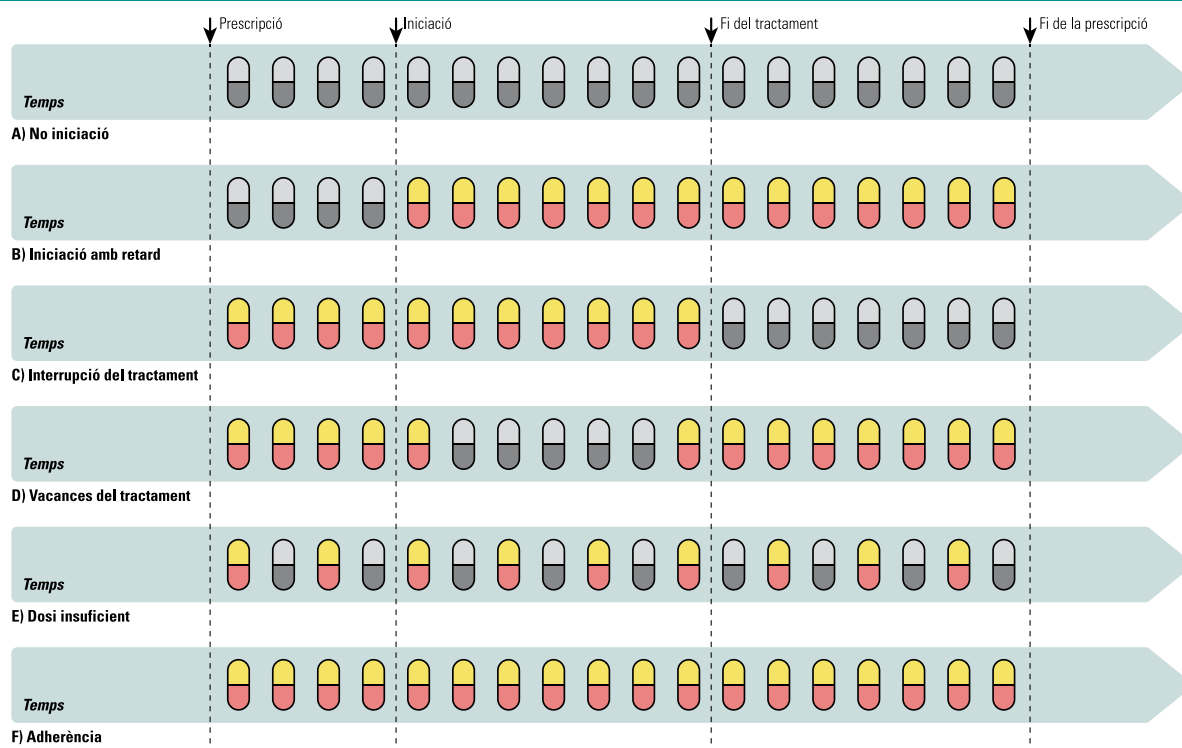
Un estudi que va calcular la no iniciació farmacològica en el sistema públic català d'atenció primària, va detectar que, passat un mes de la prescripció, un 18% de les els medicaments receptat no s'havien retirat de la farmàcia comunitària. Aquest valor disminuïa al 16% quan el període de seguiment s'ampliava

als tres mesos posteriors a la data de prescripció. En general, la prevalença de no iniciació era més elevada quan es tractava de patologies de tipus agut, excepte en cas d'antibiòtics, i arribava a valors propers als 20%, mentre que en tractaments per a patologies cròniques i infeccioses, la no iniciació se situava al voltant del 10%⁷.

Determinants de la no iniciació

És important conèixer els factors que influeixen en l'adherència en començar el tractament ja que es tracta d'un comportament complex i multifactorial. Entre d'altres, destaquen factors relacionats amb el tractament, la malaltia, les característiques del mateix pacient, la relació entre el professional sanitari i el pacient, el cost del fàrmac, etc.^{4,11}. Un estudi va identificar els factors de risc de la "no iniciació" a Catalunya. Els homes més joves, d'origen americà i amb malalties mentals o dolor presentaven més risc de no començar el tractament⁷. També donaven taxes més baixes d'iniciació aquells pacients a qui un metge resident o substitut els havia recomanat el tractament nou i aquells que eren atesos en un

Figura 1. Classificació de la manca d'adherència farmacològica basada en el patró de presa de medicació



centre d'atenció primària docent. Els factors descrits van ser identificats mitjançant estudis quantitius basats en registres sanitaris, en conseqüència, no expliquen del tot el fenomen de la no iniciació i confirmen que es tracta d'un comportament complex i multifactorial.

Motivacions per no iniciar els tractaments

Mitjançant estudis qualitius podem explorar en profunditat les motivacions que porten a no començar un tractament farmacològic. Fins a dia d'avui, alguns estudis qualitius han examinat el tema en perfils de tractaments concrets: no iniciació a tractaments antihipertensius¹², factors que influeixen en l'adherència a antidepressius¹³ o la no iniciació intencionada al tractament amb bifosfonats en pacients amb risc important de fractures¹⁴. Molts pocs estudis han avaluat aquest comportament no adherent en atenció primària. En aquest àmbit, s'atenen a un conjunt de malalties molt diverses, les més prevalents de les quals generen el volum més gran de prescripcions. Aquest context dificulta l'enfocament necessari per reduir el fenomen¹⁵. En aquesta línia, a Catalunya, es va fer un estudi qualitatiu amb pacients no iniciadors els resultats del qual van ser complementats per un estudi amb professionals sanitaris (metges, infermers i treballadors socials d'atenció primària i farmacèutics). Els resultats van donar peu al Model teòric de no iniciació dels tractaments¹⁶. D'acord amb aquest model, quan un pacient rep una prescripció nova, fa un balanç risc-benefici basat en la percepció del medicament prescrit (efectivitat, risc i alternatives de tractament) i de la malaltia a tractar (com a amenaça atribuïda i confiança en el diagnòstic). Les percepcions de la malaltia i del medicament estan influïdes per factors intrapersonals del pacient, com el nivell

l'alfabetització sanitària o les connotacions emocionals, i per factors interpersonals que deriven de la relació del pacient amb el metge, altres professionals sanitaris, persones de l'entorn i altres factors contextuals com Internet¹⁷. Els pacients asseguren que el farmacèutic comunitari juga un paper important a l'hora de prendre la decisió de començar o de rebutjar un nou tractament.

Conseqüències de la no iniciació

Han estat poc estudiades⁵. Shah i col·laboradors van avaluar paràmetres clínics en pacients que havien rebut un tractament nou contra la diabetis i la hipertensió i van trobar que tant la hemoglobina glicosilada com la tensió arterial disminuïen més en aquells pacients que havien començat a medicar-se^{18,19}. L'estudi de Jackevicius i col·laboradors va mostrar que aquells pacients que no retiraven cap prescripció en l'alta, després d'un infart agut de miocardi, tenien un risc superior de mortalitat en un any que aquells que sí que en

Un estudi que va calcular la no iniciació farmacològica en el sistema públic català d'atenció primària, va detectar que, passat un mes de la prescripció, un 18% dels medicaments receptats no s'havien retirat de la farmàcia comunitària.

”

retiraven²⁰. Un estudi recent va avaluar l'impacte de la no iniciació de tractaments en els costos sanitaris i les baixes laborals a Catalunya. Que sapiguem, cap altre estudi ha avaluat l'impacte econòmic de la no iniciació. L'estudi demostrava que hi havia diferències pel què fa a l'ús de serveis i de baixes laborals entre pacients iniciadors i no iniciadors. En general, els pacients iniciadors van fer un major ús de consultes a medicina d'atenció primària o a infermeria al centre i un ús superior de medicaments i de proves de laboratori i de diagnòstic. Per contra, els pacients no iniciadors van fer més ús de les consultes domiciliàries, amb un cost econòmic superior. Pel que fa a les baixes laborals, els pacients no iniciadors van fer més dies de baixa laboral, dada que podria estar relacionada amb un empitjorament del quadre clínic. Quan es van traduir l'ús de serveis i les baixes labo-

rals a costos, es va veure que els pacients no iniciadors generaven una despesa econòmica al sistema públic superior que els pacients iniciadors²¹.

Implicacions pràctiques i investigació futura

La prevalença de la “no iniciació” dels tractaments farmacològics a Catalunya és elevada. Aquest comportament té conseqüències clíniques i econòmiques que fan que sigui un problema de salut rellevant. Caldrà avaluar l'impacte del fenomen a llarg termini, especialment en malalties cròniques i en aquelles que generen una discapacitat elevada.

A Catalunya, amb l'objectiu de combatre la no iniciació farmacològica en la diabetis i les malalties cardiovasculars, s'ha dissenyat una intervenció basada en el Model teòric de no iniciació. Aquesta interven-

ció s'ha desenvolupat amb la col·laboració de grups de professionals de medicina de família i altres especialitats mèdiques, farmàcia comunitària i infermeria. Gràcies a una beca d'investigació del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona, aquesta intervenció es pilotarà per saber-ne la factibilitat i l'aplicabilitat en l'atenció primària i comunitària.

En un futur, caldrà avaluar l'impacte d'aquesta intervenció en la reducció de la no iniciació, en els paràmetres clínics dels pacients i en la despesa sanitària i social, mitjançant un assaig clínic.

Tanmateix, avaluarem aquest comportament en altres grups de població i en altres nivells assistencials, per esbrinar amb més detall la magnitud del problema.

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. World Health Organization. 2003.
- Costa E, Giardini A, Savin M, Menditto E, Lehane E, Laosa O, et al. Interventional tools to improve medication adherence: review of literature. Vol. 9, Patient preference and adherence. 2015. p. 1303–14.
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691–705.
- Zeber JE, Manias E, Williams AF, Hutchins D, Udezi WA, Roberts CS, et al. A systematic literature review of psychosocial and behavioral factors associated with initial medication adherence: A report of the ISPOR medication adherence & persistence special interest group. Vol. 16, Value in Health. 2013. p. 891–900.
- Aznar-Lou I. El problema de la no iniciación del tratamiento farmacológico: evaluación con métodos cuantitativos. Universitat de Barcelona; 2017.
- Wiecek E, Tonin FS, Torres-Robles A, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F, Garcia-Cardenas V. Temporal effectiveness of interventions to improve medication adherence: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213432.
- Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Fajó-Pascual M, Moreno-Peral P, Peñarrubia-María MT, et al. Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(6):1328–40.
- Ax F, Ekedahl A. Electronically transmitted prescriptions not picked up at pharmacies in Sweden. *Res Soc Adm Pharm*. 2010 Mar;6(1):70–7.
- Hallas J, Thomsen JL, Paulsen MS, Pottegård A, Christensen R dePont, Christiansen CB, et al. Primary non-adherence in general practice: a Danish register study. Vol. 70, European Journal of Clinical Pharmacology. 2014. p. 757–63.
- Fischer MA, Choudhry NK, Brill G, Avorn J, Schneeweiss S, Hutchins D, et al. Trouble getting started: Predictors of primary medication nonadherence. *Am J Med*. 2011 Nov;124(11):1081.e9–22.
- Lemstra M, Nwankwo C, Bird Y, Moraros J. Primary nonadherence to chronic disease medications: A meta-analysis. Vol. 12, Patient Preference and Adherence. 2018. p. 721–31.
- Polinski JM, Kesselheim AS, Frolkis JP, Wescott P, Allen-Coleman C, Fischer MA. A matter of trust: patient barriers to primary medication adherence. *Health Educ Res*. 2014 Oct;29(5):755–63.
- Srimongkon P, Aslani P, Chen TF. Consumer-related factors influencing antidepressant adherence in unipolar depression: a qualitative study. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1863–73.
- Swart KMA, Van Vilsteren M, Van Hout W, Draak E, Van Der Zwaard BC, Van Der Horst HE, et al. Factors related to intentional non-initiation of bisphosphonate treatment in patients with a high fracture risk in primary care: A qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2018;
- Tamblyn R, Egale T, Huang A, Winslade N, Doran P. The incidence and determinants of primary nonadherence with prescribed medication in primary care: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;160(7):441–50.
- Gil-Girbau M, Aznar-Lou I, Peñarrubia-María MT, Moreno-Peral P, Fernandez A, Bellón JÁ, et al. Reasons for medication non-initiation: a qualitative exploration of the patients' perspective (Under Review). *Res Soc Adm Pharm*. 2019;
- Rathbone AP, Todd A, Jamie K, Bonam M, Banks L, Husband AK. A systematic review and thematic synthesis of patients' experience of medicines adherence. Vol. 13, Research in Social and Administrative Pharmacy. 2017. p. 403–39.
- Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, Taylor S, Wood GC, Stewart WF. Factors associated with first-fill adherence rates for diabetic medications: A cohort study. *J Gen Intern Med*. 2009;24(2):233–7.
- Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, Wood GC, Schoenthaler A, Ogedegbe G, et al. Predictors of first-fill adherence for patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2009 Apr;22(4):392–6.
- Jackevicius CA, Li P, Tu J V. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(8):1028–36.
- Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Sabés-Figuera R, Fajó-Pascual M, Peñarrubia-María MT, et al. Impact of initial medication non-adherence on use of healthcare services and sick leave: a longitudinal study in a large primary care cohort in Spain. *Br J Gen Pract*. 2017;67(662):e614–22

FARMACOTERÀPIA

Infusions esteses i contínues d'antibiòtics per assolir els objectius PK/PD d'antibiòtics i optimitzar els resultats en eficàcia i seguretat.

S. Marín, farmacèutic especialista en Farmàcia Hospitalària. Hospital Universitari Dexeus. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

A. Montero, cap de Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Dexeus.

L. Pérez, farmacèutica resident en Farmàcia Hospitalària. Hospital de Mataró.

M. Audouard, farmacèutica adjunta en Farmàcia Hospitalària. Hospital Universitari Dexeus.

M. Miarons, farmacèutica especialista en Farmàcia Hospitalària. Hospital Vall d'Hebron.

INTRODUCCIÓ

La posologia i temps d'infusió o administració dels antibiòtics endovenosos van ser inicialment aprovades en situacions molt diferents de les que s'indiquen actualment. Alguns investigadors es van preguntar fa dècades si les pautes utilitzades eren eficaces en el tractament de pacients amb alteracions en la farmacocinètica dels antibiòtics com els pacients crítics o hematològics, en infeccions en localitzacions de difícil accés i en infeccions provocades per patògens amb concentracions mínimes inhibidores (CMI) elevades o, fins i tot, si eren la manera més segura d'administrar alguns antibiòtics com els nefrotòxics.^{1,2}

Per eradicar una infecció és necessari aconseguir o mantenir concentracions plasmàtiques de fàrmac lliure (Cp) d'antibiòtic superiors a la CMI en el lloc de la infecció. En el cas dels antibiòtics temps dependents, el temps en que les Cp estan per sobre de la CMI és l'índex farmacocinètic/farmacodinàmic (PK/PD) que millor correlaciona amb l'eficàcia. Així, els antibiòtics temps dependents poden beneficiar-se d'infusions més perllongades per aconseguir augmentar el temps en el qual la Cp es troba per sobre de la CMI (fracció de temps (fT) en la qual la Cp > CMI).³ Els principals representats d'aquest grup d'antibiòtics són les penicil·lines, les cefalosporines i els carbapenems. Altres com la vancomicina i el linezolid també han estat objecte d'investigació en aquest camp.

Actualment es descriuen 3 tipus principals d'infusions d'antibiòtics: (i) infusió intermitent (II) o administració de

la dosi d'antibiòtic en 30-60 minuts (tipus d'infusió històricament utilitzada en la majoria d'antibiòtics), (ii) infusió estesa (IE) o administració de la dosi d'antibiòtic en 2-4 hores i (iii) infusió contínua (IC) o administració de la dosi total diària d'antibiòtic en 24 hores a velocitat constant.

La II o clàssica d'antibiòtics presenta algunes avantatges com: (i) optimització dels accessos venosos; (ii) millor estabilitat físico-química i microbiològica de l'antibiòtic en dilució; (iii) major comoditat pel pacient; i (iv) un menor risc d'incompatibilitat amb altres fàrmacs durant l'administració. Pel que fa als primers estudis realitzats amb IE o IC de cefepime, piperacil·lina o meropenem van reportar una millora en l'eficàcia clínica amb reducció en la dosi diària d'antibiòtics, en les fluctuacions de Cp de l'antibiòtic i en els costos.⁴⁻⁶ Posteriorment, estudis farmacocinètics van mostrar que les IE i IC de beta-lactàmics podien aconseguir més fàcilment els objectius PK/PD desitjats (p.e. fT en el qual la Cp > CMI).^{7,8} Diversos assaigs clínics aleatoritzats i estudis observacionals van comparar la IE o IC amb la II en beta-lactàmics, aminoglicòsids i vancomicina amb resultats divergents. Revisions sistemàtiques realitzades entre el 2005 i el 2019 han mostrat diferents resultats en analitzar l'efecte que les IE o IC tenien sobre l'evolució clínica dels pacients, les taxes de recurrència o la mortalitat (Taula 1). No obstant, l'heterogeneïtat entre els estudis inclosos (antibiòtics de diferents grups i característiques farmacocinètiques), la selecció de pacients i les pautes emprades van posar en dubte la validesa d'aquestes revisions.

En el present article s'analitza l'evidència disponible respecte a IE o IC dels antibiòtics beta-lactàmics, linezolid i vancomicina, per tal d'avaluar la possibilitat d'utilitzar aquestes pautes i donar resposta a determinades situacions clíniques que ho requereixen.

Evidència disponible

Antibiòtics beta-lactàmics

En el cas dels antibiòtics beta-lactàmics, per eradicar la infecció tractada és necessari aconseguir/mantenir Cp superiors a la CMI en el lloc de la infecció. Així, la fT en la qual les Cp es troben per sobre la CMI és l'índex que millor correlaciona amb l'eficàcia del fàrmac (major predictor de mort bacteriana i resposta microbiològica). Actualment existeixen guies amb recomanacions específiques sobre infusió i monitorització d'aquests fàrmacs per tal d'assolir els millors objectius farmacocinètics, un exemple és la recentment publicada per la French Society of Pharmacology and Therapeutics i la French Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine.⁹ L'estudi

DALI (Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients) va mostrar que aquells pacients crítics que van rebre infusions perllongades (IE i IC) de beta-lactàmics tenien més probabilitats d'assolir els objectius farmacocinètics i clínics.¹⁰ Clàssicament, els requeriments segons el tipus de beta-lactàmic han estat:

Penicil·lines: fT en la qual la $C_p > CMI \rightarrow >50\%$ de l'interval de dosificació.

Cefalosporines i aztreonam: fT en la qual la $C_p > CMI \rightarrow >60-70\%$ de l'interval de dosificació.

Carbapenems: fT en la qual la $C_p > CMI \rightarrow >40\%$ de l'interval de dosificació.

Actualment alguns autors proposen objectius PK/PD més estrictes en pacients crítics amb fT en la qual la $C_p > CMI$ del 100% o la necessitat de superar fins a 4 vegades el valor de Cp per sobre de la CMI.¹¹ Els estudis PK/PD realitzats fins al moment han demostrat que la millor manera de mantenir la $C_p > CMI$ és l'administració de beta-lactàmics en IE o IC.¹² En el cas d'antibiòtics

Taula1. Revisions sistemàtiques i meta-anàlisis que avaluen globalment l'ús d'infusions esteses i contínues.

Autor, revista i any	Tipus d'estudis inclosos	Tipus d'infusió	Antibiòtics implicats	Resultats
Kasiakou SK, Lancet Infect Dis. 2005	9 assaigs clínics aleatoritzats	Contínua vs. Intermitent	Beta-lactàmics, aminoglicòsids i vancomicina	- Tendència a millor evolució clínica no estadísticament significativa OR: 0,73 (IC95% 0,53-1,01) - No diferències en mortalitat
Roberts JA, Crit Care Med 2009	14 assaigs clínics aleatoritzats	Contínua/estesa vs. Intermitent	Beta-lactàmics	- No diferències en curació clínica. - No diferències en mortalitat.
Tamma, et al. BMC Infect Dis 2011	14 assaigs clínics aleatoritzats	Contínua vs. Intermitent	Beta-lactàmics	- No diferències curació clínica. - No diferències en mortalitat
Shiu JR, Cochrane Database Systemic Reviews 2012	29 assaigs clínics aleatoritzats	Contínua vs. Intermitent	Antibiòtics temps i concentració depenent.	- No diferències en curació clínica. - No diferències en mortalitat per qualsevol causa. - No diferències en recurrència de la infecció. - No diferències en efectes adversos.
Falagas ME, Clin Infect Dis 2013	24 assaigs clínics aleatoritzats + no aleatoritzats i estudis observacionals	Contínua/estesa vs. Intermitent	Piperacil·lina/ Tazobactam. Carbapenems	- Reducció de mortalitat. - No diferències en recurrència. - No diferències en efectes adversos.
Teo J, Int J Antimicrob Agents 2014	29 estudis (18 aleatoritzats i 11 observacionals)	Contínua/estesa vs. Intermitent	Beta-lactàmics	- Reducció de mortalitat (RR = 0.66, 95% CI 0.53-0.83). - Millora curació clínica (RR = 1.12, 95% CI 1.03-1.21).
Vardakas KZ, Lancet Infect Dis 2018	22 assaigs clínics aleatoritzats	Contínua/estesa vs. Intermitent	Beta-lactàmics antipseudomònics	- Reducció de mortalitat (RR = 0.7, 95% CI 0.56-0.87).
Luo J, Arch Iran Med. 2019	43 estudis (30 aleatoritzats i 13 observacionals)	Contínua/estesa vs. Intermitent	Beta-lactàmics, aminoglicòsids i vancomicina	- Reducció de mortalitat (RR = 0.77, 95% CI 0.66-0.89) a expenses dels estudis observacionals en antibiòtics temps-dependents. - Millora curació clínica (RR = 1.11, 95% CI 1.04-1.19). - No diferències en efectes adversos.
Chen CH, Medicine (Baltimore) 2019	13 estudis (9 aleatoritzats i 4 observacionals)	Contínua vs. Intermitent	Beta-lactàmics i vancomicina	- Tendència a millor èxit clínic i menor l'estància a UCI no estadísticament significatives. - Tendència a menor mortalitat i duració no estadísticament significativa en infecció pulmonar.

amb un temps de semivida curta (<2-3 hores), assolir l'objectiu de $fT > CMI$ pot ser encara més difícil mitjançant l'administració en II. És per això que, els antibiòtics amb menor temps de semivida i efecte post-antibiòtic lleu/moderat es poden beneficiar d'aquestes estratègies.

Penicil·lines clàssiques:

Ampicil·lina i Cloxacil·lina

En el cas d'ampicil·lina i cloxacil·lina, l'evidència descrita és limitada i la majoria d'estudis són casos reportats o sèries de casos. Aquests estudis, es centren sobretot en l'administració domiciliària (hospitalització domiciliària) on mostren resultats satisfactoris i permeten un menor nombre de manipulacions de l'accés venós.^{13,14} A nivell pràctic, és necessari avaluar en cada cas la necessitat de fotoprotecció i l'estabilitat dels antibiòtics ja que sovint s'han de diluir en volums elevats (Taula 2).

Piperacil·lina/Tazobactam

En el cas de piperacil·lina/tazobactam, una revisió sistemàtica que incloïa un assaig clínic randomitzat i 6 estudis observacionals de cohorts comparant l'administració en IP amb II va concloure, amb una evidència moderada, que les IE de piperacil·lina/tazobactam presentaven millors taxes de curació (estudis randomitzats i observacionals), disminució de l'estada hospitalària i reducció de la mortalitat (estudis observacionals).¹⁵ Posteriorment, una nova revisió sistemàtica que va incloure un meta-anàlisis de 5 estudis aleatoritzats i 9 estudis observacionals va comparar les II, IE i IC de l'antibiòtic reportant una millora en les taxes de curació i una disminució en la mortalitat, sense presentar cap diferència en la presència

d'efectes adversos en les IE i IC en comparació amb les II. La qualitat dels estudis va ser reportada com a bona i un anàlisi de sensibilitat va reafirmar els resultats del treball.¹⁶ Finalment, una recent revisió sistemàtica de 18 estudis mostra millors taxes de curació i reducció en la mortalitat del pacient crític quan s'apliquen IC i IE de piperacil·lina/tazobactam.¹⁷

Cefalosporines: Ceftazidima, Cefepime, Ceftolozano/tazobactam, i Ceftazidima/avibactam

En el cas de ceftazidima, l'estudi retrospectiu de Lorente L et al. en pacients crítics amb pneumònia associada a ventilació mecànica va reportar unes taxes de curació majors (89,3 vs. 52,3% [OR] = 12.2; $p < 0.001$) en administrar-la en IC.¹⁸ Actualment, la IC de 4-6 grams de ceftazidima cada 24 hores (posteriorment a dosi de càrrega) es troba reconeguda en fitxa tècnica per fins a 9 indicacions com la bacterièmia o la pneumònia nosocomial. Una revisió sistemàtica d'estudis clínics i farmacodinàmics publicada al 2015 va estudiar l'evidència disponible en el cas de cefepime. Tot i que un estudi retrospectiu va reportar una reducció significativa de la mortalitat independentment de la causa en els pacients tractats amb IC i en la majoria d'estudis farmacodinàmics es van observar resultats favorables, en dos estudis aleatoritzats no es van observar diferències en mortalitat.¹⁹

El cas de ceftolozano/tazobactam és de rellevància en les infeccions del teixit pulmonar on la penetració del fàrmac és molt inferior respecte a la d'altres teixits.²⁰ Estudis farmacocinètics realitzats mitjançant simulacions

Taula 2. Tipus d'infusió, dilucions recomanades, concentracions màximes en dilució, estabilitat a temperatura ambient i necessitat de fotoprotecció dels antibiòtics esmentats a la revisió.

Antibiòtic	Tipus d'infusió	Dilució	Concentració màxima	Estabilitat a temperatura ambient	Fotoprotecció
Ampicil·lina	IC	SF	12mg/ml	24 h	Si
Cloxacil·lina	IC	SF/SG5%	50mg/ml	24 h	Si
Ceftazidima	IC	SF	10mg/ml	24 h	Si
Cefepime	IC	SF	20 mg/ml	24 h	Si
Ceftolozano/ tazobactam	IE (3h)	SF/SG5%	10/5 mg/ml	24 h	Si
Piperacil·lina/ tazobactam	IE (4h)	SF	40 mg/ml	24 h	No
Imipenem/ cilastatina	IE (3h)	SF	5 mg/ml	4 h	Si
Meropenem	IE (3h)	SF	10 mg/ml	4 h	Si
Vancomicina	IC	SF/SG5%	2 mg/ml	24 h	Si

Abreviatures. IC: Infusió contínua, IE: Infusió estesa, SF: Sèrum fisiològic, SG: Sèrum glucosat; h: Hores, mg/ml: mil·ligrams per mil·lilitre.

de Monte Carlo, mostren que les IE (4-5 hores) aconseguen millors objectius farmacocinètics en infeccions amb CMI's altes (4-32mg/L).²¹ Estudis farmacocinètics posteriors mostren que la IE de dosis majors a les habituals (2 grams de ceftolozano i 1 gram de tazobactam) permet assolir satisfactòriament els objectius de PK/PD en pneumònies nosocomials.²² Un recent estudi prospectiu de cohorts mostra la IC com la millor opció per tractar soques de *Pseudomonas aeruginosa* amb CMI's de fins a 8 mg/L.²³ En el cas de ceftazidima/avibactam, actiu enfront betalactamases d'espectre estès (BLEA), carbapenemases (KPC), betalactamases de classe C (AMPc) i algunes de classe D (OXA 48), la perfusió estesa de 2 hores del fàrmac apareix reconeguda a fitxa tècnica com la forma d'administració a utilitzar.²⁴

Carbapenems

En el cas dels carbapenems, és necessari que la Cp del fàrmac només es mantingui per sobre de la CMI durant un temps superior al 40% de l'interval posològic per ser efectius. Aquesta característica ofereix la possibilitat d'administrar la mateixa dosi i freqüència augmentant el temps d'infusió, evitant però, l'ús d'IC pels problemes d'estabilitat inherents a aquests fàrmacs.²⁵ Un meta-anàlisi va reportar una reducció de la mortalitat quan es van estudiar les IE i IC de piperacil·lina/tazobactam i carbapenems.²⁶ En el cas de meropenem, la IE d'altres dosis va permetre assolir un efecte "in vivo" adequat en infeccions provocades per microorganismes amb CMI's altes, fet que ha estat reafirmat en petits estudis observacionals.²⁷ Així, la infusió de meropenem de 2 grams cada 8 hores en 3 hores és una pauta actualment utilitzada en meningitis o infeccions per enterobacteris productors de carbapenemases amb susceptibilitat mitjana/reduïda. A més, un assaig clínic obert va reportar una menor duració de l'estància a UCI i del tractament per aquells pacients que van ser tractats amb IC i un estudi en pacients hematològics amb neutropènia febril va reportar una major taxa de resolució clínica als 5 dies en aquell grup de pacients tractats amb IE.²⁸⁻²⁹

Linezolid

Linezolid és un antibiòtic temps-depenent amb un efecte post-antibiòtic moderat/perllongat. Presenta ac-

tivitat antibacteriana contra microorganismes resistents com *Staphylococcus aureus* resistent a meticil·lina, estafilococs coagulasa negatius o enterococs resistents a vancomicina amb una excel·lent penetració pulmonar i a teixits (amb penetració òssia més reduïda). A nivell farmacocinètic, els índex PK/PD que millor es relacionen amb l'eficàcia del fàrmac són $AUC_{24 \text{ hores}}/CMI > 100$ i fT en la qual la $C_p > CMI$. Cal destacar, que presenta una alta variabilitat interindividual en pacients crítics en diferents situacions: (i) pacients crítics amb funció renal i hepàtica conservades (augment de l'aclariment (Cl)), (ii) situacions d'insuficiència renal o hepàtica agudes (disminució de Cl) i (iii) el síndrome de distrés (augment del Cl del fàrmac de fins a un 82%).³⁰⁻³² Estudis PK/PD han reportat que les pautes habituals del fàrmac podrien no ajustar-se a situacions com infeccions amb $CMI > 2$ o pacients obesos.³³ Les IE i les IC, així com la monitorització de Cp s'han plantejat com a estratègies en aquestes situacions. S'han reportat diferents estudis farmacocinètics comparant varies dosificacions i tipus de perfusions per linezolid en pacients crítics.³⁴⁻³⁵ L'estudi de Taubert *et al.* va simular diferents estratègies de dosificació de linezolid per avaluar l'índex $fT > CMI$. Les pautes simulades van ser de 1200-3600mg c/24h; administrats: cada 6, 8, 12h i en IC. Els millors resultats es van obtenir amb la IC, seguit de cada 6, 8 i 12h. La dosi mínima acceptable per pacients sense distrés va ser de 1.400mg cada 24h. Respecte a la seguretat, la IC va presentar majors nivells tòxics respecte l'administració cada 6h (28 vs. 12%).³⁶

Vancomicina

L'eficàcia clínica de vancomicina es relaciona amb un valor d'àrea sota la corba (AUC) de nivells plasmàtics en la qual $AUC/CMI > 400$ en el cas de $CMI < 1$. Uns nivells plasmàtics de 15-20mg/L es consideren adequats per obtenir aquest índex farmacocinètic. Un meta-anàlisi d'11 estudis publicat l'any 2015 va comparar l'eficàcia i seguretat de la IC amb la II de vancomicina reportant una menor toxicitat renal per la IC ($RR=0.61$, 95% $CI:0.47-0.80$; $p<0,001$) sense observar diferències significatives en fallides de tractament ni en mortalitat.³⁷ Un segon meta-anàlisi de 6 estudis va reportar també una tendència no significativa a una menor nefrotoxicitat al

comparar la IC contra la II de vancomicina.³⁸ Així, la IC de vancomicina és una opció, especialment en aquells casos amb un risc major de toxicitat renal o un CI inestable del fàrmac, juntament amb altres estratègies com la monitorització de nivells plasmàtics en estat estacionari o la monitorització de la funció renal.³⁹ Alguns autors, fins i tot, han publicat nomogrames per a l'IC de vancomicina en pacients crítics.⁴⁰

Conclusions i discussió

Actualment existeix evidència per aplicar aquestes infusions en molts escenaris clínics i molts centres ja les han incorporat en la seva pràctica habitual i protocols.⁴¹ Les IE i IP d'antibiòtics s'han mostrat igual d'efectives o fins i tot, en certes situacions clíniques (pacient crític, variabilitat farmacocinètica) més efectives que les II. A més, aquelles revisions sistemàtiques que van avaluar la

seguretat de les IE i les IP no van trobar diferències significatives en els efectes adversos en comparació amb les II (Taula 2). Tot i així, en algunes situacions existeix una manca de literatura i les indicacions clíniques de les IE i IP encara no han estat clarament definides. Aquesta publicació no tracta camps com la pediatria i no s'enfoca en la importància de la monitorització farmacocinètica i la selecció de la pauta adequada i dosi de càrrega si escau, sinó que intenta mostrar l'evidència disponible sobre nous tipus d'infusions les quals podrien ser més eficients en un tipus de pacient seleccionat. Les guies The Johns Hopkins Hospital Antimicrobial Stewardship Program i La Guia Sanford mostren exemples de les pautes que podrien ser utilitzades, tot i que recomanem buscar l'evidència disponible en cada cas per utilitzar la pauta més adequada.⁴²⁻⁴³

BIBLIOGRAFIA

1. Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA. Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):35.
2. Udy AA, Putt MT, Boots RJ, Lipman J. ARC--augmented renal clearance. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(12):2020-9.
3. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998;26(1):1-10; quiz 11-2.
4. Angus BJ, Smith MD, Suputtamongkol Y, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs. intermittent bolus injection in septicemic melioidosis. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(2):184-91.
5. Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(6):497-504.
6. Frei CR, Burgess DS. Continuous infusion beta-lactams for intensive care unit pulmonary infections. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(5):418-21.
7. Roberts JA, Paratz JD, Lipman J, et al. Continuous infusion of beta-lactams in the intensive care unit, best way to hit the target? *Crit Care Med*. 2008;36(5):1663-4.
8. Lorente L, Jiménez A, Palmero S, et al. Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administered by continuous or intermittent infusion: a retrospective, non-randomized, open-label, historical chart review. *Clin Ther*. 2007;29(11):2433-9.
9. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care*. 2019;23(1):104.
10. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1072-83.
11. Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, et al. Optimizing β -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(7):677-688.
12. Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL; Society of Infectious Diseases Pharmacists. Application of Antimicrobial Pharmacodynamic Concepts into Clinical Practice: Focus on beta-Lactam Antibiotics: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2006;26(9):1320-1332.
13. Ogawa T, Kasahara K, Ikawa K, et al. Continuous ampicillin infusion as an alternative to intermittent infusion for adult inpatients: a case series. *J Infect Chemother*. 2014 Oct;20(10):653-5.
14. Howden BP, Richards MJ. The efficacy of continuous infusion flucloxacillin in home therapy for serious staphylococcal infections and cellulitis. *J Infect Chemother* 2001;48(2):311-4.
15. Yusuf E, Spapen H, Piérard D. Prolonged vs. intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: a narrative and systematic review. *J Crit Care*. 2014;29(6):1089-95.
16. Yang H, Zhang C, Zhou Q, Wang Y, Chen L. Clinical outcomes with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116769.
17. Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, et al. Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients: Results of a Systematic Review

- and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2018;46(2):236-243.
18. Lorente L, Jiménez A, Palmero S, et al. Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administered by continuous or intermittent infusion: a retrospective, nonrandomized, open-label, historical-chart review. *Clin Ther.* 2007;29(11):2433-9.
 19. Burgess SV, Mabasa VH, Chow I, Ensom MH. Evaluating outcomes of alternative dosing strategies for cefepime: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother.* 2015 Mar;49(3):311-22.
 20. Chandorkar G, Huntington JA, Gotfried MH, Rodvold KA, Umeh O. Intrapulmonary penetration of ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(10):2463-9.
 21. Natesan S, Pai MP, Lodise TP. Determination of alternative ceftolozane/tazobactam dosing regimens for patients with infections due to *Pseudomonas aeruginosa* with MIC values between 4 and 32 mg/L. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(10):2813-2816.
 22. Xiao AJ, Miller BW, Huntington JA, Nicolau DP. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(1):56-66.
 23. Pilmis B, Petitjean G, Lesprit P, Lafaurie M, El Helali N, Le Monnier A; on behalf the ATB PK/PD study group. Continuous infusion of ceftolozane/tazobactam is associated with a higher probability of target attainment in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *EuR J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(8):1457-1461.
 24. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):661-673.
 25. Tomasello C, Leggieri A, Cavalli R, Di Perri G, D'Avolio A. In Vitro Stability Evaluation of Different Pharmaceutical Products Containing Meropenem. *Hosp Pharm.* 2005; 50(4): 296-303.
 26. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(2):272-82.
 27. Nicolau DP. Pharmacodynamic optimization of beta-lactam in the patient care setting. *Crit Care.* 2008;12(Suppl 4):S2.
 28. Chytra I, Stepan M, Benes J, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care.* 2012;16(3):R113.
 29. Fehér C, Rovira M, Soriano A, et al. Effect of meropenem administration in extended infusion on the clinical outcome of febrile neutropenia: a retrospective observational study.
 30. Taubert M, Zoller M, Maier B, et al. Predictors of Inadequate Linezolid Concentrations after Standard Dosing in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(9):5254-61.
 31. Sazdanovic P, Jankovic SM, Kostic M, Dimitrijevic A, Stefanovic S. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(6):595-600.
 32. Luque S, Grau S, Alvarez-Lerma F, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical critically ill patients with proven or suspected central nervous system infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(5):409-15.
 33. Dong H, Xie J, Chen L, et al. Developments in the pharmacokinetic/pharmacodynamic index of linezolid: a step toward dose optimization using Monte Carlo simulation in critically ill patients. *Int J Infect Dis.* 2014;22:35-40.
 34. Boselli E, Breilh D, Caillault-Sergent A, et al. Alveolar diffusion and pharmacokinetics of linezolid administered in continuous infusion to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(5):1207-10.
 35. De Pascale G, Fotuna S, Tumbarello M, et al. Linezolid plasma and intrapulmonary concentrations in critically ill obese patients with ventilator-associated pneumonia: intermittent vs. continuous administration. *Intensive Care Med.* 2015;41(1):103-10.
 36. Taubert M, Zander J, Frechen S, et al. Optimization of linezolid therapy in the critically ill: the effect of adjusted infusion regimens. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(8):2304-2310.
 37. Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(1):28-35.
 38. Hanrahan T, Whitehouse T, Lipman J, Roberts JA. Vancomycin associated nephrotoxicity: A meta-analysis of administration by continuous versus intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46(3):249-53.
 39. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):2601-9.
 40. Pea F, Furlanot M, Negri C, et al. Prospectively Validated Dosing Nomograms for Maximizing the Pharmacodynamics of Vancomycin Administered by Continuous Infusion in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 May;53(5):1863-
 41. Guia PRIOAM. Hospital Universitario Virgen del Rocío. 17 Març, 2013. Administración de betalactámicos en perfusión extendida [aprox. 1 pantalla] Disponible a: <http://guiaprioam.com/indice/administracion-de-betalactamicos-en-perfusion-extendida/> Accés Agost 2019.
 42. The Johns Hopkins Hospital Antimicrobial Stewardship Program. [<https://www.hopkinsmedicine.org>] The Johns Hopkins Hospital. 12 Juny, 2010. Extended/Continuous Infusion Beta-lactams for Gram-Negative Infections [aprox. 1 pantalla] Disponible a: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKewiG5520oa_kAhW02BQKHXR2BwsQFjABegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Fwww.gic.ac.uk%2Fresources-for-current-staff%2Fmicrobiology-and-pharmacology%2FContinuous_and_Extended_Infusion_Beta_lactams.pdf%2Fat_download%2Ffile&usg=AOvVaw1IUCrVI5Uc4hmYj_5vr2N. Accés Agost 2019..
 43. David N. Gilbert, Henry F. Chambers, George M. Eliopoulos, Michael S. Saag, editors, Douglas Black, David O. Freedman, Xami Kim, Brian S. Schwartz editors col·laboradors. Guia de Terapèutica Antimicrobiana. Guia Sanford. 49ª ed. EE.UU; 2019.

FARMACOTERÀPIA

Prostatitis per enterococcus faecalis

L. Pérez, Servei de Farmàcia, Hospital de Mataró

S. Marín, farmacèutic especialista en Farmàcia Hospitalària. Hospital Universitari Dexeus. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

J. Delgado, Servei de Farmàcia, Hospital de Mataró

Li. Campins, Servei de Farmàcia, Hospital de Mataró

M. Miarons, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron

INTRODUCCIÓ

El terme *prostatitis* fa referència a un conjunt de síndromes caracteritzades per una inflamació aguda o crònica del teixit prostàtic. Es tracta d'un problema de salut important arreu del món. Una revisió de la literatura publicada per *Krieger et al.*¹ va permetre calcular una prevalença del 8,2% de símptomes prostàtics en la població adulta.¹ Aquesta patologia és el diagnòstic urològic més freqüent en homes menors de 50 anys i el tercer entre els més grans de 50.²

Es defineix com un conjunt de símptomes inespecífics del tracte genitourinari inferior, incloent-hi símptomes miccionals (irritants o obstructius), dolor genitourinari, pelvià o rectal o disfunció sexual.^{3,4}

D'acord amb l'etiologia, la simptomatologia i el caràcter agut o crònic, el National Institutes of Health (NIH) l'ha classificat en: (i) bacteriana aguda, (ii) bacteriana crònica, (iii) abacteriana crònica/síndrome de dolor pelvià crònic i (iv) inflammatòria asimptomàtica. Aquesta classificació queda explicada més detalladament a la taula 1.⁵

En aquest article, descrivim un cas de prostatitis bacteriana aguda caracteritzada per una infecció greu del tracte urinari amb febre, dolor local intens i símptomes generals.^{6,7}

La prostatitis bacteriana la poden produir un ampli espectre de patògens. Els bacils gramnegatius aerobis sovint són els més implicats en aquesta patologia. D'aquests, el principal patògen causant és *Escherichia coli*, seguit d'enterobacteris com *Klebsiella sp.* i *Proteus sp.*, cocs grampositius com *Enterococcus faecalis* i bacils gramnegatius no fermentadors com *Pseudomonas sp.*³ La taula 2 resumeix altres patògens que també han estat descrits com a causants d'aquesta patologia.⁷

TRACTAMENT

La penetració de l'antibiòtic en la glàndula prostàtica és un factor clau del tractament de la malaltia. Així, doncs, alguns aspectes farmacocinètics indispensables per assegu-

rar que l'antibiòtic penetra en aquesta glàndula són: liposolubilitat alta, baixa unió a proteïnes plasmàtiques, pKa o constant d'ionització elevada i gradient de pH àcid.⁴

No obstant això, en prostatitis aguda sistèmica, d'entrada l'experiència afavoreix el tractament empíric intravenós en el qual la majoria dels antibiòtics penetren la pròstata inflamada. Segons quina sigui la sospita d'infecció, podem considerar com a tractament una fluoroquinolona o un betalactàmic d'ampli espectre (penicil·lina, cefalosporina o carbapenem) que poden ser combinats amb aminoglicòsids en pacients clínicament inestables.^{3,8}

Els pacients clínicament estables poden ser tractats per la via de la teràpia oral, generalment amb una fluoroquinolo-

Taula 1. Classificació del National Institutes of Health (NIH)*

Categoria I	Prostatitis bacteriana aguda	Evidència d'infecció bacteriana aguda
Categoria II	Prostatitis bacteriana crònica	Evidència d'infecció bacteriana crònica
Categoria III	Prostatitis abacteriana crònica/síndrome de dolor pelvià crònic - Subcategoria IIIa: síndrome del dolor pelvià crònic inflamatori - Subcategoria IIIb: síndrome del dolor pelvià crònic no inflamatori	Dolor perineal o pelvià (mínim 3 mesos) amb símptomes variables miccionals o sexuals sense infecció demostrada. - Leucòcits en semen, secreció prostàtica o micció post-massatge - No leucòcits en semen, secreció prostàtica o micció post-massatge
Categoria IV	Prostatitis inflammatòria asimptomàtica	Evidència d'inflamació en biòpsia, semen, secreció prostàtica o micció post-massatge en absència de símptomes.

*Classificació de la prostatitis segons el National Institutes of Health (NIH), originalment publicada a: Krieger JN, Nyberg LJ, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA. 1999;282:236-7

Taula 2: Principals microorganismes descrits com a agents etiològics de prostatitis bacteriana*

Patògens reconeguts etiològicament	Patògens d'importància discutible	Patògens en immunodeficiències
<i>Escherichia coli</i>	Staphylococci	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Klebsiella sp.</i>	Streptococci	<i>Candida sp.</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Corinebacterium sp.</i>	<i>Coccidioides immitis</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Blastomycetes dermatitidis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
	<i>Mycoplasma hominis</i>	

*Adaptat de: Grabe M, Bjerkklund-Johansen TE, Botto H et al. Guidelines on Urological Infections, 2013. European Association of Urology

na, atès el perfil farmacocinètic altament favorable que té, però tenint sempre en compte les consideracions esmentades. A part de l'excel·lent penetració en el teixit prostàtic, presenta una bona activitat antibacteriana contra els patògens típics causants de prostatitis i contra la majoria de patògens atípics.^{3,9} Un altre antibiòtic amb què comptar és el trimetoprim, generalment formulat juntament amb sulfametoxazole, que té la capacitat d'obtenir concentracions en líquid prostàtic superiors a les plasmàtiques i un espectre d'acció antimicrobià favorable per tractar-la.³ D'altra banda, les tetraciclins tenen l'avantatge d'oferir activitat antimicrobiana contra patògens atípics i altres d'especialment resistents com *Staphylococcus aureus* resistent a la meticil·lina, amb unes concentracions en el teixit prostàtic d'almenys el 40%. Altres antibiòtics amb què podem comptar són els macròlids, actius contra bacteris grampositius i amb activitat contra patògens atípics^{3,9}.

Aquest cas clínic descriu una gestió difícil d'una de les infeccions més comunes en l'àmbit sanitari en la qual els patògens causants estan en teixits en què la penetració dels antibiòtics disponibles és variable i poden ser resistents a alguns amb perfil farmacocinètic més favorable.

En aquest context, la formació d'equips multidisciplinaris de metges especialistes en malalties infeccioses, microbiòlegs i farmacèutics experts destaca com una eina important en l'optimització del tractament antibiòtic als centres sanitaris.

ENTEROCOCCUS FAECALIS

Cada vegada més, és possible detectar la prostatitis causada per *E. faecalis* en el nostre entorn. Aquest fet té una gran importància en el tractament la patologia. En la majoria de casos, les fluoroquinolones, descrites prèviament com a tractament antibiòtic preferent en les prostatitis bacterianes, no tenen l'efecte antibacterià esperable contra aquest patogen. Alguns antibiòtics comunament utilitzats per tractar infeccions del tracte urinari per *E. faecalis* com l'amoxicil·lina o la vancomicina no tenen una bona penetració prostàtica.¹⁰ En el cas de la vancomicina també és important comptar amb el fet que té una administració intravenosa i un caràcter nefrotòxic en cas d'infeccions que requereixen tractaments prolongables unes quantes setmanes. En el cas dels antibiòtics orals enfront a enterococcus faecalis com d'altres bacteris grampositius, a part de les fluoroquinolones utilitza-

des més habitualment (com ciprofloxacina o levofloxacina), alguns casos aïllats han aconseguit tractaments amb èxit amb linezolid o moxifloxacina, una fluoroquinolona de quarta generació, en monoteràpia.^{10,11}

CAS CLÍNIC

El cas que descrivim és d'un pacient, de 61 anys, ingressat al Servei de Malalties Infeccioses. No presentava al·lèrgies conegudes a cap medicament i com a practicante d'hàbits tòxics, era ex-fumador de feia un any. Com a antecedents patològics presentava dislipèmia, síndrome ansiosa-depressiva, migranyes en tractament profilàctic amb amitriptilina 25 mg, cada 24 hores i un adenocarcinoma de pròstata metastàtic tractat amb triptorelina injectable 22,5 mg semestral i bicalutamida oral 50 mg, cada 24 hores. En aquest context, el pacient va presentar diversos episodis de retenció d'orina que van requerir una sonda vesical.

Havia estat tractat amb cefuroxima durant 5 dies, per un episodi de febre posterior a una resecció transuretral prostàtica desobstructiva per pal·liar la simptomatologia urinària associada al procés neoplàstic. Per persistència d'episodis febrils, el pacient va anar a urgències de l'Hospital de Mataró.

A urgències presenta febre (temperatura axil·lar: 38,3°), una freqüència cardíaca de 88 bpm i una tensió arterial de 126/80 mmHg. A l'exploració, el pacient no mostra símptomes respiratoris ni abdominals, però està febril i la cara pàl·lida. L'anàlítica urgent mostra un ionograma, coagulació i funció renal correctes, però destaca l'elevació de la proteïna C reactiva de 7,92 mg/dL i uns leucòcits de 15,15 x 10³/µl (66% segmentats). Se li fa un sediment d'orina que dona entre 50 i 100 leucòcits per camp i una tinció de gram de la mostra urinària amb presència de cocs grampositius, amb aquests antecedents la decisió és prendre mostres per fer un urocultiu.

El pacient és diagnosticat de síndrome prostàtica bacteriana aguda i ingressa a la Unitat de Malalties Infeccioses de l'Hospital de Mataró, en tractament amb imipenem/cilastatina 500 mg, cada 6 hores, atesa la persistència de la síndrome infecciosa tot i tractament amb cefalosporines orals.

Al cinquè dia d'ingrés, es manté hipotens i febril. Se li fa una ecografia renovesicoprostàtica que mostra una bufeta urinària sense anomalies, una litiasi no obstructiva en el meat uretral esquerra i uns ronyons de mida i morfologia

normals sense signes de litiasi, hidronefrosi o lesions sòlides. Les mostres per urocultiu obtingudes en l'ingrés a urgències mostren un cultiu positiu per *E. faecalis* sensible a ampicil·lina motiu pel qual els metges canvien el tractament a ampicil·lina 1 gram, cada 6 hores, per via intravenosa. Amb el canvi de teràpia antibiòtica, el pacient té una evolució favorable després d'unes 48 hores. El resultat complet de l'urocultiu es mostra a la taula 3.

Atesa l'evolució favorable del pacient, la decisió és canviar el tractament a la via oral, per a això rep amoxicil·lina més àcid clavulànic 875/125 mg, cada 8 hores, per poder plantejar-se una futura alta amb tractament a domicili. A l'onzè dia d'ingrés, torna a tenir febre. Valorem si tot i l'urocultiu favorable a l'ús d'aquest antibiòtic, la baixa penetració prostàtica pot ser responsable de l'empitjorament clínic. Decidim tornar a fer tractament intravenós amb ampicil·lina a dosis altes (2 grams, cada 6 hores) i una ressonància magnètica nuclear (RMN) pelviana que no mostra presència d'abscess i un nou urocultiu que resulta negatiu.

El dissetè dia de tractament antibiòtic, després d'aproximadament 72 hores afebril, es decideix nou canvi a antibiòtic oral ja que el pacient prefereix no continuar el tractament intravenós en un règim d'hospitalització a domicili. Es planteja tractament amb linezolid ja que existeix literatura prèvia sobre l'eficàcia d'aquest tractament^{12,13}. Es planteja com a problema la possible interacció amb l'amitriptilina que pren el pacient per possible síndrome serotoninèrgica en combinació amb linezolid. Finalment, es decideix parar el tractament amb amitriptilina i començar tractament amb li-

nezolid oral 600 mg cada 12 hores. El pacient va continuar sense febre i va ser donat d'alta per completar sis setmanes d'antibiòtic. Un cop acabat el tractament, el pacient va passar a consultes externes de malalties infeccioses on van constatar que la infecció havia estat tractada amb èxit.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

L'experiència d'ús amb linezolid per tractar la prostatitis és escassa, però hi ha evidència que aquest antibiòtic té una penetració alta en el teixit prostàtic.^{12,13}

Mentre que els enterobacteris gram negatius són els patògens associats més sovint a la prostatitis bacteriana, el paper dels bacteris gram positius es manté en debat.¹ La presència d'enterococs en mostres microbiològiques de pacients afectats de prostatitis és comuna. Pel que fa al nostre coneixement, el tractament amb linezolid en un pacient amb prostatitis bacteriana crònica havia estat descrit prèviament en la literatura.¹⁰ El linezolid té una biodisponibilitat oral excel·lent, presenta una penetració efectiva en la majoria de teixits del cos i és un tractament efectiu en la majoria d'infeccions per bacteris susceptibles.¹⁴

Taula 3: Resultats de l'urocultiu d'urgències

Enterococcus faecalis		
Ampicil·lina	Sensible	<=1
Ciprofloxacina	Resistent	>2
Daptomicina	Sensible	1
Sinergisme gentamicina	Sensible	<=500
Levofloxacina	Resistent	>4
Linezolid	Sensible	2
Sinergisme estreptomina	Resistent	>1000
Teicoplanina	Sensible	<=1
Vancomicina	Sensible	2

BIBLIOGRAFIA

- Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. Int J Antimicrob Agents. 2008; 31 Suppl 1:S85-S90.
- Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. J Urol 1998; 159:1224-1228.
- Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. Clin Infect Dis. 2010; 50(12):1641-52.
- Jiménez-Cruz JF, Broseta-Rico E. Classification, etiology, diagnosis and treatment of prostatitis. Other types of prostatitis. Acute and chronic prostatitis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23 Suppl 4:47-56.
- Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA. 1999; 282(3):236-7.
- Nickel JC. Prostatitis. Can Urol Assoc J. 2011;5(5):306-315.
- Grabe M, Bjerkund-Johansen TE, Botto H, et al. European Association of Urology. Guidelines on urological infections 2013.
- Coker TJ, Dierfeldt DM. Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2016; 93(2):114-20.
- Rees J, Abrahams M, Doble A, Cooper A; Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. BJU Int. 2015; 116(4):509-25.
- Pronk MJ, Pelger RC, Baranski AG, van Dam A, Arend SM. Cure of chronic prostatitis presumably due to Enterococcus spp and gram-negative bacteria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006; 25(4):270-1.
- Magri V, Marras E, Perletti G. Chronic bacterial prostatitis: enterococcal disease? Clin Infect Dis. 2011; 53(12):1306-7.
- Slatter JG, Sams JP, Easter JA, et al. Assessment of radioactive residues arising from radiolabel instability in a multiple dose tissue distribution study in rats. Biol Pharm Bull. 2003; 26(5):573-8.
- Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs. 2001;61(4):525-51. Review. Erratum in: Drugs. 2003; 63(19):2126.
- Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. J Antimicrob Chemother. 2011; 66 Suppl 4:iv7-iv15.

... i molt més



EL CIM INFORMA

La queratosi actínica

M. Baldellou, farmacèutica

La queratosi actínica es pot considerar un carcinoma epidermoide *in situ*, molt freqüent, amb probabilitat d'evolució cap a formes més agressives amb el temps. El risc calculat que una queratosi actínica progressi a un carcinoma epidermoide invasiu és del 50%¹.

Es presenta com a una màcula gruixuda i escamosa a la pell que es desenvolupa a conseqüència de l'exposició freqüent o intensa als raigs UV del sol o a fonts artificials de raigs UV², per tant, és una manifestació clínica de fotoenvelliment. Les radiacions induïxen la generació de fotoproductes que provoquen mutacions genètiques dels queratinòcits epidèrmics³.

CLÍNICA

Està considerat un dels cinc diagnòstics més freqüents a les consultes dermatològiques³. Pel que fa a la manifestació, més del 80% de les lesions es localitzen a les zones exposades al sol: cara, orelles, llavis (quilitis), cuir cabellut, coll, dors de les mans, zona de l'escot, etc. Les lesions són lleugerament vermelles, aspres al tacte i cobertes d'escates fines o crostes de 2 a 5 mm⁴. Segons l'aparença poden ser també pigmentades, erosionades, hiperqueratòsiques o berrugoses.

Segons la manifestació clínica poden ser de grau I, II i III³.

- Grau I (lleu): lesions poc palpables.
- Grau II (moderada): lesions fàcilment palpables, visibles i moderadament gruixudes.
- Grau III (greu): lesions molt gruixudes hiperqueratòsiques.

Segons el grau d'afectació intraepidèrmica poden ser també de grau I, II i III³.

- Grau I: limitada al terç inferior de l'epidermis.
- Grau II: afecta els dos terços inferiors de l'epidermis.
- Grau III: afecta tota l'epidermis.

La queratosi actínica avança lentament, generalment sense signes ni símptomes, només l'aparició d'una piga o taca petita a la pell⁴ que tarda anys a desenvolupar-se i acostuma a fer-ho per primera vegada en persones més grans de 40 anys.

Es tracta d'una malaltia crònica i les lesions poden desaparèixer espontàniament, persistir com a tals o evolucionar a carcinoma invasiu^{3,4}.

Si es tracten a temps gairebé totes es resolen abans que derivin en un càncer de pell. Si no es tracten, poden transformar-se en un carcinoma que generalment no significa un risc per a la vida del pacient si reben el tractament correcte.

Símptomes

Els signes i símptomes de la queratosi actínica són els següents^{3,5}:

- Una lesió aspre, seca o escatosa a la pell d'una mida que oscil·la entre pocs mm i 2-3 cm,
- Nombre variable de lesions (única o múltiples),
- Formació de crostes,
- Lesió plana o lleugerament elevada en la capa superior de la pell,
- La pell adjacent sol mostrar dany actínic crònic,
- De vegades la lesió pot tenir una superfície dura similar a una berruga,
- Els marges laterals són nets i diferents de l'epidermis del voltant,
- Són de colors variats: rosa, vermell, marró,
- Coïssor o pruija a la zona afectada,
- Dolor o sagnat espontani o per un traumatisme mínim.

Es recomana que el dermatòleg valori qualsevol canvi a la pell, especialment si tenim davant³:

- Lesions facials o en zones fotoexposades eritematodescamatives i rasposes
- Lesions sospitoses de creixement ràpid de diàmetre superior a 1-2 cm
- Lesions inflamades o ulcerades
- Sagnat de lesions
- Manca de resposta o efectes adversos del tractament farmacològic de la queratosi actínica
- Lesions en zones d'alt risc: llavi, orelles, cuir cabellut

FACTORS DE RISC

Tothom pot desenvolupar una queratosi actínica però és possible ser més propens si hi ha alguna d'aquestes condicions^{3,5}:

- L'edat avançada l'augmenta exponencialment

- Gènere masculí
- Tenir activitat professional a l'aire lliure (pagesos, pescadors, mariners..)
- Fer activitats lúdiques o esportives a l'aire lliure (tennis, golf..)
- Tenir antecedents d'exposició solar intensa o freqüent, amb més risc si la radiació s'ha rebut a la infància
- Viure en latituds properes a l'equador i en zones de molt de sol
- Tenir antecedents de cremades solars
- Ser usuaris de fonts artificials de raigs UV
- Tenir els ulls clars (blaus o verds)
- Tenir els cabells de color clar (ros o pèl roig)
- Tenir la pell clara (fototipus I o II) ja que és més vulnerable a la radiació UV
- Tendència a les pigues o a les cremades després d'una exposició al sol
- Antecedents personals de queratosi actínica o càncer de pell
- Tenir el sistema immunitari debilitat per tractaments com la quimioteràpia, malalties com la leucèmia, VIH o transplantament d'algun òrgan
- Prendre medicaments que inhibeixen el sistema immunitari
- Pacients amb síndromes genètiques caracteritzades per alteracions en els mecanismes de reparació de l'ADN, inestabilitat cromosòmica i fotosensibilitat. (xeroderma pigmentosum, síndrome Rothmund-Thomson..)

PRONÒSTIC

El sol no afecta únicament una regió ben delimitada de la pell sinó tota l'epidermis del voltant i produeix dany actínic a tota l'àrea irradiada. Aquesta àrea es denomina **camp de cancerització** i presenta canvis i mutacions genètiques no visibles a l'ull humà en les quals posteriorment apareixeran queratosis actíniques. Aquest fenomen

es veu principalment en pacients amb dany solar intens i amb múltiples queratosis actíniques amb risc potencial d'evolucionar i transformar-se en carcinomes epidermoïdes agressius. Per a una teràpia òptima s'ha de tractar no només la lesió visible sinó també el camp de cancerització corresponent¹.

El problema de l'avaluació del camp de cancerització és la impossibilitat de delimitar-lo clarament, l'extensió s'avalua bastant aleatòriament³.

PREVENCIÓ

La protecció solar és molt important per prevenir el desenvolupament d'aquest dany. Se n'ha demostrat la regressió quan disminueix l'exposició als raigs UV, sobretot si va acompanyada de l'aplicació d'un filtre solar⁶.

Cal tenir en compte els aspectes següents^{3,5}:

- Reduir el temps d'exposició solar per evitar cremades i un bronzejat excessiu
- Evitar l'exposició solar especialment en les hores centrals del dia
- Aplicar cada dia un protector solar amb un FPS 30 o superior i resistent a l'aigua a tota la pell exposada i neta, 30 minuts abans de l'exposició i repetir cada 2 hores
- Aplicar també protector solar als llavis
- Per obtenir una protecció addicional es recomana portar roba, barrets i ulleres de sol. Actualment, hi ha teixits dissenyats especialment per proporcionar protecció solar
- Evitar l'ús de les fonts artificials de raigs UV ja que causen els mateixos danys que el sol
- Minimitzar l'exposició solar en edats infantils per evitar cremades i un ús abusiu del sol.
- Controlar regularment la pell i consultar el dermatòleg davant de qualsevol canvi.
- Aquests pacients s'han de considerar crònics, per tant, requereixen seguiment i revisions periòdiques.

BIBLIOGRAFIA

1. Ribera Pibernat M. Queratosis actíniques: certezas y controversias. Elsevier 2015; 30(6): 337-339.
2. Roldán Marín R, Carlos Ortega B. Campo de cancerización, queratosis actínica y carcinoma espinocelular: un modelo de progresión documentado mediante dermatoscopia y microscopía de reflectancia confocal. DermatologíaCMQ 2015; 13(3): 240-245.
3. Ferrándiz C, Malveyh J, Guillén C, Ferrándiz-Pulido C, Fernández-Figueras M. Precáncer cutáneo. Actas Dermosifiliogr. 2017; 108(1): 31-41.
4. Darrell S. Rigel, Linda F. Stein Gold. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. J Am Acad Dermatol 2013; 68(1): S20-7.
5. MedlinePlus. US National Library of Medicine. Actualitzat 2018. Queratosis actínica. Disponible a: <http://www.medline.gov>
6. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. N Engl J Med 1993; 329(16): 1147-51.

CASOS CLÍNIC

Tractament d'una infecció de reservori Ommaya en un pacient pediàtric

A. Aretio, Servei de Farmàcia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

E. Fernández de Gamarra, Servei de Farmàcia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

INTRODUCCIÓ

En pediatria, el càncer més diagnosticat és la leucèmia aguda limfoblàstica (LAL) ja que representa aproximadament el 25% dels diagnòstics onco-hematològics en infants menors de 15 anys. Els pacients pediàtrics amb aquesta patologia són tractats d'acord amb les directrius de la Societat Espanyola d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques i el programa per estudiar la terapèutica en hemopatia maligna (SEHOP-PETHEMA) en l'última actualització del protocol. El mètode de referència per prevenir i tractar l'afectació del sistema nerviós central (SNC) en pacients diagnosticats de LAL és administrar quimioteràpia per via intratecal.¹

PRESENTACIÓ DEL CAS

Pacient de dos anys, diagnosticada de LAL, tipus B, d'alt risc (AR), en curs de tractament quimioterapèutic d'inducció IA per al grup d'AR segons el protocol SEHOP-PETHEMA 2013. D'acord amb el recompte cel·lular i la citomorfologia de l'LCR estava en un estat 2 d'afectació de l'SNC definit per punció lumbar (PL) traumàtica (> 10 eritròcits / ml) amb blasts.

Presentava un engruiximent del sac lumbar tecal i intratecal la causa del qual podia ser una disseminació de la leucèmia. Per aquest motiu, no va ser possible fer, mitjançant PL, les administracions intratecals corresponents al cicle de quimioteràpia. Llavors es va decidir posar un reservori Ommaya frontal dret per ser administrat. Els metges van prescriure profilaxi antibiòtica amb vancomicina 200 mg, cada sis hores (15 mg/kg/6h), intravenosa, per començar dues hores abans de la intervenció i mantenir fins a 24 hores després.

Després de comprovar per tomografia computada cranial que el reservori estava ben col·locat, se li va prendre una mostra d'LCR per fer un estudi bioquímic i un cultiu microbiològic i se li va administrar la primera

injecció triple intratecal (TIT). Dos dies més tard, la pacient va presentar diversos pics febrils motiu pel qual va començar un tractament antimicrobià empíric amb cef-tazidima 50 mg/kg/8h i vancomicina IV. Habitualment, la pauta de vancomicina amb què comença el tractament és de 10-15 mg/kg/6h (40-60 mg/kg/dia), però atès que en un tractament de feia relativament poc, la pacient havia necessitat dosis més altes per aconseguir concentracions plasmàtiques (Cp) en rang terapèutic, el metge va recomanar començar el tractament amb 18 mg/kg/6h (240 mg/6h).

En el cultiu del líquid de l'LCR es va aïllar un *Staphylococcus coagulasa negatiu* (SCN) resistent a cloxacil·lina i sensible a vancomicina. En l'estadi neurològic no es van observar canvis però la proteïna C reactiva (PCR) va experimentar un augment lleu (de 1,2 a 64,3 mg/L).

La determinació va ser Cp predosi i a partir dels resultats obtinguts fer l'estudi farmacocinètic corresponent. Per fer aquest estudi es va utilitzar el programa informàtic PKS® (Abbott), que fa estimacions utilitzant mètodes bayesians i informació de models poblacionals. Les Cp calculades estaven en un rang infraterapèutic, factor que va obligar a augmentar la dosi progressivament. En tractament amb 27 mg/kg/6h (350 mg/6h) es va obtenir una Cp predosi de 6,9 mg/L i els paràmetres farmacocinètics calculats donaven un volum de distribució de 0,78 L/kg i una semivida d'eliminació de 2,22 h. Tenint en compte aquests resultats i considerant la localització de la infecció i la situació clínica de la pacient (que continuava amb pics febrils), vam proposar reduir l'interval posològic i administrar les dosis de vancomicina cada quatre hores: 19 mg/kg/4h (250 mg/4h) i repartir les determinacions de Cp i els corresponents estudis farmacocinètics. Finalment, es van aconseguir concentracions adequades amb una pauta de 19,5 mg/

kg/4h (260 mg/4h). La mateixa pauta va continuar 20 dies i la funció renal es va mantenir estable tot l'ingrés.

Malgrat el tractament antibiòtic orientat i optimitzat, la pacient encara continuava tenint febre. Llavors la decisió va ser afegir empíricament amikacina a dosi d'11,5 mg/kg/12h (150 mg/12h) IV, amb l'objectiu de cobrir qualsevol altre focus infecció en què pogués estar implicat un microorganisme gramnegatiu multiresistent. En aquell moment també es va plantejar si seria necessari retirar el reservori Ommaya infectat o administrar vancomicina per aquesta via.

Finalment, en lloc d'extreure el reservori, l'opció va ser administrar també intraventricular de vancomicina a través de l'Ommaya per mirar de conservar-lo. Es va acordar prendre mostres diàries de l'LCR per fer el control bioquímic i microbiològic i retirar el reservori en cas d'empitjorament clínic o analític.

Arribat en aquest punt, la consulta va ser sobre la dosi i la forma d'administrar vancomicina mitjançant el reservori Ommaya. Vam recomanar una dosi de 5 mg/dia, que per ser administrada havia de ser dissolta en sèrum fisiològic fins a una concentració de 2-5 mg/ml. Vam comprovar que la presentació de vancomicina disponible a l'hospital no contingués conservants ni excipients.

Dos dies després d'haver començat l'administració intraventricular de vancomicina la pacient estava sense febre i en bon estat general. Vam fer una determinació predosi de la concentració de vancomicina en LCR amb un resultat de 15,4 mg/L i vam recomanar la mateixa pauta antibiòtica IV i intraventricular.

Després de sis dies de tractament intraventricular, els cultius microbiològics de l'LCR van resultar negatius. Amb relació a l'anàlisi bioquímica de l'LCR, el nombre de cèl·lules i el tant per cent de neutròfils havia disminuït progressivament. El tractament amb vancomicina IV es va mantenir encara tot un mes després de començar mentre que per la via del reservori se li va administrar l'antibiòtic un total de 21 dies. La pacient va poder continuar la quimioteràpia corresponent als blocs d'intensificació del grup d'AR, metre rebia les TIT per via del reservori Ommaya.

IDENTIFICACIÓ DEL PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC

La principal complicació associada a la implantació del reservori Ommaya és la infecció del dispositiu, fenomen que es produeix amb una freqüència d'entre el 2% i el 15%. En el nostre cas, el dispositiu es va infectar i la pacient va requerir tractament antibiòtic amb vancomicina per via intravenosa (IV) i també per via intraventricular.²

DESENVOLUPAMENT I PLA

La vancomicina és un glucopèptid utilitzat en la pràctica clínica des de fa més de cinc dècades. Es tracta de l'antibiòtic empíric d'elecció en infeccions de sistemes de derivació de l'LCR i altres dispositius en l'SNC causades per *Staphylococcus aureus* o estafilococ coagulasa negatiu (SCN) ja que és el més estudiat i amb més experiència clínica disponible. S'aconsella "desescalar" a cloxacil·lina en cas que el microorganisme sigui sensible ja que té bona penetració a l'SNC, però en el nostre cas era resistent a aquest antibiòtic. Linezolid, cotrimoxazole i daptomicina es consideren alternatives a vancomicina en aquest tipus d'infeccions. Els dos primers no serien d'elecció en pacients oncohematològics pel risc de produir citopènies.³

La vancomicina és un fàrmac amb una variabilitat farmacocinètica elevada entre pacients i amb un marge terapèutic relativament estret de manera que habitualment se'n monitoritzen les Cp per dur a terme els estudis farmacocinètics corresponents. Com que es tracta d'un antibiòtic de farmacocinètica mixta (concentració i temps dependent), l'objectiu és aconseguir una relació entre l'àrea sota la corba i la concentració mínima inhibidora (ABC/CMI) òptima ≥ 400 per a infeccions d'accés difícil com ara endocarditis, meningitis o infecció pulmonar. En els casos en què la CMI sigui desconeguda, l'anàlisi pot reduir-se a l'estimació de les Cp predosi, buscant com a objectiu nivells d'entre 15 i 20 mg/L. Diversos estudis han demostrat que aquestes concentracions predosi es corresponen amb una alta probabilitat d'obtenció de l'objectiu farmacocinètic ABC/CMI ≥ 400 .⁴

Per aconseguir aquestes Cp predosi en pediatria,

la pauta recomanada de vancomicina és de 15 mg/kg/6h. Davant d'un cas en què aquest objectiu no s'aconsegueix, es pot plantejar un augment de les dosis o un canvi en la freqüència d'administració. Tenint en compte el perfil farmacocinètic-farmacodinàmic de l'antibiòtic i la ràpida eliminació que solen presentar els pacients pediàtrics, és possible plantejar-se la possibilitat de modificar l'interval posològic a quatre hores, encara que no sigui una pauta descrita habitualment. En aquest cas, donada la dificultat d'arribar a Cp de vancomicina en rang terapèutic i tenint en compte la situació clínica, es va decidir canviar la freqüència a intervals de quatre hores. Vam monitorar la funció renal i vam continuar el seguiment de les Cp de vancomicina que es van mantenir en el rang esperat.⁵

La penetració de la vancomicina en diferents teixits és variable i pot canviar en funció de l'estat d'aquests. La falta de penetració en l'SNC pot portar a concentracions de vancomicina en LCR subterapèutiques i, per tant, a un fracàs en l'eradicació del patogen. Les infeccions lligades a dispositius en l'SNC sovint produeixen una inflamació menor de les meninges que les meningitis bacterianes, circumstància que dificulta la penetració del fàrmac. Les concentracions de vancomicina en LCR per meninges no inflamades varien entre 0 i 4 mg/L, mentre que en presència d'inflamació poden arribar a ser entre 6,4 i 11,1 mg/L. Això explicaria el fet que la pacient continués presentant febre i cultius positius per SCN malgrat el tractament amb vancomicina IV.⁴

Hi ha controvèrsia amb relació a la gestió òptima de les infeccions de dispositius en l'SNC. Alguns estudis aconsellen retirar el reservori i tractar amb antimicro-

bians IV. En canvi altres suggereixen que la retirada no seria necessària, especialment quan es poden administrar antibiòtics per via IV i intraventricular.³

Hi ha experiència clínica d'ús de vancomicina per via intraventricular, però les recomanacions són variables i es tracta d'una opció terapèutica no estandaritzada. Les dosis de vancomicina descrites per via intraventricular oscil·len entre 5 i 20 mg/dia (administrada una vegada al dia). Alguns autors recomanen dosificar-la segons el volum de l'LCR, que alhora es relaciona amb l'edat dels pacients. Per tant, les dosis més baixes correspondrien a persones d'una edat menor sense tenir en compte el pes. Vam recomanar una dosi de 5 mg/dia.⁶

Quan es requereix administrar antibiòtics per via intratecal, s'ha de garantir que el pH i l'osmolaritat de la solució siguin compatibles amb els de l'LCR i que el fàrmac estigui lliure de conservants. En el cas de la vancomicina, s'ha de dissoldre en NaCl 0,9% fins a aconseguir una concentració entre 2 i 5 mg/ml.

Diversos autors han identificat la concentració de vancomicina que seria desitjable assolir. Alguns proposen concentracions mínimes d'entre 10 i 20 mg/L, que són aproximadament 10-20 vegades superiors que la CMI de la majoria d'estafilococs; altres recomanen mantenir les concentracions mínimes per sota de 20 mg/L per reduir la possible toxicitat. Si integrem tota la informació publicada, hem de considerar un rang terapèutic raonable de vancomicina en LCR entre 5 i 20 mg/L. En aquest cas es va obtenir una concentració de 15,4 mg/L, motiu pel qual vam recomanar continuar el tractament amb la pauta inicial de 5 mg/dia de vancomicina intraventricular.⁶

BIBLIOGRAFIA

1. A. Lassaletta Atienza. Leucemias. Leucemia linfoblàstica aguda. *Pediatr Integral* [consultable a Internet] 2012 [accés 29/07/2019]; XVI(6): 453-462. Disponible a: <https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2012/xvi06/03/453-462%20Leucemia.pdf>
2. Ariel D. Szvalb et al. Ommaya reservoir-related infections: Clinical manifestations and treatment outcomes. *J Infect.* 2014 Mar;68(3):216-24.
3. Baddour LM, Flynn PM, Fekete T. Infections of cerebrospinal fluid shunts and other devices. [consultable a Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2017 [accés 23.03.2017]. Disponible a: <http://www.uptodate.com/>
4. Rybak et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66:82-98.
5. Milap C. Nahata. Vancomycin Dosage Regimens for Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2009;14:64-65.
6. Thompson, JB, Einhaus S, Buckingham S, Phelps SJ. Vancomycin for treating cerebrospinal fluid shunt infections in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2005; 10: 14-25.

CASOS CLÍNICS

Pacient crític amb infeccions múltiples

L. Gras, resident de farmàcia hospitalària

INTRODUCCIÓ

La resistència als antibiòtics és un problema de salut pública i per això és clau triar el tractament més adequat per a cada infecció, seleccionar la dosi i la duració òptima i rebaixar l'antibiòtic sempre que sigui possible. També és essencial identificar el focus de la infecció i fer-ne un bon control. En casos de peritonitis pot ser clau el tractament quirúrgic per eliminar el focus de la infecció i evitar-ne la extensió encara que també és molt important fer una cobertura antiinfecciosa d'ampli espectre per tractar-se d'una infecció intraabdominal i probablement d'origen nosocomial. El tractament antifúngic també juga un paper important pel risc de *Candida* en infeccions intraabdominals i en les unitats de cures intensives del nostre entorn tenen aproximadament un 50 % de resistències a fluconazole. El *Candida score* és una fórmula que ajuda a decidir si s'inicia tractament antifúngic empíric (alta possibilitat de candidiasis si és ≥ 3) i té en compte: cirurgia prèvia (1 punt), nutrició parenteral activa (1 punt), colonització multifocal (1 punt) i xoc sèptic (2 punts).

Les recomanacions referides a la durada del tractament de peritonitis diuen que pot variar de cinc dies a un mínim de dues setmanes en pacients greus. No obstant això, el recompte de leucòcits, l'aparició de febre i la recuperació intestinal són els paràmetres més utilitzats per decidir posar fi al tractament. D'altra banda, cal tenir en compte que en pacients crítics pot haver-hi variacions clíniques constants i que cal fer seguiment de la funció renal.

EXPOSICIÓ DEL CAS

Pacient de 77 anys que ingressa el gener del 2018 per peritonitis terciària i xoc sèptic d'origen abdominal després de ser operat de cistectomia i limfadenectomia amb creació d'urostomia a causa d'un carcinoma urotelial infiltrant, intervingut de nou deu dies més tard per dehiscència de sutura. Com a únics antecedents patològics presenta hiperplàsia benigna de pròstata i tumor maligne de bufeta diagnosticat el 2012.

Durant la hospitalització, el pacient presenta situacions clíniques diferents i revisem a cada moment si la cobertura antiinfecciosa és l'adequada. Per descriure el cas clínic s'utilitza la metodologia SOAP descrita per *Lawrence Weed* que estructura l'abordatge en quatre apartats: dades subjectives (S), dades objectives (O), avaluació (A) i pla (P).

Primer SOAP 21/01/2018

Dades objectives: peritonitis terciària, intubat, catèter venós central (CVC) inserit el 20/01/18, depuració de creatinina (Clcr) de 24 ml/min, tractament amb meropenem endovenós (EV), cultius:

Mostra	Microorganismes	Resistències
2 hemocultius perifèrics	Negatius	
Urinocultiu	Negatiu	
Líquid peritoneal	<i>Escherichia coli</i>	Ampicil·lina i cotrimoxazol
	<i>Enterococcus faecium</i>	Ampicil·lina

Anàlisi i pla

Ajust del meropenem EV a 2g/12h per funció renal i afegim la vancomicina EV com a tractament empíric ja que es tracta d'una peritonitis terciària, que correspon a 1250mg/24h i monitoritza el servei de farmàcia segons els nivells plasmàtics. Després d'obtenir els resultats dels cultius i atès que el pacient està estable, abaixem el meropenem a ceftriaxona EV 2g/24h i metronidazole EV 500 mg/8h que no necessiten ajustar per funció renal i continua la vancomicina.

2n SOAP 29/01/18

Dades objectives. Intubat, CVC insert el 20/01/18, Clcr de 36 ml/min, tractament amb ceftriaxona EV 2g/24h, metronidazole EV 500 mg/8h i vancomicina, febrícula, elevació dels reactants de fase aguda, drenatge purulent.

Anàlisi i pla

Canviem el CVC i novament busquem el focus d'infecció (demanem cultius i una tomografia computeritzada (TC) abdominal). Comença caspofungina 50 mg/24h (dosi de càrrega de 70 mg) i canvi de ceftriaxona EV i metronidazole EV per piperacilina-tazobactam EV 2g/8h, que recomanem

augmentar a 4g/8h, pauta adequada fins i tot amb el Clcr que presenta.

3r SOAP 31/01/18

Dades objectives. Intubat, CVC insert el 29/01/18, Clcr de 21 ml/min, tractament amb caspofungina EV 50 mg/d, piperacilina-tazobactam EV 4g/8h i vancomicina EV, cultius:

Mostra	Microorganismes	Resistències
Sang del catèter	Negatiu	
2 Hemocultius perifèrics	Negatius	
Urinocultiu	Candida albicans	No
	Candida tropicalis	No
Líquid peritoneal*	Candida albicans	No
	Candida tropicalis	No
	Enterococcus faecium	Ampicil·lina

*obtingut en una reintervenció de control.

Anàlisi i pla

Canviar el tractament de caspofungina EV a fluconazole EV 200 mg/12h que no necessita ajust per a funció renal, disminuir la dosi de piperacilina-tazobactam EV a 2g/8h i continuar la vancomicina EV que rep cada 36-48 hores per disminució del Clcr.

4t SOAP 16/02/18

Dades objectives. Intubat, CVC insert el 29/01/18, Clcr de 29 ml/min, tractament amb fluconazole EV 200 mg/12h, piperacil·lina-tazobactam EV 2g/8h i vancomicina EV, febre i nous cultius:

Mostra	Microorganismes	Resistències
2 Sang del catèter	Negatius	
2 Hemocultius perifèrics	Negatius	
2 Urinocultiu	Candida albicans	No
	Candida tropicalis	
Líquid peritoneal	Candida tropicalis	No
	Pseudomonas aeruginosa	Cefepime

Anàlisi i pla

Canviem el CVC i tornem el malalt a quiròfan per netejar i col·locar una malla abdominal. També fem cultius nous mentre continua el mateix tractament. No obstant això, el 28/02/18 recomanem suspendre la vancomicina perquè no queda clar que el benefici-risc sigui favorable atès que el pacient continua amb febre, en l'últim cultiu l'*Enterococcus* no ha crescut i la funció renal està molt deteriorada.

5è SOAP 06/03/18

Dades objectives. Intubat, CVC insert el 16/02/18, Clcr de 28 ml/min, tractament amb fluconazole EV 200 mg/12h i piperacilina-tazobactam EV 2g/8h, disminució de la saturació d'oxigen (SaO₂), febre i nous cultius:

Mostra	Microorganismes	Resistències
Sang del catèter	Negatiu	
2 Hemocultius perifèrics	Negatius	
Urinocultiu	Candida albicans	No
Exsudat abdominal	Pseudomonas aeruginosa	No
	Pseudomonas aeruginosa	Cefepime, ceftazidima i piperacilina-tazobactam

Anàlisi i pla

Una de les *Pseudomonas* cultivada presenta resistència al tractament practicat per tant, canviem el tractament a meropenem EV 1g/12h ajustat pel Clcr. Després de dies estable, se suspèn el fluconazole el 47è dia de tractament (20/03/18) i el meropenem, que s'ha mantingut 21 dies a pesar de estar estable dies anteriors (03/04/18).

6è SOAP 18/04/18

Dades objectives. Intubat, CVC insert el 16/02/18, Clcr de 28 ml/min, sense tractament antibiòtic, disminució de la SaO₂, febre, anúria, hemodiàlisi intermitent (cada tres dies), cultius:

Mostra	Microorganismes	Resistències
Sang del catèter	Staphylococcus epidermidis	Ampicil·lina
2 Hemocultius perifèrics	Negatius	
Aspirat traqueal	Candida albicans	No
	Candida tropicalis	No
	Pseudomonas aeruginosa	Cefepime, imipenem i meropenem

Anàlisi i pla

Fem un cultiu d'una mostra del tracte respiratori, una del CVC i dos hemocultius perifèrics. Paral·lelament, comença tractament empíric amb cefepime EV 1g/24h i amikacina EV 1g/24h, tres dies, encara que només el va poder rebre un dia per mala eliminació (control amb nivells plasmàtics). Com que anteriorment el pacient ja havia presentat *Pseudomonas* en dues vegades i en ambdues presentaven resistència a cefepime, ens vam plantejar canviar a meropenem EV. Tot i així, vam preferir esperar al resultat

del cultiu perquè en cas de créixer una *Pseudomonas*, podria tractar-se d'una de diferent.

Finalment, vam canviar el cefepime per piperacilina-tazobactam EV 2g/6h tenint en compte que queda cobert el possible focus abdominal i que segueix l'hemodiàlisi i es recomana mantenir 14 dies. D'altra banda, no introduïm cap altre antiinfecció perquè la *Candida* i l'*Staphylococcus* són considerats contaminació.

7è SOAP 08/05/18

Dades objectives. Intubat, CVC insert el 16/02/18, Clcr de 28 ml/min, tractament amb piperacil·lina-tazobactam EV 2g/6h, radiografia toràctica sense presència de consolidació, afebril últimes 72 hores, cultius del 05/05/18:

Mostra	Microorganismes	Resistències
Hemocultiu perifèric	Negatiu	
Urinocultiu	<i>Candida albicans</i>	No
Espot	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepime, ceftazidima, imipenem, meropenem i piperacil·lina-tazobactam
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Imipenem, meropenem

Anàlisi i pla

Continuar el tractament amb piperacil·lina-tazobactam fins al 10/05/18 perquè el pacient continua afebril i començar a administrar fluconazole EV 200 mg/12h, 10 dies.

8è SOAP 15/05/18

Dades objectives. Intubat, CVC insert el 16/02/18, Clcr de 96 ml/min, tractament amb fluconazole EV 200 mg/12h, desaturació, bradicàrdia extrema, oligúria, cultius:

Mostra	Microorganismes	Resistències
2 Hemocultius perifèrics	Negatiu	
Urinocultiu	<i>Candida albicans</i>	No
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepime, ceftazidima, imipenem, meropenem
Espot	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepime, ceftazidima, imipenem, meropenem
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepime, ceftazidima i piperacil·lina-tazobactam

Anàlisi i pla

Comença el tractament amb ciprofloxacina EV 400 mg/12h 10 dies i s'afegeix amikacina EV 1g/48h (segons nivells plasmàtics), sis dies. No s'ajusta a la ciprofloxacina a pesar de la mala diuresi, valorem el benefici-risc, i suspensem el fluconazole després d'haver passat 10 dies i presentar un nou urinocultiu negatiu. En acabar el seguiment, el pacient porta dies afebril sense leucocitosi ni tractament antibiòtic.

CONCLUSIONS

Aquest cas permet repassar com actuar cada vegada que un pacient, sovint ja en tractament antibiòtic, presenta un empitjorament clínic i en quines situacions cal fer cultius. El cas també ens ensenya que no sempre que un pacient presenta una infecció per una mateixa espècie tindrà la mateixa sensibilitat a antibiòtics. Una vegada obtinguts cultius positius en alguns microorganismes, cal valorar la situació del pacient i plantejar què tractar i amb quin tractament. D'altra banda, la indicació de la profilaxi antifúngica no sempre està clara, però en aquest pacient probablement hauria sigut més adequat iniciar una equinocandina des de l'ingrés per presentar un *Candida* score de 3 i conèixer el elevat percentatge de resistències a fluconazole.

BIBLIOGRAFIA

1. Guirao X., Arias J., Badía J.M., García-Rodríguez J.A., Mensa J. Et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. CIR ESP. 2010;87(2):63-81.
2. Mazuski J.E., Tessier J.M., May A.K., Sawyer R.G., Nadler E.P. Et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. Surg Infect (Larchmt). 2017 Jan;18(1):1-76.
3. Weed L L. Medical Records, Medical Education, and Patient Care: The Problem-Oriented Record as a basic tool. Cleveland, The Press Of Case Western Reserve University, 1969.
4. Bouza E., Capdevila J.A., De Cueto M., Domínguez M.A., Esteban J. Et al. Coordinators: Chaves F., Garnacho-Montero J., Del Pozo J.L. Executive summary: Diagnosis and Treatment of Catheter-Related Bloodstream Infection: Clinical Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) and the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018;36(2):112-119
5. Torrs A. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J 2017
6. Viasus D., Simonetti A.F., Garcia-Vidal C., Niubo J., Dorca J., Carratala J. Impact of antibiotic de-escalation on clinical outcomes in community-acquired pneumococcal pneumonia. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 547-553
7. Cotta M.O., Roberts J.A., Lipman, J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. Med Intensiva. 2015;39(9):563-572.

CASOS CLÍNICS

SIADH central per nocardiosi pulmonar amb disseminació cerebral en pacient immunocompetent

L. Lopez, Farmàcia hospitalària Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

N. Garin, farmacèutic adjunt Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

INTRODUCCIÓ

La nocardiosi és una infecció oportunista que principalment afecta pacients immunodeprimits encara que aproximadament un terç dels infectats són immunocompetents. Es caracteritza per provocar infeccions subcutànies cròniques i malalties pulmonars i entre un 15 i un 44% dels casos es pot disseminar al sistema nerviós central (SNC) i originar abscessos que tendeixen a evolucionar de forma lenta i insidiosa.^{1,2,3,4,5,6} En molts casos, principalment en pacients immunocompetents, la nocardiosi cerebral roman asimptomàtica.^{4,5} Es diagnostica mitjançant un cultiu d'espüt o LCR (afectació pulmonar o cerebral respectivament) en medis selectius com l'agar Thayer-Martin en el qual pot trigar fins a dues setmanes a créixer.^{2,3}

En el cas que tractem tenim una nocardiosi pulmonar amb disseminació cerebral en una persona immunocompetent que desencadena una SIADH (síndrome de secreció inadequada d'hormona anti-diürètica). Són poc freqüents les infeccions greus per nocardiosi en pacients immunocompetents, especialment la disseminació cerebral de la forma pulmonar que, al seu torn, produeixi un SIADH secundària.¹

EXPOSICIÓ DEL CAS

Home de 64 anys, 76kg de pes, immunocompetent, amb antecedents patològics d'hipertensió arterial, dislipèmia, diabetis mellitus tipus 2 i fibril·lació auricular paroxística. Diagnosticat de nocardiosi pulmonar amb disseminació a l'SNC en un ingrés previ, comença tractament empíric amb cotrimoxazole ev (1600mg/8h) + imipenem ev (1g/8h) + amikacina ev (1g/24h) tot esperant estudi de sensibilitat del

antibiograma.^{2,3,8} Els cultius d'espüt i de líquid cefaloraquídi (LCR) van resultar positius per *Nocardia farcinica* sensible a cotrimoxazole, per la qual cosa es va decidir continuar únicament amb cotrimoxazole 320/1600mg/6h ev (17mg/kg/dia TMP) + àcid folínic 15mg/24h. A l'alta va ser ingressat en un centre sociosanitari (CSS) per continuar el tractament amb cotrimoxazole ev i posteriorment iniciar via oral fins a completar 12 mesos. Tres dies després, ingressa a urgències amb deteriorament progressiu de l'estat general, astènia intensa, somnolència, rigidesa, escassa ingesta i deposicions líquides sense dolor abdominal, nàusees ni vòmits.

Al seu tractament crònic habitual hi consten els fàrmacs següents: àcid acetilsalicílic (100mg/24h vo), atorvastatina (40mg/24h vo), bemiparina (10.000UI/24h sc), metformina/vidagliptina (1000/50mg/12h vo), levetiracetam (500mg/12h vo), macrogol (si restrenyiment), omeprazole (20 mg/24h vo), dexametasona (1mg/24h) i mirtazapina (7,5mg/dia).

Problema farmacoterapèutic 1: plaquetopènia secundària al tractament amb cotrimoxazole.

Segons les guies antimicrobianes, el tractament d'elecció per a la nocardiosi pulmonar amb disseminació cerebral és el cotrimoxazole (10-20mg/kg/dia TMP) dividit en dues o més dosis, ajustat si Clcr <30 ml/min i associat a àcid folínic 15mg/dia pel risc de toxicitat hematològica, sobretot en tractaments prolongats a dosis altes.^{2,4,6,8,9} El tractament amb cotrimoxazole s'administra via ev si més no el primer mes i es manté per via oral fins a completar almenys

12 mesos en cas d'infecció de l'SNC, infecció disseminada o existència d'immunodepressió.^{2,8} L'ús a dosis altes en períodes prolongats de temps pot causar mielosupressió (trombocitopènia, leucopènia o anèmia megaloblàstica), en aquests casos s'ha de tenir en consideració una alternativa terapèutica com amikacina, imipenem, meropenem, linezolid, amoxicil·lina-clavulànic, ceftriaxona, cefotaxima, moxifloxacina i ciprofloxacina.^{1,5,6} Cal tenir present que la *Nocardia farcinica* té una taxa de resistència a

les cefalosporines de tercera generació més alevada que altres espècies del gènere *Nocardia* (la majoria de *N. farcinica* presenten resistència davant de cefuroxima (64%), cefotaxima (82 %), i ceftriaxona (86%)).⁶

En aquest cas, el pacient va presentar plaquetopènia cada vegada més intensa fins a arribar a valors de $57 \times 10^9/L$. Vam cursar mostra d'orina per Ag amb resultat negatiu per a anticossos antiplaquetaris i vam fer una recerca de fàrmacs que poguessin produir plaquetopènia. El diagnòstic es va orientar com a plaquetopènia secundària a cotrimoxazole motiu pel qual es va decidir canviar el tractament antibiòtic a amikacina ev + meropenem 2g/8h ev i vam observar, un augment de les plaquetes a $259 \times 10^9/L$ al cap de dues setmanes del canvi de fàrmac.

Problema farmacoterapèutic 2:

optimització de la pauta d'amikacina mitjançant el monitoratge PK/PD

L'amikacina és un aminoglucòsid, bactericida, hidrosoluble, de marge estret i dependent de la concentració.² La pauta posològica a seguir és de 15 mg/kg/dia (calculat segons pes ideal ajustat)^{2,7,9} administrada en dosis única ev, amb un temps d'infusió de 30min.⁷ Els possibles efectes adversos són l'ototoxicitat i la nefrotoxicitat, ambdues associades a concentracions mínimes (Cmin.) elevades i temps de tractament pro-

longat.^{2,7} Per aquesta raó, la pauta posològica s'ha d'ajustar en funció de la depuració renal i cal fer nivells de concentració plasmàtica a fi d'optimitzar el tractament i evitar efectes adversos per sobredosificació o falta d'eficàcia per infradosificació.^{6,7} El mètode d'estimació farmacocinètica utilitzat és un mètode bayesià de regressió no lineal que pot operar amb poques concentracions i afegeix informació poblacional. En aquest cas, es tracta d'un pacient amb depuració renal normal, pes normal (no cal ajustar per pes ideal),

amb infecció pulmonar i cerebral de difícil accés (objectiu C_{màx.} entre 40-60mg/L i C_{min.} <1mg/L). La dosi d'amikacina pautaada al principi va ser de 500mg/12h, vam recomanar a l'equip mèdic modificar la pauta a 1g de amikacina en dosi única per aconseguir una concentració màxima (C_{màx.}) que assegurés la penetració pulmonar i cerebral correcta, aquesta dosi va ser augmentada a 1200mg/dia (16mg/kg/dia) i va arribar a 1250mg/dia després d'haver fer quatre nivells. Després de 15 dies de tractament

vam suspendre l'amikacina i el meropenem, i vam tornar a cotrimoxazole 800/160mg/dia i un cop recuperada la plaquetopènia. Vam informar a l'equip mèdic que la dosi de tractament per a aquest pacient seria de cinc comprimits al dia (10mg/kg/dia de TMP) en comptes d'un de sol (pautat per error).

Problema farmacoterapèutic 3:

gestió d'interaccions i abordatge de reaccions adverses.

A causa de la mala evolució clínica del pacient, tres dies després li van canviar el cotrimoxazole de via oral a via ev (2400/480mg/12h ev), s'hi va afegir imipenem 500mg/6h, amikacina 1g/dia i finalment es va decidir introduir linezolid 600mg/12h. Les guies de teràpia antimicòrbiana aconsellen afegir amikacina, imipenem (2g/dia) o un betalactàmic com cefotaxima (6g/dia) o ceftriaxona (1-2g/dia) en pacients immuno-

La nocardiosi es caracteritza per provocar infeccions subcutànies cròniques i malalties pulmonars i entre un 15 i un 44% dels casos es pot disseminar al sistema nerviós central i originar abscessos



deprimits o amb afectació de l'SNC. Fins i tot, en alguns casos de nocardiosi greus, podria ser favorable afegir un tercer fàrmac com linezolid encara que els efectes secundaris que té (trombocitopènia, neuropatia perifèrica, acidosi làctica i síndrome serotoninèrgica) en limiten l'ús.^{2,5,6}

Vam comentar el risc de plaquetopènia de linezolid, afegit al de cotrimoxazole, i la contraindicació de l'ús concomitant de linezolid amb mirtazapina per risc de patir una síndrome serotoninèrgica.^{4,9} Vam decidir retirar la mirtazapina 7,5mg/dia (dosi baixa sense risc de tenir síndrome de retirada) i fer un seguiment analític a nivell plaquetari. Al cap de dues setmanes les plaquetes havien tornat a disminuir ($63 \times 10^9/L$) motiu pel qual vam recomanar aturar el tractament amb linezolid, tres dies més tard se li va suspendre l'amikacina (després de 20 dies de tractament). Finalment, una setmana més tard es va reintroduir la mirtazapina 7,5mg/dia, el pacient va rebre l'alta i va tornar al CSS en monoteràpia amb cotrimoxazole 1600/320 mg/8h ev i uns nivells de plaquetes de $266 \times 10^9/L$.

DISCUSSIÓ

Aquest cas permet resumir la complexitat del tractament de la nocardiosi pulmonar i cerebral causada per *Nocardia farcinica* (amb una taxa de resistència a les cefalosporines de tercera generació més elevada que altres espècies del gènere *Nocardia*) en una

persona immunocompetent. A més, resulta especialment interessant ja que són pocs els articles que parlen del risc de tenir una SIADH secundària a una nocardiosi i menys encara en una persona immunocompetent.¹

El tractament de la nocardiosi va ser complex i va arribar a requerir quatre antibiòtics (cotrimoxazole, amikacina, imipenem, linezolid), dels quals l'amikacina es va monitoritzar per assegurar-ne l'eficàcia i evitar l'aparició de possibles efectes adversos. La pauta posològica d'amikacina es va anar ajustant per garantir que els nivells plasmàtics (C_{màx.}) aconseguissin el rang terapèutic esperat i assegurar la penetració del fàrmac en els teixits de difícil accés (pulmonar i cerebral). A més, aquest cas recull qüestions rellevants relacionades amb la medicació, com ara els efectes adversos (ex: plaquetopènia secundària a cotrimoxazole i linezolid), prevenció de la síndrome serotoninèrgica per associació de linezolid amb mirtazapina i l'ajust de dosi per pes de diversos antibiòtics.

CONCLUSIÓ

Davant una malaltia amb un tractament tant complex és important poder comptar amb un equip multidisciplinari que conegui el perfil farmacocinètic dels fàrmacs, les possibles toxicitats i interaccions per poder obtenir els millors resultats mitjançant l'optimització i la individualització del tractament.

BIBLIOGRAFIA

1. Vinathi P, Narendra Kumar N, Phani Chakravarty M, Sudhir Kumar V, Mohammed Ismail N. Pulmonary nocardiosis with a rare association of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in an immunocompetent male. *J Med Allied Sci.* 2016; 6(2): 87-91. doi: 10.5455/jmas.230144 Disponible a: <http://www.ejmanager.com/fulltextpdf.php?mno=230144>
2. Mensa J, Gatell J.M, García-Sánchez J.E, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de Terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Antares; 2014. p. 3-7, 58-59, 98-99, 136-137, 368-370. Disponible a: <http://www.escofetzamora.com/html/cast/catalogo/doc/GUIA-2014.pdf>
3. VV.AA. Cliniguía 2012: Actualización de diagnóstico y terapéutica. Madrid: Eviscience 7ª edición; 2012. p. 339-341, 596
4. <https://www.uptodate.com/contents/search>
5. John W, Wilson MD. Nocardiosis: Updates and Clinical Overview. *Mayo Clin Proc.* April 2012;87(4):403-407. doi:10.1016/j.mayocp.2011.11.016 . Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498414/pdf/main.pdf>
6. *Nocardia species (Nocardiosis)* [Internet]. Melissa Bell M.D, Michael M, McNeil M.D , June M, Brown M.D. Pittsburgh; 2010. Disponible en: <http://www.antimicrobe.org/b117.asp#r38>
7. VV.AA. Medimecum 2016: Guía de terapia farmacológica. Madrid: Springer Healthcare; 2016. p. 374-375, 609-610, 630-631.
8. Ficha técnica [Internet]. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Madrid. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
9. VV.AA. Drug Information Handbook: A Clinically Relevant Resource for All Healthcare Professionals. Hudson, Ohio, United States: Lexi-Comp 23rd edition; 2014-2015. p. 97-99, 1218-1222, 1959-1963

LA FARMÀCIA AL DIA

Oficina de farmàcia, dubtes fora (I)

C. Capdevila, Servei d'Inspecció del COFB deontologia@cofb.net

J.F. Rodell, Servei d'Inspecció del COFB deontologia@cofb.net

Aquest article és el primer d'una sèrie que ha de servir per revisar els diferents aspectes que regulen l'oficina de farmàcia.

L'oficina de farmàcia és un establiment sanitari privat d'interès públic. Les activitats que s'hi desenvolupen les regulen diverses disposicions estatals, autonòmiques i locals. Els farmacèutics ja ho sabem, però sovint tenim dubtes a l'hora de fer-ne ús. A més, l'evolució dels serveis oferts, palesa un cop més que la legislació ha quedat obsoleta i cal adequar-la a la realitat per actuar en un marc legal.

Les disposicions que cal tenir fonamentalment presents són:

- Llei 31/1991, de 13 de desembre, *d'ordenació farmacèutica de Catalunya*.
- Decret 168/1990, de 3 de juliol, *pel qual s'estableixen els requisits tècnico-sanitaris que han de complir les oficines de farmàcia*.
- Decret 321/1996, d'1 d'octubre, *sobre horaris d'atenció al públic, serveis d'urgència, vacances i tancament temporal voluntari de les oficines de farmàcia*.
- Llei 16/1997, de 25 d'abril, *de regulació de serveis de les oficines de farmàcia*.
- Reial Decret Legislatiu 1/2015, de 24 de juliol, *pel qual s'aprova el text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris*.
- Reial Decret 1718/2010, de 17 de desembre, *de recepta mèdica i ordres de dispensació*.
- RD 175/2001, de 23 de febrer, *que aprova les normes de correcta elaboració i control de qualitat de fórmules magistrals i preparats oficials*.
- Llei 22/2010, del 20 de juliol, *del Codi de consum de Catalunya*.
- Reglament (UE) 2016/679 del Parlament Europeu i del Consell, de 27 d'abril de 2016 i la Llei 3/2018, de 5 de desembre, *de protecció de dades de caràcter*

personal i garantia dels drets digitals.

- Llei 31/1995, de 8 de novembre, *de prevenció de riscos laborals*

Sense oblidar, però...

- les disposicions que regulen la facturació dels medicaments, els productes sanitaris i dietoterapèutics dispensats a càrrec del sistema sanitari públic,
- el conveni amb el Servei Català de la Salut i amb les mútues,
- el programa de farmacovigilància dels medicaments d'ús humà i d'ús animal,
- el de cosmetovigilància,
- el de vigilància de productes sanitaris,
- la venda per Internet de medicaments d'ús humà i animal, i altres que citarem quan les tractem en un articles posteriors.

També cal tenir presents els procediments o guies d'actuació en el cas de participar en:

- programes de cribratge: VIH, càncer de còlon i de recte, càncer de mama, etc.
- programes de reducció de riscos: manteniment amb metadona, intercanvi de xeringues, deshabituació del tabac, etc.
- programa de seguiment farmacoterapèutic mitjançant sistemes personalitzats de dosificació,
- atenció medicació,
- atenció diabetis,
- atenció pell,
- programa d'acció comunitària RADARS per a les persones grans

Tots aquests ja els comentarem també en l'article corresponent.

La superfície de les oficines de farmàcia a Catalunya (Decret 168/1990), **ha d'estar distribuïda com a mínim, en:**

- la zona de dispensació,
- la zona d'emmagatzematge,

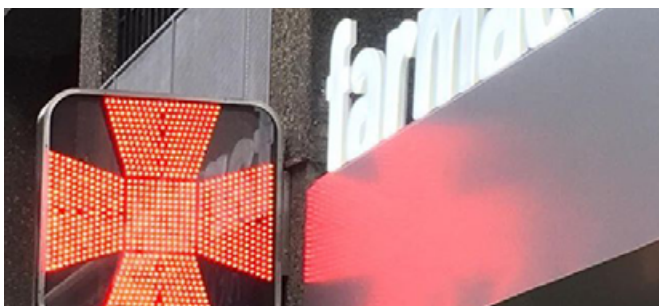
- el despatx del farmacèutic,
- el laboratori de fórmules magistrals o preparats oficials,
- la zona per atendre l'usuari de manera reservada, amb privacitat màxima per garantir la confidencialitat del tracte i de les dades.

Com a establiment sanitari que és, l'oficina de farmàcia ha de mantenir unes condicions sanitàries i higièniques òptimes en totes les dependències i instal·lacions, en tot moment, a fi de proporcionar una assistència farmacèutica correcta i garantir la conservació dels medicaments, les matèries primeres i els productes sanitaris susceptibles d'experimentar modificacions per les condicions d'humiditat i de temperatura (**≤60% humitat relativa, 25°C+ 5°C**). Està prohibit fumar dins d'una oficina de farmàcia, tant a la zona de dispensació com a la resta de zones del local. Llei 28/2005, de 26 de desembre, de mesures sanitàries davant del tabaquisme i reguladora de la venda, el subministrament, el consum i la publicitat dels productes del tabac, modificada parcialment per les lleis 42/2010 i 3/2014.

PART EXTERIOR

A l'exterior de la farmàcia, hi ha d'haver

- **el rètol de "FARMÀCIA" O "APOTECA"**,
- **la creu de Malta** (*preferentment vermella*). Cal tenir en compte la normativa local referida al "paisatge urbà" que pot determinar on s'instal·la i de quina mida ha de ser. Aquestes normatives no afecten la creu lluminosa o de vinil situada dins de l'aparador d'alguna farmàcia.



- **la placa amb el nom i cognoms del titular o dels titulars farmacèutics.**
- **el cartell amb el detall de l'horari d'atenció al públic**, que ha de correspondre amb el que surt publi-

cat automàticament en l'aplicació de Farmaguia del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona.

- **el cartell amb la llista d'oficines de farmàcia que presten el servei d'urgència diürn i nocturn.** És molt important ser curós a l'hora d'exposar la informació de forma clara i, sobretot, actualitzada ja que l'usuari que consulta pot estar en una situació d'emergència i li pot resultar més difícil interpretar les dades. Aquesta informació es pot consultar també a la **web www.farmaguia.net** i a l'app corresponent.



Pel que fa al contingut de l'aparador, els productes exposats o els serveis oferts s'han d'ajustar a la normativa vigent (veure més endavant).

PRESENCIA DE FARMACÈUTIC TITULAR

Un cop dins a l'oficina de farmàcia, el requisit indispensable per rebre atenció farmacèutica és la presència i l'actuació si més no d'un farmacèutic col·legiat, ja que l'absència de farmacèutic responsable està tipificada com a infracció greu en la Llei 31/1991, de 13 de desembre, *d'ordenació farmacèutica de Catalunya*.

Qui té la consideració de **"farmacèutic responsable"**? El farmacèutic titular de l'oficina o el farmacèutic regent —en cas de defunció del titular— i en absència temporal del farmacèutic titular (o del regent), el farmacèutic substituït.

Aquestes són les persones que han de signar els vals d'estupefaents, els llibres oficials, les receptes en suport paper i qualsevol document que requereixi l'administració sanitària.

Els farmacèutics 'responsables' han de portar un **distintiu que els identifica com a tècnics responsables**

de l'actuació farmacèutica de l'establiment (*article 4.2 Llei 31/1991 d'Ordenació farmacèutica i article 10.3 Decret 321/1996*).

El *farmacèutic adjunt* obté la condició de col·laborador i el reconeixement de professional sanitari mitjançant el corresponent nomenament. Quan va començar el desplegament de la recepta electrònica, la seva signatura en les dispensacions fetes va ser autoritzada.

Pel que fa al farmacèutic titular i al regent, la Llei 7/2006, de 31 de maig, de l'exercici de professions *titulares i dels col·legis professionals* estableix l'obligatorietat de contractar una **pòlissa de responsabilitat civil professional**.

Aquesta pòlissa cobreix la responsabilitat que podria derivar d'actes professionals desafortunats com un error de dispensació o un error en l'elaboració d'una fórmula magistral o d'un preparat oficial, en la preparació d'un sistema personalitzat de dosificació, per exemple.

Cal diferenciar-la de l'**assegurança d'explotació de la farmàcia** com a establiment, que respon als danys que el farmacèutic titular-propietari o els usuaris poden patir a conseqüència de caigudes, robatoris, inundacions, incendis, talls de llum (medicaments termolàbils), etc.

ZONA DE DISPENSACIÓ

La zona de dispensació ha d'estar clarament diferenciada i delimitada. Els productes a la venda han d'estar col·locats correctament i separats, per exemple per categories: dietètics, cosmètics, llets infantils, farinetes, etc.

L'article 3.3 del Decret 168/1990, estableix que els productes objecte de dispensació en aquesta àrea han de ser **exclusivament els següents**:

- medicaments d'ús humà,
- medicaments d'ús animal,
- fórmules magistrals i preparats oficials,
- productes homeopàtics,
- productes dietètics, de règim i d'alimentació infantil,
- plantes medicinals,
- ortopèdia,
- dermofarmàcia,
- productes sanitaris



Actualment, a les oficines de farmàcia s'hi poden trobar productes amb *propietats saludables* difícils d'enquadrar en alguna d'aquestes categories i, per tant, falta l'autorització per oferir-les en aquest establiment.

En qualsevol cas, el farmacèutic ha de disposar de documentació que evidenciï l'efectivitat i la seguretat del producte ofert perquè no hem d'oblidar que una farmàcia és un establiment sanitari i que els usuaris tenen una confiança elevada en el farmacèutic. També és possible consultar el tipus de registre d'aquests productes en la base de dades BOTplus.

En aquesta zona s'hi ubicarà preferentment **el contenidor de SIGRE**. El farmacèutic ha de vetllar pels medicaments que s'hi dipositen de manera que ningú pugui extraure'n cap i en especial els nens.



DISPENSACIÓ ON LINE

L'any 2013, va sortir publicat el Reial Decret 870/2013 que regula la *venda a distància de medicaments d'ús humà no subjectes a prescripció mèdica* i l'any 2016, el Reial Decret 544/2016, que regula la *venda dels medi-*

caments d'ús veterinari no subjectes a prescripció veterinària. Ambdues disposicions estableixen els requisits per dispensar aquests medicaments i la competència del control d'aquestes pàgines webs de les oficines de farmàcia que han comunicat aquesta activitat.

La llista actualitzada d'aquestes farmàcies es pot trobar a **www.distafarma.es** (venda medicaments d'ús humà) i a **http://agricultura.gencat.cat/ca/ambits/ramaderia/medicaments-veterinaris/venda-distancia-medicaments-veterinaris-no-prescripcio/** (venda de medicaments d'ús veterinari).



Cal recordar que el RD 870/2013 diu expressament que no està permès dispensar a distància els preparats oficials i els medicaments no autoritzats en la normativa i el RD 544/2016, especifica les fórmules magistrals, els preparats oficials, les autovacunes d'ús veterinari, els medicaments veterinaris no autoritzats d'acord amb la normativa aplicable, els medicaments veterinaris subjectes a prescripció veterinària i els medicaments veterinaris no autoritzats per l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios i inscrits en el Registre de medicaments veterinaris o que no estan autoritzats de conformitat amb el que disposen les normes europees que estableixen els procediments comunitaris per autoritzar i controlar els medicaments d'ús humà i veterinari i que regula l'Agencia Europea del Medicament.

En el cas de webs d'oficines de farmàcia que ofereixen **només** productes dels anomenats '**parafarmàcia**', no poden posar a la venda:

- productes sanitaris finançats encara que no necessitin recepta mèdica,
- tests d'autodiagnòstic que necessiten recepta mèdica excepte el test d'embaràs i de fertilitat, el de detecció de l'VIH i el de determinació de la glucosa.

- productes que no s'adeqüen al Decret 168/1990, de 3 de juliol, que estableix els requisits tècnics i sanitaris que han de complir les oficines de farmàcia. Per exemple: llibres, aliments o productes que no s'ajusten a la normativa de l'etiquetatge, ja sigui per idioma, per informació de propietats terapèutiques, etc.

SERVEIS PROFESSIONALS A L'OFICINA DE FARMÀCIA

Pel que fa als serveis que pot oferir una oficina de farmàcia, l'article 2 de la Llei d'Ordenació farmacèutica estableix les funcions i activitats següents:

- Adquisició, custòdia, conservació i dispensació de medicaments i productes sanitaris.
- Elaboració de fórmules magistrals i preparats oficials d'acord amb els procediments i els controls de qualitat establerts.
- Col·laboració en el control de l'ús individualitzat dels medicaments per detectar les reaccions adverses que es puguin produir i informar els organismes responsables de la farmacovigilància.
- Col·laboració en els programes que promou l'administració sanitària o la corporació farmacèutica tant de garantia de la qualitat de l'assistència farmacèutica, garantia de qualitat de l'atenció sanitària en general, promoció i protecció de la salut, prevenció de la malaltia i educació sanitària.
- Col·laboració amb l'administració sanitària o la corporació farmacèutica en les activitats següents:
 - formació i informació sobre el medicament adreçades a la resta de professionals sanitaris;
 - informació sobre l'ús correcte del medicament adreçada als usuaris del sistema sanitari
- Altres funcions de caràcter sanitari que pugui dur a terme el farmacèutic que exerceix en l'oficina de farmàcia d'acord amb la titulació que té.
- En l'àmbit de l'àrea bàsica de salut, actuar de manera coordinada amb l'equip d'atenció primària.

Pel que fa als programes sanitaris inclosos en la **cartera de serveis del Concert d'atenció farmacèutica** entre el Servei Català de la Salut i el Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya, aquests són:

- **Programa de manteniment amb metadona**

- Programa d'intercanvi de xeringues
- Cribratge del càncer de còlon i de recte
- Cribratge de la infecció per VIH

Pel que fa a la col·laboració en els programes que promouen tant l'administració sanitària com la corporació farmacèutica, el punt de partida va ser la redacció del **Llibre blanc de les activitats preventives a l'oficina de farmàcia** i l'aprovació per part de representants del col·lectiu de metges, d'infermeria, farmacèutics i del Departament de Salut.

Les activitats incloses són:

- Cribratge de la hipertensió arterial
- Cribratge de l'excés de pes i de l'obesitat
- Cribratge de la hipercolesterolèmia
- Cribratge de la diabetis
- Consell sobre ús de medicaments i automedicació
- Consell per a una immunització activa
- Consell per prevenir les malalties de transmissió sexual i la SIDA
- Consell antibac
- Consell alimentari
- Consell per prevenir les malalties bucodentals
- Consell i prescripció d'exercici físic
- Consell sobre el consum excessiu d'alcohol
- Consell per al cribratge del càncer de mama i el càncer de coll d'úter
- Consell per la prevenció d'accidents

Posteriorment s'han redactat i aprovat els programes de:

- **Seguiment farmacoterapèutic personalitzat mitjançant sistemes personalitzats de dosificació**
- **Guia d'intervenció farmacèutica per a l'abordatge del fumador des de la farmàcia comunitària**
- **Guia d'actuació farmacèutica en mal de gola (Streptotest)**
- **Guia d'actuació farmacèutica en salut bucodental**
- **Protocol d'actuació per a la dispensació del test d'autodiagnòstic del VIH**

Puntualment, es posen en marxa altres campanyes que duren un període de temps determinat:

- **Atenció pell**
- **Atenció medicació**
- **Atenció diabetis**

La farmàcia també és un establiment detallista, per aquest motiu, està obligada a:

- tenir el **preu dels productes** a l'abast del públic (Decret 73/2001, de 19 de febrer, *que regula la indicació dels preus dels productes oferts als consumidors i usuaris*)
- proporcionar **fulls de reclamació** (Decret 121/2013, *que regula els fulls oficials de queixa, reclamació i denúncia en les relacions de consum*) i exposar el cartell corresponent.
- donar el **tiquet de venda**. Aquest punt se sustenta en el Reial Decret 1718/2010, de 17 de desembre, *de recepta mèdica i ordres de dispensació i la lleu 22/2010 de 20 de juliol, del codi de Consum de Catalunya*.

Pel que fa als usuaris que entren a la farmàcia, el farmacèutic no pot aplicar el **dret d'admissió** ja que es tracta d'un establiment sanitari d'interès públic.

Un altre dubte freqüent és l'accés dels **animals de companyia**. No hi ha cap normativa que prohibeixi l'entrada de gossos, gats o d'altres animals de companyia a una farmàcia. Es tracta d'una opció del farmacèutic responsable. Ara bé, en qualsevol cas, cal demanar al propietari de l'animal, que el porti lligat de manera que no passegi per la farmàcia amb una certa llibertat i que pugui deteriorar algun dels productes exposats com farinetes, llets infantils, etc.

ZONA DE RECEPCIÓ I REVISIÓ DE MERCADERIES, EMMAGATZEMATGE I REPOSICIÓ

Una de les funcions descrites a la Llei d'ordenació farmacèutica és l'**adquisició, la custòdia, la conservació** i la dispensació de medicaments i productes sanitaris.

Per minimitzar els riscos de confusió que podrien provocar un error greu en el moment de la dispensació en aquesta zona és molt important tenir diferenciades les diferents **subzones** d'activitat:

- zona de recepció pròpiament dita,
- zona d'emmagatzematge dels medicaments i productes en bon estat,
- zona de medicaments i productes 'no aptes per a la venda' (caducats, alertes, deteriorats)
- zona de quarantena (productes pendents d'acabar el

procés de recepció com, per exemple, les matèries primeres),

- zona d'encàrrecs dels medicaments o productes pendents que l'usuari passi a recollir.



Per assegurar la bona conservació dels medicaments i dels productes emmagatzemats s'ha de tenir instal·lat un termòmetre de màxima i mínima en la zona d'emmagatzematge. La lectura manual o el registre automàtic s'ha de fer com a mínim, un cop al dia, preferentment al matí i a ser possible sobre la mateixa hora. La temperatura de conservació dels medicaments està establerta en $25^{\circ}\text{C} + 5^{\circ}\text{C}$, excepte aquells en que l'envàs indica una temperatura màxima de 25°C o aquells que s'han de guardar entre 2°C i 8°C (frigorífic).

La **humitat** és també un factor que pot alterar la conservació dels medicaments, la humitat relativa recomanable estaria en un $\geq 60\%$. Avui en dia, aquest valor es

regula mitjançant un aparell d'aire condicionat o bé, en casos extrems, amb la instal·lació d'un dessecador.

Un altre aspecte important per assegurar la bona conservació dels medicaments i els productes a la venda és dipositar les caixes en **prestatges, calaixos, palets, plataformes mòbils** etc. de manera que estiguin aïllats de la possible humitat del terra o dels possibles insectes o altres elements que puguin deteriorar el producte.



Cal tenir també un sistema de **control de caducitats** ja sigui manual o amb l'ajuda del programa de gestió de l'oficina de farmàcia, per retirar a temps els medicaments o productes que caduquin i evitar-ne la dispensació o venda. Un cop retirats del lloc d'emmagatzematge, s'han de dipositar en la zona d'immobilitzats 'no aptes per vendre' i se n'ha de fer la devolució en el termini de sis mesos després de la data de caducitat.

També cal tenir el procediment d'actuació davant d'una **alerta sanitària** que afecti medicaments d'ús humà, ús animal, productes sanitaris, cosmètics, dietètics, llets infantils, etc. Cal retirar immediatament els envasos del punt d'emmagatzematge i tornar-los per la via que indiqui l'alerta.

En aquesta zona de recepció i revisió de mercaderies, emmagatzematge i reposició, s'hi pot instal·lar una **caixa forta** per custodiar els medicaments estupefaents i el **frigorífic** per als medicaments termolàbils. Aquests elements no poden estar en el laboratori o en un espai al qual s'hi pugui accedir mentre s'hi fa una activitat, per exemple, elaborar fórmules magistrals o preparats oficials, preparar els sistemes personalitzats de dosificació, mesurar la pressió arterial, determinar paràmetres biomèdics, etc.

En el pròxim article, parlarem de les obligacions referides al compliment del llibre receptari i de comptabilitat d'estupefaents, de la declaració del moviment dels medicaments ECM i d'estupefaents, del programa de farmacovigilància de medicaments d'ús humà i animal, de cosmetovigilància, de vigilància de productes sanitaris i de tot allò relacionat amb el laboratori de fórmules magistrals i preparats oficials.

SALUT PÚBLICA

Crisi sanitària per l'aparició sobtada de neonats amb "síndrome de l'home llop", l'estiu de 2019

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

INTRODUCCIÓ¹

El 8 d'agost de 2019, l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) publicà una nota informativa en què comunicava que el Sistema Espanyol de Farmacovigilància de medicaments d'ús humà (SEFV-H) havia informat de 13 casos d'hipertricosi en nadons, associats a l'ús de fórmules magistrals². A finals d'agost, tots els mitjans de comunicació ja parlaven d'una crisi sanitària³.

La *hipertricosi*, vulgarment anomenada "síndrome de l'home llop" es defineix per un creixement excessiu de pèl a qualsevol part del cos tant en homes com en dones. El terme *hirsutisme* sol estar reservat a pacients, principalment femenins, que presenten un creixement extensiu del pèl a les zones dependents dels andrògens i amb una distribució de patró masculí. El primer que cal establir, doncs, és el diagnòstic diferencial entre la hipertricosi i l'hirsutisme.

Segons la distribució, la hipertricosi es pot classificar en generalitzada o localitzada, segons l'edat d'aparició en congènita o adquirida i segons el tipus de pèl implicat (veure taula 1):

- a) La *generalitzada congènita* és característica de diverses síndromes rares heretades en què els errors genètics produeixen una disfunció de les proteïnes implicades en el desenvolupament del fol·licle pil·lós. La hipertricosi generalitzada congènita es pot presentar principalment com a lanuginosa, universal i prepubertal.
- b) La *generalitzada adquirida* presenta un creixement reversible i lent dels pèls terminals sobre el front, les temples, els flexors i el tronc. Els pacients sovint reporten un historial de medicaments implicats per lesions traumàtiques cerebrals o malalties

sistèmiques (taula 2). També pot ser deguda a altres causes com lesions traumàtiques del cervell, hipotiroidisme juvenil, acromegàlia, desnutrició o infecció avançada per VIH.

- c) La *localitzada congènita* es pot presentar com a cubital (síndrome del colze pelut), palmells i plantes peludes, hipertricosi de l'aurícula o de la punta nasal i hipertricosi cervical anterior o posterior. També pot estar relacionada amb diverses malalties hereditàries i adquirides (síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Rubinstein-Taybi, porfíria cutània tardana, síndrome de Berardinelli-Seip, etc.).
- d) La *localitzada adquirida* és causada per un traumatisme repetitiu, fricció, irritació o inflamació, per exemple, a la part posterior dels portadors de sacs, a sobre d'una extremitat fracturada després

Taula 1. Tipus de pèl implicat en la hipertricosi¹

Tipus de pèl	Descripció
Lanugen	Es tracta d'un pèl prim i no pigmentat que cobreix el fetus i sovint fa diversos centímetres de llarg. Les primeres setmanes de vida, el lanugen han de ser substituït pels pèls vellosos del cos i pels pèls terminals del cuir cabellut.
Vellós	Es tracta d'un pèl lleugerament pigmentat i curt, sovint anomenat "borrissol de préssec" que creix a la cara, als braços, a l'estómac i a les cames.
Terminal	Es tracta d'un pèl gruixut que creix al cuir cabellut, a l'interior dels braços i a la zona pubiana. En els homes, el pèl terminal també està a la cara. En la pubertat, amb la influència de la testosterona, el cabell vellós és substituït per un pèl terminal en les zones que depenen dels andrògens.

Taula 2. Fàrmacs que poden provocar hipertricosi generalitzada adquirida¹

Antibiòtics com l'estreptomicina
 Medicaments antiinflamatoris com el benoxapofèn i els corticoides
 Vasodilatadors (diazoxid, minoxidil, prostaglandina E1)
 Diürètics (acetazolamida)
 Anticonvulsius (fenitoïna)
 Immunosupressors (ciclosporina, micofenolat mofetil)
 Psoralens (metoxipsoalene, trimetilpsoralene)
 Agents antisèptics (hexaclorobenzè)
 Queladors (penicil·lamina)
 Interferó-α
 Fenoterol
 Inhibidors EGFR (cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib)

de treure el guix, en els punts de vacunació, en les cicatrius de la varicel·la o en punt d'eliminació de berrugues i depilació làser. També pot ser iatrogènica relacionada amb corticosteroides tòpics, tacrolimus, cremes que continguin mercuri o iode, antralina i anàlegs α -prostaglandines F-2 (latanoprost, bimatoprost).

Un cop diagnosticada, cal avaluar el pacient per saber quin tipus de malaltia té. El primer pas és establir si el problema és congènit o adquirit. En cas d'una hipertricosi adquirida, el següent pas és determinar si predominen els pèls terminals o els lanúgens. **Quan predominen els pèls terminals amb creixement ràpid es pot pensar en una ingesta de medicaments** o en un problema relacionat amb les hormones tiroïdals o amb l'estat nutritiu.

En general, la hipertricosi afecta igual homes i dones, la fisiopatologia de la malaltia varia segons l'etiologia i a nivell histopatològic i apareix més sovint als pèls terminals o als vellosos, segons l'etiologia.

El pronòstic depèn del tipus d'hipertricosi. Generalment, la associada a síndromes genètiques és per tota la vida i no té cura. En l'adquirida, els resultats són bons un cop tractada la condició primària i en el cas de la induïda per fàrmacs, acostuma a ser reversible després de suspendre la medicació causal. Els tractaments habituals són làser, cremes depilatòries i electròlisi per eliminar els cabells de més. En cas d'hipertricosi greu, també cal proporcionar atenció en salut mental.

L'ALERTA FARMACÈUTICA

L'11 de juliol de 2019, l'AEMPS llençava l'alerta sanitària número R_19/2019 (referència DICM/CONT/RSJ) relacionada amb els assajos d'identitat pel principi actiu farmacèutic (PAF) Omeprazol del laboratori fraccionador FARMA-QUÍMICA SUR SL (Màlaga). Els resultats obtinguts van ser "sense especificacions" per aquest PAF. Les mesures cautelars adoptades van ser retirar del mercat totes les unitats distribuïdes del lot 11072/10/42 del producte i que les comunitats autònomes fessin el seguiment de la retirada⁴.

El 6 d'agost de 2019 l'AEMPS publicava una amplia-

Taula 3. Lots d'omeprazole implicat a l'alerta R_19/2019⁵

11072/10/41	11072/10/42	11072/10/43	11072/10/44	11072/10/45	11072/10/46
11072/10/47	11072/10/48	11072/10/49	11072/10/50	11072/10/51	11072/10/52
11072/10/53	11072/10/54	11072/10/55	11072/10/56	11072/10/57	11072/10/58
11072/10/59	11072/10/60	11072/10/61	11072/10/62	11072/10/63	

Tots aquests lots tenen data de caducitat 03/2021

ció de l'alerta abans esmentada, en què augmentava el nombre de lots a retirar i que les comunitats autònomes es fessin càrrec de recollir totes les unitats objecte d'alerta segons les seves especificacions⁵ (taula 3)

La nota informativa de l'AEMPS, del 8 d'agost de 2019, establí que els 13 casos d'hipertricosi notificats estaven associats a l'ús de fórmules magistrals elaborades amb el lot 11072/10/42 del principi actiu Omeprazol de Farma-Química Sur SL, que fabricà el laboratori SMILAX LABORATORIES LIMITED situat a l'Índia. Les anàlisis de l'AEMPS van detectar que el lot esmentat contenia minoxidil, un principi actiu utilitzat per tractar l'alopecí, motiu que va fer decretar l'alerta R_19/2019 i contactar amb tots els possibles afectats. Després que l'SEFV-H rebés la notificació d'un cas nou d'hipertricosi associada al lot 11072/10/41 del mateix principi actiu, el 06/08/2019 es va ampliar l'alerta. L'Omeprazol s'havia fet servir per elaborar fórmules magistrals a les oficines de farmàcia per tractar el reflux gastroesofàgic i s'esperava que un cop interromput el tractament es produeixi la reversió espontània de la hipertricosi. També informà que a conseqüència d'aquesta alerta i de les inspeccions fetes a les instal·lacions, des del mes de juliol, el laboratori FARMA-QUÍMICA SUR SL tenia suspès el registre per fabricar, importar i distribuir PAF².

LA CRISI SANITÀRIA

A finals d'agost els mitjans de comunicació feien públiques més dades que complementen la informació transmeses per les autoritats sanitàries. Així, el diari *el País*, en data 29/08/2019, publicà un article que informava que s'havia analitzat el PAF del fabricant i que els resultats obtinguts van ser correctes i que el problema estava en el fraccionament que feia l'empresa FARMAQUÍMICA SUR SL i elevà a 17 el nombre de casos declarats⁶. El mateix 29/08/2019, el diari *20 minutos* informava que l'error a l'empresa FAR-

MAQUÍMICA SUR SL s'havia produït a l'etiquetatge i elevà a 20 el nombre de casos declarats a les comunitats autònomes de Cantàbria, Andalusia i Comunitat Valenciana⁷. El mateix article feia constar les accions legals en marxa: una investigació de la fiscalia superior de Cantàbria a partir de les denúncies penals presentades pels pares de nounats i de la denúncia de l'associació Defensor del Paciente, una denúncia presentada per la senyora Carmen Flores (defensora del pacient) a la fiscalia general de l'Estat i diverses demandes que podrien interposar els afectats i les oficines de farmàcia que van elaborar les fórmules magistrals⁷.

Pel que fa al nombre d'afectats, a 10/09/2019 s'havien notificat 23 casos a les comunitats autònomes de Cantàbria (10), Andalusia (10) i Comunitat Valenciana (3)⁸. Els primers casos van aparèixer el maig a Cantàbria i els darrers sis a Andalusia⁸⁻⁹.

Una crisi sanitària d'aquest tipus, relacionada amb la qualitat del principis actius destinats a la formulació magistral és poc freqüent. Segons dades del Consell General de Col·legis Oficial de Farmàcia, el nombre de oficines de farmàcia implicada va ser d'unes 30¹⁰.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

La "síndrome de l'home llop" és una malaltia rara. Si aquesta malaltia apareix de forma sobtada i afecta a població especialment sensible i vulnerable (com els nadons) resulta evident que es produirà una alarma sanitària per a determinar les causes, i és molt probable que si apareix un degoteig de casos i una àmplia distribució en el territori, es produeixi una crisi sanitària.

Totes les circumstàncies abans esmentades van aparèixer. La crisi sanitària es va aturar ràpidament ja que les actuacions de les autoritats sanitàries van ser àgils i transparents, cosa que no vol dir que no es pugui millorar⁵.

Sens dubte, resulta incomprensible que un error a l'etiquetatge en el fraccionament (reenvasat en lots més petits) del principi actiu farmacèutic omeprazol del laboratori FARMA QUÍMICA SUR SL es pugui produir ja que és un incompliment greu de les normes de correcta fabricació (GMP en anglès). És una desviació molt greu que no es pot tornar a repetir i que cal sancionar proporcionalment als danys que s'han produït.

BIBLIOGRAFIA

1. Saleh D, Cook C. Hypertrichosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan- 2018 Nov 23.
2. Agència espanyola del medicament i productes sanitaris. Informació sobre la retirada de lots del principio activo omeprazol Farma-Química Sur SL. Nota informativa de data 8/08/2019. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/docs/NI-ICM-CONT-13-2019-omeprazol.pdf> [Accés el 18/09/2019]
3. "Lecciones de las crisis sanitarias". Diario de Sevilla. Editorial publicada el 31/09/2019. Disponible a: https://www.diariodesevilla.es/opinion/editorial/Lecciones-crisis-sanitarias_0_1387361305.html [Accés el 18/09/2019]
4. Agència espanyola del medicament i productes sanitaris. Alerta Farmacèutica R_19/2019 - Omeprazol Ph.Eur. Farma-Química Sur S.L. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/alertas/medicamentosUsoHumano/2019/docs/calidad_19_2019_Omeprazol.pdf [Accés el 18/09/2019]
5. Agència espanyola del medicament i productes sanitaris. Ampliació de la alerta farmacèutica R_19/2019 - Omeprazol Ph.Eur. Farma-Química Sur S.L. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/alertas/medicamentosUsoHumano/2019/docs/calidad_19_2019_Omeprazol-ampliacion.pdf [Accés el 18/09/2019]
6. Oriol Güell. "Una empresa farmacèutica de Màlaga causa el síndrome del hombre lobo a 17 bebés". El País. Article publicat el 29/08/2019. Disponible a: https://elpais.com/sociedad/2019/08/27/actualidad/1566923001_346239.html [Accés el 18/09/2019]
7. Àfrica Albalá. "Historia de cómo un "envasado erróneo" ha causado el 'síndrome del hombre lobo' en una veintena de bebés". 20 minutos. Article publicat el 29/08/2019. Disponible a: <https://www.20minutos.es/noticia/3745746/0/claves-brote-hipertrichosis-bebes-sindrome-hombre-lobo/> [Accés el 18/09/2019]
8. "Ascienden a 23 los bebés afectados con el 'falso omeprazol' con crecepepo". Redacción medica. Article publicat el 10/09/2019. Disponible a: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/ascienden-a-23-los-bebes-afectados-con-el-falso-omeprazol-con-crecepepo-5691> [Accés el 18/09/2019]
9. "Aumentan a 20 los casos de hipertrichosis en bebés por el falso omeprazol". Redacción medica. Article publicat el 30/08/2019. Disponible a: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/aumentan-a-20-los-casos-de-hipertrichosis-en-bebes-por-el-falso-omeprazol-2946> [Accés el 18/09/2019]
10. García del Río González R. "Cierre cautelar del laboratorio que envasó minoxidil en lugar de omeprazol" El correo farmaceutico. Article publicat el 30/08/2019. Disponible a: <https://www.correofarmaceutico.com/normativa/cierre-cautelar-del-laboratorio-que-envaso-minoxidil-en-lugar-de-omeprazol.html> [Accés el 18/09/2019]

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Lactància materna, què hi podem fer els farmacèutics?

I. Fortuny, farmacèutica, Àrea Tècnica Farmacèutica Col·legi Oficial de Farmacèutics de Tarragona, membre del grup de treball de lactància materna del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Tarragona

M.T. Brufau, farmacèutica, Àrea Tècnica Farmacèutica Col·legi Oficial de Farmacèutics de Tarragona, farmàcia comunitària, Reus

R. Olivella, farmacèutica comunitària, L'Ametlla de Mar, coordinació grup de treball de lactància materna del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Tarragona

T. Bertomeu, farmacèutica comunitària, Tortosa, membre del grup de treball de lactància materna del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Tarragona

S. Moyano, farmacèutica comunitària, Riudecols, membre del grup de treball de lactància materna del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Tarragona, membre d'APILAM (Asoc. Promoción e Investigación científico-cultural de Lactancia Materna), assessora de lactància, coautora del web <http://www.e-lactancia.org/>

R. Mesa, farmacèutica comunitària, Els Pallaresos, membre del grup de treball de lactància materna del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Tarragona

INTRODUCCIÓ

La llei d'ordenació farmacèutica actual garanteix que el 99% de la població tingui una farmàcia a la seva localitat. Això la converteix en l'establiment sanitari més proper al pacient gràcies a l'accessibilitat i la disponibilitat¹.

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) recomana la lactància materna (LM) com a alimentació exclusiva els sis primers mesos de vida del lactant, per aconseguir un creixement, un desenvolupament i una salut òptima².

En aquest context, el farmacèutic comunitari, com a referent de la salut a peu de carrer, es troba cada dia amb els dubtes i el desconeixement de moltes mares lactants que van a la farmàcia a demanar consell.

Sensibilitzats per aquesta qüestió, el 2017, un grup de farmacèutics comunitaris de la província de Tarragona, es van unir per crear un grup de treball (GdT), amb el suport del Col·legi de Farmacèutics de Tarragona (COFT), amb l'objectiu de promoure la LM amb accions promogudes des de l'àmbit de la farmàcia. El primer any, els grup es van centrar en l'elaboració de fitxes de suport a l'usuari i al farmacèutic, sobre l'agafament al pit, les clivelles als mugrons, la crisi de creixement, les mastitis i la pujada de la llet (figura 1).

Al 2018, paral·lelament a l'edició de noves fitxes de suport (medicaments i LM, l'extracció i conservació de la llet i el còlic del lactant) i a fer pràctiques a la consulta de LM del doctor Gómez Papí, referent de LM en la nostra zona, a l'Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, el COFT va dur a terme un curs teòric i pràctic per a farmacèutics, centrat en la LM, a càrrec d'un equip pluridisciplinari de llevadores de diferents centres d'atenció a la salut sexual i reproductiva (ASSIR), de pediatres i de farmacèutics, amb el qual

es van formar 29 farmacèutics de la província.

D'aquesta manera, va néixer el projecte ALLETAFARMA – PUNT DE SUPORT DE LA LACTÀNCIA MATERNA, en què les farmàcies amb almenys un farmacèutic format obtenien un distintiu emès pel COFT i esdevien punts de referència en relació a l'alletament matern, tant per a la població com per als ASSIR. Actualment, hi ha 22 farmàcies amb aquest servei repartides en 15 municipis de la província de Tarragona.

OBJECTIUS

Saber identificar les problemàtiques i els dubtes a l'entorn de la LM preguntats més sovint en la farmàcia comunitària, perfil dels enquestats i rol del farmacèutic davant d'aquestes consultes.

MATERIAL I MÈTODES

Els farmacèutics formats que treballen en les farmàcies Alletafarma, registren les consultes rebudes amb relació a la LM. Es tracta d'un formulari de resolució fàcil, amb preguntes tancades (figura 1).

RESULTATS

Els resultats obtinguts es basen en les 80 consultes registrades entre l'1 d'agost del 2018 al 31 de maig de 2019:

- Les consultes les fan les mares un 75% de casos, mentre que el pare consulta els mateixos casos que una altra persona del nucli familiar (figura 3).
- Un 70% dels qui consulten havien anat a classes de preparació al part.
- Un 38% de les consultes són per segons o tercers fills (figura 4). Haver passat per la LM en fills anteriors, no deslliura la mare de tornar a tenir dubtes o dificultats, ja que cada experiència és diferent.

Figura 1. Exemples de fitxes de suport

PER AL FARMACÈUTIC

LACTÀNCIA MATERNA

CLIVELLES ALS MUGRONS

Fitsa pel farmacèutic

Fotografia:
Clara Pérez Moll
Concurs Fotogràfic
Lactància Materna
Marina Alba, Dénia

DESCRIPCIÓ

És la discontinuïtat de la pell del mugró degut al trauma per una incorrecta posició del nadó en mamar o a la sequedat de la pell del voltant del mugró i l'arèola.

PREGUNTES FREQUENTS

Les clivelles poden ser causa de mastitis?
Si una clivella s'infecta a causa d'un agent extern pot provocar una mastitis.

Es poden prevenir?
La millor manera de prevenir-les és amb una posició adequada del nadó en l'agafament.

Quins són els símptomes?
Mugrons vermells i dolorosos (en la majoria de casos) i dolor intens als pits en el moment d'amamentar.

Tenen conseqüències per al nadó?
No, però resulten molt doloroses per a la mare durant la presa de llet.

Quan acostumen a aparèixer?
Especialment, apareixen els primers dies de la lactància.

Les clivelles poden ser causades per una anomalia a la boca del nadó?
Sí, com un fre lingual curt o un fre del llavi que no li permet doblegar-lo cap a fora al mamar. En aquests casos, cal que l'especialista revisi la funció de la llengua i valori si cal fer-li un tall.

Quins són altres causes de la formació de clivelles?
La retirada brusca del nadó del pit quan està fortament agafat i succionant, la humitat constant sobre el pit o l'ús incorrecte de la bomba extractora.

Cal donar importància a les clivelles?
Sí, és una de les causes principals d'abandonament de la lactància. És important donar suport per millorar la posició del nadó al pit (Veure fitxa AGAFAMENT AL PIT).

PER A LA POBLACIÓ

LACTÀNCIA MATERNA

MASTITIS

Fotografia:
Catalina Ruiz
Concurs Fotogràfic
Lactància Materna
Marina Alba, Dénia

QUÈ ÉS

És la inflamació del pit, amb dolor, calor, enduriment, amb o sense febre, que dificulta la lactància.

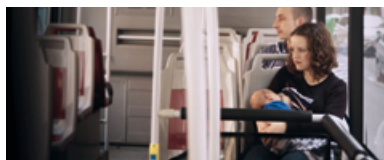
La producció de llet pot disminuir i és necessari que la mare faci molt de repòs, i que es dreni de forma efectiva i freqüent els pits (Veure fitxa PUJADA DE LA LLET).

Requereix una atenció sanitària precoç i adequada.

Què es pot notar

- Dolor unilateral, de lleu a sever.
- Inflamació,
- Edema,
- Sensibilitat mamària,
- Zones eritematoses o pit congestiu,
- Zones eritematoses o fluctuacions degudes a abscessos,
- Mugró eritematos o eczematos,
- Decaiment, amb simptomatologia similar a la grip.
- Febre,

També hi ha casos que només cursen amb dolor durant l'alimentament.

Fotografia:
Sofia Cifras García
Concurs Fotogràfic
Lactància Materna
Marina Alba, DéniaFotografia:
Javier Arcenillas
Concurs Fotogràfic
Lactància Materna
Marina Alba, Dénia

CONSELL FARMACÈUTIC

- Introduir bé l'arèola perquè la llengua ha de treballar sobre aquesta i no sobre el mugró. És quan el nadó no està ben col·locat i agafa només el mugró que fa molta força i causa dolor i això és el que després pot desencadenar les clivelles.
- Evitar l'ús de tetines i xumets.
- Evitar un rentat excessiu del pit per evitar retirar la protecció natural que tenen el mugró i l'arèola.
- Rentar les mans abans i després de manipular el pit.
- Utilitzar discos de lactància adequats.
- Tranquil·litzar la mare. Les clivelles acostumen a curar-se en pocs dies, com succeeix en qualsevol petita ferida de la pell.
- Mantenir la ferida neta i seca.
- Utilitzar cremes o olis amb calendula, lanolina o vitamina E pot ajudar a millorar la cicatrització.

DERIVACIÓ

Caldrà consultar la llevadora o l'especialista si hi ha:

- Impossibilitat de donar el pit a causa de les clivelles.
- Sosпита d'infecció.

BIBLIOGRAFIA

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. Guía práctica clínica sobre lactancia materna. [En línia]. Victoria Gasteiz: Departamento de Salud de la Comunidad Autónoma del País Vasco, 2017.
<http://www.redest.msssi.gob.es/documentos/GPCLactancia_Osteba.pdf> [Consulta: octubre de 2017]

E-LACTANCIA [En línia] <<http://www.e-lactancia.org/>> [Consulta: abril de 2018]

Autors

Grup de Treball Lactància Materna. Col·legi Oficial de Farmacèutics de Tarragona: Àngels Bertrameu, Concha Mirat, Edoardo Cacho, Estela Sánchez, Eva Miró, Ingrid Fortuny, M. Teresa Bertrameu, Mercè Fandos, Montse Navarro, Núria Carbó, Pilar Miró, Rocio Mesa, Roser Oliveira, Tània Piqué.

Contingut consensuat amb l'avaluador de la qualitat de l'Acció Farmacèutica en l'Àmbit matern 2015.



PREGUNTES FREQUENTS

Com se s'hi tinc mastitis?
Si en donar el pit tinc dolor, està calent i dur, i hi ha dificultat per alletar al nadó.
Fins i tot pot haver-hi febre o pus al mugró, i fort decaïment que impedeixi fer les tasques habituals obligant a descansar al llit.

Per què jo? Què he fet malament?
No és culpa de la mare. Hi ha factors que predisposen a patir-la: genètics, immunitaris, forma del mugró, infeccions i estrès.
També influeixen fets com haver pres algun medicament amb antibiòtics durant l'embaràs o el tipus de part.

Hi ha risc de no poder continuar amb l'alimentació?
No, no se li pot encomanar la infecció i el nadó seguirà estant ben alimentat.
S'aconseja continuar amb l'alimentació amb el pit que no fa mal fins que baixi el dolor.

RECOMANACIONS

- Donar el pit amb més freqüència.
- Començar l'alimentació amb el pit amb menys dolor.
- Fer massatge al pit mentre el nadó mama, per anar-lo buidant.
- Fer exercicis de pressió inversa suavitzant (Veure fitxa PUJADA DE LA LLET).
- No donar biberó ni xumet.
- No posar fred ni calor, excepte que la llevadora o l'especialista ho aconselli.

QUAN ANAR A LA LLEVADORA O L'ESPECIALISTA

Si hi ha:

- Febre alta,
- Decaiment inabundant.
- Impossibilitat de donar el pit.

ENLLAÇOS D'INTERÉS

MARTÍN GIL, ROCÍO. Gotas de Imón [En línia] <<https://www.gottasdelmon.com/>> [Consulta: octubre de 2017]

RODRÍGUEZ, J.M. [et al.]. "Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado". Acta Pediátrica Esp. 2009; 67(3): 17-24.

RODRÍGUEZ ZARZA, RAFAEL. Mastitis (curso Hospital La Inmaculada). Servicio andaluz de Salud de la Junta de Andalucía, 2007. <<http://www.juntadeandalucia.es/serviciosanidad/andalucia/inmaculada/web/servicios/hcg/doc/documentos/Protocolos/Pruvenc20Medicosis20LA.PMastitis.pdf>> [Consulta: octubre de 2017]

E-LACTANCIA [En línia] <<http://www.e-lactancia.org/>> [Consulta: abril de 2018]

Autors

Grup de Treball Lactància Materna. Col·legi Oficial de Farmacèutics de Tarragona: Àngels Bertrameu, Concha Mirat, Edoardo Cacho, Estela Sánchez, Eva Miró, Ingrid Fortuny, M. Teresa Bertrameu, Mercè Fandos, Montse Navarro, Núria Carbó, Pilar Miró, Rocio Mesa, Roser Oliveira, Tània Piqué, Sílvia Moyano.

Contingut consensuat amb l'avaluador de la qualitat de l'Acció Farmacèutica en l'Àmbit matern 2015.

Fotografia:
Rocio Vega Roa
Concurs Fotogràfic
Lactància Materna
Marina Alba, Dénia

Them ajudat? Dona'ns la teva opinió i suggeriments.



Figura 2. Formulari de registre de consultes

FORMULARI PROJECTE ALLETA FARMA

El registre de les accions emmarcades dins d'Alletaforma inclou la resolució de consultes/situacions relacionades amb la LM, tant si es dona fitxa com si no.

El registre es pot anar fent en paper però, abans d'acabar cada mes, cal passar-ho al formulari online.

Nº registre: _____ **Data:** _____



Qui ha consultat?

- ☐ MARE, edat: _____ anys
- ☐ PARE
- ☐ MARE I PARE
- ☐ UN ALTRE FAMILIAR
- ☐ EMBARASSADA

Quin tipus de lactància materna està fent?

- ☐ EXCLUSIVA
- ☐ MIXTA

Quin fill és?

- ☐ 1r
- ☐ 2n
- ☐ 3r
- ☐ Altres

En cas que no sigui el 1r, en els anteriors fills també va escollir lactància materna?

- ☐ SÍ
- ☐ NO

Havia assistit a classes de preparació al part durant aquest embaràs?

- ☐ SÍ
- ☐ NO

És el primer cop que demana consell?

- ☐ SÍ
- ☐ NO

En cas que sí, on?

Sobre què ha fet la consulta?

- ☐ CLIVELLES
- ☐ CRISI DE CREIXEMENT
- ☐ PUJADA DE LA LLET
- ☐ AGAFAMENT AL PIT
- ☐ MASTITIS
- ☐ MEDICAMENTS
- ☐ CÒLICS
- ☐ CONSERVACIÓ I EXTRACCIÓ DE LA LLET
- ☐ DESLLETAMENT
- ☐ ALTRE: _____

S'ha donat fitxa?

- ☐ SÍ
- ☐ NO

En cas que sí, quina?

- ☐ CLIVELLES
- ☐ CRISI DE CREIXEMENT
- ☐ PUJADA DE LA LLET
- ☐ AGAFAMENT AL PIT
- ☐ MASTITIS

S'ha resolt el dubte?

- ☐ SÍ
- ☐ NO

S'ha derivat a llevadora o pediatre?

- ☐ SÍ
- ☐ NO

Temps (minuts aproximats) que ha durat la consulta: _____ minuts

Perquè ha vingut a la nostra farmàcia?

- ☐ FARMÀCIA HABITUAL
- ☐ FARMÀCIA DE PAS
- ☐ CONEIXIA ALLETA FARMA
- ☐ UNA LLEVADORA LI VA REFERENCIAR
- ☐ UN PEDIATRE LI VA REFERENCIAR
- ☐ UNA ALTRA PERSONA (FAMILIAR, AMIC...) LI HA RECOMANAT
- ☐ PREMSA
- ☐ INTERNET

Figura 3. Qui fa la consulta

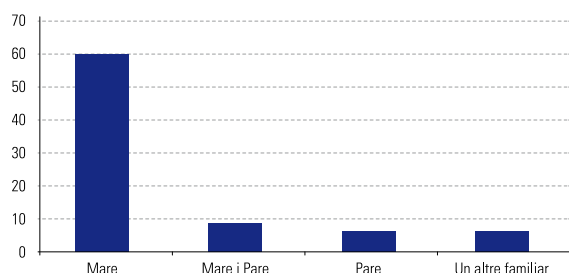


Figura 4. Percentatge de consultes segons fill

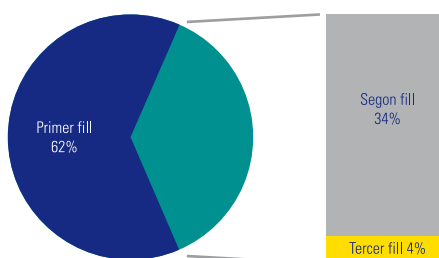


Figura 5. Consultes segons el tipus de lactància i el nombre de fills

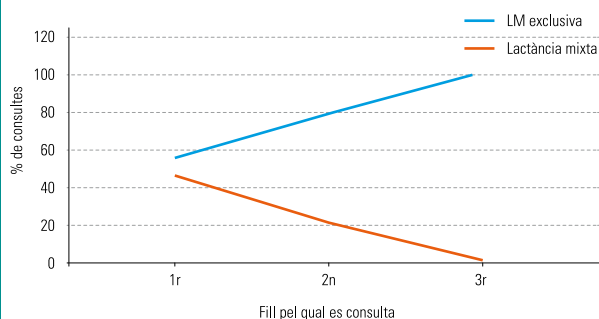
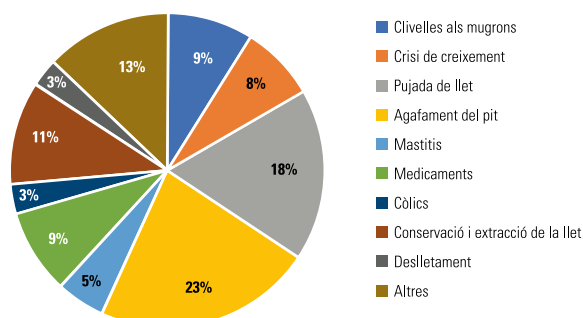


Figura 6. Temàtica de les consultes



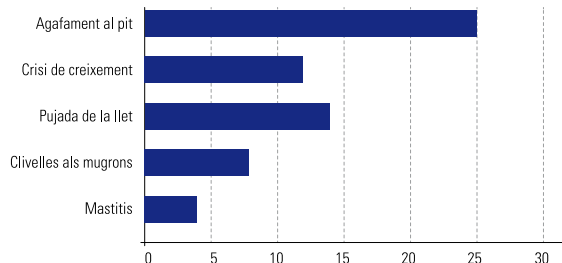
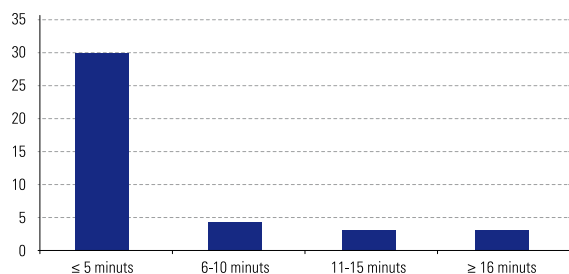
- Mentre que la LM és exclusiva en el 55% de fills primers, en els fills segons, arriba al 80% (figura 5).
- El 45% de les consultes són sobre situacions que es donen els primers dies, com ara la pujada de la llet o l'agafament al pit, d'aquí la importància d'una intervenció primerenca (figura 6).
- En un 55% de les intervencions hem donat una o diverses fitxes de suport elaborades pel GdT (figura 7). La majoria de casos en què no es va donar, va ser perquè la fitxa corresponent encara estava per editar.
- El 70% de les consultes es resolen en un temps ràpid (menys de 10 minuts)(figura 8).
- En un 45% dels casos, no era la primera vegada que s'anava a la farmàcia a consultar.
- Un 24% de les consultes van ser derivades a la llevadora o al pediatre.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

Un estudi de la Comunitat Valenciana sobre el manteniment de la LM exclusiva els tres mesos de postpart, van observar que és fonamental prestar suport, tant familiar com professional, a la mare lactant per ajudar a mantenir-la³. Així doncs, les farmàcies Alletafarma ofereixen un servei pròxim i accessible, ja que estan obertes al públic un mínim de vuit hores al dia sense haver de demanar cita prèvia. Aquesta proximitat fa que es puguin resoldre de forma precoç els dubtes i problemes abans que es compliquin.

Els temes demandats, en molts casos es corresponen amb els tractats a les fitxes editades: agafament al pit, clivelles als mugrons, crisi o brot de creixement, mastitis, pujada de la llet, medicaments i LM, extracció i conservació de la llet, i còlic del lactant. També s'ha vist que en la gran majoria de casos, les consultes es resolen en un temps ràpid (menys de 10 minuts) de manera que es poden resoldre en una farmàcia sense que impliqui una inversió excessiva de temps, fet que facilita poder implantar el servei. També, el consell aportat és de qualitat, recolzat per una formació multidisciplinària prèvia.

En relació a la formació, el juny passat vam organitzar un taller sobre la compatibilitat de la LM i els medicaments i l'últim trimestre de 2019, el COFT té programada una segona edició del curs d'*Actuació farmacèutica en alletament matern*, per ampliar el nombre de farmàcies que ofereixen

Figura 7. Fitxes de suport lliurades**Figura 8. Durada de la consulta****Figura 9. Carpa de promoció de la LM, Tarragona, 10 d'abril de 2019.**

aquest servei, i també seguir la recollida de dades per definir les línies de treball del GdT segons les necessitats reals copsades.

És imprescindible que tots els professionals sanitaris implicats en donar un missatge homogeni i únic, per això és fonamental continuar la col·laboració amb llevadores i

pediatres. En aquesta sentit, l'abril passat, conjuntament amb l'ASSIR de l'Institut Català de la Salut (ICS), l'ASSIR de la Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla, el Centre d'Atenció Pediàtrica Rambla Nova de l'ICS, el Banc de llet materna del Banc de Sang i Teixits, i l'Ajuntament de Tarragona, van muntar una carpa informativa per promoure els beneficis de l'alletament matern amb el lema "Alletament matern, t'ajudem?" (figura 9). En la mateixa línia, també l'abril, vam participar amb una ponència sobre LM i medicaments a la fira Exponadó de Tarragona.

En conseqüència, de cara al futur, entre d'altres, el GdT té diverses línies d'actuació ja fixades, a més de les que vagin sorgint:

- Continuar la tasca de editar fitxes, especialment en relació a les necessitats detectades a l'àmbit comunitari gràcies al registre de les farmàcies Alletafarma, ja que també preveiem que creixin en nombre.
- Continuar les col·laboracions interprofessionals. La idea ja ha agradat a altres col·legis de farmacèutics d'Espanya, que han convidat al GdT a exposar el projecte i aviat comptem en posar en marxa la col·laboració.
- Orientar les accions a embarassades, a més de les lactants ja que, si bé les mares adquireixen bona formació abans del part⁴, a la pràctica hem vist que més de dos terços de les consultes eren de mares i pares que havien passat per les classes de preparació.
- Aprofitar les xarxes socials per difondre tant idees clau de promoció de la LM com el mateix servei Alletafarma, amb la col·laboració de la resta de professionals sanitaris implicats.

AGRAÏMENTS

A la resta de farmacèutics del GdT de LM, als farmacèutics Alletafarma que han registrat les dades, a les llevadores dels ASSIR de la província de Tarragona i als pediatres que col·laboren periòdicament amb el projecte.

BIBLIOGRAFIA

1. "Llei 31/1991, de 13 de desembre, d'ordenació farmacèutica de Catalunya". Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya (8 gen. 1992), núm. 1538.
2. Organització Mundial de la Salut [www.who.int], Ginebra. Maig de 2001. Estrategia mundial para la alimentación del lactante y del niño pequeño; [5 pàgines]. Disponible a: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA54/sa54id4.pdf?ua=1&ua=1
3. Vila-Candela R, Soriano-Vidal FJ, Murillo-Llorente M, Pérez-Bermejo M, Castro- Sánchez E. Mantenimiento de la lactancia materna exclusiva a los 3 meses posparto: experiencia en un departamento de salud de la Comunidad Valenciana. Aten Primaria. 2019; 51 (2): 91-98.
4. Gancedo-García A, Fuente-González P, Chudákd M, Fernández-Fernández A, Suárez-Gilf P, Suárez Martínez V. Factores asociados al nivel de ansiedad y de conocimientos sobre puericultura y lactancia de embarazadas primerizas. Aten Primaria. 2019; 51 (5): 285-293.

PLANTES MEDICINALS

Cúrcuma: d'espècie culinària a espècie medicinal

M.J. Alonso, farmacèutica, diplomada en Fitoteràpia, especialista en farmàcia galènica i industrial, membre fundador de la Societat Espanyola de Fitoteràpia (SEFIT)

La cúrcuma o safrà de l'Índia (*Curcuma longa* L) és una planta herbàcia i perenne de la família de les zingiberàcies que es caracteritza per uns rizomes aromàtics, oblongs i ramificats, arrugats a l'exterior, marrons per fora i d'un color intens que pot anar del groc al taronja, a l'interior. La part utilitzada tant culinàriament com per les propietats medicinals, són els rizomes [imatge 1].

Originària del sud-est asiàtic, la cúrcuma s'estén per les regions tropicals i subtropicals del món. Es conrea àmpliament a l'Índia i actualment també al Pakistan, Tailàndia, la Xina, Taiwan, Indonèsia, Malàisia, Nepal, Japó, Perú i el Carib si bé l'Índia continua sent el més gran productor del món¹.

El nom de cúrcuma ve de l'àrab *kourkoum* (safrà), però el nom varia d'uns països a uns altres, a l'Índia es coneix principalment com a *haridra* i *Haldi* (sàns-crit)², a la Xina com *jianghuang* (gingebre groc) i al Japó com *ukon*.

Usos tradicionals, de condiment a ús medicinal

Des de l'antiguitat, la cúrcuma s'ha fet servir com a espècie culinària molt difosa en diverses regions del món per donar color i sabor als aliments (arròs, carn i plats diversos), amb el curri com una de les aplicacions principals i de condiment per donar color a la mostassa a l'americana. Marco Polo ja hi comerciava. El nom de "safrà de l'Índia" li ve del color groc que dona als aliments però també se l'ha anomenat "safrà del pobre" pel preu menor en comparació al del safrà i s'ha utilitzat com a substitut.

Per les propietats medicinals també ha estat utilitzat àmpliament en els sistemes indis de medicina tradicional (Ayurveda, unànime i Siddha) i és oficial a la Farmacopea Ayurvèdica de l'Índia (API, 1989) amb una història llarga d'ús com a antiinflamatori contra l'artritis i per combatre afeccions digestives, entre altres. En ús tòpic per tractar úlceres i la sarna³.

S'utilitza també en la medicina tradicional xinesa i en la coreana. Està inclosa en la Farmacopea de la República Popular de la Xina per ús oral i tòpic i al Japó figura en el Codi de Medicaments Herbaris Japonesos (JSHM, 1993)

A Europa, els segles XVII i XVIII, ja està datada en farmàcies alemanyes⁴. Principalment s'ha utilitzat contra els trastorns digestius (malalties hepàtiques, dispepsia, icterícia) i últimament com a antiinflamatori.

A més dels usos culinaris i medicinals, tradicionalment també s'ha utilitzat com a colorant per teyir llana i altres teixits⁵ i en cosmètica com a colorant dels cabells pel color groc daurat que té⁶.

Més recentment, a nivell europeu, es va autoritzar un extracte purificat de cúrcuma (la curcumina) que es troba recollit al Reglament (UE) 231/2012 de la Comis-



Imatge 1. Arrel de cúrcuma i la pols corresponent.

Autora: M J Alonso

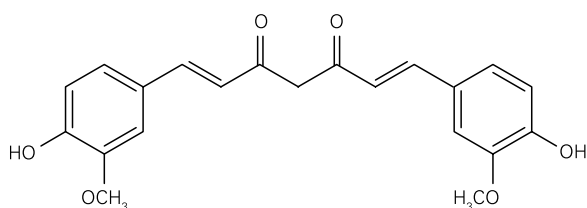
sió, amb el codi E-100.

Composició química

Els principals components del rizoma de cúrcuma són els curcuminoides: (3-5%), barreja de pigments constituïda per curcumina (90%), monodexmetoxcurcumina i bisdesmetoxicurcumina [imatge 2].

Altres components són: oli essencial ric en carburs terpenics (zingiberen, β i δ -curcumen, α -curcumen) i cetones sesquiterpèniques (turmeronas), polisacàrids, minerals, carotens, vitamina C i pèptids solubles en aigua.

Imatge 2. Curcumina. D'User: Mysid – Treball propi (text original: «Self-made in BKChem.»), Domini públic <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1794440>



Activitats principals estudiades

La major part dels efectes farmacològics demostrats per aquesta droga s'atribueixen a la presència dels curcuminoides, principalment de curcumina i oli essencial.

Molts dels efectes beneficiosos estan relacionats amb la capacitat antioxidant d'aquests components. Els grups fenòlics en l'estructura de la curcumina expliquen la capacitat d'eliminar els radicals lliures derivats d'oxigen [radical hidroxil, l'oxigen singlet, radical superòxid, diòxid de nitrogen i NO].

En estudis farmacodinàmics, la curcumina ha mostrat activitat antioxidant i captadora de radicals lliures així com activitat antiinflamatòria, antibacteriana, antiviral i antifúngica³. L'oli essencial i alguns components aïllats (turmerona) han demostrat activitat eficaç contra *Aspergillus flavus* i capacitat de limitar la producció de toxines per aquests fongs⁷.

Activitat sobre la funció digestiva.

La cúrcuma augmenta el contingut de glutatió i l'activitat glutatió-s-transferasa del fetge^{8,9} i té efectes

colagogs¹⁰. Administrada a una dosi de 40 mg és capaç d'incrementar un 50% la contracció de la vesícula biliar (en humans)¹¹.

Extractes de cúrcuma i curcumina han demostrat ser beneficiosos en el tractament de l'úlcerà pèptica en humans i han evidenciat activitat antiulcerosa i citoprotectora en model animal¹². La curcumina ha mostrat certa capacitat d'inhibició del creixement de *Helicobacter pylori* i també pot millorar els símptomes dispèptics i la inflamació gàstrica motiu pel qual alguns autors apunten a la utilitat com a tractament coadjuvant de la teràpia triantibiòtica¹³. Això no obstant, cal respectar les dosis ja que la curcumina a dosis molt elevades pot tenir un efecte ulcerogènic.

L'EMA (Agència Europea del Medicament) n'aprova l'ús per incrementar el flux biliar i alleujar els símptomes d'indigestió (com sensació d'inflor, flatulència i digestió lenta) tal i com recull la monografia del Comitè de Medicaments Herbals (HMPC)¹⁴. El mateix comitè en l'informe d'assessorament, menciona estudis duts a terme en síndrome de l'intestí irritable i pancreatitis.

Activitat antiinflamatòria.

L'activitat antiinflamatòria de l'arrel de cúrcuma i especialment de la curcumina ha estat estudiada en diversos models d'inflamació aguda i crònica (osteo-muscular, cardiovascular i funció cerebral).

Assaigs amb curcumina han evidenciat diversos mecanismes d'acció:

- Modulació de la resposta inflammatòria per reducció a la baixa de la cicloxigenasa-2 (COX-2), lipooxigenasa i inducció dels enzims nítric òxid sintasa (iNOS)
- Inhibició de la producció de citocines inflammatòries, factor de necrosi tumoral-alfa (TNF- α), interleucines (IL) -1, -2, -6, -8, i -12, proteïna quimiotàctica de monòcits (MCP) i proteïna inhibidora de la migració entre altres mecanismes.

Les principals troballes en estudis d'osteoartritis de genoll en humans han estat: millora significativa de puntuació global WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index), distància re-

correguda en cinta i nivells PCR^{15,16}, reducció del dolor (escala visual de 100 mm) i reducció significativa del nivell sèric del biomarcador Coll2-1 (p <0,002) epítip localitzat a la part helicoidal triple de la molècula col·lagen tipus II, altament predictiu de la progressió de l'artrosi de genoll¹⁷. Alguns estudis en humans han comparat l'efecte de la curcumina amb l'ibuprofèn, i van trobar que els resultats no eren significativament diferents entre el grup del primer i del segon¹⁶.

Altres accions en estudi

Efectes antitumorals

i anticancerígens.

Hi ha estudis experimentals amb curcumina per investigar els possibles efectes antitumorals i anticancerígens. Per fer això han utilitzat diferents línies cel·lulars, especialment les corresponents a diferents processos que afecten l'aparell digestiu i han trobat diferents mecanismes d'acció¹⁸:

- Inhibició directa i indirecta de la ciclooxygenasa-2 (COX-2) (crucial en la cascada d'inflamació relacionada amb certs càncers).
- Capacitat antiinflamatòria i reducció del creixement cel·lular per inhibició de la expressió de interleucines IL-1 β , IL-6 i el factor de necrosi tumoral- α (TNF- α).

Alguns autors han constatat la millora d'alguns problemes secundaris associats al càncer com fatiga, depressió o insomni⁹.

Neuroprotecció

Pel que fa a l'activitat neuroprotectora, s'han publicat més de 40 treballs. Una revisió recent¹⁹ conclou que l'administració de curcumina en models experimentals sembla un enfocament prometedori en la malaltia d'Alzheimer encara que suggereix que s'han de fer estudis addicionals per acabar de determinar les dosis i les vies d'administració.

Un estudi epidemiològic, va investigar la possible

“ En cas de càlculs biliars, no s'ha d'utilitzar cúrcuma sense supervisió mèdica, a més està contraindicat en cas d'obstrucció dels conductes biliars ja que podria provocar còlics

associació entre el nivell de consum de curri habitual i la funció cognitiva en la gent gran asiàtica no dement d'edat compresa entre 60 i 93 anys²⁰. Els resultats van mostrar que els subjectes que consumien curri "de tant en tant" i "sovint o molt sovint" significativament van obtenir millors puntuacions en el MMSE (mini examen de l'estat mental) que els subjectes que "mai o poques vegades" consumien curri. Els autors van informar de l'evidència d'un millor rendiment cognitiu associat al consum de curri en asiàtics ancians no dement, que ha de ser confirmat en

estudis futurs.

Actualment, també estan en marxa estudis en depressió, neuropatia perifèrica i altres indicacions neurològiques de les quals ja hi ha estudis preliminars que han evidenciat la possible utilitat deguda a les provades activitats antioxidants, antiinflamatòries, reguladores de lípids, neuroprotectores i que últimament també ha demostrat propietats moduladores epigenètiques²¹.

Aquest estudi reforçava el fet que a l'Índia la incidència i la prevalença de la malaltia d'Alzheimer és més de quatre vegades menor que als Estats Units.

Una dificultat a salvar, la biodisponibilitat

Un dels problemes a superar en els preparats comercials és l'escassa biodisponibilitat sistèmica per via oral tant de la pols de cúrcuma com de la curcumina, factor que ha estat causa de variabilitat en la resposta i els resultats en alguns estudis clínics. Actualment, aquest escull se supera gràcies als avenços tecnològics que permeten obtenir extractes lipídics complexos, estandarditzats en curcumina que milloren la biodisponibilitat i, per tant, l'eficàcia.

Seguretat

En cas de càlculs biliars, no s'han d'utilitzar preparats de pols d'arrel de cúrcuma, extractes o curcumina, sense supervisió mèdica, a més l'ús està contraindicat en cas d'obstrucció dels conductes biliars ja

que podria provocar còlics en estimular la producció de bilis i el buidatge de la vesícula biliar quan aquesta està obstruïda. També està contraindicat l'ús en cas d'infecció biliar (colangitis).

Tot i que en humans no s'ha observat rellevància clínica, en animals sí que s'ha vist interacció amb warfarina, per això s'ha d'usar amb precaució i monitorar en pacients amb tractament anticoagulant.

Pel que fa a efectes secundaris, són rars si bé a dosis altes s'han descrit sequedat de boca i irritació gàstrica.

Conclusió

Curcuma longa és una espècie culinària i medicinal d'ampli i antic ús en el món. Actualment, l'activitat sobre dispèpsies digestives se sustenta en els múltiples estudis publicats i en la llarga tradició d'ús. També l'ús com a antiinflamatori, sobretot en osteoartritis, amb evidència sobre el seu ús, mecanismes d'acció i eficàcia. Les línies actuals d'investigació van encaminades a dilucidar el paper que té com a tractament coadjuvant del càncer i de l'activitat neuroprotectora.

BIBLIOGRAFIA

1. Ravindran PN, Nirmal Babu K, Sivaraman K. "Turmeric: the genus *Curcuma*," CRC Press, Boca Raton, FL, 2007, pp. 130.
2. Indian Pharmacopoeia Commission, "Indian pharmacopoeia," 6th ed. vol. 3, Indian Pharmacopoeia Commission, Ghaziabad; 2010, pp. 2507–2508.
3. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Curcuma longa* L., rizoma. EMA/HMPC/329745/2017. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1_en.pdf (última consulta octubre 2019)
4. Schneider W. Lexikon zur Arzneimittelgeschichte-Pflanzliche Drogen. Govi-Verlag GmbH Pharmazeutischer Verlag, Frankfurt 1974
5. K.G. Ramawat, "Herbal drugs: ethnomedicine to modern medicine," Springer, Berlin, 2009, pp. 255.
6. V.S. Govindarajan, "Turmeric - chemistry, technology, and quality," Crit. Rev. Food. Sci. Nutr., vol. 12, no. 3, pp: 199–301, Jun. 1980.
7. Sindhu S, Chempakam B, Leela NK, Suseela Bhai R. Chemo-prevention by essential oil of turmeric leaves (*Curcuma longa* L.) on the growth of *Aspergillus flavus* and aflatoxin production. Food Chem Toxicol. 2011; 49 (5): 1188-92. doi: 10.1016/j.fct.2011.02.014.
8. Grynkiewicz G1, Ślifierki P. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. Acta Biochim Pol. 2012;59(2):201-12
9. Witkin JM1, Li X. Curcumin, an active constituent of the ancient medicinal herb *Curcuma longa* L.: some uses and the establishment and biological basis of medical efficacy. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013 Jun;12(4):487-97.
10. Rasyid A1, Rahman AR, Jaalam K, Lelo A. Effect of different curcumin dosages on human gall bladder. Asia Pac J Clin Nutr. 2002;11(4):314-8.
11. Carretero Accame ME. Plantas Medicinales en el Tratamiento de Alteraciones Hepatobiliares (V): Cúrcumas. Portalfarma. Documento online: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2012/2/9/50910.pdf> (última consulta octubre 2019)
12. Prucksunand C, Indrasukhsri B, Leethochawalit M, Hungspreugs K. Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma longa* Linn) on healing of peptic ulcer. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001; 32(1): 208-215
13. Di Mario F1, Cavallaro LG, Nouvenne A, Stefani N, Cavestro GM, et al. A curcumin-based 1-week triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: something to learn from failure? Helicobacter. 2007 Jun;12(3):238-43.
14. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Final European Union herbal monograph on *Curcuma longa* L., rhizoma - Revision 1. London: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/329755/2017. Publicación: 24/1/2019.
15. Belcaro G1, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, et al. Product-evaluation registry of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, for the complementary management of osteoarthritis. Panminerva Med. 2010 Jun;52(2 Suppl 1):55-62.
16. Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. J Med Food. 2016; 19 (8): 717-29.
17. Henrotin Y1, Gharbi M, Dierckxsens Y, Priem F, Marty M, Seidel L, et al. Decrease of a specific biomarker of collagen degradation in osteoarthritis, Coll2-1, by treatment with highly bioavailable curcumin during an exploratory clinical trial. BMC Complement Altern Med. 2014 May 17;14:159. doi: 10.1186/1472-6882-14-159.
18. Taylor RA, Leonard MC. Curcumin for inflammatory bowel disease: a review of human studies. Altern Med Rev. 2011; 16 (2): 152-6.
19. da Costa IM, Freire MAM, de Paiva Cavalcanti JRL, de Araújo DP, Norrara B, et al. Supplementation with *Curcuma longa* Reverses Neurotoxic and Behavioral Damage in Models of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. Curr Neuropharmacol. 2019;17(5):406-421. doi: 10.2174/0929867325666180117112610.
20. Ng TP1, Chiam PC, Lee T, Chua HC, Lim L, Kua EH. Curry consumption and cognitive function in the elderly. Am J Epidemiol. 2006 Nov 1;164(9):898-906.
21. Kalani et al. Metab Brain Dis. Author manuscript; available in PMC 2016 Apr 1. Published in final edited form as: Metab Brain Dis. 2015 Apr; 30(2): 427–435. Published online 2014 May 1. doi: 10.1007/s11011-014-9537-0

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de

SCHF

SOCIETAT CATALANA D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

María Dolores Figueroa Marty

(Cuba, 1862-1944)

Eloísa Figueroa Marty

(Cuba, 1867-?)

Els personatges.

Les germanes María Dolores i Eloísa Figueroa van néixer en una família cubana vinculada a la farmàcia. Totes dues van ser de les primeres que varen obtenir el títol de doctores en aquesta especialitat i obtenir el títol de doctor.

Les farmacèutiques.

Les germanes Figueroa varen començar els estudis de farmàcia a la universitat de l'Havana, a la dècada de 1880, i varen patir els impediments típics que trobaven les dones per estudiar a la universitat, semblants a aquells que també hi havia a la metròpoli. Per això varen acabar els seus estudis de doctorat en el Col·legi de Farmàcia de Nova York (un temps abans que ho fes la farmacèutica lleidatana Zoe Rosinach Pedrol, l'any 1920, que va ser la primera doctora en farmàcia a Espanya). Dolores Figueroa va defensar una tesi doctoral titulada "Análisis y descripción de las aguas minerales de Ciego Montero, situadas en la isla de Cuba", el 1887. Poc després, l'any 1889, Eloísa Figueroa també va defensar una tesi doctoral titulada "Sobre aceites de varias plantas de las islas de Cuba y Puerto-Rico". Aquests treballs van ser ressenyats en diferents revistes professionals com *La Farmacia Española* i el novembre de 1888, les autores van ser designades sòcies corresponents del Col·legi de Farmacèutics de Madrid. La resta de la seva vida professionals la dedicaren a dirigir la farmàcia familiar que encara es conserva a Matanzas com a Museu Farmacèutic.

La innovació.

Al gener de l'any 2019, el Museu Farmacèutic de Matanzas ha estat inscrit al Registre Nacional del Programa Memòria del Món de la UNESCO de Cuba ja que conté un patrimoni històric i farmacèutic molt valuós. Inclou un gran conjunt de albarels de porcellana de Sèvres, milers de flascons de cristall de Bohèmia dissenyats especialment per a la farmàcia. També és molt valuós el material científic que reuneix, especialment el fons documental conegut com a "Libros de Asentamiento de Recetas". Es tracta d'un conjunt de 61 toms que aplega més de mig milió de fórmules magistrals elaborades entre 1873 i 1964 (quan la farmàcia es va transformar en museu). Aquests documents permeten conèixer la composició de nombroses receptes, el preu, la data de producció i, a vegades, els noms dels metges que les van prescriure i les dates en què van ser dispensades als pacients. També permet analitzar l'evolució històrica de la indústria del medicament i fins i tot estudiar com les restriccions econòmiques van obligar a recuperar alguns medicaments tradicionals que van tornar ser elaborats de forma artesanal a causa de l'escassetat de medicaments industrials a la segona meitat del segle XX. La conservació d'aquest excepcional patrimoni farmacèutic va ser possible gràcies a la dedicació i

als coneixements de Dolores i Eloísa Figueroa. Gràcies a elles ha estat possible preservar aquest espai científic que reuneix una triple herència farmacèutica: la francesa representada per Ernest Triolet Lelievre (fundador de la farmàcia, l'any 1882), la colonial hispano-cubana representada per Juan Fermín de Figueroa Velis (copropietari de la farmàcia i pare de Dolores i Eloísa) i l'estatunidenca representada per les germanes Figueroa.

Per saber-ne més.

Marchante Castellanos, P, Merchán González F, Las primeras cubanas graduadas de Farmacia, Revista Cubana de Farmacia. 2012; 46(1):117-126, [accés 20 d'agost de 2019]. Disponible a: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v46n1/far14112.pdf>

Tree Institute at the Matanzas Pharmacy Museum, [accés 20 d'agost de 2019]. Disponible a https://www.youtube.com/watch?time_continue=3&v=DUPK_rOkqpk



Moble per a dispensar medicaments premiat a l'Exposició Internacional de París de 1900.

I. Suay-Matallana, Instituto Interuniversitario López Piñero-Universidad Miguel Hernández

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de



Pierre Émile Falières

(Falières (Le Houga (Midi-Pyrénées), 1833- 1908))

El personatge.

Fill de Jean Marie, farmacèutic, i Marie Justine, casà amb Marguerite Amélie Billard amb qui va tenir tres fills.

El farmacèutic.

El 1856 es va enrolar en els serveis sanitaris de l'exercit com a farmacèutic i el 1857 va arribar a la categoria de farmacèutic de primera classe, a París. El 1859 es trasllada a Liborna (la Girona) on instal·la una oficina i un laboratori annex i s'especialitza en anàlisis. Autor d'una setantena de publicacions (anàlisi de llet materna, plom en els aliments, colorants d'anilina, aigües mineromedicinales, farmacologia del fosfat de calci).

La innovació.

Els seus coneixements li permeten entrar en el món de la viticultura i l'enologia, en especial en estudis sobre la fil·loxera i també els colorants del raïm. Fou membre de la Comissió Internacional de l'Exposició Universal de París (1878), membre de la Comissió d'estudi de la fil·loxera, president de la *Société de Pharmacie de Bordeaux* (1862) i de l'*Association Française pour l'Avancement des Sciences*.

Va preparar diferents especialitats com la *Neoquina Falières* (glicerofosfat de quinina), bromur de potassi, etc. Però el seu interès es va centrar en la farmacologia, el metabolisme del calci i la importància d'aquest element en l'alimentació i en aquest sentit va elaborar un fosfat de calci (assimilable) que es convertiria en una especialitat emblemàtica com fou la *Fosfatina Falières*. Aquest producte consistia en una farina de cereals, enriquida amb fosfat càlcic, destinada a l'alimentació infantil. A principis del segle XX, la Maisson Chassaing va recuperar el producte que va comercialitzar amb el suport d'intenses campanyes publicitàries. Fou presentat a nombroses exposicions (París, Saint-Louis, Brussel·les, Buenos Aires, Lieja, Milà, Londres, etc.)

Per saber-ne més.

<https://www.socpharmbordeaux.asso.fr/portraits/falieres-1833-1908.pdf>

J. Boatella, Farmacèutic

Escaneig d'un anunci de L'ILLUSTRATION, 2 Février 1918, No 3909 Phosphatine Falières.

PHOSPHATINE FALIÈRES

L'aliment le plus recommandé aux enfants, utile aux anémisés, vieillards, convalescents.

Se méfier des Imitations. — SE TROUVE PARTOUT. — PARIS, 6, Rue de la Tacherie.

VADEMECUM CULTURAL

El Jardí Botànic de Barcelona

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

Enguany, Barcelona celebra el vintè aniversari de la inauguració del nou Jardí Botànic. Creat el 1999, és un magnífic espai de 14 hectàrees situat al cim de la muntanya de Montjuïc, entre el castell i l'Estadi Olímpic Lluís Companys, des d'on es pot gaudir d'una panoràmica envejable: a una banda, part de la ciutat, l'Anella Olímpica i el delta de Llobregat, i al fons el Garraf i les serres de Collserola i Marina.

El Jardí està en un terreny amb un fort desnivell, l'arquitecte que el va dissenyar, Carles Ferrater i l'equip de professionals que l'acompanyà, van projectar una malla triangular formada per camins de formigó que guien el visitant. Els itineraris exhibeixen les múltiples espècies i produeixen la sensació d'un autèntic museu vegetal dissenyat per reconèixer la gran diversitat de la flora Mediterrània.

L'interès dels jardins botànics ve de molt lluny. A finals del segle XVI, Barcelona en tenia un a l'Estudi General que els caputxins havien obert a la Plaça Reial, però es considera que el primer jardí científic entès

com a tal el va crear Jaume Salvador i Pedrol (Barcelona 1649-1740), a Sant Joan Despí. Botànic i apotecari català, fill de Joan Salvador i Riera amb farmàcia al carrer Ample de Barcelona, a la rebotiga hi tenia un famós gabinet científic. Els Salvador, van ser una nissaga de naturalistes, botànics i apotecaris que amb els anys van acumular múltiples col·leccions i estudis científics sobre la flora, la fauna i la geologia catalanes. Entre les seves joies hi trobem un herbari considerat el més antic d'Espanya, un patrimoni valuósíssim que l'Ajuntament de Barcelona va adquirir el 1945 i ampliar el 2013 gràcies als hereus de la família. Avui, el nou edifici de l'Institut Botànic és un centre mixt del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) situat dins de l'entorn del jardí, que custodia i promou la col·lecció dels Salvador.

El jardí més immediatament anterior abans del naixement del nou Jardí Botànic va ser el Jardí Històric de Barcelona. Gràcies a l'Exposició Internacional del 1929, la muntanya de Montjuïc s'integrà a la zona urbana de la



ciutat i una àrea fins aleshores marginada es transformà en un espai ple de jardins i d'edificis emblemàtics. Construït l'any 1930, amb pedres de la Foixarda, al costat de l'aparcament del MNAC, va ser inaugurat el 1941. Més endavant, per mor de les obres de les escales mecàniques, el jardí quedà tancat i per necessitats, reduït a la meitat, però finalment, el 2003 tornà a obrir.

El projecte del Jardí Històric el va impulsar Pius Font i Quer (Lleida, 1888 - Barcelona, 1964) botànic, farmacèutic i químic català, el primer director de l'Institut Botànic que traçà l'estructura annexa a l'antiga de l'Institut Botànic. Avui, el Jardí Històric és considerat un dels tresors més preuats de la ciutat. Alberga espècies d'arreu del món entre les quals destaquen les plantes medicinals de Catalunya i com a anècdota podem dir que és on hi ha els arbres més alts de Barcelona.

No es d'estranyar doncs, que amb tots aquests referents, després de vint anys, el nou Jardí Botànic (JBB) s'hagi convertit en un dels llocs més bonics i interessants de Barcelona, un pulmó verd que alberga i on hi conviuen màgicament, plantes d'arreu del món adaptades al clima mediterrani, flora de la conca Mediterrània, d'Austràlia, de Sud-àfrica, de Xile i de Califòrnia.

20.000 espècies vegetals distribuïdes segons la procedència dibuixen increïbles escenes de gran bellesa tot l'any ja que el paisatge es transforma segons l'estació.

El Jardí Botànic de Barcelona que l'any 2002 va rebre el prestigiós premi FAD d'Arquitectura, alberga una curiosa col·lecció de bonsais de tipus mediterrani i assíduament organitza activitats botàniques per a tots els públics.

Per acabar, cal fer esment de l'Associació d'Amics del Jardí Botànic de Barcelona, (1993) que des del principi donà suport al projecte. Tal com el mateix Museu els defineix, són més de cent voluntaris que vetllen per la conservació del patrimoni natural. La seva tasca és sensibilitzar les persones a respectar i estimar les plantes. L'Associació organitza visites guiades pel Jardí.



1. Jardí Botànic. Foto: Aleix Begué
2. Jardí Botànic. Foto: Aniol Reclosa
3. Jardí Botànic. Foto: MCNB
4. Bonsai.
5. Festa de Primavera. Foto: MCNB

ÍNDIX D'AUTORS 2019

Abizanda, J.	2; 41	Estefanell, A.	2; 17	Peñarrubia, M ^a T.	3; 17
Alonso, M.J.	2; 55 / 3; 56	Ettcheto, M.	1; 5	Pérez, F. J.	1; 17
Aretio, A.	3; 33	Fortuny de Miguel, I.	3; 51	Pérez, L.	3; 27
Arrojo, J.	1; 36	Gallardo, M ^a C.	3; 17	Pérez-Ricart, A.	1; 23
Aznar, I.	3; 17	García, M.L.	1; 5	Parramón, C.J.	1; 31
Bach, A.	1; 17 / 2; 41	Garín, N.	3; 39	Piera, P.	1; 31
Bagaria, G.	2; 5	Gil, M ^a M.	3; 17	Planchuelo, D.	3; 17
Baldellou, M.	3; 31	Gorgas, M.Q.	2; 17	Prat, M.	3; 11
Bas, J.	2; 7	Gras, L.	3; 36	Puig, G.	2; 31
Bertomeu, T.	3; 51	Hortas, E.	2; 41	Ramírez, A.	2; 27-51
Blanché, C.	2; 81	Jiménez, B.	3; 17	Ramonedá, M.	1; 50 / 2; 82 / 3; 62
Blanco, M.	2; 51	López, A.L.	1; 5	Rodell, J.	3; 42
Boatella, J.	1; 49 / 2; 81 / 3; 60	López, L.	3; 39	Rodríguez, G.	2; 51
Borràs, L.	2; 31	March, M.	3; 17	Rodríguez, M.	3; 5
Brufau, M. t.	3; 51	Marin, S.	1; 40 / 3; 21	Ronda, M.	1; 23
Camins, A.	1; 5	Mas, V.	2; 7	Rovira, M.	3; 5-11
Campins, Ll.	1; 40	Mesa, R.	3; 51	Rubio, M.	3; 17
Cano, A.	1; 5	Montoro, J.B.	1; 23	Rudi, N.	2; 17
Capdevila, C.	3; 48	Morales, A.	1; 44	Sánchez, E.	1; 5
Carbonell, C.	3; 17	Morandeira, F.	2; 7	Saura, E.	1; 17
Casasin, T.	1; 4 / 2; 4 / 3; 4	Moyano, S.	3; 51	Soler, C.	2; 7
Cayuela, T.	2; 41	Notario, J.	2; 7	Sotoca, J.M.	3; 5-11
Climent, J.	2; 7	Olivella, R.	3; 51	Suay, I.	1; 49 / 3; 60
Colls, M.	2; 7	Padullés, N.	1; 23 / 2; 7	Vállez, L.	2; 37
Comes, A.	1; 36	Pagès, N.	3; 5-11	Vasquez, A.	2; 17
Díaz, A.	1; 44	Parada, F. J.	2; 37	Vinent, J.	1; 36
Espina, M.	1; 5	Parrilla, F.	1; 9 / 2; 59-70 / 3;		

ÍNDIX DE MATÈRIES 2019

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

1; 17 / 2; 39 / 3; 51

ANALGÈSICS OPIOIDES.- VEURE: TRACTAMENT 3; 11

ANTI-CITOCINES INFLAMATÒRIES EN EL SISTEMA IMMUNOLÒGIC DEL PACIENT PSORIÀSIC.- VEURE: EFECTE 2, 7

ATURADA CARDIORESPIRATÒRIA IDIOPÀTICA 1; 31

BEQUES COL·LEGIALS

2; 5

BICARBONAT NEBULITZAT, UNA DE LES PECES QUE FALTAVA PER EVITAR LES INFECCIONS EN FIBROSI QUÍSTICA 2; 17

CASOS CLÍNICS	23 / 2; 31 / 3; 33
CATALUNYA.- VEURE: LA GRIP ESPANYOLA	2; 59
CATECOLOMINES.- VEURE: FEOCROMACITOMA	2; 31
COMPLEMENTS ALIMENTOSOS I SOBREPÉS	2; 41
CRISI SANITÀRIA PER L'APARICIÓ SOBTADA DE NEONATS AMB "LA SÍNDROME DE L'HOMME LLOP" A ESPANYA, A L'ESTIU DE 2019	3; 48
CÚRCUMA: DE L'ESPÈCIA CULINÀRIA A L'ESPÈCIE MEDICINAL	3; 56
DEPLECCIÓ DE NUTRIENTS A CAUSA DE TRACTAMENTS FARMACOLÒGICS CRÒNICS INDICATS EN PATOLOGIA CARDIOVASCULAR	2; 51
DESHABITUACIÓ D'ANALGÈSICS OPIOIDES .- VEURE: TRACTAMENT	3; 11
DISSEMINACIÓ CEREBRAL EN PACIENT IMMUNOCOMPETENT.- VEURE: SIADH	3; 39
EDITORIAL	1; 4 / 2; 4 / 3; 4
EFFECTE DEL TRACTAMENT BIOLÒGIC AMB ANTI-CITOCINES INFLAMATÒRIES EN EL SISTEMA IMMUNOLÒGIC DEL PACIENT PSORIÀSIC	2; 7
EL BROT DE LISTERIA MONOCYTOGENES A ESPANYA, L'ESTIU DEL 2019	2; 70
EL CIM INFORMA	2; 27 / 3; 31
ENFOCAMENT NANOTECNOLÒGIC PER TRACTAR LA MALALTIA D'ALZHEIMER.- VEURE: NANOPARTÍCULES	1; 5
ENTEROCOCCUS FAECALIS.- VEURE: PROSTATITIS	3; 27
ESPÈCIA CULINÀRIA A L'ESPÈCIE MEDICINAL.- VEURE: CÚRCUMA	3; 56
ESPÈCIE MEDICINAL.- VEURE: CÚRCUMA	3; 56
ESTAT ACTUAL DE LA RECERCA SOBRE LA NO-INICIACIÓ A NIVELL MUNDIAL I A CATALUNYA	3; 17
FARMACÈUTICS INNOVADORS	1; 49 / 2; 81 / 3; 60
FARMÀCIA AL DIA	3; 42
FARMÀCIA COMUNITÀRIA.- VEURE: HIPERTENSIO	2; 5
FARMÀCIA HOSPITALÀRIA.- VEURE: TRACTAMENT	2; 37
FARMACOTERÀPIA	1; 5 / 3; 5
FEOCROMACITOMA: TEMPESTA DE CATECOLOMINES	2; 31
FIBROSI QUÍSTICA.- VEURE: BICARBONAT	2; 17
HIPERTENSIO ARTERIAL A LA FARMÀCIA COMUNITÀRIA. FEM-HO BÉ	2; 5
ICTUS ISQUÈMIC.- VEURE: MALALTIA VASCULAR CEREBRAL	1; 40

INFECCIONS EN FIBROSI QUÍSTICA.- VEURE: BICARBONAT	2; 17
INFUSIONS ESTESES I CONTINUADES D'ANTIBIÒTICS PER OPTIMITZAR ELS RESULTATS EN EFICÀCIA I SEGURETAT DELS TRACTAMENTS	3; 21
INSUFICIÈNCIA RENAL AGUDA.- VEURE: TRIPLE WHAMMY	3; 5
JARDÍ BOTÀNIC DE BARCELONA	3; 62
L'OFICINA DE FARMÀCIA: FORA DUBTES (I)	3; 42
LA GRIP ESPANYOLA A CATALUNYA: UN PUNT D'INFLEXIÓ EN LA PROFESSION FARMACÈUTICA	2; 59
LA TRAGÈDIA DE LA SÍNDROME DE L'OLI TÒXIC	1; 9
LACTÀNCIA MATERNA. QUÈ HI PODEM FER ELS FARMACÈUTICS?	3; 51
LEUCÈMIA LIMFOBLÀSTICA AGUDA EN UN PACIENT PEDIÀTRIC	1; 36
LEUCÈMIA LIMFOCÍTICA CRÒNICA (LLC) DES DE LA FARMÀCIA HOSPITALÀRIA.- VEURE: TRACTAMENT	2; 37
LISTERIA MONOCYTOGENES A ESPANYA, , L'ESTIU DEL 2019.- VEURE: EL BROT	2; 70
MALALTIA D'ALZHEIMER.- VEURE: NANOPARTÍCULES	1; 5
MALALTIA MINERAL-ÒSSIA ASSOCIADA A LA MALALTIA RENAL CRÒNICA (CKD-MBD)	1; 23
MALALTIA RENAL CRÒNICA (CKD-MBD).- VEURE: MALALTIA MINERAL-ÒSSIA	1; 23
MALALTIA VASCULAR CEREBRAL: L'ICTUS ISQUÈMIC	1; 40
MARÍA DOLORES I ELOISA FIGUEROA MARTY	3; 60
MÚLTIPLES INFECCIONS.- VEURE: PACIENT CRÍTIC	3; 36
NANOPARTÍCULES POLIMÈRIQUES D'EPIGALOCATEQUINA-3-GALAT, UN ENFOCAMENT NANOTECNOLÒGIC PER TRACTAR LA MALALTIA D'ALZHEIMER	1; 5
NOCARDIOSI PULMONAR AMB DISSEMINACIÓ CEREBRAL EN PACIENT IMMUNOCOMPETENT .- VEURE: SIADH	3; 39
OFICINA DE FARMÀCIA.- VEURE: RESUM BIBLIOGRÀFIC	2; 27
OLI TÒXIC.- VEURE: LA TRAGÈDIA	1; 9
PACIENT CRÍTIC AMB MÚLTIPLES INFECCIONS	3; 36
PACIENT IMMUNOCOMPETENT .- VEURE: SIADH	3; 39
PACIENT PEDIÀTRIC .- VEURE: TRACTAMENT D'UNA INFECCIÓ	3; 33
PACIENT PEDIÀTRIC.- VEURE: LEUCÈMIA	1; 36
PACIENT PSORIÀSIC.- VEURE: EFECTE	2; 7
PATOLOGIA CARDIOVASCULAR.- VEURE: DEPLECCIÓ	2; 51

PIERRE ÉMILE FALIÈRES, MARÍA DOLORES I ELOISA FIGUEROA MARTY 3; 60

PLANTES MEDICINALS 2; 55 / 3; 56

PROBIÒTICS I RENDIMENT ESPORTIU 1; 17

PROFESSIÓ FARMACÈUTICA.- VEURE: LA GRIP ESPANYOLA 2; 59

PROSTATITIS PER ENTEROCOCCUS FAECALIS 3; 27

QUERATOSIS ACTÍNICA 3; 31

RECERCA SOBRE LA NO-INICIACIÓ A NIVELL MUNDIAL I A CATALUNYA.- VEURE: ESTAT ACTUAL 3; 17

RENDIMENT ESPORTIU.- VEURE: PROBIÒTICS 1; 17

RESERVORI OMMAYA EN UN PACIENT PEDIÀTRIC .- VEURE: TRACTAMENT D'UNA INFECCIÓ 3; 33

RESULTATS EN EFICÀCIA I SEGURETAT DELS TRACTAMENTS.- VEURE: INFUSIONS ESTESSES 3; 21

RESUM BIBLIOGRÀFIC PER A L'OFICINA DE FARMÀCIA 2; 27

RODIOLA: L'ARREL QUE VA SORGIR DEL FRED 2; 55

SALUT PÚBLICA 9 / 2; 59/ 3; 48

SEGURETAT DELS TRACTAMENTS.- VEURE: INFUSIONS ESTESSES 3; 21

SIADH CENTRAL PER NOCARDIOSI PULMONAR AMB DISSEMINACIÓ
CEREBRAL EN PACIENT IMMUNOCOMPETENT 3; 39

SÍNDROME DE L'HOMME LLOP A ESPANYA, A L'ESTIU DE 2019.- VEURE: CRISI SANITÀRIA 3; 48

SÍNDROME DE L'OLI TÒXIC.- VEURE: LA TRAGÈDIA 1; 9

SÍNDROME HEMOLÍTICA URÈMICA ATÍPICA (SHUA), UN PUNT D'INFLEXIÓ EN EL PRONÒSTIC 1; 44

SISTEMA IMMUNOLÒGIC DEL PACIENT PSORIÀSIC.- VEURE: EFECTE 2, 7

SOBREPÉS.- VEURE: COMPLEMENTS ALIMENTOSOS 2; 41

TRACTAMENT BIOLÒGIC AMB ANTI-CITOCINES INFLAMATÒRIES
EN EL SISTEMA IMMUNOLÒGIC DEL PACIENT PSORIÀSIC.- VEURE: EFECTE 2, 7

TRACTAMENT DE LA DESHABITUACIÓ D'ANALGÈSICS OPIOIDES 3; 11

TRACTAMENT DE LA LEUCÈMIA LIMFOCÍTICA CRÒNICA (LLC) DES DE LA FARMÀCIA HOSPITALÀRIA 2; 37

TRACTAMENT D'UNA INFECCIÓ DE RESERVORI OMMAYA EN UN PACIENT PEDIÀTRIC 3; 11

TRACTAMENTS FARMACOLÒGICS CRÒNICS INDICATS EN PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR.- VEURE: DEPLECCIÓ 2; 51

TRIPLE WHAMMY I RISC D'INSUFICIÈNCIA RENAL AGUDA 3; 5

VADEMECUM CULTURAL 1; 50 / 2; 82 / 3; 62



www.farmaceuticonline.com

Web de salut