

CIRCULAR

FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 78 N° 1 PRIMER QUADRIMESTRE 2020

FARMASSISTÈNCIA
FarmaServeis
una necessitat
estratègica

EL CIM INFORMA
Actualització
terapèutica del
TDAH, trastorn
per dèficit
d'atenció amb
hiperactivitat

SALUT PÚBLICA
L'èxit dels països
asiàtics en la lluita
contra el COVID-19

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. 78, núm. 1
gener-abril 2020

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

J.M. Llop

4

Farmassistència

FARMASERVEIS UNA NECESSITAT ESTRAGÈGICA

G. Bagaria

5

Farmacoterapèutica

SOTAGLIFLOZINA: FÀRMAC ORAL ADJUVANT A LA INSULINA PER AL TRACTAMENT DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 1

S. Ruiz, M. Rovira

7

ÀCID OBETICÒLIC, UNA NOVELTAT TERAPÈUTICA EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMÀRIA

C. Chaguaceda i V. Aguilera

13

El CIM informa

ACTUALITZACIÓ TERAPÈUTICA DEL TDAH, TRASTORN PER DÈFICIT D'ATENCIÓ AMB HIPERACTIVITAT

M. Alvarez Giral

17

Casos Clínics

POSSIBLE CAS DE FIBRIL·LACIÓ AURICULAR RELACIONAT AMB LA INGESTA DE FUCUS VESICULOSUS

J.M. Rodríguez-Camacho; F. Company-Bezares, B. Calderón-Hernanz

23

MÉS ENLLÀ DEL PACIENT CRÒNIC

C. Salom Garrigues, X. Sánchez Fresquet i A. Retamero Delgado

25

La Farmacia al dia

L'OFICINA DE FARMÀCIA: FORA DUBTES (II)

C. Capdevila, J. Rodell i M. Perelló

29

Salut Pública

L'ÈXIT DELS PAÏSOS ASIÀTICS EN LA LLUITA CONTRA EL COVID-19

F. Parrilla

37

Alimentació i Nutrició

REVISIÓ BIBLIOGRAFIA DE LES INTERACCIONS ENTRE LES BEGUDES REFRESCANTS I ELS MEDICAMENTS

A. Ramirez

47

Plantes Medicinals

ASHWAGANDHA (WITHANIA SOMNÍFERA). MÉS QUE DORMIR BÉ

M. J. Alonso

53

Farmacèutics Innovadors

J. Boatella, I. Suay

57

Editorial

J.M. Llop

L'epidèmia de la COVID-19, convertida ara en pandèmia, ens ha colpit d'una manera més forta i ràpida del que havíem pensat. Semblava que havien après la lliçó de la SARS de fa 20 anys. Fins i tot de lluita més pròxima contra l'ebola a l'Àfrica ens havia fet creure que podríem evitar que la Covid-19 es convertís en pandèmia. No ha estat així i l'alarmant taxa d'infeccions i de morts a tot Europa suggereix que les advertències i les mesures preventives no han estat preses amb prou rigor. En aquest sentit, l'abordatge epidemiològic i la salut pública han de ser la primera barrera en aquest desafiament mentre treballem a corre-cuita en la creació d'una vacuna preventiva, tractaments antivirals i tests diagnòstics ràpids i assequibles.

Aquesta circumstància ha obligat tot el sector farmacèutic a canviar de prioritats i l'ha fet entrar de ple en la lluita contra el contagi col·lectiu. No cal dir que ha incidit en les nostres previsions tant assistencials com docents i de recerca. La pandèmia ens obliga a fer-nos més forts professionalment per poder integrar tot el coneixement i l'experiència que incorporem a la nostra activitat professional aquests dies. De fet, estem davant d'un nou paradigma sanitari i global ja que mai tants professionals sanitaris i investigadors alhora havien tingut un objectiu comú. Sens dubte, aquesta és la millor garantia per saber que més d'hora que tard estarem preparats per tenir eines per fer front a aquesta amenaça sanitària. Els farmacèutics en els nostres diferents àmbits i com a agents de salut no podem quedar-nos al marge.

La Circular Farmacèutica té per objectiu facilitar i difondre les diferents iniciatives i programes sorgits de la farmàcia en la crisi de salut actual. Inicialment, havíem previst parlar d'una aposta estratègica del COFB com és *Farmaserveis*, però aquest nou escenari ens obliga a prioritzar editorialment l'abordatge de la pandèmia i l'impacte que té.

Ja en aquest número de la revista incorporem un treball sobre l'epidèmia de coronavirus detectada a la ciutat de Wuhan, província d'Hubei i com es va disseminar per la resta de la Xina i d'altres països asiàtics. És una primera aproximació, força interessant i aclaridora, que des d'una perspectiva de salut pública informa de com s'ha fet front a aquest brot inicial de la pandèmia. La conclusió que podem extreure'n ens diu que si fem bé les coses, els efectes de l'epidèmia poden ser minimitzats en aquesta primera fase.

FARMASSISTÈNCIA

Farmaserveis, una necessitat estratègica

G. Bagaria de Casanova, farmacèutic comunitari, vicesoror del COFB i responsable d'atenció farmacèutica.

Què és farmaserveis?

Farmaserveis és una iniciativa del COFB amb participació de tots els col·legis de farmacèutics catalans que neix amb la voluntat de ser la plataforma assistencial de la xarxa de farmàcies de Catalunya amb la integració de les noves tecnologies de la informació. És a dir, es tracta d'un punt de trobada digital entre els serveis que presten els farmacèutics al taulell i la societat.

Figura 1: Logo de farmaserveis, plataforma assistencial de la xarxa de farmàcies de Catalunya



Els objectius que persegueix són:

1. Facilitar la relació entre el farmacèutic i el pacient en l'entorn digital.
2. Definir uns protocols homogenis d'intervenció professional fonamentats en guies consensuades amb societats científiques i administracions sanitàries.
3. Crear un repositori digital de dades de salut segur i accessible, tant per al pacient com per als professionals sanitaris.
4. Facilitar la tasca quotidiana sobre el taulell a l'hora de prestar serveis professionals farmacèutics assistencials i reduir la càrrega administrativa.
5. Oferir seguretat legal per proveir els documents de consentiments informats a l'usuari.

Per què cal desenvolupar una eina com farmaserveis?

La crisi del Covid19 ha posat de manifest la importància de disposar d'una xarxa de farmàcies digitalitzada per donar suport a un sistema sanitari que ha hagut de prioritzar l'atenció al pacient. Cal aprofundir en aquesta potencialitat de la farmàcia per tal de donar respos-

ta a la demanda de la societat d'obtenir solucions més àgils ha fet sorgir una competència no prevista que qüestiona la validesa del model. L'observació del nostre entorn, doncs, suggereix que cal trobar un marc en el qual la relació farmacèutic-pacient pugui mantenir el rigor, la professionalitat i l'accessibilitat que han caracteritzat sempre la xarxa de farmàcies del nostre país.

Igualment, la nostra professió s'ha singularitzat sempre per proporcionar uns serveis de gran qualitat, però encara queda un bon tram per aconseguir que ens els valorin adequadament. Valgui com a exemple el cartonet que donem al pacient en el seguiment de la tensió arterial que fem les farmàcies comunitàries. Un cartró que sovint acaba extraviat i amb el cartró, el valor de la nostra intervenció. Per tant, tenir un repositori digital gestionat pel Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya amb el mateix rigor i seguretat que la informació relativa a la recepta electrònica, esdevé una necessitat vital per demostrar el potencial de la xarxa de farmàcies catalanes.

Quins serveis estan disponibles?

Farmaserveis comença la singladura el març del 2020 amb el mesurament de la tensió arterial com a bandera. Un servei que fan pràcticament totes les farmàcies de l'Estat, però sense guia ni protocol d'intervenció professional. Els grups de treball dels col·legis farmacèutics catalans (especialment el del COFB) en col·laboració amb la SEFAC (Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria) i l'SCHTA (Societat Catalana d'Hipertensió Arterial) han desenvolupat una guia que permet definir un protocol consensuat amb la intervenció, la recomanació, el seguiment i la derivació amb l'administració pública.



El llançament de farmaserveis va coincidir malauradament amb l'esclat de la crisi del coronavirus per lo que hem hagut de posposar el seu desplegament. Tant bon punt recuperem la normalitat hi continuarem treballant en l'adaptació digital del programa de cessació tabàquica i un nou servei de consell alimentari. Aquestes propostes s'enquadren en les recomanacions de l'Organització Mundial de

L'aposta pel desenvolupament d'una farmàcia comunitària assistencial depèn de nosaltres mateixos i que ara tenim l'oportunitat de reivindicar-la aprofitant les eines digitals al nostre abast.

”

recull els vídeos explicatius de l'ús d'inhaladors i d'insulines, útils per completar la informació personalitzada de medicaments en les primeres dispensacions.

Conté també la possibilitat de gestionar el ventall de consentiments informats necessaris per autoritzar la prestació de serveis professionals amb garantia legal i la custòdia digital del CCFC.

Quins serveis preveiem desenvolupar en un futur?

Farmaserveis és un projecte viu i dinàmic que ha de permetre adaptar-nos a les demandes socials de cada moment. Sembla lògic considerar que, atesa la nostra formació com a especialistes del medicament, els serveis que desenvolupem estiguin relacionats amb aquesta responsabilitat que la societat ha posat sobre nostres espatlles. Així, hi tenen cabuda totes aquelles

propostes que millorin la informació personalitzada sobre el medicament que passem a l'usuari i aquelles estratègies que permetin assolir una millor eficàcia i seguretat dels tractaments. El mesuratge dels indicadors de salut, el seguiment de paràmetres biomètrics relacionats amb l'eficàcia dels tractaments, el cribratge de patologies en estadis preliminars... són el marc natural per desenvolupar propostes noves. Treballem ja per plantar cara a un dels principals reptes del nostre sistema sanitari: la síndrome metabòlica i el risc cardiovascular.

Estratègia digital de la corporació farmacèutica

L'horari i la proximitat han deixat de ser els puntals del model mediterrani de la farmàcia comunitària. Cada dia apareixen iniciatives noves que s'adapten millor als temps nous que xarxa de farmàcies tradicional. Per sort, la població valora i agraeix el coneixement i la utilitat de la farmàcia comunitària i reconeix la professió com una de les més ben valorades. Però si volem preservar el nostre model, hem d'aportar més valor professional allà on sigui l'usuari i és evident que aquest es mou cada dia més en l'entorn digital. Per tant, la professió té el repte de conèixer aquest entorn i oferir serveis que facilitin la connexió entre

1. La xarxa de farmàcies
2. Els professionals sanitaris
3. Els proveïdors tecnològics
4. Els sistemes sanitaris
5. La farmàcia i EL PACIENT

No oblidem que l'aposta pel desenvolupament d'una farmàcia comunitària assistencial depèn de nosaltres mateixos i que ara tenim l'oportunitat de reivindicar-la aprofitant les eines digitals al nostre abast. També cal tenir molt present que la corporació farmacèutica pot desenvolupar les eines més oportunes, però aquestes no valdran res si la xarxa de farmàcies, el farmacèutic com a individu, no les utilitza i els dona sentit.

BIBLIOGRAFIA

1. https://www.elnacional.cat/ca/salut/oms-recomana-generalitat-millores-tabaquisme-obesitat_470112_102.html

FARMACOTERAPÈUTICA

Sotagliflozina: fàrmac oral adjuvant a la insulina per al tractament de la diabetis mellitus tipus 1

S. Ruiz, resident de 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 (CAPSBE).

SITUACIÓ ACTUAL EN DIABETIS MELLITUS 1

La **diabetis mellitus de tipus 1** (DM1) és una malaltia autoimmunitària en la qual l'organisme ataca per error les cèl·lules- β pancreàtiques productores d'insulina. Sense la insulina, el cos no és capaç de mantenir uns nivells adequats de glucosa fet que

L'ús de sotagliflozina no està recomanat a la població menor de 18 anys o la més gran de 75 a causa de l'experiència terapèutica limitada dels assajos clínics. ”

té conseqüències clíniques immediates o a curt termini com poliúria, polidipsia, polifàgia, pèrdua de pes i cetoacidosis i també a llarg termini com afectacions microvasculars i macrovasculars que afecten diferents òrgans com

ulls, ronyó, nervis, cor o vasos¹. La incidència de DM1 augmenta arreu del món entre un 2 i un 5% cada any i al voltant d'un 25% d'aquests casos són diagnosticats en l'etapa adulta².

El tractament estàndard per a pacients diabètics tipus 1 és l'administració **d'insulina exògena** tota la vida a part d'uns hàbits d'estil de vida i de nutrició adequats. A pesar de les millores aplicades a les insulines comercialitzades i en el monitoratge de la glucèmia, un 70% de pacients no poden mantenir els nivells recomanats només amb la insulina³. La hiperglucèmia i la hipoglucèmia i l'augment de pes derivats d'aquesta falta de control són comuns en aquests casos. L'esperança de vida d'aquests pacients

encara està significativament reduïda en comparació a la població general⁴, principalment perquè hi ha un augment del risc de patir malalties cardiovasculars. Així, doncs, tenim necessitat per trobar teràpies complementàries noves, diferents de la insulina per millorar els nivells de glucosa en sang i altres factors de risc cardiovascular⁴.

S'ha intentat optimitzar el control de la glucèmia afegint al tractament insulínic fàrmacs comercialitzats per a la diabetis mellitus de tipus 2 (DM2), tant injectables com orals.

Als Estats d'Units, el 2005, la Food and Drug Administration (FDA) va aprovar la **pramlintida** per tractar la DM1 i la DM2. És un fàrmac injectable anàleg de l'amilina, pèptid produït també per les cèl·lules β i d'acció similar a la insulina⁵. Estudis aleatoritzats i controlats mostren reduccions variables de l'HbA1c (0 - 0,3%) i del pes corporal (1-2 kg) després d'afegir pramlintida a la insulina⁶. Tot i així, aquesta estratègia implica múltiples injeccions diàries addicionals al pacient, a més d'haver estat associada a un increment del risc d'hipoglucèmia greu. A Europa aquest fàrmac no està autoritzat⁶.

Han estat publicats estudis de l'impacte sobre la DM1 d'alguns agents autoritzats fins ara només per a la DM2. Per exemple, s'ha vist que l'addició de la **metformina** causa petites reduccions del pes corporal i en els nivells lipídics, però no millora l'hemoglobina glicosilada (HbA1c). La **liraglutida** i l'**exenatida**, agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó (GLP-1) produeixen petites reduccions (un 0,2%) en l'HbA1c i redueixen el pes corporal 3 kg. De forma similar, l'addició d'un inhibidor del cotrans-

portador de sodi i glucosa tipus 2 (SGLT2) a la teràpia insulínica ha estat associada a millores de l'HbA1c⁶.

A principis de 2019, a Europa, l'European Medicines Agency (EMA) va autoritzar la **dapagliflozina** per tractar la DM1 en pacients amb un índex de massa corporal (IMC) superior a 27 i quan la insulina no havia estat suficient per controlar la glucèmia. La resta dels inhibidors de l'SGLT2 comercialitzats continuen autoritzats només per a la DM2⁸.

SOTAGLIFLOZINA

L'any 2019, l'EMA, mitjançant un procediment centralitzat, va autoritzar la comercialització de la **sotagliflozina (Zynquista®, de Sanofi)**. Es tracta del primer inhibidor dual del cotransportador de sodi i glucosa tipus 1 (SGLT1) i SGLT2, i l'autorització és exclusivament per tractar la DM1. Actualment, a Espanya està pendent de comercialització i als Estats Units, en avaluació⁴.

La indicació és d'adjuvant del tractament amb insulina per millorar el control glicèmic en adults amb DM1, amb un IMC ≥ 27 kg/m² i que a pesar d'un tractament òptim amb insulina no han aconseguit un

control adequat⁹.

El mecanisme d'acció és que inhibeix SGLT1 i SGLT2. L'SGLT1, localitzat a l'intestí, és el transportador més important responsable de la glucosa. En ser inhibit, retarda i redueix l'absorció de glucosa a l'intestí prim proximal i afavoreix la disminució i el retard de la hiperglucèmia postprandial. L'SGLT2 és el transportador encarregat de la reabsorció de glucosa des dels glomèruls renals fins a la circulació. En ser inhibit, augmenta l'excreció urinària de glucosa⁹.

Farmacocinètica

Les característiques farmacocinètiques més importants de la sotagliflozina estan resumides a la taula 1, comparades a les dels inhibidors de SGLT2 comercialitzats^{9,13}.

Dosi i administració

La forma farmacèutica són comprimits recoberts amb una pel·lícula d'alliberació immediata i l'administració és per via oral. La dosi inicial recomanada és de 200 mg, un cop al dia, abans de l'esmorzar. Després de passats com a mínim tres mesos, si encara és necessari un control glicèmic

Taula 1. Característiques farmacocinètiques dels inhibidors SGLT⁹⁻¹³

	Canagliflozina	Dapagliflozina	Empagliflozina	Ertugliflozina	Sotagliflozina
Diana	SGLT2	SGLT2	SGLT2	SGLT2	SGLT1/2
Biodisponibilitat (%)	65	78	78	100	>71
Tmax (h)	1-2	2-3	1,5	1-2h	2,5-4
Unió a proteïnes (%)	99	91	86	93,6	98
Volum de distribució (L) en ee	83,5	118	73,8	86	9392
Semivida (h)	10,6 -13,1	12,9	12,4	17	21-35h (sotagl.) 19-26h (M19)
Metabolisme CYP/UGT	UGT1A9 i UGT2B4 >>>CYP3A4	UGT1A9 >>>CYP	UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 i UGT2B7	UGT1A9 i UGT2B7 >>>CYP (12%)	UGT1A9 > UGT1A1, UGT2B7 i CYP3A4
Metabòlit actiu	No	No	No	No	Sí (M19)
Substrat P-gp	Sí	No	Sí	Sí	No
Substrat BCRP	Sí	No	Sí	Sí	No
Substrats transportadors	No	No	OAT3, OATP1B1 i OATP1B3	No	No
Inhibidor (inh)/inductor (ind) *in vitro	Inh dèbil P-gp	No	No	No	M19: ind/inh CYP3A4, inh CYP2D6, OATP1B1/B3* i MRP* Sotagliflozina: inh gp-P* i BCRP*
Cl total (ml/min)	192	207	176,7	183,3	4350-6233
Excreció renal (%)	33	75	54	50	57
Excreció en femtes (%)	51,7	21	41	40	37

adicional, en pacients que hagin tolerat bé aquesta dosi seria possible augmentar a 400 mg/dia⁹.

Poblacions especials i interaccions. L'ús de sotagliflozina no està recomanat a la població menor de 18 anys o la més gran de 75 a causa de l'experiència terapèutica limitada dels assajos clínics⁹.

En insuficiència renal, no es recomana començar el tractament en pacients amb una taxa de filtrat glomerular renal estimada (eFGR) per sota de 60 mL/min/1,73 m² i s'ha de discontinuar en cas que el filtrat se situï per sota de 45 mL/min/1,73 m². En cas d'insuficiència hepàtica, en intensitat moderada o greu tampoc no és recomanable⁹.

Per falta d'estudis de seguretat en humans, l'ús no resulta recomanable en dones embarassades (fàrmac de categoria C) o en període de lactància⁹.

La taula 2 recull les precaucions, les recomanacions en poblacions especials, les interaccions més rellevants i la posologia de totes les gliflozines comercialitzades en el nostre entorn⁹⁻¹³.

Eficàcia clínica

S'han fet tres grans estudis de fase III que han

estudiat l'eficàcia i la seguretat de la sotagliflozina: inTandem1⁷, inTandem2¹⁴ i inTandem3¹⁵. Tots tres són estudis multicèntrics, doble cec, paral·lels, aleatoritzats i controlats amb placebo. L'inTandem1 va incloure pacients d'Estats Units i del Canadà (n=793), l'inTandem2 pacients de 18 països europeus i d'Israel (n=782), i l'inTandem3 diabètics provinents de 19 països d'arreu del món (n=1.402).

Els estudis inTandem1 i inTandem2 van dividir els pacients en una proporció 1:1:1, en els grups de tractament següents: insulina + placebo, insulina + sotagliflozina 200mg i insulina + sotagliflozina 400mg. Els pacients eren tractats amb bomba d'insulina o amb pauta d'injeccions múltiples diàries. Sis setmanes abans de l'aleatorització i durant tot l'estudi, la dosi d'insulina es va optimitzar. Els estudis tenien una durada de 52 setmanes i avaluaven les variables a les 24 i/o a les 52 setmanes^{7,14}.

L'estudi inTandem3 va ser de 24 setmanes i estudiava en una proporció 1:1 els grups de tractament següents: insulina + placebo vs insulina + sotagliflozina 400mg. En aquest cas no es feia cap pauta

Taula 2. Posologia, recomanacions en poblacions especials i interaccions significatives dels inhibidors SGLT⁹⁻¹³

	Canagliflozina	Dapagliflozina	Empagliflozina	Ertugliflozina	Sotagliflozina
Posologia	100-300 mg abans d'esmorzar	10mg a qualsevol hora del dia, amb aliments o sense	10-25mg a qualsevol hora del dia, amb aliments o sense	5-15mg a qualsevol hora del dia, amb aliments o sense	200-400 mg abans esmorzar
Pacients geriàtrics	Precaució >65 anys	Precaució >65 anys i no recomanable <75 anys	No recomanable iniciar el tractament >85 anys	No recomanable iniciar el tractament >75 anys	No recomanable iniciar el tractament >75 anys
Pacients pediàtrics (0-18 anys)	No hi ha dades de seguretat ni d'eficàcia	No hi ha dades d'interaccions farmacològiques	No hi ha dades de seguretat ni d'eficàcia	No hi ha dades ni de seguretat ni d'eficàcia	No hi ha dades ni de seguretat ni d'eficàcia
Insuficiència renal (IR)	CI si <60mL/min. Entre 45-60mL/min: no iniciar i dosi màxima =100 mg/dia.	CI si <60mL/min i parar si <45mL/min.	CI si <60mL/min. Entre 45-60mL/min: no iniciar i dosi màxima =10 mg/dia.	CI si <60mL/min i parar si <45mL/min.	CI si <60mL/min i parar si <45mL/min.
Insuficiència hepàtica (IH)	No recomanada en IH greu. No ajustar si lleu-moderada	Si IH greu, començar per 5mg i pujar a 10 si tolera. No ajust en IH lleu-moderada	No recomanada en IH greu. No ajustar si lleu-moderada	No recomanada en IH greu. No ajustar si lleu-moderada	CI IH mod-greu. No ajustar en IH lleu
Interaccions específiques	La colestiramina i els fàrmacs inductors de UGT disminueixen la conc. de canagliflozina. La canagliflozina augmenta les conc. de digoxina i dabigatran	Cap de clínicament significativa	Els fàrmacs inductors de UGTs disminueix la conc. d'empagliflozina pels inductors enzimàtics d'UGT	Cap de clínicament significativa	Els fàrmacs inductors d'UGT i CYP disminueixen la conc. de sotagliflozina. La sotagliflozina augmenta la conc. de digoxina.
Embaràs	Fàrmac de categoria C. CI en l'embaràs	Fàrmac de categoria C. CI en l'embaràs	Fàrmac de categoria B. És preferible evitar-ne l'ús.	Fàrmac de categoria C. CI en l'embaràs	Fàrmac de categoria C. CI en l'embaràs
Lactància	No s'ha d'utilitzar, ja que no es pot descartar el risc	No s'ha d'utilitzar, ja que no es pot descartar el risc	No s'ha d'utilitzar, ja que no es pot descartar el risc	No s'ha d'utilitzar, ja que no es pot descartar el risc	No s'ha d'utilitzar, ja que no es pot descartar el risc

Abreviatures: CI (contraindicat), conc. (concentració)

d'optimització d'insulina¹⁵.

Els criteris d'inclusió dels pacients en tots tres estudis van ser: més grans de 18 anys, mal control metabòlic (HbA1c entre 7 i 11%) i una taxa d'eFGR superior a 45 mL/min/1,73m². En l'estudi inTandem3 els pacients havien de tenir un IMC mínim de 18,5 kg/m² 7,14,15.

L'objectiu principal d'inTandem1 i 2 va ser demostrar la superioritat de la sotagliflozina 200mg o 400mg comparada amb placebo, mesurant el canvi de l'HbA1c a la setmana 24 en relació a la basal. Es va observar una reducció petita però significativa del 0,39 - 0,49% (p<0.001). Aquests resultats van ser considerats positius i amb rellevància clínica (tot i algunes discrepàncies en aquest últim punt). En l'estudi inTandem3 l'objectiu principal era demostrar la superioritat de la sotagliflozina 400mg en relació a placebo, en la proporció de pacients amb un HbA1c < 7% a la setmana 24 i sense haver patit cap episodi d'hipoglucèmia greu ni de cetoacidosi. En aquest cas es va obtenir una diferència neta i significativa del

13,4% (IC 95%: 9,12 - 17,67) vs placebo³.

El tractament amb sotagliflozina també aconsellava que els participants reduïssin el pes corporal de forma significativa (entre 1,68 i 2,72 kg menys). Aquesta disminució va ser considerada un benefici menor però positiu per a alguns pacients³.

Els estudis van demostrar també una disminució en la variabilitat de la glucosa plasmàtica sense que anés associada a un augment d'episodis d'hipoglucèmia. Els experts van qualificar aquest aspecte com a molt rellevant i particularment útil. Els pacients també el van valorar de forma positiva ja que consideraven que ajudava a simplificar els càlculs de la dosi d'insulina necessària³.

Tot i que es van observar disminucions significatives de les dosis mitjanes d'insulines emprades, aquest efecte no va ser considerat clínicament rellevant³.

Finalment, es va observar una tendència en la disminució de les pressions arterials. Es tracta d'un benefici addicional, però dubtosament rellevant³.

Taula 3. Efectes Adversos (EA) dels diferents inhibidors SGLT⁹⁻¹³.

	Canagliflozina	Dapagliflozina	Empagliflozina	Ertugliflozina	Sotagliflozina
Infeccions micòtiques genitals (IMG) Fe i Ma i ITU	IMG (Fe: MF, Ma:F); ITU:F	IMG (Fe i Ma: F); ITU: F	IMG (Fe i Ma: F) ITU: F	IMG (Fe: MF, Ma:F); ITU: FNC	IMG (Fe: MF, Ma:F); ITU:F
Hipoglucèmia	MF*	MF*	MF*	F*	F
Cetoacidosi	Rara	Rara	Rara	Rara	F
Depleció volum	PF	PF	PF	F	F
EA gastrointestinals	F (restrenyiment, set, nàusees)	PF (restrenyiment, sequedat de boca)	F (set)	F (set)	F (diarrea, flatulència)
Disminució CI renal	PF	PF	PF	PF	F
Dislipèmia	F	F	F	F	F
Augment hemoglobina/hematòcrit	F	F	PF	F	F
Augment BUN	PF	PF	FNC	F	FNC
EA dermatològics	Exantema i urticària: PF; angioedema: R	Erupció: F Angioedema: MR	Pruïja i exantema: F; urticària: PF, angioedema: FNC	FNC	FNC
Fractures	PF	FNC	FNC	FNC	FNC
Amputacions	PF	FNC	FNC	R-MR	FNC
Gangrena fournier	FNC	FNC	FNC	FNC	FNC

*Sobretot en combinació amb sulfonilurea o amb insulina.

Abreviatures: Fe (femenines), Ma (masculines), ITU (infecció del tracte urinari), BUN (nitrogen ureic en sang) MF (molt freqüent: ≥ 1/10 casos), F (freqüent: ≥ 1/100 a < 1/10 casos), PF (poc freqüent: ≥ 1/1.000 a < 1/100 casos), R (rar: ≥ 1/10.000 a < 1/1.000 casos), MR (molt rar: < 1/10.000 casos), FNC (freqüència no coneguda: no pot estimar-se a partir de les dades disponibles)

Seguretat clínica

Els efectes adversos (EA) més significatius estan detallats a la taula 3 amb les corresponents freqüències d'aparició, juntament amb els dels altres fàrmacs inhibidors d'SGLT2⁹⁻¹³. De forma general, els EA són similars als dels altres fàrmacs, amb algunes excepcions. A continuació descrivim de forma breu els més

La sotagliflozina és el primer inhibidor dual d'SGLT1 i SGLT2. L'EMA l'ha autoritzat com a fàrmac adjuvant del tractament amb insulina per a aquells pacients amb DM1 i un IMC ≥ 27 kg/m² que no hagin aconseguit un control glicèmic adequat amb un tractament òptim d'insulina.

destacats.

Hipoglucèmies. La freqüència d'episodis/pacient i any és semblant entre monoteràpia amb insulina i la combinació d'insulina i sotagliflozina^{7,14,15}.

Infeccions del tracte genitourinari.

A causa del

mecanisme d'acció dels SGLT2 l'excreció urinària de glucosa augmenta i això comporta un increment del risc de patir infeccions micòtiques genitals, amb una freqüència similar a la dels altres inhibidors SGLT2^{3,9}.

Diarrea. La inhibició d'SGLT1 retarda i redueix l'absorció de glucosa a l'intestí proximal, circumstància que pot desencadenar diarrea. És un EA freqüent, però normalment de caràcter lleu o moderat³.

Cetoacidosi diabètica. És un EA comú a totes els fàrmacs SGLT2. En el cas de la sotagliflozina apareix de forma freqüent (de 1 a 10 pacients de cada 100) i és dosi-dependent. És un EA perillós i rellevant i demana fer una selecció adequada dels pacients candidats a rebre'l per excloure aquells amb un risc alt. Els pacients tractats amb el fàrmac s'han d'educar en la detecció i el tractament d'aquest EA^{7,9,14,15}.

Efecte en l'eFGR. Les quatre primeres setmanes

de tractament amb sotagliflozina, l'eFGR basal disminueix de mitjana uns 2,5 - 2,8 ml/min/1,73m². Després millora, però continua una mica per sota del valor basal. No obstant això, quan el fàrmac s'interromp, l'eFGR una setmana després torna a la normalitat^{7,14,15}.

Maneig clínic i precaucions

Hi ha un risc augmentat de patir **cetoacidosi** durant el tractament amb sotagliflozina, i en general, amb tots els inhibidors SGLT2. Com a mesura de prevenció, abans de començar el tractament i abans d'augmentar-ne la dosi s'ha d'avaluar el risc del pacient a patir cetoacidosi diabètica. A més, cal comprovar que les concentracions de cetones són normals (hidroxibutirat < 0,6mmol/L o cetones en orina negatives). Es recomana als pacients que una o dues setmanes abans de començar el tractament, es facin automesures de cetones en sang o orina a fi d'aprendre la tècnica i familiaritzar-se amb comportaments i situacions que afecten els seus nivells de glucosa. És molt important que els pacients siguin capaços de fer-se aquests controls de nivell de glucosa i cetones abans i durant el tractament, en cas contrari, no s'han de considerar candidats a beneficiar-se d'aquest fàrmac. A més, també és molt important fer educació sanitària al pacient perquè sàpiga reconèixer els signes i els símptomes de la cetoacidosi diabètica i quines primeres mesures ha de prendre davant d'una sospita⁹.

Per evitar una hipoglucèmia, amb la primera dosi de sotagliflozina cal considerar una reducció del 20% de la primera dosi **d'insulina** ràpida de l'esmorzar. Les dosis de bolus posteriors s'han d'anar ajustant de forma individual en funció del resultat de glucosa en sang⁹.

L'excreció urinària de glucosa que comporta la inhibició de l'SGLT2 va acompanyada d'una diüresi osmòtica que pot provocar una **hipotensió simptomàtica**. Cal corregir el volum corporal en pacients que tenen depleció de volum abans de començar el tractament. En casos de pèrdua de fluids abundants durant el tractament amb sotagliflozina s'hauria de considerar la interrupció temporal⁹.

CONCLUSIONS

La sotagliflozina és el primer inhibidor dual d'SGLT1 i SGLT2. L'EMA l'ha autoritzat com a fàrmac adjuvant del tractament amb insulina per a aquells pacients amb DM1 i un IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ que no hagin aconseguit un control glicèmic adequat amb un tractament òptim d'insulina. No obstant això, aquest fàrmac s'associa a un increment de risc de cetoacidosi motiu pel qual cal seleccionar de forma acurada els

pacients candidats a rebre'l. Serà imprescindible proporcionar educació sanitària a aquests pacients perquè siguin capaços de fer-se controls de glucosa i cetones, de detectar els primers signes i símptomes de cetoacidosi en cas que apareguin i saber aplicar les primeres mesures correctores. Aquest fàrmac s'ha de seguir de prop els primers anys de comercialització per confirmar les dades d'eficàcia i seguretat i veure quin lloc té en terapèutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBa n.º 2009/10. Disponible a: https://www.seep.es/~josepr23/sociedades/SEEP/images/site/pacientes/GPC_513_Diabetes_1_Osteba_compl.pdf
2. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. Regne Unit; juliol 2016. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>
3. European Medicines Agency (EMA) [seu Web]. Londres; 28 de febrer 2019 [accés 03/11/19]. Assessment report: zynquista. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynquista-epar-public-assessment-report_en.pdf
4. European Medicines Agency (EMA) [seu Web]. Londres; 1 de març 2019 [accés 24/9/19]. New add-on treatment to insulin for treatment of certain patients with type 1 diabetes; [aprox 1,5 panalles]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/press-release-new-add-treatment-insulin-treatment-certain-patients-type-1-diabetes_en.pdf
5. U.S. Food and drug administration (FDA). Symlin® (pramlintide). Fitxa tècnica del medicament. Estats Units, juny 2014. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021332s006lbl.pdf [accés 23/9/19]
6. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes 2019. The Journal of clinical and applied research and education 2019; 42(Supplement 1).
7. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, Bailey TS, Banks P, Bode BW, et al. Sotagliflozin in Combination With Optimized Insulin Therapy in Adults With Type 1 Diabetes: The North American inTandem1 Study. Diabetes Care 2018; 41: 1970-1980
8. European Medicines Agency (EMA) [seu Web]. Londres; 1 de febrer 2019 [accés 24/9/19]. First oral add-on treatment to insulin for treatment of certain patients with type 1 diabetes. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-oral-add-treatment-insulin-treatment-certain-patients-type-1-diabetes_en.pdf
9. European Medicines Agency (EMA). Zynquista® (sotagliflozina). Fitxa tècnica del medicament. Londres; maig 2019. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynquista-epar-product-information_es.pdf [accés 25/9/19]
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Edistride® (dapagliflozina). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid; noviembre 2015. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151052007/FT_1151052007.html [accés 25/9/19]
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Jardiance® (empagliflozina). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid; maig 2014 (actualitzat febrer 2019). Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html [accés 25/9/19]
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Steglatro® (ertugliflozina). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid; març 2018. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181267002/FT_1181267002.html [accés 25/9/19]
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Invokana® (canagliflozina). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid; novembre 2013 (actualitzat juliol 2018). Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884002/FT_113884002.html [accés 25/9/19]
14. Danne T, Cariou B, Banks P, Brandle M, Brath H, Franek E, et al. HbA1c and Hypoglycemia Reductions at 24 and 52 Weeks With Sotagliflozin in Combination With Insulin in Adults With Type 1 Diabetes: The European inTandem2 Study. Diabetes Care 2018; 41: 1981-1990
15. Garg SK, Robert MD, Henry R, Banks P, Buse JB, Davies MJ, et al. Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377 (24): 2337-2348

FARMACOTERAPÈUTICA

L'àcid obeticòlic, una novetat terapèutica en la colangitis biliar primària

C. Chaguaceda, farmacèutic adjunt, Consorci Sanitari de Terrassa.

V. Aguilera, farmacèutica adjunta, Consorci Sanitari del Maresme.

La colangitis biliar primària

La CBP, coneguda abans com a cirrosi biliar primària, és una patologia hepàtica rara que afecta entre 20 i 40 persones de cada 100.000. Es produeix per una inflamació dels conductes biliars per causa desconeguda si bé la presència d'alteracions importants de la immunitat suggereix que pot ser d'origen autoimmune i que impedeix eliminar correctament la bilis. S'anomena primària perquè la malaltia no és secundària a una obstrucció coneguda de les vies biliars. És una hepatopatia colestàsica greu, potencialment mortal, que sense tractament pot evolucionar a cirrosi hepàtica, descompensació hepàtica i finalment necassitar un trasplantament hepàtic.

La progressió de colangitis a cirrosi es produeix en relativament pocs casos, circumstància que va induir a canviar la denominació de "cirrosi biliar primària" per "colangitis biliar primària". D'altra banda, el terme cirrosi va associats a la malaltia hepàtica molt avançada.

Generalment, la malaltia apareix entre els 35 i els 60 anys i el 90% de les persones que la desenvolupen són dones. Actualment, una gran part de pacients no presenta símptomes i es diagnostica de forma casual per una alteració de les proves hepàtiques en una anàlisi bioquímica. En el 50% dels pacients, la malaltia es manifesta per pruija i icterícia.¹

Evolució

Clàssicament, la malaltia s'ha dividit en quatre fases, la primera caracteritzada per una lesió portal fins a la terminal singularitzada per una cirrosi i teixit fibròtic.

La fase asimptomàtica presenta alteracions en l'anàlisi que suggereixen colèstasi (retard en el flux de bilis). El marcador més precoç d'elevació aïllada és la fosfatasa alcalina (FA). Últimament, la pràctica rutinària d'anàlitiqües ha permès detectar la CBP amb una gran freqüència. La duració

d'aquesta fase és variable i molts pacients es mantenen asimptomàtics durant anys.

La fase simptomàtica és progressiva. Els símptomes inicials més freqüents són astènia i pruija. La icterícia i la colúria solen aparèixer quan la malaltia està més avançada. Altres símptomes més inespecífics podrien ser pèrdua de pes o molèsties gastrointestinals.

La fase terminal es caracteritza per una cirrosi descompensada amb les complicacions típiques: ascites, edemes, hemorràgies digestives per varices esofàgiques, encefalopatia i fracàs hepàtic.

La CBP té un curs benigne i la majoria de pacients obtenen una bona qualitat de vida. Aquells pacients que no presenten cap simptomatologia en el moment del diagnòstic, sovint es mantenen asimptomàtics molts anys, rarament presenten senyals de progressió de la malaltia i tenen una esperança de vida similar a la de la població general de la mateixa edat i sexe. Aquest fet està relacionat amb el diagnòstic de la malaltia en una fase molt inicial i d'altra banda amb el fet que la majoria de pacients tenen una bona resposta al tractament.

Diagnòstic

El determinen les alteracions **dels nivells d'FA**, la detecció **d'anticossos mitocondrials tipus M2** i l'**absència d'obstrucció** de les vies biliars.

S'ha de sospitar CBP en pacients amb marcadors hepàtics de colèstasi persistents o símptomes com pruija o fatiga. Nivells alterats d'FA són típics i van associats a ductopènia i progressió. Un altre marcador característic són els nivells elevats d'immunoglobulines IgM, de tipus M2. També es poden donar nivells elevats de transaminases que poden reflectir el nivell d'inflamació i de necrosi del parènquima hepàtic. Una anàlisi de cohorts internacional va demostrar que

nivells elevats d'FA i bilirubina (BIL) eren un factor de risc independent que feia augmentar el risc de transplantament o de mort de 2 a 2,5 vegades i de 5,1 a 10,7 respectivament.

Tractament

L'únic tractament específic aprovat pel combatre la CBP és l'àcid ursodesoxicòlic (AUDC) a dosis de 10-15mg/kg de pes (taula 1). Té efectes favorables sobre la bioquímica hepàtica, impedeix la progressió histològica de la malaltia i millora la supervivència. Estudis de llarg termini de seguiment de pacients amb CBP tractats amb AUDC demostren una eficàcia clara sobre la supervivència^{2,3} quan els comparem amb la població general de la mateixa edat i sexe. Es un trac-

tament crònic sovint de per vida.

Malgrat això, es calcula que un 40% de pacients persisteix en valors elevats d'FA, BIL i transaminases o presenta intolerància al fàrmac, principalment gastrointestinal i registren una mortalitat més elevada. Si bé s'ha proposat tractaments amb altres fàrmacs com l'azatioprina, el metotrexat⁴ la colquicina, la ciclosporina o glucocorticoides⁵, sovint els resultats són poc concloents. Tot això ha promogut el desenvolupament de noves teràpies addicionals com l'àcid obeticòlic (AOC).

L'àcid obeticòlic

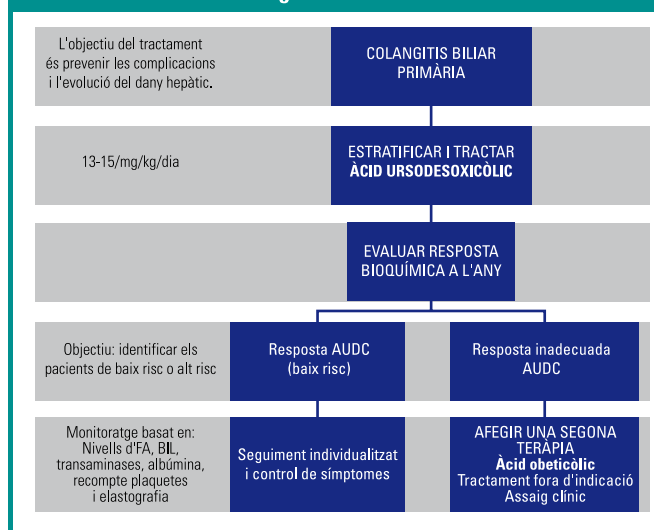
És un agonista selectiu potent del receptor X farnesoide (FXR), un receptor nuclear que s'expressa en grans quantitats en el fetge i l'intestí. Es creu que l'FXR és un regulador clau dels àcids biliars i de les vies inflammatòries, fibròtiques i metabòliques. L'activació de l'FXR redueix les concentracions intrahepatocitàries dels àcids biliars en suprimir la síntesi de *novo* del colesterol i augmentar el transport d'àcids biliars a més dels hepatòcits. Aquests mecanismes limiten la quantitat total d'àcids biliars circulants alhora que fomenten la colèresi i redueix l'exposició del fetge als àcids biliars⁶.

Eficàcia

Fins ara l'eficàcia i la seguretat de l'AOC en el tractament de la CBP s'ha avaluat en dos estudis fase II, doble cec, controlats amb placebo (747-201 i 747-202) i un estudi fase III amb doble cec i controlat amb placebo (747-301). Després de la fase de doble cec, els subjectes dels tres estudis van ser considerats aptes per continuar el tractament en una fase d'extensió de la seguretat a llarg termini⁷.

L'estudi pivot POISE (747-301) va ser un estudi de fase III, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo, de 12 mesos de durada, per avaluar l'eficàcia i la seguretat d'AOC en 216 pacients amb CBP amb resposta inadequada a l'AUDC o que no el toleraven. Es considerava resposta inadequada si l'FA excedia 1,67 vegades el límit superior de normalitat (LSN) o si la BIL total superava l'LSN però era inferior a dues vegades aquest límit. Els pacients en tractament amb AUDC van continuar prenent la seva dosi de 13-15mg/kg/dia. Els pacients es van aleatoritzar (1:1:1) a rebre: i) 10mg d'AOC, un cop al dia (n=73), ii) una dosi ajustada d'AOC (5mg un cop al dia, els primers sis mesos amb l'opció d'augmentar la dosi a 10mg posteriorment si el pacient tolerava bé l'AOC però persistien valors anormals dels marcadors bioquímics de la

Taula 1. Algoritme de tractament



Taula 2. Percentatge de pacients amb CBP que van aconseguir el criteri de valoració principal composta, al mesos 6 i 12, per grups de tractament amb AUDC o sense

	Àcid obeticòlic 10 mg (N = 73)	Àcid obeticòlic Ajust de la dosi (N = 70)	Placebo (N = 73)
Mes 6			
Pacients que responen, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
IC 95 % corresponent	39 %, 62 %	23 %, 45 %	1 %, 13 %
valor p	<0,0001	<0,0001	NC
Mes 12			
Pacients que responen, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
IC 95 % corresponent	36 %, 60 %	34 %, 58 %	4 %, 19 %
valor p	<0,0001	<0,0001	NC
Components del criteri de valoració principal			
FA inferior a 1,67 vegades LSN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Disminució del valor d'FA d'almenys el 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Bilirubina total menor o igual a l'LSN, n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

malaltia (n=71), o iii) placebo (n=73).

L'objectiu principal es basava en una variable composta per uns nivells d'FA < 1,67 vegades l'LSN amb una reducció almenys del 15% amb relació al basal i una concentració de BIL<LSN, en el mes 12. Gran part dels pacients (un 93%) va rebre tractament conjunt amb AUDC i només un 7% va rebre'n en monoteràpia per intolerància a l'AUDC. Els dos grups de tractament actiu es van associar a més proporcions de pacients que van aconseguir l'objectiu primari i a diferències estadísticament significatives amb placebo en ambdós casos ($p<0.001$ per a ambdues comparacions); 46%, 47% i 10% per als grups de dosi ajustada, dosi fixa i placebo respectivament (taula 2).^{1,8}

Seguretat

La pruija va ser l'efecte advers més citat en tots els grups, amb una incidència superior en els grups d'ajust de dosi (56%) i el grup de 10mg (68%) que en el de placebo (38%).

La incidència d'efectes adversos greus va ser més elevada en cada grup de tractament que en el grup de placebo (16%, 11% i 4% per als grups d'increment de dosi, 10 mg i placebo respectivament) (taula 3).

Un altre efecte observat va ser que en alguns pacients, el fàrmac feia disminuir els nivells de colesterol HDL i augmentar els d'LDL, efectes que s'haurien de seguir en la fase d'extensió pel risc cardiovascular que poden produir.

Un total de 198 pacients (un 91%) van completar la fase de doble cec. Dinou van abandonar, un va morir per una exacerbació d'una insuficiència cardíaca congestiva, vuit van

abandonar per pruija i quatre van retirar el consentiment.

Conclusions

En el tractament de la CBP, l'AOC és un fàrmac que ocupa un lloc en situacions en què abans no hi havia alternativa com el cas de pacients refractaris o intolerants al AUDC. L'AOC ha demostrat que en combinació amb l'AUDC és moderadament eficaç per disminuir els biomarcadors hepàtics relacionats amb la progressió de la malaltia. I presenta un perfil acceptable d'efectes adversos a curt termini.

D'altra banda, quan analitzem variables subrogades encara no sabem l'impacte directe que tenen sobre els resultats clínics. A més, l'assaig pivot va ser de 12 mesos, per això queda per veure el perfil de seguretat a llarg termini, un aspecte rellevant en un tractament crònic. En aquest sentit, cal destacar que l'alteració del perfil lipídic podria comportar un risc cardiovascular que caldrà seguir a llarg termini.

Taula 3: Efectes adversos

	Àcid obeticòlic 5mg-10mg	Àcid obeticòlic 10mg	Placebo
Efectes adversos N (%)			
Més comuns			
Pruïja	39 (56)	50 (68)	28 (38)
Fatiga	11 (16)	17 (23)	10 (14)
Disminució HDL sota límit inferior normalitat	8	11	5
Efecte advers seriós (EAS)			
Participants amb > 1 EAS N	11 (16)	8 (11)	3 (4)
Més comuns			
Osteoartritis	0	2 (3)	0
Varices	2 (3)	0	0

BIBLIOGRAFIA

- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu GM, European Association for the Study of the Liver U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzoni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* [Internet]. 2017;67(1):145–72. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016827817301861%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427765>
- Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2006;130(3):715–20.
- Corpechot C, Chazouillres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: Biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2011;55(6):1361–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.031>
- Bach N, Bodian C, Bodenheimer H, Croen E, Berk PD, Thung SN, et al. Methotrexate therapy for primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2003;98(1):187–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16918885>
- Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2000;31(2):318–23.
- Técnica F, Las ORDE, Del C. ADVATE Anexo i ficha técnica o resumen de las características del producto 1. 2014;1–41. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
- CHMP. OCALIVA, INN-obeticolic acid. 2016;44(October).
- Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticolic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(7):631–43. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1509840>

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.**



EL CIM INFORMA

Actualització terapèutica del TDAH, trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat

M. Álvarez, farmacèutica, Centre d'Informació del Medicament, COFB.

És un trastorn multifactorial amb una base neurobiològica i una predisposició genètica que interactua amb factors ambientals. Les hipòtesis sobre l'etiologia comprenen diverses àrees: genètica, conductual i molecular, factors biològics adquirits, neuroanatomia, bioquímica cerebral, neurofisiologia, neuropsicologia i entorn psicosocial.¹

DIAGNÒSTIC I CLÍNICA

Generalment, el diagnòstic es produeix en la infància, però pot continuar en l'etapa adulta. Es caracteritza perquè el subjecte presenta atenció dispersa, símptomes d'hiperactivitat motora excessiva i una impulsivitat que interfereixen en la vida quotidiana, a casa, a l'escola i en l'entorn general.²

El TDAH es pot diagnosticar sobre la base de diferents criteris diagnòstics:

- Associació Americana de Psiquiatria, Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorns Mentals (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM-5]).
- Classificació internacional de malalties (CIE-11).
- O escales més específiques basades en la DSM, com l'*Attention Deficit-Hyperactivity Disorder Rating Scale* (ADHD RS) que se sustenta en divuit ítems del criteri A del DSM o l'SNAP (Swanson, Nolan i Pelham) basats en vit-i-sis ítems, divuit dels quals són específics de la llista diagnòstica del DSM i vuit són específics del diagnòstic de trastorn negativista desafiant.

Les diferents escales diagnòstiques, les diferències de països o de cultures, la subjectivitat de la família o del professorat, poden determinar el diagnòstic³.

L'any 2013, la prevalença de TDAH als EUA era aproximadament d'un 11%, mentre que a Espanya se situava entre l'1,2 i el 4,6%, segons el criteri diagnòstic utilitzat⁴. D'acord amb dades publicades últimament, a hores d'ara la prevalença de TDAH a Espanya és de 6,8%⁵. Sobre les dades de prevalença en la població adulta, hi

ha poca bibliografia i la que hi ha prové majoritàriament dels EUA⁶.

En aquest article ens fixarem en el diagnòstic basat en el DSM-5, que defineix tres tipus de TDAH segons els símptomes que destaquen més en la persona.

- TDAH predominantment de tipus desatent
- TDAH predominantment de tipus hiperactiu-impulsiu
- TDAH de tipus combinat

Per arribar a un diagnòstic encertat s'han de donar sis dels símptomes de falta d'atenció o sis dels símptomes d'hiperactivitat-impulsivitat que han d'aparèixer en menors abans dels dotze anys. Els símptomes han d'estar presents en més d'un entorn (casa, escola o feina) i no s'han de poder explicar per cap altre trastorn mental i a més han d'interferir de manera negativa en la vida social, acadèmica i familiar del pacient.

Aquests símptomes estan descrits en els següents criteris de diagnòstic

Criteri A. Patró persistent de dèficit d'atenció o d'hiperactivitat-impulsivitat que interfereix amb la funció o el desenvolupament ja caracteritzat per falta d'atenció o per hiperactivitat-impulsivitat.

Falta d'atenció. Sis o més dels següents símptomes o almenys cinc per a més grans de setze anys, amb persistència d'almenys sis mesos fins a un grau inconsistent amb el nivell de desenvolupament i que impacta de manera negativa en les activitats socials i acadèmiques/ocupacionals.

- Sovint no presta prou atenció als detalls o incorre en errors per desídia en les tasques escolars, a la feina o en altres activitats.
- Sovint té dificultats per mantenir l'atenció en tasques o activitats lúdiques.
- Sovint sembla que no escolta quan se li parla directament.
- Sovint no segueix instruccions i no acaba les tas-

ques escolars, encàrrecs o obligacions a la feina.

- e. Sovint té dificultats per organitzar tasques i activitats.
- f. Sovint evita, el molesta o és reticent a dedicar-se a tasques que requereixen un esforç mental sostingut.
- g. Sovint perd objectes necessaris per a feines o activitats.
- h. Sovint es distreu fàcilment amb estímuls irrelevantes.
- i. Sovint és descarat en les activitats diàries.

Hiperactivitat i impulsivitat. Sis o més dels següents símptomes o almenys cinc per a més grans de setze anys, amb una persistència d'almenys sis mesos fins a un grau inconsistent amb el desenvolupament que xoca de manera negativa amb les activitats socials i acadèmiques/ocupacionals.

- a. Sovint mou en excés mans o peus o no està quiet al seient.
- b. Sovint abandona el seient de la classe o en altres situacions en què s'espera que estigui assegut.
- c. Sovint corre o salta de manera excessiva en situacions en què és inapropiat fer-ho.
- d. Sovint té dificultats per jugar o dedicar-se tranquil·lament a activitats d'oci.
- e. Sovint "està en marxa" o sol actuar com si tingués un motor a dintre.
- f. Sovint parla excessivament.
- g. Sovint precipita les respostes abans que l'interlocutor acabi la pregunta.
- h. Sovint té dificultats per esperar el torn.
- i. Sovint interromp o s'immisceix en les activitats d'altres.

Criteri B. Alguns símptomes d'inatenció o d'hiperactivitat-impulsivitat ja hi eren abans dels 12 anys d'edat.

Criteri C. Alguns símptomes d'inatenció o hiperactivitat-impulsivitat es donen en dos ambients o més.

Criteri D. Hi ha proves clares que els símptomes interfereixen o redueixen la qualitat de l'activitat social, acadèmica o laboral.

Criteri E. Els símptomes no són motivats només per esquizofrènia o qualsevol altre trastorn psicòtic i no s'expliquen per la presència d'un altre trastorn men-

tal (d'estat d'ànim, ansietat, trastorn dissociatiu, trastorn de personalitat, abús de substàncies o síndrome d'abstinència).⁷

TRACTAMENT

El TDAH afecta els processos d'aprenentatge, conductuals i adaptatius del nen en edat escolar i per aquest motiu és important fer-ne un abordatge des dels diferents àmbits (familiar i escolar). S'ha d'instaurar un tractament individualitzat i multidisciplinari, amb intervenció psicològica, psicopedagògica i farmacològica i amb revisió periòdica.

Tractament psicològic

És recomanable una teràpia conductual i cognitiva del pacient infantil i un entrenament en habilitats socials. D'altra banda, cal donar informació als pares del trastorn i facilitar tècniques de gestió conductual.²

Tractament psicopedagògic

Consisteix en afavorir els processos i les funcions de la memòria i de l'atenció, desenvolupar processos lingüístics, treballar estratègies d'aprenentatge i cognició, adequar la metodologia de l'ensenyament a les característiques particulars de l'alumne, fomentar l'autoestima i la motivació.⁸

Tractament farmacològic

El tractament farmacològic ha de formar part d'un programa de tractament integral amb inclusió de les mesures psicològiques, educacionals i socials i que s'instaura només si és necessari, i sempre després que el pacient infantil ja estigui en tractament psicològic i psicopedagògic.

El tractament farmacològic es basa en l'ús de medicaments psicoestimulants o de medicaments no psicoestimulants.

• Tractament amb psicoestimulants: metilfenidat i lisdexamfetamina

Els psicoestimulants són segurs i eficaços en el TDAH i constitueixen el tractament d'elecció. El mecanisme d'acció consisteix en elevar la dopamina (DA) i la norepinefrina (NE) cerebral, principalment per inhibir-ne la recaptació a la sinapsi. Eleven el nivell d'alerta i d'activitat de l'SNC i tenen estructura i acció similar a les catecolamines.

Metilfenidat (MTF)

És un estimulants suau de l'SNC. Se'n desconeix el mecanisme terapèutic d'acció en el TDAH. Es creu que l'MTF bloqueja la recaptació d'NA i DA a nivell de la neurona presinàptica i allibera aquestes monoamines en l'espai extraneuronal.

Està indicat en nens a partir de sis anys d'edat i adolescents. Hi ha diverses formulacions d'MTF. El tractament comença amb les presentacions d'alliberament immediat, amb un increment de la dosi setmanal fins a establir la dosi d'efecte òptim o la màxima tolerada.

Un cop establerta la dosi és recomanable recórrer a les formulacions d'acció retardada al més aviat possible per garantir el compliment terapèutic. A més, aquestes formes farmacèutiques eviten les preses de medicació en horari escolar (estigmatització del nen malalt).

El metilfenidat és el psicoestimulant d'elecció.

Entre un 60 i un 75% dels casos de TDAH, responen favorablement al tractament amb MTF. Millora la hiperactivitat, la falta d'atenció i la impulsivitat i la funció social i cognitiva i l'agressivitat.⁹

Lisdexanfetamina (LDX)

És un profàrmac farmacològicament inactiu. Després de l'administració oral, la lisdexanfetamina s'absorbeix ràpidament pel tracte gastrointestinal i s'hidrolitza en dexanfetamina, que és la responsable de l'activitat del fàrmac.

Les amfetamines són amines simpaticomimètiques no catecolaminèrgiques amb activitat estimulants de l'SNC. No sabem del tot quin és el mecanisme d'acció de l'amfetamina en el TDAH però es podria deure a la capacitat que té de blocar la reabsorció d'NA i DA en la neurona presinàptica i augmentar l'alliberament de les monoamines en l'espai extraneuronal.

Està indicat en infants a partir de 6 anys i en adolescents en els casos en què la resposta al metilfenidat es consideri clínicament inadequada. L'LDX es presenta com a profàrmac inactiu en forma de càpsules.

SEGURETAT DELS MEDICAMENTS

PSICOESTIMULANTS

Els efectes adversos dels psicoestimulants acostumen a ser lleus o transitoris i provoquen la retirada del

tractament només en un 4-5% dels casos. Els efectes adversos més comuns són anorèxia, insomni de conciliació, irritabilitat, nerviosisme, tics, agressivitat o agitació, arítmies, taquicàrdia i hipertensió. El tractament amb estimulants en nens s'ha relacionat amb una disminució de la capacitat de guanyar pes i alçada. Hi ha estudis contradictoris sobre si aquests efectes adversos afectaria la talla adulta.^{10,11}

L'any 2009, l'AEMPS va actualitzar les condicions d'ús de l'MTF, que ara diuen...

- el tractament ha de ser supervisat per un especialista amb experiència en trastorns del comportament en nens i adolescents,
- abans de començar el tractament s'ha de fer un examen cardiovascular i també en el seguiment del tractament,
- almenys un cop a l'any s'ha de fer una avaluació sobre la continuïtat del tractament,
- abans de començar el tractament s'ha de fer un examen dels antecedents i els símptomes psiquiàtrics i posteriorment un seguiment regular
- cal fer el monitoratge del pes i l'alçada dels pacients.¹²

Per altra banda, els medicaments psicoestimulants estan associats al risc d'abús/addicció.

• Tractament amb medicaments no psicoestimulants: atomoxetina i guanfacina

Entre un 10 i un 30% de nens amb TDAH, no responen als estimulants o bé no toleren els efectes adversos que provoquen. Aquest fet, juntament amb la curta durada de l'efecte dels psicoestimulants o la reticència de les famílies a deixar que el pacient en prengui poden portar a la necessitat de canviar de medicació. En aquests casos, els medicaments no estimulants que exerceixen l'acció principalment sobre l'NA són una alternativa.⁹

Atomoxetina (ATX)

És un potent inhibidor, altament selectiu del transportador presinàptic de l'NA (ISRN). ATX té una afinitat mínima sobre altres receptors noradrenèrgics o sobre altres transportadors de neurotransmissors o receptors.

Està indicat en nens en pacients infantils a partir de sis anys, adolescents i adults. **És l'únic tractament amb indicació en el TDAH per a pacients adults.** ATX es presenta en forma de càpsules i en solució oral.

Produeix una millora en els símptomes de dèficit d'atenció, hiperactivitat i impulsivitat de més de 24 hores i per tant, millora la qualitat de vida del pacient i de la família. Els avantatges que presenta són la possibilitat d'administrar una sola dosi diària, l'absència de potencial d'abús, l'absència de l'efecte negatiu sobre el son i els tics i l'acció suau que té.

És el fàrmac d'elecció si hi ha tics, síndrome de Tourette, ansietat o risc d'addicció. Com a desavantatge cal comptar el fet que té un inici lent, fins passades dotze setmanes no comença l'efecte màxim i no se'n pot determinar la dosi òptima.

Guanfacina

És un agonista selectiu dels receptors adrenèrgics alfa2A. No se'n coneix totalment el mecanisme d'acció en TDAH. Les investigacions preclíniques suggereixen que modula el senyal a l'escorça prefrontal i els ganglis basals mitjançant la modificació directa de la transmissió sinàptica d'NA als receptors adrenèrgics alfa 2.

El fet de que tingui una cobertura de 24 hores, que sigui efectiva des de la tercera setmana de tractament i que tingui un ampli espectre d'acció sobre comorbiditats (síndrome de Tourette, tics, autisme), són característiques significatives per tenir-lo en compte com a opció terapèutica interessant en el tractament del TDAH.¹³

Està indicat en nens i adolescents d'entre 6 i 17 anys. Guanfacina es presenta en forma de comprimits d'alliberament prolongat.

SEGURETAT DELS MEDICAMENTS NO PSICOESTIMULANTS.

Els efectes adversos més comuns dels medicaments no psicoestimulants en part són compartits amb els medicaments psicoestimulants: anorèxia, alentiment del ritme per guanyar pes i alçada. No obstant això, en el cas de l'ATX es poden produir interaccions farmacocinètiques si s'administra concomitantment amb fàrmacs que competeixen per la via de metabolització a través del citocrom P450 (per exemple fluoxetina o paroxetina).

L'any 2011, l'AEMPS actualitzava les condicions d'ús de l'atomoxetina i advertia que:

- L'ús està contraindicat en pacients amb trastorns cardiovasculars o cerebrovasculars greus en els quals

sigui possible esperar un deteriorament per un increment de la pressió arterial o la freqüència cardíaca.

- S'ha de passar un examen físic i fer una història clínica per avaluar la presència de malaltia cardíaca.
- S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb hipertensió, taquicàrdia o malalties cardiovasculars o cerebrovasculars.
- Cal registrar la freqüència cardíaca i la pressió arterial de tots els pacients abans de començar el tractament amb ATX i després de cada ajustament de dosi, o almenys cada sis mesos. Si durant el tractament, el pacient desenvolupa símptomes que suggereixen un trastorn cardíac, se l'ha d'enviar al cardiòleg perquè faci una avaluació immediata.¹⁴

Altres medicaments

En pacients que presenten comorbiditats, risc d'abús, eficàcia limitada als tractaments autoritzats per al TDAH o reaccions adverses intolerables, s'han d'administrar alternatives terapèutiques com a monofàrmac o bé com a coadjuvant: bupropió, clonidina, modafinil, imipramina i nortriptilina.^{15,16,17}

Bupropió podria ser eficaç per millorar els símptomes d'hiperactivitat i d'impulsivitat, sobretot en adults amb TDAH i baixos nivells d'NA i DA al còrtex prefrontal. La prescripció en població infantil és més complexa.

Clonidina millora els símptomes d'hiperactivitat i agressivitat i produeix un efecte sedatiu. S'empra en trastorns negativistes, en la conducta di-social i també resulta útil en altres comorbiditats que es poden associar a TDAH com autisme, tics o síndrome de Tourette.

VACANCES DE MEDICACIÓ

La valoració de la efectivitat de la medicació s'ha de fer almenys una vegada a l'any. En el seguiment del pacient, cal plantejar també la possibilitat de fer vacances de la medicació. Si el creixement del nen/a o del jove no arriba a l'estàndard corresponent a la seva edat, s'hauria de tenir en compte l'opció de programar un descans del tractament en les vacances escolars. D'altra banda, després estudis comparatius de pacients que descansaven de la medicació el cap de setmana, amb relació a pacients que prenen la medicació de forma diària es va arribar a la conclusió que els nens que descansaven

el cap de setmana presentaven menys insomni i menys disminució de la gana.²

EL PROFESSIONAL FARMACÈUTIC

El farmacèutic també ha de formar part de l'equip multidisciplinari que atén el pacient infantil diagnosticat de TDAH. Fins i tot pot ajudar a detectar el TDAH ja que, d'entrada, la família pot anar a l'oficina de farmàcia i comentar la desídia, la dificultat per prestar atenció o la facilitat per distreure's del seu fill.

En els casos ja diagnosticats, l'oficina de farmàcia pot ajudar pacients i familiars a mantenir l'adherència al tractament i seguir el compliment terapèutic. El TDAH, és un trastorn crònic i l'observança terapèutica millora la qualitat de vida del pacient i evita l'aparició de comorbiditats.¹⁸

A més, les famílies poden tenir dubtes de la idoneïtat dels tractaments, dubtes de la durada o dels efectes secundaris que se'n poden derivar com, per exemple, anorèxia, insomni, disminució del creixement o del desenvolupament d'habilitats socials.

CONCLUSIONS

- Diagnosticar un TDAH és difícil pel fet que hi ha diferents escales diagnòstiques i per la possible subjectivitat de la família i l'escola. Caldria estandarditzar les diferents escales i relacionar-les amb el malestar que comporta la malaltia al pacient en l'activitat diària.
- El tractament ha de ser multidisciplinari i el farmacològic s'ha d'instaurar quan els tractaments psicopedagògic i psicològic no donen resultats satisfactoris.
- El tractament d'elecció són els fàrmacs psicoestimulants, amb el metilfenidat com a més utilitzat.
- Com que els fàrmacs per tractar el TDAH tenen efectes secundaris, ha estat necessari establir-ne condicions d'ús.
- Cal fer seguiment del pacient per controlar el risc cardiovascular i valorar si és necessari fer interrupcions de medicació per disminuir els efectes secundaris d'anorèxia i d'insomni de conciliació.

BIBLIOGRAFIA

1. Hidalgo M^a I., Soutullo C. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). <https://docplayer.es/6209346-Trastorno-por-deficit-de-atencion-e-hiperactividad-tdah.html>. Darrer accés març 2020.
2. Guía de Práctica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2017 Guías de Práctica Clínica en el SNS. https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_574_TDAH_IACS_compl.pdf. Darrer accés març 2020.
3. Cardo, E.; Servera, M.; Vidal, C.; Azua, B.; Redondo, M.; Riu-tort, L.. Influencia de los diferentes criterios diagnósticos y la cultura en la prevalencia del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev. Neurol.* 2011 (Ed. impr.) ; 52(supl.1): 109-117.
4. Saiz L.C. Atentos al déficit de atención (TDAH). Entre la naturaleza incierta y la prescripción hiperactiva. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra* Nov-Dic 2013. Volumen 21, nº 5.
5. Quintero F.J., García N. Actualización en el manejo del TDAH. Congreso de Actualización Pediatría 2019. En: AEPap (ed.). Lúa Ediciones 3.0; 2019. p. 29-36.
6. Infac Volumen 21 Nº 5 2013 Eskualdeko Farmakoterapi Informazioa. Información Farmacoterapéutica de la Comarca.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. Washington, DC.: 2013.
8. Luque, D.J.; Rodríguez, G. Intervención Psicopedagógica en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Dificultades en el Aprendizaje: Unificación de Criterios Diagnósticos. Junta de Andalucía. Consejería de Educación, 2006. www.juntadeandalucia.es/educacion/educacion/nav/contenido.jsp?pag=/Contenidos/PSE/orientacionyatenciondiversidad/orientacion/PublicacioncompletaDA. Darrer accés: gener 2020.
9. Soutullo C., Álvarez M.J. Tratamiento farmacológico del TDAH basado en la evidencia. *Pediatr Integral* 2014; XVIII (9): 634-642
10. Saiz L.C. Psicoestimulantes para el TDAH: análisis integral para una medicina basada en la prudencia. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* 2018; 38(133): 301-330
11. Papaseit E., García-Algar O., Simó S., Pichini S., Farré M. Metilfenidato en el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad en pediatría: monitorización en matrices biológicas. *Anales de pediatría* Vol. 78. Núm. 2. Pàgines 123.e1-123.e10 (Febrer 2013)
12. AEMPS, Nota Informativa. Metilfenidato: actualización de las condiciones de uso. Ref: 01/2009.
13. Palomino, L. Hervás A., Durán O. El TDAH y su comorbilidad. *Pediatr Integral* 2014; XVIII (9): 643-654
14. AEMPS, Nota informativa. Atomoxetina (Strattera®) y aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca: nuevas recomendaciones. Referencia: MUH (FV), 25/2011.
15. Micromedex WEB Applications. Darrer accés: gener 2020.
16. CADIME, Centro Andaluz de Documentación e Información de medicamentos. <https://cadime.es/bta/bta/344-tratamiento-del-trastorno-por-d%C3%A9ficit-de-atenci%C3%B3n-e-hiperactividad-tdah-actualizaci%C3%B3n.html> Darrer accés gener 2020
17. <https://botplusweb.portalfarma.com/> Darrer accés: gener 2020
18. Palomino, L. Guía práctica de dispensación farmacéutica en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Consejo Andaluz de Colegios de Farmacéuticos.

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

CASOS CLÍNICS

Possible cas de fibril·lació auricular relacionat amb la ingesta de fucus vesiculosus

J. M. Rodríguez-Camacho, farmacèutic, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Son Llàtzer.

F. Company-Bezares, farmacèutic, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Son Llàtzer.

B. Calderón-Hernanz, farmacèutica, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Son Llàtzer

INTRODUCCIÓ

El *fucus* o “kelp” comprèn una família de plantes marines que habiten les costes del mar del Nord, mar Bàltic, oceà Atlàntic i Pacífic. Segons la Real Farmacopea Espanyola (RFE), amb aquesta denominació coneixem els preparats que contenen *Fucus vesiculosus*, *Fucus serratus* o *Ascophyllum nodosum*¹. L'espècie *Fucus vesiculosus* és una alga de mida variable (de fins a 1 m de llarg) amb una tija ramificada i aplanada i vesícules plenes de gas a ambdós costats de la nervadura central^{2,3}.

Entre els components destaquen polisacàrids mucil·laginosos com algina, fucoidina i laminarina, també conté manitol, esterols (fucosterol) i polifenols. La tija del *Fucus vesiculosus* té propietats laxants, antidiarrièques, hipoglucèmiques, hipolipèmiques i resulta un bon saciant raó per la qual s'utilitza en el tractament a llarg termini del restrenyiment i com a coadjuvant de teràpies de control del pes.^{2,3}

Són algues riques en sals minerals (13-23%) amb una gran quantitat de iode en forma de sal inorgànica unit a proteïnes o lípids. El contingut elevat de iode fa augmentar el metabolisme basal mitjançant l'estimulació de la glàndula tiroide que pot empitjorar o induir un estat hipertiroïdal. La RFE estableix els límits acceptables de iode que ha de contenir el fucus dessecat entre el 0,03% i 0,2%, i recomana no sobrepassar els 150 mg al dia.^{1,2}

Les reaccions adverses del fucus són poc freqüents i normalment no tenen rellevància clínica. Més enllà de les relacions amb l'aparell endocrí, s'han registrat reaccions adverses dermatològiques, digestives i hematològiques, tot i que en molts casos no s'hagi pogut demostrar la relació causa-efecte.⁴

Presentem el cas d'una pacient en tractament amb un preparat que contenia *Fucus vesiculosus* en el transcurs del qual va patir un episodi de fibril·lació auricular (FA).

DESCRIPCIÓ

Dona de 32 anys d'edat, amb obesitat de tipus III (140 kg, 1,83 m), sense al·lèrgies conegudes ni hàbits tòxics. Antecedents d'adenoma hipofisiari intervingut, gegantisme i hipotiroïdisme sense controls registrats des de feia un any i mig. La pacient havia estat estudiada prèviament per una hipergammaglobulinèmia policlonal i donada d'alta sense requerir cap tipus de seguiment. El tractament habitual consistia en levotiroxina 100 mcg/dia.

La pacient va ser portada al servei d'urgències (SU) en ambulància per palpitations de dues hores de durada. En el temps de transport va caldre administrar flecaïnida 150 mg IV que feu disminuir la freqüència cardíaca. Va negar haver tingut episodis de dolor toràcic, dispnea, edemes, ortopnea o palpitations abans. En els dies previs a l'episodi, no havia tingut febre, alteracions de tracte urinari, tossina o alteracions deposicionals.

L'SU va objectivar una FA a 100 batecs per minut (bpm) i ones T negatives asimètriques a la cara anteroseptal ja presents en electrocardiogrames anteriors, TA 138/99 mmHg, SatO₂ 97% i una puntuació en l'escala de Glasgow de 15. En l'anàlisi destacava una PCR 9mg/L, CK 345 U/L, CKMP MASA 4,20 U/L però sense elevació de les troponines. En el control de marcadors cardíacs, després de quatre hores, els nivells de CK van baixar i les troponines van continuar normals. Després de 12 hores mantenint l'FA i sense resposta a dues administracions de flecaïnida 150mg IV, es va haver de fer una cardioversió elèctrica que va aconseguir un ritme sinusal de 65 bpm, amb una TA de 150/77 mmHg i SatO₂ 97%.

El farmacèutic del servei d'urgències va registrar, mitjançant entrevista clínica, que des de feia una quantes setmanes, a més de *Fucus vesiculosus* diari hi havia una ingesta freqüent de begudes de cola como a tractament adjuvant

per a la pèrdua de pes. Després de revisar l'evidència científica disponible i discutir-la amb el metge responsable, va demanar al laboratori una ampliació de les anàlisi amb determinació del perfil d'hormones tiroïdals, amb els resultats següents: TSH 0,559 µUI/mL, FT3 2,31 pg/mL, FT4 1,05 ng/dL. La pacient fou donada d'alta en tractament amb el fàrmac β-blocador bisoprolol 5 mg/24h, anticoagulació amb acenocumarol i la recomanació de limitar el consum de cafeïna i interrompre immediatament la ingesta de fucus. Posteriorment, la pacient va ser citada a la consulta de cardiologia per fer un estudi extensiu i que no va evidenciar cap patologia que pogués justificar l'episodi d'FA.

DISCUSSIÓ

Hi ha diferents factors de risc que afavoreixen el desenvolupament d'una FA: la síndrome metabòlica (hipertensió, diabetis i obesitat), l'apnea del son, la malaltia pulmonar obstructiva crònica, antecedents de malaltia cardiovascular i la insuficiència renal crònica. D'entre tots els factors coneguts, la nostra pacient només presentava obesitat de tipus III (IMC 41.8 kg/m²) per això vam decidir investigar altres possibles causes⁵. La pacient també presentava hipotiroïdisme sense un seguiment adequat i feia setmanes que ingeria un preparat que contenia *Fucus vesiculosus* cada dia, una font descrita d'excés de iode, motiu per la qual ens vam plantejar la possible relació amb el desenvolupament de l'FA.

En pacients amb hipertiroidisme, l'acció de les hormones tiroïdals sobre els cardiomiòcits fa augmentar el calci disponible per a la contracció i la relaxació cardíaca. Això genera un efecte inotrópic, batmotròpic i cronotròpic positiu que incrementa el risc d'FA i el pot provocar en un 25% de pacients⁶. També hi ha descrita una més gran incidència d'FA en pacients amb hipertiroidisme subclínic⁷. En canvi,

l'hipotiroïdisme s'ha relacionat amb un risc menor d'FA que en la població amb una funció normal de la glàndula tiroide⁶. La nostra pacient tenia la TSH en el límit baix i les hormones tiroïdals en rang. Aquest patró hormonal podria correspondre a un hipertiroidisme subclínic.

Amb relació a la ingesta diària de fucus, també hem de tenir en compte l'existència de l'hipertiroidisme induït per iode, tirotoxicosi o fenomen de Jod-Basedow. Aquest pot passar després de l'administració de dosis elevades de iode (contrast radiològic) o en pacients amb factors que els predisposen a alteracions de glàndula tiroide o en àrees deficientes en iode). No obstant això, també s'ha descrit algun cas d'FA per hipertiroidisme induït per iode en pacients sense factors de risc⁸. Hi ha estudis de casos d'hipertiroidisme després de la ingesta de preparats amb *Fucus vesiculosus*, dada que sustentaria el fet que pogués produir un hipertiroidisme subclínic^{9,10}. Generalment, el fenomen de Jod-Basedow produeix una alteració més marcada en les hormones tiroïdals (TSH baixa y FT3 o FT4 elevades) d'aquella que presentava la nostra pacient.

Quan apliquem l'algoritme de causalitat de Karch-Lasagna modificat en el nostre cas, obtenim una relació "possible" (puntuació = 4) i, per tant, no podem descartar la relació entre la ingesta del preparat amb fucus i l'aparició de l'episodi d'FA.

Per tant, considerem fonamental fer l'entrevista clínica als pacients que presenten alguna patologia per a la qual no aconseguim fixar una causa i que pot ser produïda per fàrmacs, fitoteràpia o altres suplementes. D'aquesta manera podem fer una anamnesi completa i detectar la presència de productes que puguin representar un risc per a la salut dels pacients segons les seves comorbiditats individuals.

BIBLIOGRAFIA

1. Extranet.boe.es. [internet]. Farmacopea española 5ª ed. Madrid: Imprenta nacional del BOE; 01/2002 [01/2008; 24/02/2019] Disponible a <https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=1426>
2. Fitoterapia para la obesidad. Gato González G, Laguna Francia R: Castillo García E, Martínez Solís I, editors. Manual de fitoterapia. 2ª ed, Barcelona: Elsevier; 2016. Cap 28, p 459-477.
3. Villar del Fresno AM, Carretero Accame ME. Perspectivas terapéuticas. Fucus. Farmacia profesional. 2004 Abr;18: 76-80.
4. Plantas laxantes A06. A: Departamento técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de plantas medicinales. Colección Consejo Plus 2008. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2008. 97-151.
5. Mahajan R, Pathak RK, Thiyagarajah A, Lau DH, Marchlinski FE, Dixit S, et al. Risk Factor Management and Atrial Fibrillation Clinics: Saving the Best for Last? Heart Lung Circ. 2017 Sep; 26(9): 990-997.
6. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. Clin Investig Arterioscler. 2014 Nov-Dec; 26(6):296-309.
7. Delitala AP. Subclinical Hyperthyroidism and the Cardiovascular Disease. Horm Metab Res. 2017 Oct; 49(10):723-731.
8. Dave A, Ludlow J, Malaty J. Thyrotoxicosis: an under-recognised aetiology. BMJ Case Rep. 2015 May 20; 2015.
9. Arbaizar B, Llorca J. Fucus vesiculosus induced hyperthyroidism in a patient undergoing concomitant treatment with lithium. Actas Esp Psiquiatr. 2011 Nov-Dec; 39(6): 401-3.
10. Picco G, de Dios-Romero A, Albanell N, Badia J. Regular intake of seaweed and hyperthyroidism. Med Clin (Barc). 2006 Jul 1; 127(5): 199.

CASOS CLÍNICS

Més enllà del pacient crònic

C. Salom, farmacèutica resident de l'Hospital d'Igualada (CSA), actualment, farmacèutica especialista, DAP Camp de Tarragona.

X. Sánchez, farmacèutic resident de l'Hospital d'Igualada (CSA), actualment, farmacèutic especialista, Hospital Universitari General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès.

A. Retamero, farmacèutica especialista, Hospital d'Igualada (CSA).

A causa de l'envelliment de la població, cada vegada hi ha més pacients crònics atesos en diferents àmbits assistencials, professionals i un nombre més gran d'ingressos o visites. La majoria són pluripatològics, és a dir, polimedicats, i amb més risc d'interaccions, de reaccions adverses i de problemes d'adherència. L'ideal seria que aquests pacients es beneficiessin d'una atenció integrada, amb equips multidisciplinaris i centrada en la persona.

El nostre pacient és un home de 75 anys, sense al·lèrgies conegudes a medicaments. Viu amb la seva dona, està cognitivament preservat, té una dependència moderada per desenvolupar les activitats bàsiques diàries (Barthel¹ 45) i una de total per a les instrumentals (Lawton² 0). Té mobilitat reduïda, necessita ajuda per fer les transferències i caminar distàncies curtes. L'últim any ha patit tres caigudes sense fractures.

Antecedents patològics: hipertensió arterial, insuficiència cardíaca congestiva (ICC) relacionada amb una miocardiopatia dilatada greu amb disfunció ventricular esquerra (fracció ejecció: 34%) en tractament amb enalapril 2,5 mg/dia, bisoprolol 1,25 mg/12h, eplerenona 50 mg/dia (espironolactona retirada per ginecomàstia) i furosemida 120 mg/dia per congestió vascular. Portador de desfibril·lador automàtic implantable (DAI) des del 2005, associat a amiodarona 200 mg/dia per prevenir taquicàrdies ventriculars. Tractament amb levosimendan sense resposta. Porta digoxina 0,25 mg, 3/7 dies, i està anticoagulat amb acenocumarol per una arítmia cardíaca per fibril·lació auricular. Per combatre la malaltia pulmonar obstructiva crònica té prescrit tiotropi 18mcg/dia, salmeterol/fluticasona 25/125 mcg/12h, salbutamol i morfina si precisa per dispnea. Atorvastatina 20 mg/dia per

dislipèmia, levotiroxina 75 mcg/dia per hipotiroïdisme, al·lopurinol 300 mg/dia per hiperuricèmia i tamsulosina 0,4 mg/dia. Ha presentat múltiples descompensacions cardíques, quatre episodis en els últims quatre mesos.

El 9/2/18 ingressa a la unitat de subaguts provinent de l'hospital de dia mèdic per una nova descompensació de la ICC de base com a orientació diagnòstica inicial. Comença el tractament amb furosemida en perfusió contínua, apareix hipotensió mantinguda i se substitueix per bolus. A més, omeprazole, paracetamol si dolor o febrícula, acenocumarol, carvedilol 3,13 mg/dia segons tensions, digoxina 0,13 mg/dia, eplerenona 25 mg/dia, amiodarona, levotiroxina, tamsulosina, morfina si dispnea, magnesi hidròxid 2,4 g/dia, lactulosa 10 g si restrenyiment de més de 48 hores tot i el magnesi, risperidona 0,25 mg/12h i ipratropi 500 mcg/8h.

PROBLEMES FARMACOTERAPÈUTICS

L'anàlisi és mitjançant la metodologia SOAP³ que consisteix en un model mèdic estandarditzat per organitzar la informació sobre problemes de salut en el qual els registres estan orientats als problemes del pacient. Cada problema és identificat, s'estableixen dades subjectives i objectives i s'analitza i es defineix un pla per a resoldre'ls.

SOAP 1. MEDICACIÓ EN INGRESSAR

Subjetiu. Estat general, regular.

Objectiu. Colesterol dintre de l'interval de referència (163,9 mg/dl) però triglicèrids elevats (279,1 mg/dl) en l'últim perfil lipídic (5/15). Al febrer, T4 i TSH dins de la normalitat i els últims valors d'àcid úric també (11/17: 3,4 mg/dl).

Anàlisi. Concomitantment amb amiodarona, verapamil o diltiazem es recomana no sobrepassar els 10 mg

de simvastatina per risc augmentat d'hepatopatia, miopatia i rhabdomiòlisi per inhibició del metabolisme de les estatines a través del CYP3A4⁴. D'altra banda, està descrit que amiodarona produeix tant l'hipertiroidisme com l'hipotiroidisme⁵ que presenta el nostre pacient. Tampoc estaria justificat l'al·lopurinol. La hiperuricèmia i la gota són freqüents en pacients amb IC i poden ser causades o empitjor

Cal treballar de forma multidisciplinària per aconseguir una atenció individualitzada i integral amb l'objectiu de fer un diagnòstic precís i evitar proves i tractaments innecessaris no exempts de riscos i efectes adversos en una població de per se molt fràgil

rar amb l'ús de diürètics (principalment tiazídics). Podríem utilitzar al·lopurinol per prevenir els atacs aguts de gota encara que la seguretat en IC amb fracció d'ejecció deprimida no està plenament establerta⁶.

D'altra banda, el "Pro-

sar se n'hi prescriu 0,13 mg/dia.

Comença una perfusió contínua de 250 mg de furosemida, 48 h, en 500 ml de glucosat al 5%. L'augment de l'osmolaritat plasmàtica permet la mobilització del líquid extracel·lular cap a l'intravascular. En augmentar mitjançant els baroreceptors, la resistència perifèrica disminueix i la fracció d'ejecció, millora, el flux sanguini renal dels altres òrgans, augmenta i millora la resposta a diürètics. A més, estudis en animals mostren que el sèrum salí hipertònic per si mateix podria millorar la contractilitat miocàrdica i disminuir factors proinflamatoris^{8,9}.

Pla. La conciliació aconsella un control analític per revalorar el tractament de la dislipèmia i la necessitat d'al·lopurinol, seguir amb amiodarona amb un seguiment estricte de T4 i TSH, substituir el betablocador pel seu habitual i tornar a la pauta de digoxina. Es recomana administrar furosemida amb sèrum salí hipertònic.

SOAP 2. DIAGNÒSTIC

Subjetiu. Estat general, regular.

Objetiu. Pacient postrat, normohidratat, amb pal·lidesa cutània. Auscultació cardiovascular amb tons arítmics, apagats, sense bufs audibles ni signes de tromboembolisme venós pulmonar, ni edemes a les extremitats inferiors. En l'auscultació respiratòria se senten crepitants bibasals fins a camps mitjans pulmonars. Apneic amb oxigen. Exploració abdominal i neurològica normal.

La radiografia de tòrax mostra que és portador de marcapassos cardíac i un índex cardioràdic de 0,5 (> 0,5 és suggestiu de silueta cardíaca augmentada, en pacients amb ICC pot estar augmentat), hils pulmonars prominents, signes de redistribució vascular (signe d'ICC), vessament pleural bilateral i cisuritis dreta. L'analítica mostra reactants de fase aguda elevats: VSG 140 mm/h, PCR 52,86 mg/L, hemoglobina de 102 g/L, amb VCM i HCM normals. Glucosa 144,2 mg/dl, INR 2,41, hematòcrit 32%, elevació leucòcits ($14,8 \bullet 10^9/L$), neutròfils ($11,6 \bullet 10^9/L$) i plaquetes ($607.000 \bullet 10^9/L$). Al TAC es detecten infiltrats tot i l'associació d'antibioteràpia empírica.

jecte essencial"⁷, promogut pel Departament de Salut i que identifica pràctiques clíniques de poc valor i promou recomanacions per evitar-les, recomana no tractar la hiperuricèmia asimptomàtica excepte en casos de xifres molt elevades d'àcid úric (≥ 13 mg/dL en homes), en tractaments oncològics o en presència d'excreció urinària d'àcid úric > 1.100 mg/dia.

La prescripció és carvedilol 3,13 mg/12h en lloc del bisoprolol 1,25 mg/12h (dosi equivalent) suposadament perquè la presentació s'adequa a la dosi pautada ja que en guia no hi ha ni carvedilol 6,25 mg ni bisoprolol 5 mg. El carvedilol podria agreujar la hipotensió pel mecanisme agonista alfa que té. Finalment, portava digoxina 0,25 mg 3/7 dies i en ingres-

Anàlisi. L'anèmia normocrítica i normocrònica és típica dels trastorns crònics i freqüent en pacients amb ICC. Els reactants de fase aguda elevats podrien orientar a una infecció encara que també poden ser alts en malalties cròniques. Els resultats fan sospitar infecció respiratòria sobreafegida, però davant de la clínica mostrada i la mala resposta a l'antibioticoteràpia, queda qüestionada. La pneumònia organitzada és una malaltia pulmonar del parènquima difús intersticial, que afecta bronquíols distals i respiratoris, conductes i parets alveolars. Produeix una inflamació crònica lleu de les parets amb una proliferació excessiva de teixit de granulació en els conductes. Dintre del lumen es forma fibrina que donarà lloc a una fibrosi reversible diferent de la irreversible causada per la pneumònia intersticial habitual^{10,11}. Pot ser criptogènica (idiopàtica) o secundària a malalties del teixit connectiu, malignitats, altres pneumònies intersticials i fàrmacs (amiodarona i betablocadors, presents en el tractament). Retirem el betablocador per hipotensió i l'equip mèdic descarta l'amiodarona com a agent causal de la pneumònia perquè es produiria al cap de poques setmanes o mesos. A farmàcia, fem una revisió més àmplia i veiem que moltes vegades es produeix després d'anys de tractament¹².

Pla. La decisió és associar antibioticoteràpia empírica a amoxicil·lina/clavulànic 1g/200 mg/8h.

Després de la mala evolució es reorienta a pneumònia organitzada. Es descarta fer proves invasives a causa de la fragilitat del pacient. Quedaria justificada la manca de resposta a levosimendan i la dificultat de resposta al tractament depletiu intravenós amb aquest diagnòstic i que tampoc hi hagi respost a l'antibioticoteràpia pel fet de no tenir un origen infecciós.

Atesa la controvèrsia sobre la causa de la pneumònia organitzada i la necessitat del tractament per prevenir les taquicàrdies ventriculars, es decideix no interrompre amiodarona i observar l'evolució. Anys enrere s'havia intentat interrompre i va rebre diverses descàrregues del DAI, molestes i doloroses.

SOAP 3. TRACTAMENT, CONCILIACIÓ I SEGUIMENT A L'ALTA

Subjetiu. Constipació en el moment de l'alta. En la visita del 20/3/18 presenta franca millora clínica.

Objetiu. Hipotensió persistent. Hipoproteïnèmia i hipoalbuminèmia. En la visita presenta tensions de 110/69, sense edemes. La ingurgitació jugular i el refluix hepatojugular són negatius, freqüència cardíaca de 86 batecs/minut, saturació amb oxigen del 98%. L'auscultació respiratòria mostra una hipofonesi amb crepitants aïllats en base dreta, l'auscultació cardíaca és rítmica sense bufs.

Anàlisi. Malgrat no haver-hi evidència derivada d'assajos clínics aleatoritzats, tenim les guies clíniques, diferents sèries de casos^{11,13} i experiència clínica. La decisió d'iniciar i l'elecció del tractament depenen de la gravetat dels símptomes, del deteriorament de la funció pulmonar, de la imatge radiogràfica i de la rapidesa de la progressió. Si la malaltia és lleu o estable no fem teràpia farmacològica i monitorarem l'empitjorament dels símptomes o de la funció pulmonar ja que la remissió sol ser espontània. En cas de moderada, el tractament es basa en corticoides com prednisona 0,75-1mg/kg/dia. Com a alternatives menys utilitzades tenim macròlids¹⁴, en casos de no resposta a glucocorticoides: ciclofosfamida, ciclosporina o rituximab¹⁵ i en casos d'incapacitat de disminuir les dosis per episodis persistents o necessitat de disminuir per producció d'efectes adversos, azatioprina.

Dietètica fa la valoració i el dia 6/3/18 en vista de l'estabilitat clínica, el pacient és alta hospitalària i se li programa visita a hospital mèdic de dia amb suport de l'equip de cures pal·liatives.

Pla. Comença el 20/2/18 metilprednisolona intravenosa 40 mg/12h i el 27 se substitueix per prednisona oral 60 mg/24h amb reducció progressiva fins 15-20 mg/24h. Des del principi de la corticoteràpia, presenta millora clínica. Comença deambulació amb caminador i suport d'oxigen a diferència dels primers dies en què presentava dispnea al mínim esforç i no tolerava sedestació. Es produeix disminució progressiva

de la PCR, des de 52,86 a $<0,5$ mg/L el dia 13 post ingrés. Inicia suplementació nutricional que continuarà a l'alta amb la medicació habitual, exceptuant bisoprolol, enalapril i tamsulosina, possibles causants de la hipotensió persistent. Se li disminueix la furosemida a 80 mg/24h i l'eplerenona a 25 mg/24h. Continuarà la pauta decreixent de corticoides fins a prednisona 20 mg-0-0 de forma habitual i s'afegeix lactulosa. El seguiment el farà l'hospital de dia i les tensions és controlaran a domicili per si cal reintroduir l'enalapril per disfunció sistòlica.

DISCUSSIÓ

Ressaltar el paper del farmacèutic en la validació i la conciliació de la medicació, tant a l'ingrés com a l'alta, per evitar els riscos que comporta l'omissió de medicació o els canvis bruscos de dosi. Cal treballar de forma multidisciplinària per aconseguir una atenció individualitzada i integral amb l'objectiu de fer un diagnòstic precís i evitar proves i tractaments inne-

cessaris no exempts de riscos i efectes adversos en una població de *per se* molt fràgil, amb un risc elevat de pèrdua de funcionalitat i augment de dependència amb cada nou ingrés. Com en el nostre cas, encara que es tracti d'un pacient crònic amb múltiples ingressos previs per descompensacions de la patologia de base, davant de cada nou ingrés s'ha de pensar en possibles alternatives diagnòstiques. També és important fer una valoració geriàtrica integral per establir l'objectiu terapèutic. Aquestes rutines cada dia estan més incorporades als serveis de farmàcia, però s'hi ha de continuar treballant.

CONCLUSIÓ

El farmacèutic és una figura clau per tractar el pacient crònic complex. Després de cada transició assistencial, mentre dura l'ingrés, cal conciliar, validar tenint en compte l'evolució del pacient i aportar informació farmacològica actualitzada sempre que el cas ho requereixi.

BIBLIOGRAFIA

1. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. Md State Med J. 1965; 71: 61-5.
2. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-main-training, and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 1969;9:179-86.
3. Weed, Lawrence L. (June 1964). "Medical records, patient care, and medical education". Irish Journal of Medical Science. 39 (6): 271–282.
4. Álvarez A. Dislipemias. Manejo de las dislipemias en Atención Primaria. Barcelona:semFYC; 2012.
5. Ficha técnica Amiodarona [Internet]CIMA.[consultat febrer 2018] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48048/FT_48048.html
6. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la insuficiència cardíaca crònica. [Internet]Barcelona:AQuAS. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013[consultat febrer 2018] Disponible en: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/>
7. Tratamiento de la hiperuricemia asintomática. Essencial. Generalitat de catalunya[Internet] [Actualització: 29/09/2016, consultat: març 2018]Disponible en: http://essentialsalut.gencat.cat/es/detalls/Article/Hiperuricemia_asintomatica_Essencial_set2016
8. Zepeda P. What are the effects of hypertonic saline plus furosemide in acute heart failure? Medwave 2015; 15(Suppl 2):e6233.
9. Paterna S. Hypertonic saline in conjunction with high dose furosemide improves dose response curves in worsening refractory congestive heart failure. Adv ther. 2015 Oct; 32(10):971-82.
10. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. Eur Respir J. 2006; 28(2):422.
11. Niksarlıoğlu EY. Cryptogenic organizing pneumonia: clinical and radiological features, treatment outcomes of 17 patients, and review of the literature. Turk J Med Sci. 2016; 46(6):1712.
12. Gary R Epler. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, 25 years: a variety of causes, but what are the treatment options? Expert Rev. Respir. Med. 2011; 5(3):353–361.
13. Huo Z. Clinicopathological findings of focal organizing pneumonia: a retrospective study of 37 cases. Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8(1):511-6. Epub 2015.
14. Pathak V. Macrolide use leads to clinical and radiological improvement in patients with cryptogenic organizing pneumonia. Ann Am Thorac Soc. 2014; 11(1):87.
15. Shitenberg D. Successful Rituximab Therapy in Steroid-Resistant, Cryptogenic Organizing Pneumonia: A Case Series. Respiration. 2015; 90(2):155-9.

LA FARMÀCIA AL DIA

L'oficina de farmàcia: fora dubtes (II)

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

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

M. Perelló, cap del Centre d'Informació del Medicament cim@cofb.cat.

En el número anterior revisàvem la legislació que regula la **presència del farmacèutic** i els **requisits de la part externa** de l'oficina de farmàcia, la **zona d'atenció a l'usuari** incloent-hi la dispensació i la venda *on line*, els serveis professionals que pot oferir una oficina de farmàcia instal·lada a Catalunya, les guies consensuades d'actuació, els programes de reducció de riscos i de cribratges i la **zona de recepció i revisió de mercaderies, emmagatzematge i reposició**.

Ar passarem revista a la zona destinada a despatx del farmacèutic o zona diferenciada, la bibliografia mínima que hem de tenir, les obligacions relatives al llibre receptari i al llibre de comptabilitat d'estupefaents i les notificacions de sospita de reaccions adverses de medicaments d'ús humà, d'ús animal, de cosmètics i de productes sanitaris. Acabarem l'article amb un recorregut per l'espai destinat a laboratori de farmacotècnia i control, espai obligatori a les oficines de farmàcia de Catalunya.

1. DESPATX DEL FARMACÈUTIC O ZONA DIFERENCIADA

El Decret 168/1990, de 3 de juliol, que estableix els requisits tècnics i sanitaris de les oficines de farmàcia, diu que aquest espai ha de ser fàcilment accessible des de la zona de dispensació i que ha de disposar dels mitjans necessaris, per exemple, un ordinador, connexió a internet, bibliografia actualitzada, etc.

En general, el despatx és una zona destinada a l'activitat pròpia del farmacèutic com a titular i propietari de l'oficina de farmàcia on *poder desenvolupar* tasques d'àmbit professional i de gestió de la farmàcia com...

- Consultar la bibliografia i fer una cerca.
- Notificar reaccions adverses o d'efectes no desitjats.
- Revisar el registre del llibre receptari i del de comptabilitat d'estupefaents.
- Custodiar les receptes dispensades.

- Fer la declaració del moviment dels medicaments estupefaents.
- Signar les receptes dispensades.
- Fer el procés de facturació de les receptes dispensades.
- Comprar, fer devolucions, entre altres activitats.

Algunes oficines de farmàcia aquestes tasques les desenvolupen en altres zones destinades a aquesta finalitat.

Si l'oficina de farmàcia no té una zona específica amb privacitat màxima per atendre les consultes personals dels usuaris, aquest despatx també pot ser un lloc per atendre-les si no resulta adequat al taulell. En qualsevol dels casos, ha de quedar garantida la confidencialitat del tracte amb l'usuari i la de les seves dades.

1.1. DOTACIÓ BIBLIOGRÀFICA

Hem de tenir accés a bibliografia actualitzada que cobreix les matèries següents: terapèutica, farmacologia, galènica, interaccions medicamentoses, incompatibilitats medicamentoses, reaccions adverses, toxicologia i legislació farmacèutica, i també a una farmacopea i a un catàleg d'especialitats farmacèutiques. (*article 6 del Decret 168/1990*).

L'accés pot ser en suport paper o digital si cal fer una cerca sobre alguna consulta que ens hagin plantejat: <http://medicaments.gencat.cat/ca/inici>; <https://www.aemps.gob.es/>; www.portalfarma.com. També pots demanar informació al CIM del Col·legi de Farmacèutics, cim@cofb.cat o al Departament de Comunicació Col·legial i Centre de Documentació comdoc@cofb.net (Biblioteca)

Una altra publicació bàsica i fonamental per a l'activitat diària d'una oficina és el **catàleg d'especialitats farmacèutiques, el BOT plus** que els programes de gestió poden tenir incorporat per facilitar la consulta immediata. És important fer les actualitzacions corresponents per assegurar la qualitat del contingut i no obtenir respostes

obsoletes.

També cal tenir accés a la darrera versió de la **Real Farmacopea Española** i al **Formulario Nacional**. Actualment, l'edició és en suport digital i la subscripció s'obté a través de l'AEMPS: https://tienda.boe.es/Farmacopea_index.html (*Articles 11 i 44 del 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 sobre garantia de qualitat*).

1.2. NOTIFICACIÓ DE REACCIONS ADVERSES O D'EFFECTES NO DESITJATS

La legislació vigent obliga els professionals sanitaris a comunicar les sospites de reaccions adverses o efectes no desitjats que puguin estar causades per medicaments d'ús humà, d'ús veterinari, productes cosmètics i productes sanitaris.

• FARMACOVIGILÀNCIA DE MEDICAMENTS D'ÚS HUMÀ

El professional sanitari té el deure de comunicar amb celeritat **les sospites de reaccions adverses** de les quals té coneixement i que poden ser **causades pels medicaments**, als òrgans competents en matèria de farmacovigilància de cada comunitat autònoma, (*Reial Decret legislatiu 1/2015, de 24 de juliol*).

La informació actualitzada es pot trobar a la web del Departament de Salut: <http://medicamentos.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/farmacovigilancia/>

Recordem que s'haurien de notificar **totes les sospites de reaccions adverses** a medicaments, però que cal donar prioritat a:

- sospites de reaccions per medicaments nous o en seguiment addicional, identificats amb el pictograma ▼
- sospites de reaccions desconegudes
- sospites de reaccions greus, mortals o que provoquin un ingrés o un allargament de l'hospitalització, una discapacitat o malformacions congènites
- sospites de reaccions en poblacions especials: gent gran, nens, embarassades, persones amb malaltia hepàtica o renal
- sospites de reaccions adverses a conseqüència d'un error de medicació

La notificació s'ha de fer mitjançant la targeta groga: <https://www.targetagroga.cat/> (Figura 1)

• FARMACOVIGILÀNCIA DE MEDICAMENTS VETERINARIS

Els laboratoris farmacèutics, els veterinaris, els farmacèutics i la resta de professionals sanitaris tenen el deure

Figura 1. Imatge targeta groga

Notificar un nou cas

Camps obligatoris (*)

La identificació del pacient permet saber si s'ha registrat alguna reacció en la mateixa persona, i també si la notificació és requerida. L'entitat Català de Farmacologia en garanteix la confidencialitat segons la legislació vigent.

Nom del pacient: (Puntuació: 1 a 100, a menor puntuació, més probable la reacció)

Sexe: ☐ Masculí ☐ Femení ☐ Altres Edat: Selecció:

Nº història clínica: El quadre clínic ha requerit atenció? ☐ Selecció:

Al primer epígraf consignar-hi el medicament que consideris més sospitós d'haver produït la reacció. Després consignar-hi tots els altres medicaments, fins i tot els d'automedicació, presos durant els tres mesos anteriors. En cas que necessitis ampliar la llista de medicaments, no pots fer amb el botó **Afiger medicament** que hi ha més avall.

Medicament *	Dosi diària	Via d'administració	Data d'inici	Data final	Medicaments preses	Motiu de la prescripció

Afiger medicament

Si es tracta d'una reacció adversa relacionada amb un error de medicació, marca aquesta casella. En cas que s'ha triat més d'una, la paraula amb el botó **Afiger medicament** que hi ha més avall.

Reacció (manifestacions clíniques) *

Data d'inici: Data final: Desentia:

Afiger reacció

Observacions:

Figura 2. Imatge targeta verda

CONFIDENCIAL
Para uso exclusivo de la AEMPS
Número de Referencia:

DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS
Fax: 91 822 54 43 Tel: 91 822 54 01 E-mail: fv.veterinarios@aemps.gob.es Página Web: www.aemps.gob.es

IDENTIFICACIÓN		NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL NOTIFICADOR		NOMBRE Y DIRECCIÓN / REF. DE LA EXPLOTACIÓN / DEL PACIENTE	
Problemas de Seguridad:	Veterinario ☐ Farmacéutico ☐ Otros ☐	Nombre:			
en animales ☐	Dirección:				
en personas ☐	Dirección:				
Presunta falta de eficacia ☐	Teléfono:		Fax:		
Problema de tiempos de espera ☐	Teléfono:		Fax:		
Problema medioambiental ☐	Teléfono:		Fax:		

PACIENTE(S) ☐ Animal(es) ☐ Persona (s) ☐ (en personas rellenar sólo la edad y el sexo)

Especie	Raza	Sexo	Estado	Edad	Peso	Razón del tratamiento
		Hembra ☐ Macho ☐	Castro ☐ Preñado ☐			

MEDICAMENTO VETERINARIO ADMINISTRADO ANTES DE LA APARICIÓN DE LA SUPUESTA REACCIÓN ADVERSA
(si se administraron más de tres medicamentos simultáneamente, por favor duplique este formulario)

	1	2	3
Nombre del medicamento veterinario			
Forma farmacéutica y concentración (p.ej. comprimidos de 100 mg)			
Número de registro			
Número de lote			
Vía y lugar de administración			
Dosis / Frecuencia (posológica)			
Duración del tratamiento /Exposición			
Día de inicio:			
Día final:			
¿Quién administró el medicamento?			

re de comunicar a la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, les **sospites de reaccions adverses** de les quals tingui coneixement i que puguin ser causades per **medicaments veterinaris**. (*Article 41 del Reial decret legislatiu 1/2015, de 24 de juliol*).

La informació actualitzada es pot trobar a la web del Departament d'Agricultura, Ramaderia, Pesca i Alimentació: <http://agricultura.gencat.cat/ca/ambits/ramaderia/medicaments-veterinaris/farmacovigilancia-veterinaria/>.

El formulari es descarregable des de la web de l'AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosVeterinarios/home.htm>

• COSMETOVIGILÀNCIA

Metges, farmacèutics, odontòlegs, infermers i altres professionals sanitaris han d'informar immediatament l'autoritat sanitària de la comunitat autònoma corresponent dels **efectes greus no esperats** dels quals tinguin coneixement, **produïts per productes cosmètics**. (*article 10 del RD 85/2018 de 23 de febrer que regula els productes cosmètics*).

La informació actualitzada es pot consultar a la web <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/cphp/home.htm>

La notificació s'ha de fer mitjançant el formulari publicat a la web: https://www.aemps.gob.es/vigilancia_cphp_notifica_efectos_no_deseados_cosmeticos/prof-sanitarios/

• VIGILÀNCIA DE PRODUCTES SANITARIS

L'obligació de notificar també és aplicable als professionals sanitaris i a les autoritats que amb motiu de l'activitat que desenvolupen, puguin tenir coneixement de qualsevol funcionament defectuós o alteració de les característiques o de les prestacions del producte i de qualsevol inadequació de l'etiquetatge o de les instruccions d'utilització que puguin donar lloc o hagin pogut donar lloc a la mort o al deteriorament greu de l'estat de salut d'un pacient o d'un usuari. (*Article 32 del Reial Decret 1591/2009, de 16 d'octubre, que regula els productes sanitaris*).

La notificació es realitza per via del formulari publicat a la web <https://notificaps.aemps.es/enviotelematico/>

1.3. REVISIÓ DELS REGISTRES DEL LLIBRE RECEPTARI I DEL DE COMPTABILITAT

D'ESTUPEFAENTS

Aquests llibres i també el talonari de vals d'estupefaents són de l'oficina de farmàcia. En cas de traspàs, el nou farmacèutic titular els ha de custodiar correctament i conservar el temps establert en cada cas (veure més avall).

• LLIBRE RECEPTARI ACTUALITZAT

El Reial Decret 1718/2010, de 17 de desembre, sobre recepta mèdica i ordres de dispensació, estableix que en el llibre receptari oficial s'hi ha d'apuntar:

- la data de la dispensació,
- el núm. d'ordre consecutiu,
- el nom del metge i el núm. de col·legiat,
- el nom del pacient i el seu CIP o DNI o NIE,
- el nom de la dispensació de medicaments psicòtrops, fórmules magistrals i també *les dispensacions de medicaments d'ús humà prescrites en recepta veterinària*.

- Des que va entrar en vigor del *Reial Decret 717/2019, de 5 de desembre, que modificava el Reial Decret 1345/2007, d'11 d'octubre, que regulava el procediment d'autorització, registre i les condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment (Comunicat 542/2019 i 553/2019)*, l'anotació de les dispensacions dels medicaments d'especial control mèdic, **ja no s'ha de fer. La categoria d'ECM ja no existeix.**

- Pel que fa als *medicaments estupefaents*, ja no s'han de registrar des de la publicació del Reial Decret 1675/2012, de 14 de desembre, que regula les receptes oficials i els requisits especials de prescripció i dispensació d'estupefaents per a ús humà i veterinari. (*Comunicat 74/2013 de 8 de febrer de 2013*).

- En cas de les *fórmules magistrals*, a més de les dades anteriors, cal registrar també el núm. de guia d'elaboració tant si l'ha preparat la farmàcia com si l'ha encarregat a una farmàcia autoritzada a elaborar per a tercers.

Cal recordar que la quantitat d'envasos dispensats no pot superar els tres mesos de tractament i que cada recepta val per un envàs excepte en els casos que assenyalava l'article 5.5 referit a criteris de prescripció, del RD

1718/2010, de 17 de desembre, sobre recepta mèdica i ordres de dispensació.

El llibre receptari es pot complimentar en suport paper o de forma digital després d'haver presentat una instància a la Subdirecció General d'Avaluació i Inspecció Sanitàries i Farmacèutiques.

Ja que la informació recollida és considerada 'sensíble', cal establir mesures de seguretat segons estableix

El temps de conservació del llibre de comptabilitat d'estupefaents és de cinc anys, tant en suport paper com informàtic. Pel que fa al talonari de vals d'estupefaents, el temps en què s'ha de conservar és també de cinc anys.

el Reglament (UE) 2016/679 del Parlamento Europeu i del Consejo, de 27 de abril de 2016 i, la Llei 3/2018, de 5 de desembre de protecció de dades de caràcter personal i garantia de drets digital.

Si el llibre és en suport paper, cal custodiar-lo

de forma segura (en armari o calaix tancat amb clau). Si està en suport informàtic, mitjançant accés restringit amb identificació de cada farmacèutic amb el seu password personal.

Periòdicament, el farmacèutic ha de revisar que tots els camps estiguin ben complimentats i en especial en el cas de dispensacions de recepta en suport paper: recepta privada, recepta veterinària, mútues, etc.

El temps de conservació del llibre receptari és de dos anys tant en suport informàtic com en suport paper.

• LLIBRE DE COMPTABILITAT

D'ESTUPEFAENTS ACTUALITZAT

Les obligacions les estableix l'RD 1675/2012, de 14 de desembre, que regula les receptes oficials i els requisits especials de prescripció i dispensació d'estupefaents per a ús humà i veterinari i, pel RD 2829/1977, de 6 d'octubre que regula les substàncies i el preparats medicinals psicotròpics, la fiscalització i la inspecció de la fabricació, i

també la distribució, la prescripció i la dispensació.

L'anotació del moviment de medicaments i substàncies estupefaents inclou tant la recepció com la dispensació. (Comunicat 74/2013 de 08/02/2013 - Aclariments sobre la dispensació de medicaments estupefaents).

Pel que fa al moviment d'entrada, s'ha d'apuntar...

- el nom del distribuïdor farmacèutic,
- el número del val de compra,
- el nombre d'envasos,
- l'estoc final.

Pel que fa al moviment de sortida...

- el número de recepta (el número de la recepta oficial o el número de la recepta electrònica),
- les dades del pacient: nom, cognoms, DNI,
- les dades del metge: nom, cognoms i número de col·legiat,
- les dades de la persona que recull l'estupefaent: DNI,
- l'estoc del medicament.

Cal anotar el moviment de les substàncies psicotròpiques de l'annex I del RD 2829/1977 i del moviment de les substàncies i del medicaments estupefaents.

No cal anotar el moviment de medicaments d'especial control mèdic des de la publicació a la web de col·legiats del comunicat 50/2019 de 4 de febrer, a més, s'ha eliminat la categoria d'ECM.

Recordeu que la quantitat d'envasos dispensats de medicament estupefaent no pot superar els tres mesos de tractament.

Cal comunicar a la Inspecció de Farmàcia del Departament de Salut de la Generalitat el canvi de suport de paper a digital del llibre de comptabilitat d'estupefaents.

Com en el cas del llibre receptari, també cal tenir cura del compliment del 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. Si el llibre és en suport paper, s'ha de custodiar tancat amb clau, si és en suport informàtic, l'accés és restringit i cada farmacèutic que hi accedeixi s'ha d'identificar amb el seu password personal.

No oblideu de custodiar correctament el talonari de vals d'estupefaents tancat amb clau (per exemple, a la

caixa forta).

Cal revisar periòdicament que tots els camps estan ben registrats, especialment en el cas de les dispensacions de recepta en suport paper: recepta privada, recepta veterinària, mútues, etc.

Pel que fa a les **existències d'estupefaents** establertes com a **mínimes**, la *Circular 17/2001, de 29 d'octubre de l'AEMPS*, estableix tres envasos d'una ampul·la de clorur mòrfic (morfina HCl) de 10 mg. Aquesta és la quantitat mínima exigida. El farmacèutic ha de decidir tenir i custodiar en caixa forta els altres medicaments que la població de l'entorn de l'oficina de farmàcia pugui sol·licitar.

El temps de conservació del llibre de comptabilitat d'estupefaents és de cinc anys, tant en suport paper com informàtic. Pel que fa al talonari de vals d'estupefaents, el temps en què s'ha de conservar és també de cinc anys.

1.4. CUSTÒDIA DE LES RECEPTES DISPENSADAES

En les disposicions corresponents, la legislació estableix el temps d'arxiu i de custòdia de les receptes dispensades. A la web de col·legiats hi ha publicada una taula que recull les dades: <https://farmaceutics.cofb.net/group/guest/el-mes-sol·licitat>:

- receptes de fórmules magistrals i la resta, 3 mesos
- receptes de psicòtrops, 2 anys.
- receptes d'estupefaents, 5 anys.
- receptes de veterinària, 5 anys.

1.5. ALTRES TASQUES A FER EN EL DESPATX DEL FARMACÈUTIC O ZONA DIFERENCIADA

Com dèiem, al despatx o a la zona habilitada s'hi poden desenvolupar tasques d'àmbit professional i de gestió de la farmàcia, descrites àmpliament en els apartats anteriors a més d'altres obligacions com declarar el moviment dels medicaments estupefaents, signar les receptes dispensades, processar la facturació de les receptes dispensades, lliurar els cupons precinte, gestionar compres, devolucions, control de l'estoc, etc.

En cas de proporcionar algun dels serveis professionals en aquest espai, cal tenir cura de garantir la confidencialitat del tracte amb l'usuari i de les seves dades i

preservar la documentació o les dades d'altres usuaris o de la pròpia oficina de farmàcia (per exemple, factures, compres, descomptes, ofertes, etc.).

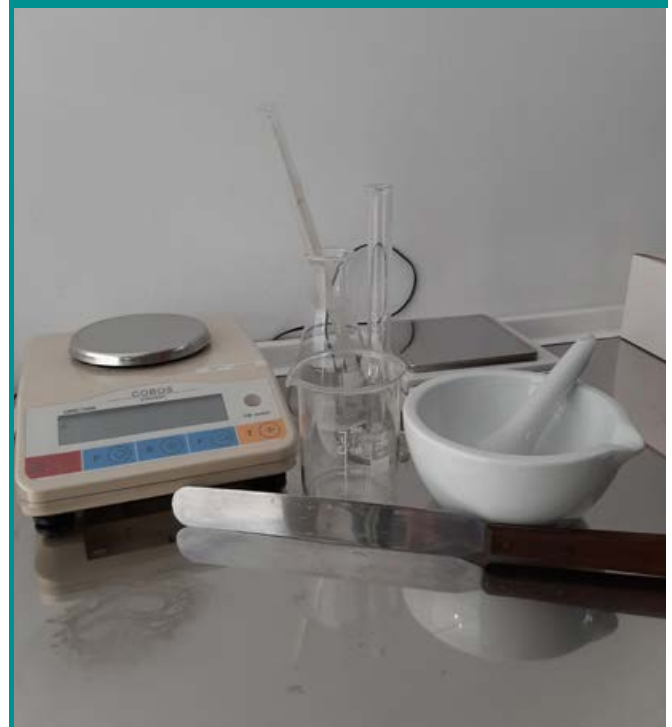
2. LABORATORI DE FARMACOTÈCNIA I CONTROL

L'article 2 del *DECRET 168/1990, de 3 de juliol, pel qual s'estableixen els requisits tècnics i sanitaris que han de complir les oficines de farmàcia*, estableix que totes les oficina de farmàcia han de tenir unes zones delimitades i separades que, com a mínim, han de ser les següents: zona d'atenció a l'usuari, zona de recepció i revisió de mercaderies, emmagatzematge i reposició, **laboratori de farmacotècnia i control**, despatx per al farmacèutic o zona diferenciada que permeti l'atenció personalitzada.

Per tant, l'espai 'reservat' a laboratori, ha d'existir a **totes les oficines de farmàcia de Catalunya**; un altre aspecte és que estigui adequat al *RD 175/2001, de 23 de febrer, que aprova les normes de correcta elaboració i control de qualitat de fórmules magistrals i preparats oficials*.

Revisarem, doncs, **la dispensació de les fórmules magistrals o dels preparats oficials**, activitat que totes les farmàcies fan o han de fer, sigui perquè s'hi el-

Figura 3. Utillatge divers



boren fórmules magistrals sigui perquè les encarreguen a tercers, és a dir, a una altra farmàcia autoritzada per preparar amb la qual han signat el contracte corresponent.

Pel que fa als preparats oficinals, només els poden dispensar l'oficina de farmàcia que l'hagi elaborat. No és possible encarregar-los a una altra oficina de farmàcia ja que passarien a tenir la consideració de fórmula magistral i aleshores caldria la recepta mèdica per dispensar.

El primer requisit per preparar una fórmula magistral és tenir la recepta mèdica corresponent. Un cop elaborat el preparat, s'ha de lliurar amb l'etiqueta que identifica completament l'envàs. Veure taula 1. (*article 6.1 del RD 175/2001*).

Taula 1. Contingut mínim de l'etiqueta

- Nom de l'oficina de farmàcia dispensadora
- Nom de l'oficina de farmàcia elaboradora si és diferent al de la dispensadora
- Núm. guia d'elaboració
- Composició qualitativa
- Composició quantitativa
- Data de caducitat
- Precaucions d'ús

Cal donar també la informació oral i escrita necessària al pacient i que sigui suficient per garantir la identificació, la conservació i la utilització correctes i l'observança del tractament. Veure taula 2. (*article 6.2. del RD 175/2001*).

Si el medicament ho requereix, cal incloure les advertències especials com la durada de tractament quan sigui limitat, precaucions d'ús en nens, dones embarassades o en període de lactància, ancians, esportistes, patologies específiques; possible efectes sobre la capacitat de conducció de vehicles o manipulació de màquines determinades i mesures a adoptar en cas de sobredosi.

Taula 2. Informació al pacient

- Nom de l'oficina de farmàcia. En cas d'utilitzar un nom de marca, el nom del/s farmacèutic/s titular/s sempre hi ha de constar
- Composició qualitativa i quantitativa
- Forma farmacèutica, dosis unitària i nombre de dosis
- Via d'administració

Figura 4. Utilitatge divers



- Posologia i freqüència d'administració segons indiqui la recepta
- Normes per a una administració correcta
- Condicions de conservació, si cal
- Advertència: els medicaments s'han de guardar lluny de l'abast dels infants

Hem de registrar al llibre receptari oficial les dades citades en l'apartat anterior 1.3

Pel que fa al temps de conservació dels documents generats, el RD 175/2001 estableix un període d'almenys un any des de la data de caducitat de la fórmula magistral: guia d'elaboració, control de recepció de les matèries primeres i dels envasos. Per normativa, la recepta mèdica s'ha de guardar un període mínim de tres mesos, però ja que és el document que genera la preparació de la fórmula magistral, recomanem guardar-la amb la guia d'elaboració per facilitar la traçabilitat del preparat.

2.1. REQUISITS DE LES FARMÀCIES (OF) QUE NO ELABOREN FÓRMULES MAGISTRALS (FM)

Una fórmula magistral és un medicament i, per tant, com qualsevol recepta que arriba a l'OF s'ha de dispensar si no és que hi ha alguna causa justificada per no

fer-ho (article 111.b.15 del Reial Decret Legislatiu 1/2015, de 24 de juliol, que aprova el text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, tipifica com a infracció greu la negativa a dispensar sense causa justificada).

En el cas de les farmàcies que no elaboren FM, el farmacèutic titular ha de tenir **signat un contracte amb una farmàcia autoritzada a elaborar per a tercers**; el contracte signat pot ser amb més d'una OF autoritzada.

En cas de traspàs de l'oficina de farmàcia, el nou farmacèutic titular ha de tornar a signar contracte amb l'OF corresponent.

L'annex del Decret 168/1990, de 3 de juliol, encara vigent, estableix els requisits tècnics i sanitaris que han de complir les oficines de farmàcia i l'**utillatge mínim** amb què han d'estar equipades totes les farmàcies de Catalunya:

- Balances que determinin el pes des d'1 mg a 2 kg.
- Aparells per mesurar volums des de 0,5 ml a 1 l.
- Morters de vidre i de porcellana
- Plaques de marbre i de vidre
- Sistema calefactor. Agitador
- Sedassos normalitzats
- Espàtules de metall i de goma
- Bany-maria
- Termòmetre de mercuri (o anàleg)
- Alcoholòmetres
- Material per a valoracions volumètriques
- Sistema per determinar el pH
- Sistema per mesurar els punts de fusió
- Material de vidre suficient (provetes, embuts, vasos de precipitats matrassos, pipetes)
- Encapsuladora

En el cas de la balança de precisió, s'ha d'assegurar que estigui calibrada i cada dos anys, demanar la verificació. (Ordre de 2 de febrer de 2000, que regula el control metrològic dels instruments de pesatge de funcionament no automàtic en les fases de verificació després de reparació o modificació i de verificació periòdica).

2.2. REQUISITS DE LES FARMÀCIES

QUE SÍ QUE ELABOREN FM

El local de preparació ha d'estar diferenciat de la resta, situat a l'interior de la farmàcia, ser d'ús exclusiu per a aquesta activitat, prou ample per evitar riscos de confusió i contaminació en el procés d'elaboració i adequat al tipus de preparacions:

- Espai ben ventilat i il·luminació correcta en les àrees de treball
- El bany no ha de tenir accés directe a la zona de preparació de les FM i PO
- Condicions de netedat correctes per evitar contaminació
- Ordre i organització a l'espai per evitar confusions
- Condicions de temperatura i humitat adequades per al tipus de preparacions elaborades
- Termòmetre per mesurar la temperatura de l'espai de preparació
- Higròmetre per mesurar la humitat de l'espai de preparació
- Frigorífic amb termòmetre de màxima i mínima, específic per als termolàbils (matèries primeres o producte acabat)
- Protecció contra insectes i altres animals
- Aigua potable, aigüera amb aigua freda i calenta, de material llis i resistent, amb sifó antiretorn
- Fonts d'energia necessàries
- Zona diferenciada per als recipients i estris pendents de neteja
- Tovallols d'un sol ús
- Superfícies (terra, parets i sostres) han de ser llises i de fàcil neteja i desinfecció
- Superfície de treball prou ampla, de material llis i impermeable, fàcil de netejar i de desinfectar, inerta a colorants i a substàncies agressives.
- Armari i prestatges amb prou capacitat per col·locar-hi tots els elements necessaris per a les preparacions, protegits de la pols i de la llum (si és el cas)
- Suport horitzontal que eviti al màxim les vibracions, amb prou espai per balances per garantir una pesada correcta.
- Espai reservat per consultar la bibliografia i per redactar i llegir documents.

- Zona identificada de quarantena per col·locar-hi les matèries primeres rebudes pendents de completar la recepció i donar-hi conformitat.
- Zona identificada de rebutjats.
- Gestió correcta dels residus que es puguin generar (contracte amb empresa autoritzada)

• UTILLATGE

A més de l'utilitatge mínim descrit en l'apartat 2.1., cal equipar el laboratori d'acord amb les fórmules magistrals que s'hi elaboren:

- Si són supositoris i òvuls, ha d'estar equipat de motlles per a supositoris i òvuls.
- Si són comprimits i dragees, ha d'estar equipat amb mescladora, màquina de comprimir i bombo de dragage
- Si són col·liris, injectables o d'altres preparats estèrils, ha d'estar equipat amb aigua per a injectables, autoclau, dosificador de líquids, sistema de filtració esterilitzant, cambra estèril o vitrina estèril, forn esterilitzador de calor seca, homogeneïtzador i altres aparells que compleixin el mateix objectiu.
- Si són productes liofilitzats hi ha d'haver: liofilitzador, nevera amb congelador, altres aparells que compleixin el mateix objectiu.
- Si són fórmules magistrals amb productes oxidables, hi ha d'haver una campana per treballar amb gas inert.

2.3. PROCEDIMENTS NORMALITZATS DE TREBALLS

Pel que fa als PNT, el Decret 175/2001 estableix com a mínim els PNT següents i les *actualitzacions corresponents*:

- PNT d'**atribucions del personal** i la formació necessària.
- PNT de **normes d'higiene del personal** (indumentària, no fumar, no menjar, no mastegar xicle).
- PNT de **neteja de la zona o local de preparació** (freqüència, detergents).
- PNT de **neteja i manteniment del material i de les instal·lacions**.
- PNT de **manteniment i calibratge dels equips**.
- PNT d'**elaboració** de cada una de les **fórmules ma-**

gistrals que elaborem amb la informació a proporcionar al pacient. En el cas de les fórmules magistrals tipificades i dels preparats oficials, el PNT de referència és el que consta al Formulari Nacional.

Aquesta activitat genera la documentació que inclou el **registre d'entrada de totes les matèries primeres** i el de **tot el material de condicionament** rebut per elaborar fórmules magistrals o preparats oficials i les **guies d'elaboració** de totes les fórmules magistrals elaborades.

Tota aquesta documentació s'ha de guardar com a mínim fins passat un any de la caducitat de la fórmula magistral o del preparat oficial.

2.4. ELABORACIÓ D'UNA FÓRMULA MAGISTRAL O D'UN PREPARAT OFICIAL

Un cop tenim tots els requisits que estableix la legislació vigent: espai adequat, utilitatge, matèries primeres, material de condicionament, PNT corresponents, etc. podem preparar la fórmula magistral o el preparat oficial.

En cas de la *fórmula magistral*, cal tenir la **recepta mèdica vigent**. Recordeu que el tractament no pot superar els tres mesos i que la recepta ha de quedar en poder del farmacèutic que dispensa. En cas d'elaborar una fórmula magistral que contingui una substància estupefaent, la recepta original quedarà en poder de la farmàcia elaboradora.

En la *guia d'elaboració* s'hi ha d'anotar la composició de la fórmula magistral, el resultat del pes o del volum mesurat, les característiques organolèptiques del producte acabat o l'específic de cada preparat més tota aquella informació indispensable per poder aplicar la traçabilitat des de la prescripció fins al lliurament del producte acabat.

En cas d'un *preparat oficial*, cal omplir la *guia d'elaboració* i guardar una mostra del lot, com a mínim fins a un any després de la data de caducitat.

En el pròxim article el dedicarem a la preparació de sistemes personalitzats de dosificació, el mesurament de la pressió arterial, el control de pes, la determinació de paràmetres biomèdics, les anàlisis clíniques i els programes de reducció de riscos: PIX; PMM; PCT; VIH, l'observatori dels medicaments (abús de medicaments o ús inadequat).

SALUT PÚBLICA

L'èxit dels països asiàtics en la lluita contra la COVID-19

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

INTRODUCCIÓ

Entre novembre de 2002 i finals de juny de 2003 es va produir la primera pandèmia del segle XXI: La Síndrome Respiratòria Aguda Greu (SARS en anglès), que va provocar un total de 8.422 casos, amb 916 defuncions, en 29 països dels 5 continents. El primer cas va aparèixer el 22 de novembre de 2002 i l'últim cas va aparèixer l'11 de juliol de 2003. La corba de distribució de casos va presentar dos pics: un primer màxim, el 28 de març, amb 140 casos, i un segon màxim, l'1 de maig amb 120 casos¹.

La SARS és una malaltia zoonòtica, produïda per un nou coronavirus, l'anomenat SARS-CoV que es va transmetre del seu reservori natural, la civeta (Viverra civeta) a l'ésser humà, i que produeix una pneumònia¹.

La pandèmia es va originar a la Xina continental on va provocar 5.327 casos i 349 defuncions. La província més afectada va ser Guandong (taxa de 2,2 casos per 100.000 habitants) des d'on es va disseminar principalment a: Hong Kong (26,5 casos per 100.000 habitants) Pequín (19,6 casos per 100.000 habitants) Taipei (23,1 casos per 100.000 habitants), Singapur (5,1 casos per 100.000 habitants) Toronto (5,1 casos per 100.000 habitants) i Hanoi (3,4 casos per 100.000 habitants). A la taula 1 apareix la llista completa dels països afectats².

Arran d'aquesta dramàtica experiència, els països asiàtics van posar les bases de la lluita contra les epidèmies, amb la millora de la coordinació i/o de la creació d'institucions i també d'una xarxa de centres per millorar el control de les malalties infeccioses: 1. A la Xina es va reforçar el Centre Xinès per al Control i Prevenció (CCDC) amb la creació, al 2006, del sistema nacional de detecció i comunicació de malalties, una àmplia xarxa de centres d'investigació en

el estudi epidemiològic de les malalties³; 2. A Corea del Sud, al desembre de 2003, es van crear els Centres de Control i Prevenció de Malalties Contagioses (KCDC)⁴; 3. A Hong Kong, l'1 de juny de 2004, es va posar en marxa el Centre de Protecció de la Salut⁵; 4. A Taiwan, al 2003, es va crear el Comandament Central per al Control de Malalties, realitzant, entre d'altres tasques, assajos periòdics⁶; 5. A Singapur, amb la Llei de Malalties Infeccioses, es pot prioritzar en cas de brot, el bé comú per sobre dels drets individuals, es va millorar la gestió de les malalties infeccioses i es van establir "centres de febres" per aïllar casos sospitosos.

LA PANDÈMIA DE COVID-19

El 8 de desembre de 2019 es va detectar a la ciutat de Wuhan, província de Hubei, de la Xina, el primer cas d'una pneumònia atípica d'origen desconegut. El 31 de desembre de 2019 es notificava a la OMS un brot de 27 casos i cap mort d'aquesta nova malaltia. Tot i el termini transcorregut, la declaració va ser molt més ràpida que quan es va produir la pandèmia de SARS (figura 1). També és de destacar la ràpida identificació de l'agent causal, un nou coronavirus, similar al SARS (denominat posteriorment SARS-CoV2) que es va produir el 7 de gener de 2020 i la seqüència genètica, que va ser compartida per les autoritats xineses el 12 de gener de 2020⁷.

A la ciutat de Wuhan, el nombre de persones infectades creix ràpidament i es converteix en l'epicentre d'una epidèmia (figura 2). En pocs dies l'epidèmia s'escampa primer per la província de Hubei, després per la resta de la Xina i a continuació comença a augmentar el nombre de països afectats. El 30 de gener de 2020, l'OMS va declarar la nova epidèmia com una "Emergència de Salut Pública d'importància internacional", quan a la Xina s'havien notificat 7.736

casos confirmats i 170 defuncions, i a la resta del món la malaltia s'havia estès a 18 països, amb 82 casos confirmats i cap defunció⁷.

Els països limítrofes a la Xina estaven espantats. Amb el record encara viu sobre el patiment de la pandèmia de SARS de 2002-2003, aquests països van

actuar ràpidament. Amb un sistema sanitari preparat i la incorporació de la utilització massiva de la tecnologia digital, van adoptar diverses estratègies per aconseguir la contenció de la nova epidèmia. Aquesta contenció la van assolir, amb molt d'esforç, al establir la corba epidemiològica del nombre de per-

Taula 1. Casos probables de SARS notificats per països. Des de l'1 de novembre de 2002 fins al 7 d'agost de 2003²

Número acumulado de casos				Situación									
País/área	Mujer	Varón	Total	Mediana de edad (rango)	Casos hospitalizados actualmente	Casos que se han curado	Muertes	TL ^a (%)	Casos Importados (%)	TS ^b afectados (%)	Fecha de inicio del primer caso probable	Fecha de inicio del último caso probable	
Alemania	4	5	9	44 (4-73)	0	9	0	0	9 (100)	1 (11)	9/Mar/2003	6/May/2003	
Australia	4	2	6	15 (1-45)	0	6	0	0	6 (100)	0 (0)	24/Mar/2003	1/Abr/2003	
Brasil	1	0	1	4	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	3/Abr/2003	3/Abr/2003	
Canadá	151	100	251	49 (1-98)	10	200	41	17	5 (2)	108 (43)	23/Feb/2003	12/Jun/2003	
China	Pendiente	Pendiente	5.327	Pendiente	29	4.949	349	7	No disponible	1.002 (19)	16/Nov/2002	25/Jun/2003	
China, Hong Kong región administrativa especial	977	778	1.755	40 (0-100)	7	1.448	300	17	No disponible	386 (22)	15/Feb/2003	31/May/2003	
China, Macao región administrativa especial	0	1	1	28	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	5/May/2003	5/May/2003	
China, Taiwán	349 ^c	319 ^c	665	46 (2-79)	10	475	180	27	50 (8)	86 (13)	25/Feb/2003	15/Jun/2003	
Colombia	1	0	1	28	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	2/Abr/2003	2/Abr/2003	
España	0	1	1	33	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	26/Mar/2003	26/Mar/2003	
Estados Unidos	16	17	33	36 (0-83)	7	26	0	0	31 (94)	1(3)	9/Ene/2003	13/Jul/2003	
Federación Rusa	0	1	1	25	1	0	0		No disponible	0 (0)	5/May/2003	5/May/2003	
Filipinas	8	6	14	41 (29-73)	0	12	2	14	7 (50)	4 (29)	25/Feb/2003	5/May/2003	
Finlandia	0	1	1	24	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	30/Abr/2003	30/Abr/2003	
Francia	1	6	7	49 (26-61)	0	6	1	14	7 (100)	2 ^b (29)	21/Mar/2003	3/May/2003	
India	0	3	3	25 (25-30)	0	3	0	0	3 (100)	0 (0)	25/Abr/2003	6/May/2003	
Indonesia	0	2	2	56 (47-65)	0	2	0	0	2 (100)	0 (0)	6/Abr/2003	17/Abr/2003	
Italia	1	3	4	30,5 (25-54)	0	4	0	0	4 (100)	0 (0)	12/Mar/2003	20/Abr/2003	
Kuwait	1	0	1	50	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	9/Abr/2003	9/Abr/2003	
Malaysia	1	4	5	30 (26-84)	0	3	2	40	5 (100)	0 (0)	14/Mar/2003	22/Abr/2003	
Mongolia	8	1	9	32 (17-63)	0	9	0	0	8 (89)	1 (11)	31/Mar/2003	6/May/2003	
Nueva Zelanda	1	0	1	67	0	1	0	0	1 (100)		20/Abr/2003	20/Abr/2003	
Reino Unido	2	2	4	59 (28-74)	0	4	0	0	4 (100)	0 (0)	1/Mar/2003	1/Abr/2003	
República de Irlanda	0	1	1	56	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	27/Feb/2003	27/Feb/2003	
República de Corea	0	3	3	40 (20-80)	0	3	0	0	3 (100)	0 (0)	25/Abr/2003	10/May/2003	
Rumania	0	1	1	52	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	19/Mar/2003	19/Mar/2003	
Singapur	161	77	238	35 (1-90)	0	205	33	14	8 (3)	97 (41)	25/Feb/2003	5/May/2003	
Sudáfrica	0	1	1	62	0	0	1	100	1 (100)	0 (0)	3/Apr/2003	3/Apr/2003	
Suecia	1	2	3	33	0	3	0	0	3 (100)	0 (0)			
Suiza	0	1	1	35	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	9/Mar/2003	9/Mar/2003	
Tailandia	5	4	9	42 (2-79)	0	7	2	22	9 (100)	1b (11)	11/Mar/2003	27/May/2003	
Vietnam	39	24	63	43 (20-76)	0	58	5	8	1 (2)	36 (57)	23/Feb/2003	14/Abr/2003	
Total			8.422		64	7.442	916	11		1.725			

^aLetalidad basada en casos con resultados conocidos e independientemente de la causa inmediata de la muerte. ^bSe incluyen casos importados en TS expuestos ocasionalmente. ^cTras el alta de 3 casos, está pendiente un nuevo desglose por sexos.

TL: tasa de letalidad; TS: trabajador sanitario.

Fuente: Organización Mundial de la Salud [consultado 21/08/2003]. Disponible en: http://www.who.int/csr/sars/country/en/country2003_08_15.pdf

sones afectades en un període relativament breu de temps (figura 3).

No obstant això, la situació mundial anava empitjorant, i l'11 de març de 2020 l'OMS fa la declaració de pandèmia global. La pandèmia ja s'havia estès per Europa fins al punt que, dos dies després, el 13 de

març de 2020, l'OMS declarava que Europa s'havia convertit en el nou epicentre de la pandèmia de COVID-19, al constatar que Europa estava notificant més casos confirmats i més defuncions que tota la resta de països del món, exceptuant a la Xina.

Ara, en aquests moments, la situació actual és molt preocupant. A data 24 de març de 2020 la pandèmia ha afectat gairebé a 200 països del món i ha provocat més de 370.000 infectats i més de 16.000 defuncions⁸ (taula 2). L'expansió a Europa (195.511 casos i 10.189 defuncions) i les EUA (46.145 casos i 582 defuncions) creix en proporció exponencial i tot just ha començat la seva expansió pels països sud-americans. El govern de L'Índia ha decretat en el dia d'avui (amb 434 casos i 9 defuncions) el confinament de tota la població del país per un període de 21 dies. Itàlia i Espanya han perdut la batalla per la contenció del virus (fases de contenció i de contenció reforçada) i lluiten de manera titànica per evitar el col·lapse dels seus sistemes sanitaris (fase de mitigació). Altres països com Alemanya, França, el Regne Unit van just pel darrera, però segueixen el mateix camí. Als EUA la progressió és encara més ràpida i les polítiques de contenció són erràtiques, motius pels quals l'OMS ha declarat, en el dia d'avui, que els Estats Units es podrien convertir en el proper epicentre de la pandèmia.

La corba epidemiològica del nombre de persones afectades als països asiàtics com La Xina i Corea del Sud segueix una pendent suau estabilització del COVID-19) mentre que als països europeus i als EUA la tendència és clarament ascendent, la qual cosa pot provocar, si no s'estabilitza de manera ràpida, la superació de les fases de contenció i mitigació (figura 3). Actualment, quan encara falten moltes setmanes perquè la pandèmia s'aturi, ja es pot dir que el COVID-19 és de la major tragèdia sanitària mundial des de la pandèmia de grip espanyola (1918-1919).

L'ESTRATÈGIA DELS PAÏSOS ASIÀTICS EN LA LLUITA CONTRA LA COVID-19

Els països asiàtics presenten elements comuns i clarament diferenciats dels països europeus en la

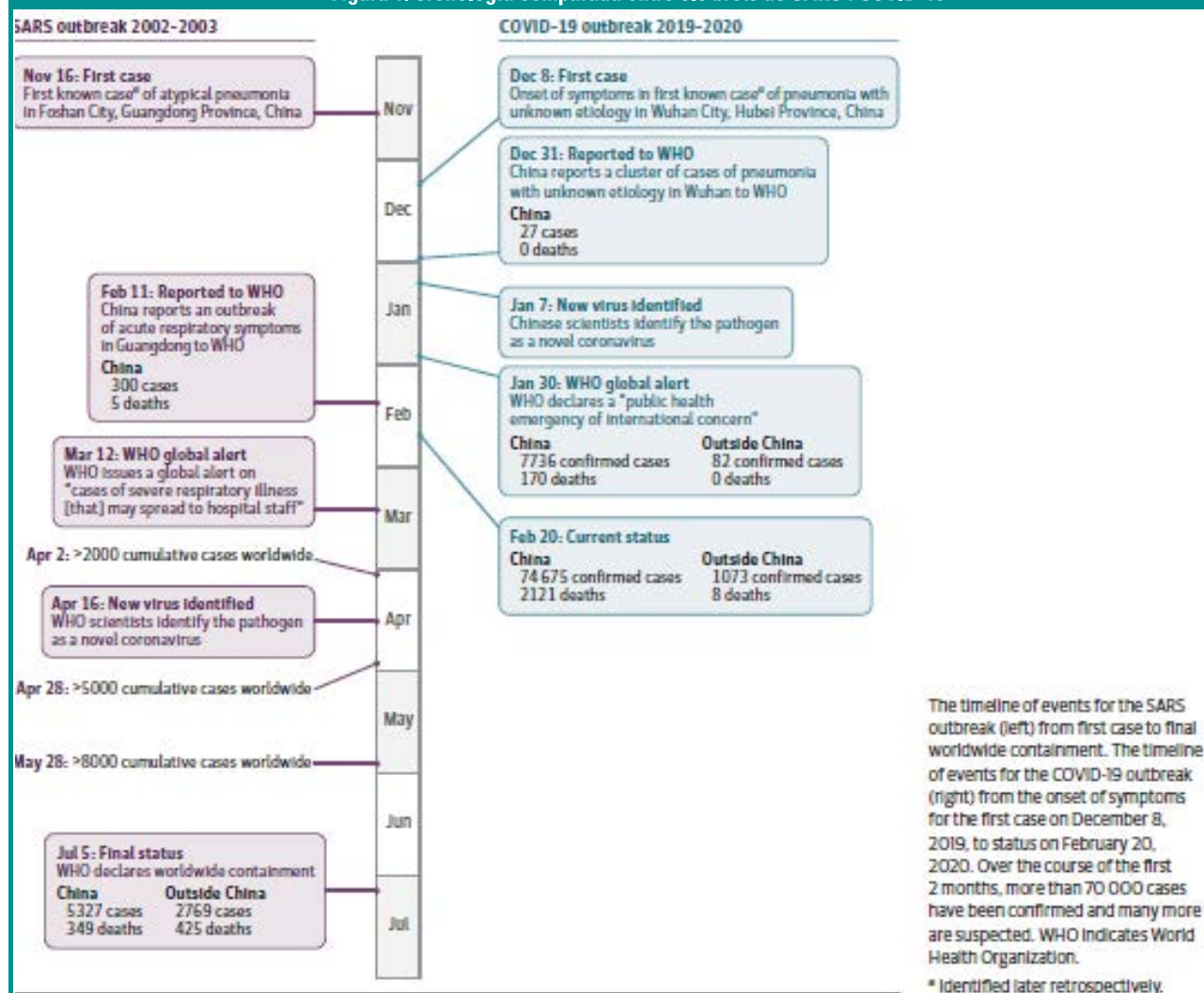
Taula 2. Nombre de casos i taxa de letalitat del COVID-19 a data 24 de març de 2020⁸ (elaboració pròpia)

País	N casos	N casos nous	N infectats	N curats	N morts	N morts nous	% Morts
Xina	81.171	146	4.735	73.159	3.277	7	4,02
Itàlia	63.927	4.789	50.418	7.432	6.077	601	9,51
Usa	46.145	10.591	45.268	295	582	69	1,28
Espanya	35.136	4.517	29.470	3.355	2.311	462	6,59
Alemanya	29.056	4.438	28.480	453	123	32	0,42
Iran	23.049	1.411	12.861	8.376	1.812	127	7,86
França	19.856	3.794	16.796	2.200	860	186	4,28
Corea del sud	9.037	76	5.410	3.507	120	9	1,33
Suïssa	8.795	1.044	8.544	131	120	6	1,36
Regne Unit	6.650	967	6.180	135	335	54	5
Total mundial	382.057	39.827	263.011	102.481	16.565	1.722	4,33

Taula 3. Nombre de test COVID-19 realitzats entre el 15 i el 18 de març de 2020⁸ (elaboració pròpia)

País	N test
Corea del sud	286.716
Alemanya	167.000
Itàlia	148.657
Emirats Àrabs Units (EAU)	125.000
Rússia	116.061
Regne Unit	50.442
França	36.747
Estats Units d'Amèrica (EUA)	41.552
Bèlgica	18.360
Japó	16.484
Colòmbia	2.571
La Xina	Sense dades
Espanya	Sense dades

Figura 1. Cronologia comparada entre els brots de SARS i COVID-19*



Proactive investment in public health infrastructure and capacity is crucial to effectively respond to epidemics like COVID-19, and it is critical to continue to improve international surveillance, coop-

eration, coordination, and communication about this major outbreak and to be even better prepared to respond to future new public health threats.

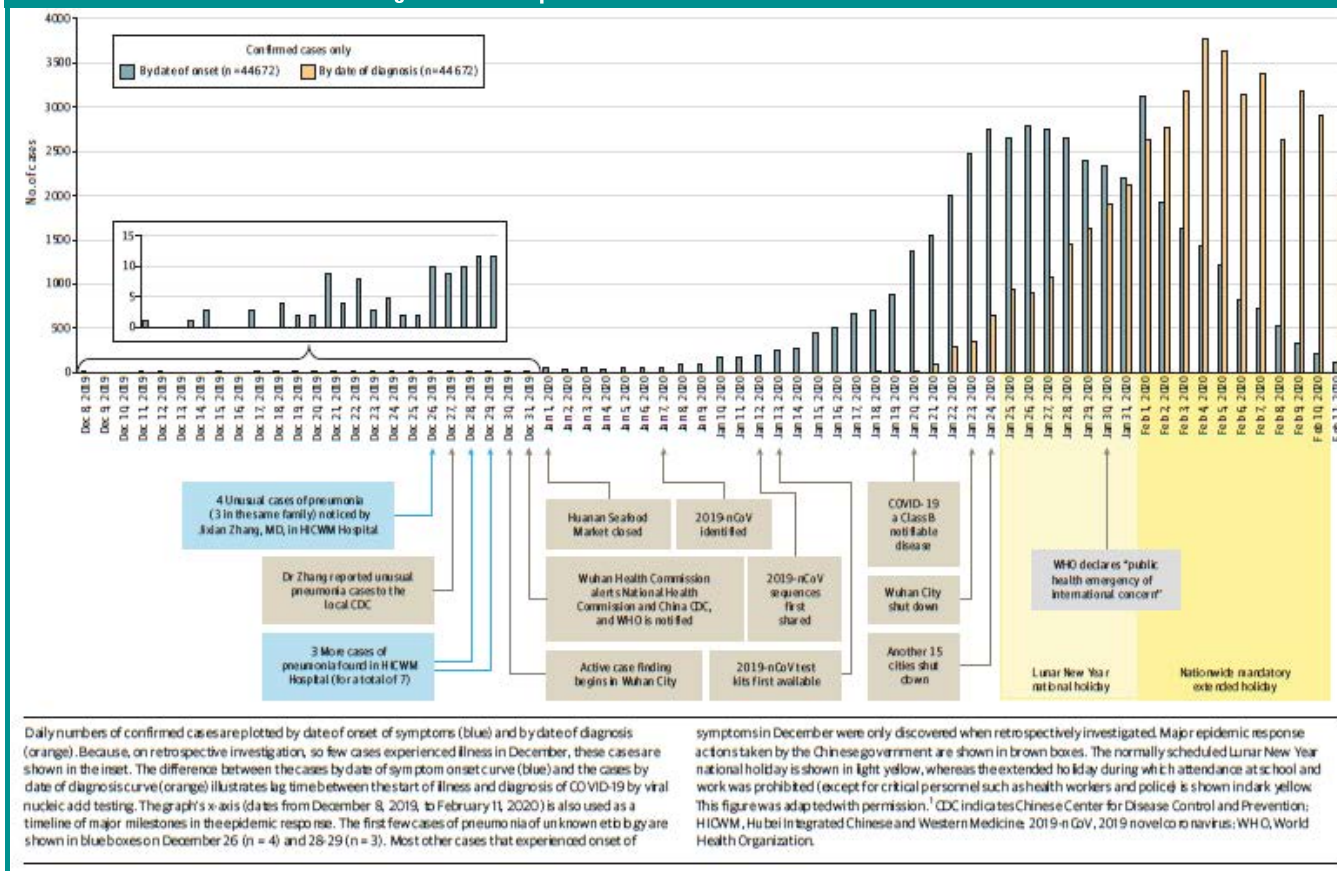
lluita contra la pandèmia de COVID-19. No obstant això, a continuació es remarquen els trets diferenciadors:

a) La Xina^{7,9-12}

El 23 de gener de 2020 es va decretar la Quarantena a la ciutat de Wuhan: es va suprimir el transport de viatgers, es van tancar escoles i empreses i es va decretar el confinament de la població a casa seva. La ciutat es va paraitzar i la mobilitat de les persones es va reduir a la mínima expressió, mitjançant la conjugació de mesures tradicionals, el punts de control, amb mesures innovadores, les aplicacions informàtiques instal·lades al mòbil. Una d'aquestes

aplicacions permeten conèixer on es troben els casos positius més propers i per tant modificar itineraris i desplaçaments.

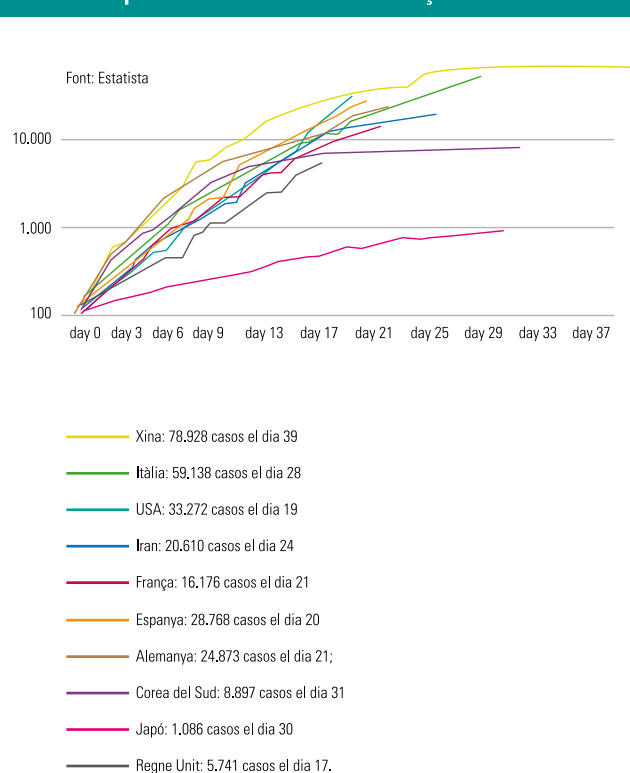
Als punts de control, repartits per tota la ciutat, per poder travessar-los cal disposar d'un salva-conducte, del teu telèfon mòbil i i superar un control tèrmic: 1. Sense salva-conducte o amb el salva-conducte caducat has de tornar cap a casa; 2. Al telèfon mòbil, mitjançant un codi QR es pot saber si l'individu ha de fer aïllament (semàfor vermell) o pot circular (semàfor verd); 3. No superar el control tèrmic significar anar immediatament a les clíniques de febre i fer el test del COVID-19. Si la prova és positiva a l'individu

Figura 2. Corba epidèmica dels casos confirmats de COVID-19⁷

se l'aïlla en els "hotels de quarantena" per no infectar als membres de la unitat familiar.

Amb tot, en qüestions de dies el nombre de persones infectades a la ciutat va ser tant gran que es van prendre decisions dràstiques: incorporar un contingent de 1.000 metges i infermeres arribats de la resta del país i construir un hospital de 1.000 llits. En pocs dies es va incorporar un segon contingent igual de nombrós i es va construir un segon hospital, amb una capacitat per 1.200 llits, i es van habilitar edificis públics i centres de convencions. La tendència no es va revertir fins passats els 30 dies de l'aïllament (figura 4), tot i que el final del confinament de la ciutat està previst pel 8 d'abril de 2020.

La corba epidemiològica de distribució de casos per la ciutat de Wuhan va ser similar a la província de Hubei i al conjunt del país (figura 4). Les mesures adoptades a altres territoris de la Xina van ser molt similars (figura 5). Cap al 20 de febrer de 2020 el percentatge de mortalitat pel COVID-19 havia dismi-

Figura 3. Casos acumulats de COVID-19 per països des dels 100 primers casos fins al 22 de març de 2020⁸

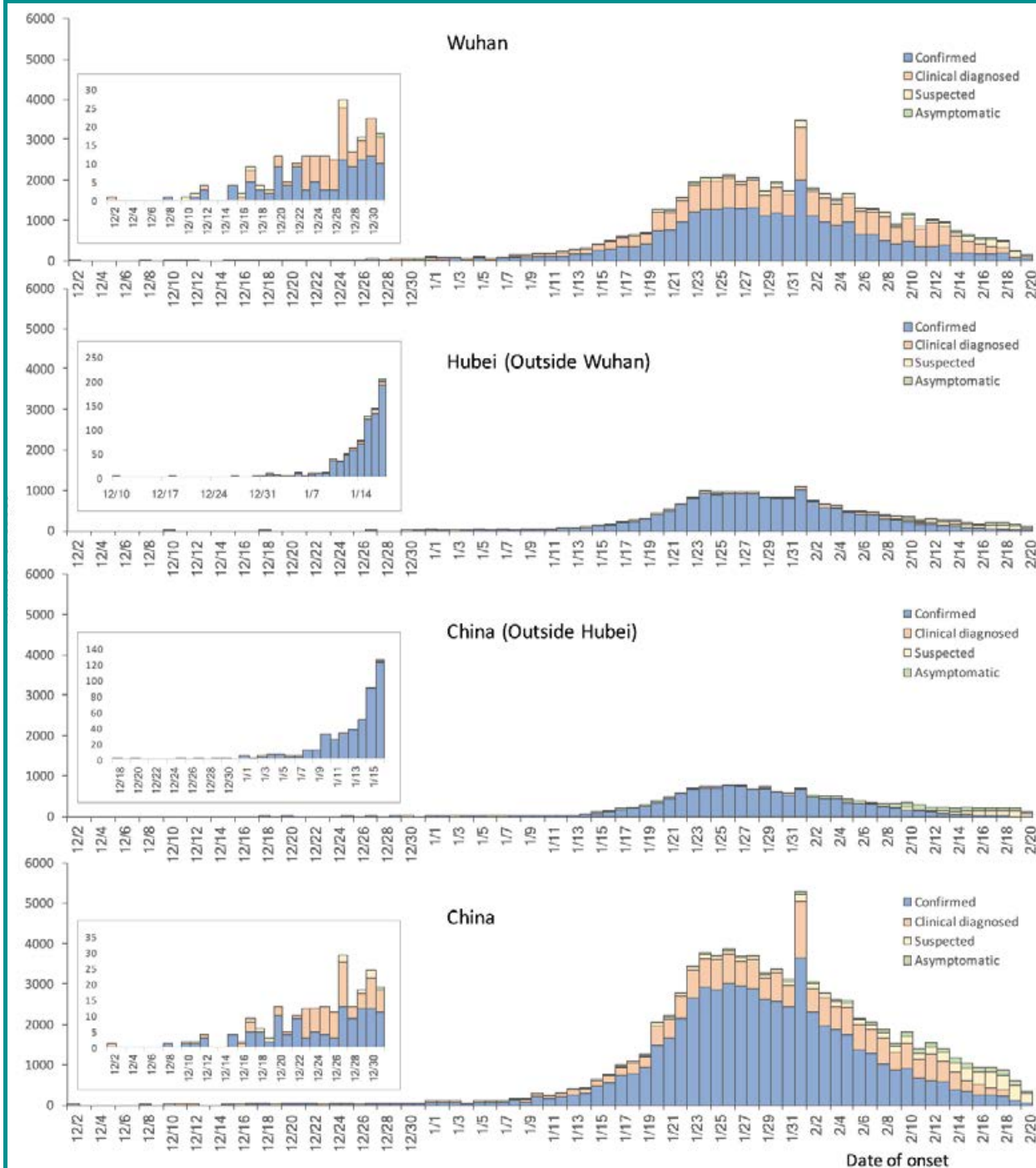
nuït dràsticament a tot el país (figura 6) i a començaments de març s'havia superat la fase més dura en la lluita contra l'epidèmia.

La contenció de l'epidèmia es va assolir en quatre setmanes (figura 3). En les darreres 24 hores s'han produït 146 nous casos i 7 noves morts, per un total de 81.171 casos i 3.277 defuncions, a data 24/03/2020 (taula 2).

b) Corea del Sud^{9-11,13-14}

Corea del Sud va seguir una estratègia molt diferent a la de la Xina. En aquest país no es va posar en quarantena a cap ciutat o regió i únicament es va imposar la restricció d'accés dels ciutadans provinents de la regió de Hubei. Això si, a partir del 21 de febrer (amb 150 casos notificats) es van prohibir les grans concentracions de persones, es van tancar els espais

Figura 4. Corba epidemiològica dels casos notificats de COVID-19 fins al 20 de febrer de 2020¹²



previs al tancament de fronteres. A més va realitzar un esforç important per investigar les cadenes de transmissió dels tres clústers (amb 36 casos) que s'havien produït fins aquell moment, cosa que es va aconseguir (figura 7). Posteriorment es van imposar les mateixes restriccions per les persones procedents Japó, Corea de Sud, Iran, nord d'Itàlia, etc.

A Singapur no es van suspendre mai les classes però es realitzen controls de temperatura a tots els alumnes i el personal acadèmic. El país disposa, a l'igual que Hong Kong i Taiwan, d'un sistema de monitoratge dels individus que permeten l'estudi eficaç dels contactes i d'estacions amb gel desinfectant pel rentat de les mans.

A data 24 de març de 2020, la situació està controlada: en les darreres 24 hores s'han produït 52 nous casos i 0 morts. Fins ara, les dades són 507 casos i 2 morts.

d) Taiwan⁹⁻¹¹

L'actuació d'aquest territori autònom de la Xina va ser instantània, inclús abans de demostrar-se la transmissió de la malaltia de persona a persona. Així, a finals de desembre ja s'examinaven tots els passatgers provinents de Wuhan. També se'ls va investigar, mitjançant el creuament de diverses bases de dades (ús de macrodades) per a detectar possibles infectats en funció dels viatges realitzats. I a finals de gener es van suspendre tots els vols amb la Xina.

Les classes es van suspendre tot i que l'activitat es va reiniciar a finals de febrer. A tot el territori es disposa d'un sistema de monitoratge dels individus que permeten l'estudi eficaç dels contactes i d'estacions amb gel desinfectant pel rentat de mans.

No es disposen de dades segregades actualitzades d'aquesta regió autònoma de la Xina.

e) Hong Kong⁹⁻¹¹

El 3 de gener de 2020 es van instal·lar estacions de detecció de la temperatura en els seus ports d'entrada i posteriorment va establir una quarantena de 14 dies per tots els turistes. Als centres comercials i a les oficines també es van instal·lar escàners tèrmics.

A finals de gener es van tancar les escoles, es van cancel·lar tots els actes socials i va imposar el treball des de casa. A tot el territori es disposa d'un sistema de monitoratge dels individus que permeten l'estudi eficaç dels contactes i d'estacions amb gel desinfectant pel rentat de mans.

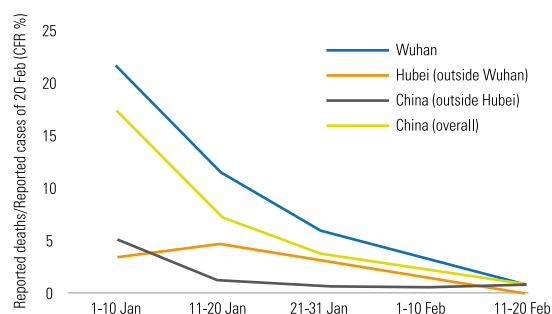
No es disposen de dades segregades actualitzades d'aquesta regió autònoma de la Xina.

DISCUSIÓ

Europa i els EUA patiran una autèntica tragèdia no només sanitària sinó també econòmica i social, mentre que Àsia ha aconseguit, fins al moment, la contenció de l'epidèmia. A banda de l'experiència adquirida durant la pandèmia de SARS i de les actuacions ràpides i de vegades dràstiques que han pres, també han influït raons culturals i socials, que els diferencien dels països occidentals.

En general, i en comparació amb Europa, els països asiàtics són més autoritaris i els ciutadans són més obedients o menys crítics i el col·lectivisme està per sobre de l'individualisme. Això també explica que l'ús de les mascaretes està molt arrelat entre la població i és impensable no portar-la pel carrer com a mesura d'autoprotecció i de protecció als altres, la qual cosa també es castiga amb una multa. A Corea, per exemple, el govern va augmentar la producció de mascaretes i les va subministrar a tota la població. Aquestes mascaretes que no són les mascaretes quirúrgiques que coneixem els ciutadans europeus, sinó que són unes mascaretes especials amb filtres. A més, Corea ja ha desenvolupat una mascareta es-

Figura 6. Percentatge de letalitat per COVID-19 fins al 20 de febrer de 2020¹²

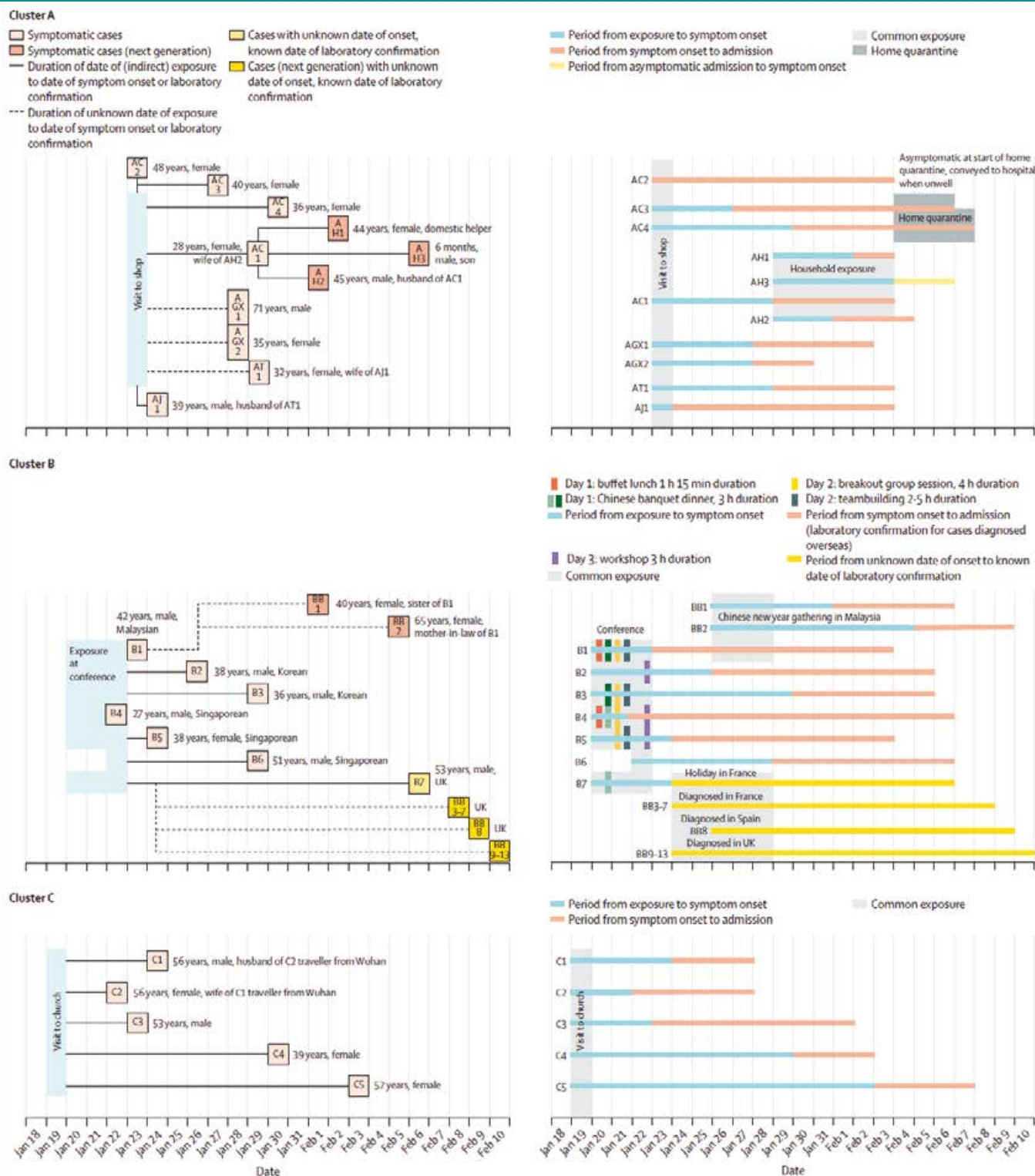


pecial pel coronavirus, feta amb nano-filtres que inclús es poden rentar. Actualment, aquestes mascaretes no estan a l'abast del personal sanitari europeu, i s'ha de viatjar a Rússia si volem aconseguir-les¹⁶.

Però la gran diferència està en el big-data. Al

països asiàtics es realitza la “vigilància digital”, la qual no està qüestionada per la població. Així, a la Xina, hi ha instal·lades 200 milions de càmeres amb intel·ligència artificial, que permeten el reconeixement facial, saber l'itinerari realitzat i mesurar la

Figura 7. Investigació dels tres primers clústers de COVID-19 a Singapur¹⁵.



temperatura corporal, entre d'altres moltes prestacions. Si un ciutadà, per exemple, va en un tren i la seva temperatura és preocupant, tots els passatgers del vagó reben una notificació en el seu telèfon mòbil, per tal de començar un aïllament. A Taiwan, s'envia un SMS simultani a tota la població per a localitzar a les persones que han tingut contacte amb els infectats o per informar sobre els llocs o edificis on han hagut persones infectades. A Corea hi ha càmeres instal·lades a tots els edificis públics, en cada planta, oficina i botiga i es reconstrueixen el perfil de moviments de cada persona infectada, i es fan públics¹⁶.

L'èxit en la estratègia de contenció del COVID-19 dels països asiàtics es basa en una actuació ràpida i el seguiment escrupolós dels eixos següents: 1. detecció precoç dels casos (fer test i més test de forma massiva); 2. investigació exhaustiva dels contactes (perfil de desplaçament dels infectats); 3. aïllament escrupolós dels malalts (al domicili o en centres

d'aïllament); 4. mesures de distanciament social de la població (en funció de la situació epidemiològica de cada país); i 5. mesures higièniques (rentat de mans i ús de mascaretes)

CONCLUSIÓ

S'ha iniciat una nova era en el control de les pandèmies, l'era de la "*vigilància digital*". Les tradicionals mesures d'aïllament i confinament (tancament de fronteres, confinaments de tota la població) poden ser necessàries, però per si soles no són suficients en una gran pandèmia com l'actual. Els països asiàtics han demostrat una millor preparació ja que arran del SARS van reforçar els seus sistemes sanitaris, van prendre consciència com a societat dels perills a afrontar i van posar la tecnologia al servei de la vigilància epidemiològica.

Hem d'aprendre molt i molt ràpid d'aquesta pandèmia perquè no es pot descartar que, al igual que va succeir a la pandèmia de la grip espanyola, estiguem només davant de la primera onada del COVID-19.

BIBLIOGRAFIA

1. Vaqué Rafart J. Síndrome respiratorio agudo grave (SARS). An Pediatr (Barc) 2005;62(Supl 1):6-11
2. Pareja Bezares A; Torán Mateos M. SARS: una nueva enfermedad desenmascarada. Aten Primaria 2003;32(9):531-4
3. www.chinacdc.cn [accés el 24/03/2020]
4. www.cdc.go.kr [accés el 24/03/2020]
5. www.chp.gov.hk [accés el 24/03/2020]
6. www.cdc.gov.tw [accés el 24/03/2020]
7. Zunyou Wu MD; Jennifer M. McGoogan. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
8. <https://www.statista.com/page/covid-19-coronavirus> [accés el 24/03/2020].
9. Lioman Lima. Coronavirus: 5 estrategias que estan funcionando en los paises que han logrado contener los contagiós de COVID-19. BBC News Mundo; 17/03/2020. [accés el 22/03/2020]. Disponible a: <https://www.lanacion.com.ar/el-mundo/coronavirus-5-estrategias-estan-funcionando-paises-han-nid2344644>
10. Pablo M Díaz. Así frenan los paises de Asia el Coronavirus. ABC; 16/03/2020. [accés el 22/03/2020]. Disponible a: https://www.abc.es/sociedad/abci-frenan-paises-asia-coronavirus-202003150206_noticia.html
11. Hannah Beech. Coronavirus: así enfrentaron la epidèmia algunas ciudades asiáticas muy pobladas. The New York Times; 18/03/2020. [accés el 22/03/2020]. Disponible a: <https://www.nytimes.com/es/2020/03/18/espanol/mundo/coronavirus-cuarentena-hongkong-singapur-china.html>
12. OMS. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 16-24/2020. p.40. [accés el 22/03/2020]. Disponible a: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
13. RTVE. La exitosa estratègia de Corea del sur para contener la epidèmia: análisis masivos y responsabilidad ciudadana. RTVE; 16/03/2020. [accés el 22/03/2020]. Disponible a: <https://www.rtve.es/noticias/20200316/estrategia-exitosa-corea-del-sur-para-contener-epidemia/2010185.shtml>
14. Mario Ruiz. Coronavirus: la app con la que Corea del Sur està consiguiendo frenar la curva. Gaceta Médica; 16/03/2020. [accés el 22/03/2020]. Disponible a: <https://gacetamedica.com/profesion/coronavirus-la-app-con-la-que-corea-del-sur-esta-consiguiendo-frenar-la-curva/>
15. Rachael Pung, Calvin J Chiew, Barnaby E Young et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. www.thelancet.com Published online March 16, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30528-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6) [accés el 22/03/2020]. Disponible a: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930528-6>
16. Byung-Chul Han. La emergencia viral y el mundo de mañana. El país; 22/03/2020. [accés el 22/03/2020]. Disponible a: <https://elpais.com/ideas/2020-03-21/la-emergencia-viral-y-el-mundo-de-manana-byung-chul-han-el-filosofa-surcoreano-que-piensa-desde-berlin.html>

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Revisió bibliogràfica de les interaccions entre begudes refrescants i medicaments

A. Ramírez Murillo, farmacèutica.

Les interaccions entre aliments i fàrmacs existeixen i en alguns casos poden produir problemes de salut greus. Per evitar-les i detectar-les és imprescindible la formació dels professionals sanitaris. El CEDIMCAT (Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya)¹ defineix les interaccions farmacològiques com a modificacions o alteracions quantitatives o qualitatives de l'efecte d'un fàrmac, provocades per l'administració simultània o successiva d'un altre fàrmac, una planta medicinal, un aliment, una *beguda* o un contaminant ambiental. Aquesta modificació se sol traduir en una variació de la intensitat (augment o disminució) de l'efecte habitual o en l'aparició d'un efecte diferent (subterapèutic, terapèutic o toxicològic) a l'esperat. És a dir, hi pot haver interacció entre els medicaments i les begudes que formen part de la dieta habitual del pacient.

Hasan *et al.* 2012² informen que el 15,9% de les interaccions clínicament rellevants poden ser evitades amb la participació de professionals farmacèutics ben for-

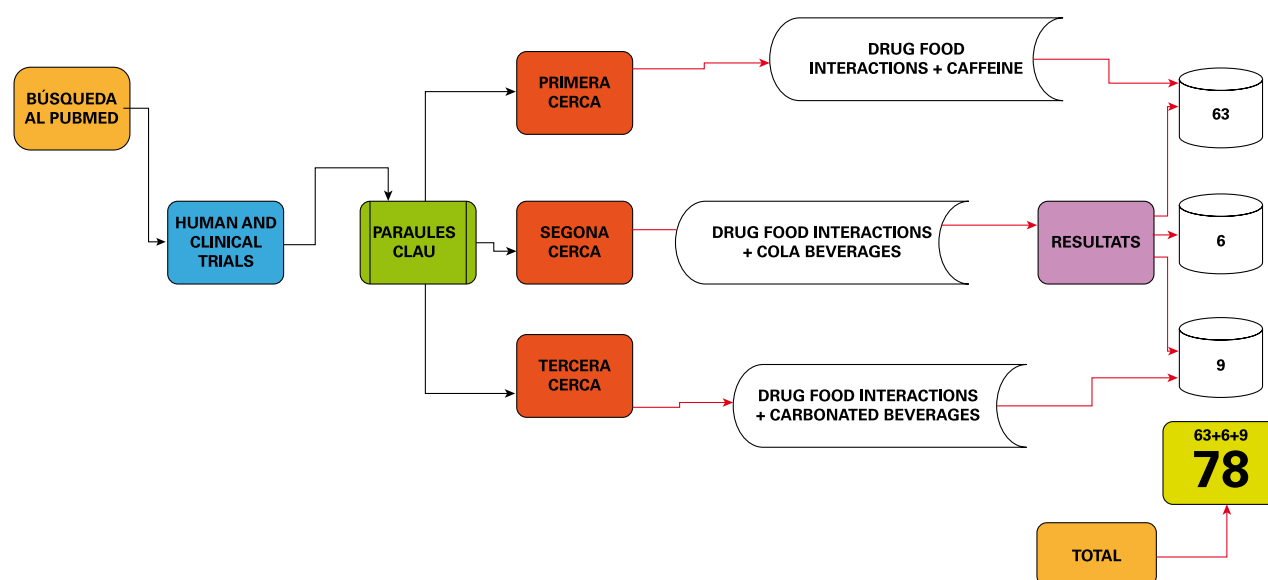
mats. Wali H & Grindrod K, 2016³ reclamen la necessitat d'intervencions futures per facilitar l'accés a la informació i evitar les possibles interaccions fàrmac-aliment en el moment de la dispensació als farmacèutics.

En el Reial decret 650/2011, de 9 de maig, que aprova la reglamentació tècnica i sanitària en matèria de begudes refrescants⁴, en l'article 2 punt 1, defineix les begudes refrescants com a begudes analcohòliques, carbonatades o no, preparades amb aigua de consum humà, aigües preparades, aigua mineral natural o de manantial (...), que conté un o més d'un dels ingredients següents: anhídrid carbònic, sucres, suc, puré, disgregat de fruita o de vegetals, extractes vegetals, vitamines i minerals, aromes, additius autoritzats o altres ingredients alimentosos.

L'article número 3 del mateix Reial decret afegeix els diferents ingredients que poden contenir les begudes refrescants i en el punt 7 apareix la cafeïna.

En aquesta revisió analitzarem les interaccions descrites entre els fàrmacs i les begudes refrescants.

Figura 1. Conceptes de búsqueda en el PubMed per obtenir els articles que ens interessaven



MÈTODE

Amb la intenció de no perdre cap publicació relacionada amb el tema de les begudes refrescants i els fàrmacs en humans, fem una cerca avançada en el Pubmed.

De setembre a desembre del 2018, vam fer una revisió dels articles publicats amb informació sobre les interaccions entre begudes refrescants i fàrmacs. A continuació enumerem les paraules clau i les associacions de conceptes fets servir per obtenir els articles d'interés.

RESULTATS

Les begudes refrescants contenen ingredients susceptibles de generar interaccions amb certs fàrmacs i la ingesta d'aquest tipus de begudes és cada cop més elevada. S'han detectat cinc d'aquests ingredients involucrats en aquest tipus d'interaccions: la glucosa, la cafeïna, la bergamotina, el diòxid de carboni i l'àcid fosfòric. El 43% de les interaccions descrites es vinculen a la presència de la cafeïna i el 36% a l'àcid fosfòric.

Als Estats Units afegeixen cafeïna al 70% de les begudes refrescants. La justificació de les grans empreses fabricants és que utilitzen la cafeïna com a aromatitzant.⁵ L'aparició de les possibles interaccions entre la cafeïna i certs fàrmacs no només passa quan aquesta forma part de la composició de les begudes refrescants, sinó també quan és present en qualsevol de les fonts alimentàries que en contenen com el te, el mate, el cafè, el guaranà i el cacau, entre altres.

Els grups terapèutics més afectats per les interaccions de la bibliografia científica són els utilitzats en el tractament del càncer (30,8%), els antifúngics (23%) i els antidepressius (15,4%).

Els mecanismes d'acció d'aquests ingredients són:

Glucosa. La glucosa de les begudes carbonatades i també la fructosa si són ingerides en quantitats elevades produeixen una alteració electrolítica que modifica l'eliminació renal de potassi. Es pot produir una situació greu d'hipokalèmia que en alguns casos requereix hospitalització.⁶

Cafeïna. La cafeïna que figura com a ingredient en els diferents preparats líquids del mercat. Si s'ingereix en quantitats elevades produeix efectes adversos ben definits. És una xantina amb gran capacitat d'estimulació

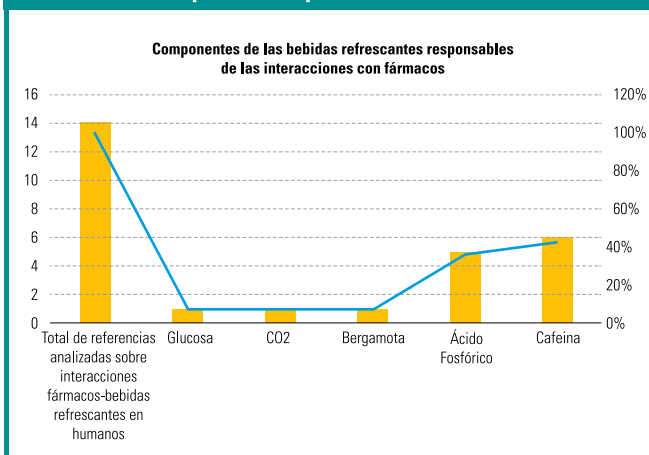
de l'SNC, és també diürètica i capaç d'inhibir el complex enzimàtic CitP450 molt habitual en la metabolització de certs fàrmacs.⁷

Àcid fosfòric. Es tracta d'àcid inorgànic que confereix un ph molt àcid a aquestes begudes (aproximadament de 2,5) amb capacitat d'acidificar el flux urinari i afectar l'eliminació de certs fàrmacs.⁸

Diòxid de carboni. Produeix una disminució de la velocitat de buidatge gàstric que pot modificar l'absorció de certs fàrmacs.⁹

Bergamota (bergamotina). Es tracta d'una furanocumarina amb capacitat d'inhibir el complex enzimàtic CitP450.¹⁰

Gràfic 1. Components responsables de les interaccions



A Europa, però especialment als Estats Units, l'accés a aquest tipus de begudes refrescants està molt estès. Qualsevol ciutadà pot adquirir-ne grans quantitats en qualsevol supermercat i en màquines espenedores del lloc de treball, transports públics i fins i tot sales d'espera d'hospitals.

El consum crònic de grans quantitats s'associa a l'aparició d'hipokalèmia greu.

Kunitake *et al.* 2017¹¹ demostra que el consum excessiu de cafeïna pot empitjorar l'estat del pacient perquè indirectament disminueix les concentracions plasmàtiques de liti. Santucci *et al.* 2010⁸ van investigar la inexplicable baixada de Ph urinari en un pacient amb limfoma tractat amb dosis altes de metotrexate. La presència d'àcid fosfòric en la beguda refrescant li confereix un ph molt àcid que al seu torn modifica el ph renal del pacient que la ingereix, variacions de ph urinari de 8,5 a 6,5. El

canvi del ph urinari, l'acidificació per l'àcid inorgànic de la cola disminueix l'eliminació de metotrexate que podria acumular-se i produir un augment dels efectes adversos d'aquest, com la nefrotoxicitat. Els autors recomanen als pacients que reben concentracions altes de metotrexate que s'abstinguin d'ingerir qualsevol beguda refrescant de tipus cola, les 24 hores prèvies a l'administració de metotrexate i que no n'ingereixin més fins a la completa eliminació de l'organisme.

Altres vegades, la presència d'àcid fosfòric confereix unes característiques de ph especials que milloren la biodisponibilitat de fàrmacs com és el cas del dasatinib en pacients tractats amb inhibidors de la bomba de protons.^{9,12}

La mateixa situació es dona amb el posaconazole¹³ i el ketoconazole¹⁴.

En el cas d'erlotinib, la ingesta de begudes refrescants de tipus cola (250 ml) augmenta la biodisponibilitat del fàrmac en el tractament amb esomeprazole.¹⁰

Un altre cas d'interacció positiva entre begudes refrescants i certs fàrmacs, s'ha descrit amb l'itraconazole, un fàrmac antifúngic que administrat amb begudes de tipus cola, millora la biodisponibilitat i augmenta les concentracions d'itraconazole. Les concentracions elevades d'itraconazole produeixen una inhibició del Cit P 450-III A4 hepàtic suficient per elevar les concentracions de ciclosporina en pacients tractats amb tots dos fàrmacs alhora.

És tan important aquesta interacció que el centre que va publicar l'article va decidir canviar el protocol i reduir la dosi de ciclosporina al 50% quan es tractava de pacients que rebien itraconazole, ciclosporina i begudes refrescants tipus cola.^{15,16}, amb una disminució de cost/dia del tractament.

Un estudi amb 10 voluntaris sans va analitzar el comportament de l'administració d'una única dosi de 200 mg del carbamazepina amb 300 ml d'aigua o de beguda refrescant de tipus cola. Les concentracions plasmàtiques de carbamazepina eren més altes si s'administrava amb beguda de tipus cola comparades amb l'administració amb aigua.¹⁷

En un pacient tractat amb clozapina es va produir un

augment dràstic i descontrolat de les concentracions plasmàtiques a causa de la ingesta moderada de beguda de tipus cola. El pacient n'ingeria 1,8 litres al dia, quantitat que li aportava uns 150-180 mg de cafeïna diària. Aquesta ingesta de cafeïna es defineix com a moderada i no es considera una gran quantitat com descriuen altres publicacions.¹⁸

Un pacient va haver de ser ingressat en un centre especialitzat perquè presentava una disminució inexplicable de les concentracions sèriques de liti. Tot i augmentar-ne la dosi, no aconseguien estabilitzar les concentracions d'aquest fàrmac. Els tres últims mesos el pacient havia consumit grans quantitats de beguda de tipus cola (més de tres litres al dia). Una vegada interromput el consum, el pacient va tornar a normalitzar les concentracions sèriques de liti. L'acció diürètica de la cafeïna augmenta l'eliminació renal de l'electròlit sodi i, per tant, el liti s'acumula en sang.¹⁹

Hem de fer un esment especial a les begudes refrescants cítriques, més fàcils de trobar en el mercat europeu que a més de portar cafeïna, diòxid de carboni i àcid fosfòric, també afegeixen bergamotina a la composició.

La bergamotina també pot ser responsable d'interaccions amb fàrmacs com ciclosporina¹⁰. González-Domínguez R et al. 2017 (20) demostren que la presència conjunta de sucre i cafeïna en aquest tipus de begudes actua amb efecte sinèrgic en la producció d'hiperinsulinèmia.

En un altre cas, un home de 44 després de consumir quatre litres al dia de beguda de tipus cola, els últims tres anys, va desencadenar feblesa muscular a causa d'una hipokalèmia. Després d'abandonar el consum de la beguda, els nivells de potassi es van recuperar i van desaparèixer tots els símptomes.²¹

En una carta publicada, Gary E. Pakes, 1979²² recomana a l'American Journal of Hospital Pharmacy, eliminar la ingesta de begudes refrescants de tipus cola a pacients tractats amb fàrmacs del grup IMAO, perquè l'administració conjunta pot ser responsable de l'aparició de greus maldecaps associats a un increment lleu de la pressió arterial.

I, Yaguchi M & Yaguchi H. ,2005 (23) i Takami et al.

2007 (24) també associen la miopatia hipokalèmica a un consum excessiu de cola.

Taula 1. Resum de les interaccions revisades

Fàrmac/electròlit afectat	Ingredient responsable de la interacció	Efecte
Potasi	Glucosa	Hipokalèmia
Posaconazole	Diòxid de carboni	ACF
Metotrexate	Àcid fosfòric	ACF
Dasatinib	Àcid fosfòric	ACF
Erlotinib + inhibidors bomba protons	Àcid fosfòric	ACF
Ketoconazole	Àcid fosfòric	ACF
Carbamazepina	Àcid fosfòric	ACF
Ciclosporina	Bergamota	ACF
IMAO (fenalzina)	Cafeïna	ECS (crisis hipertensives i mal de cap)
Riociguat	Cafeïna	DCF
Iobenguane	Cafeïna	DCF
Liti	Cafeïna	DCF
Itraconazole + ciclosporina	Cafeïna	ACF
Clozapina	Cafeïna	ACF

Abreviatures: ACF, augment de les concentracions de fàrmac; DCF, disminució de les concentracions de fàrmac; IMAO, inhibidor de la monoaminooxidasa; ECS, excés de cafeïna en sang

població pot resultar un benefici sanitari afegit. En altres casos, l'administració conjunta comporta una disminució de l'activitat terapèutica del fàrmac.

Altres vegades, el consum excessiu d'aquest tipus de begudes refrescants comporta una alteració electrolítica que modifica l'eliminació de certs fàrmacs. Al mateix temps, l'acció diürètica de la cafeïna també pot modificar l'activitat renal i comprometre la concentració del principi actiu.

El paper del professional farmacèutic d'oficina de farmàcia és imprescindible per detectar aquestes reaccions adverses. Cal continuar treballant en aquest tema per recopilar el màxim d'informació relativa a aquest tipus d'interaccions i ajudar el col·lectiu sanitari a intervenir en el manteniment de la salut pública.

RECOMANACIONS

Els professionals sanitaris hem d'estar sempre alerta davant de la possibilitat d'interaccions entre certs components de les begudes refrescants i els fàrmacs. Molt sovint busquem possibles interaccions entre els fàrmacs i els aliments o els complements alimentosos, però també cal tenir present que hi ha components en les begudes que poden presentar un risc d'interacció amb medicaments.

És imprescindible obtenir el màxim possible d'informació sobre els costums alimentaris dels nostres pacients i no oblidar la importància, no només dels aliments sinó també de les begudes que ingereixen.

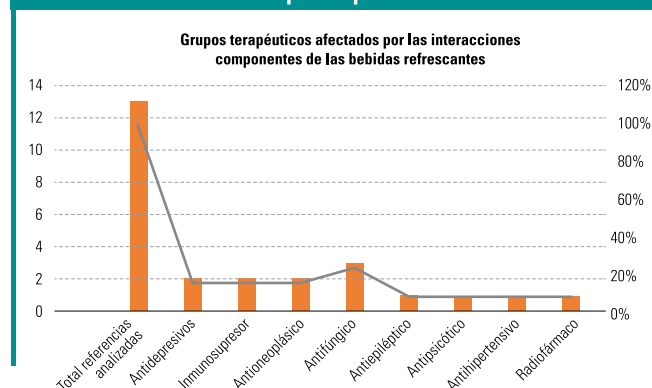
Resulta imprescindible preguntar al pacient que ha de prendre un medicament: com se'l pren?, amb aliments?, abans o després dels àpats?, amb aigua o amb un altre tipus de beguda?...

Podem trobar informació de les interaccions entre fàrmacs i aliments en les fitxes tècniques i els prospectes. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, a la pàgina web, <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>, presenta les fitxes tècniques i els prospectes dels medicaments registrats a Espanya.

A cada fitxa tècnica, en concret al punt 4.5, hi ha sempre l'apartat:

4.5. *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.* És aquí, on han d'estar descrites les

Gràfic 2. Grups terapèutics afectats



CONCLUSIONS

El 43% de les interaccions descrites està vinculat a la presència de cafeïna en aquestes begudes refrescants i el 36% ho està a l'àcid fosfòric. Els grups terapèutics més afectats són els utilitzats en el tractament del càncer (30,8%), els antifúngics (23%) i els antidepressius (15,4%).

En alguns casos, les interaccions descrites són positives, és a dir, la ingesta de begudes refrescants amb el fàrmac millora l'absorció d'aquest últim i per a certa

possibles interaccions del fàrmac amb els aliments.

En aquesta revisió hem trobat casos clínics en què l'aparició d'efectes inesperats entre el consum de begudes refrescants i certs fàrmacs ha passat amb quantitats ingerides entre 240 i 360 ml de begudes refrescants. Si sabem que el contingut mitjà de cafeïna en les begudes refrescants és aproximadament de 24 mg i amb la referència que una tassa de cafè són uns 100 ml i conté aproximadament uns 40 mg de cafeïna, un pacient que pren un cafè al dia, ja té un risc potencial d'interacció si està medicat amb certs fàrmacs.

Per tant, aquestes interaccions no es produeixen només amb el consum de begudes refrescants o aliments rics en cafeïna sinó que poden aparèixer amb consums moderats. Cal vigilar la quantitat total de beguda refrescant consumida diàriament i prestar màxima atenció als pacients tractats amb fàrmacs de marge terapèutic estret com la carbamazepina, el liti, l'acenocumarol, la digoxina i la flecaïnida entre altres.

Segons l'EFSA (Autoritat Europea per a la Seguretat Alimentària), la ingesta diària de cafeïna varia entre els diferents estats membres, però es mou en els intervals següents:

- Població a partir de 75 anys: 22-417 mg/dia
- Població d'edat avançada (entre 65 i 75 anys): 23-362 mg/dia
- Adults (de 18 a 65 anys): 37-319 mg/dia

Per tant, segons les dades examinades anteriorment 240 ml de beguda refrescant aporten uns 23 mg de cafeïna que són suficients per desencadenar interaccions amb pacients tractats amb certs fàrmacs. El risc potencial d'aquests efectes inesperats en la població a partir de 18 anys, és molt elevat.

I caldria insistir en la importància d'educar la població infantil per evitar la substitució de begudes riques en minerals com el ferro i el calci d'origen animal, com és la llet de vaca, per begudes refrescants, per evitar deficiències d'aquests nutrients imprescindibles per al desenvolupament físic i mental en aquesta etapa de la vida.²⁵

Recomanarem prendre els fàrmacs d'acord amb la informació que trobem a la fitxa tècnica o el prospecte en

relació als aliments o complements alimentosos. En cas de no tenir prou dades, val més prendre el fàrmac amb un got d'aigua separat el màxim possible d'aliments o complements alimentosos i un mínim de 2h abans o després, de la presa.

Gràfic 3. Prioritat en l'elecció de begudes



Encara que resulti impossible recordar totes les interaccions, ja siguin potencials o clínicament rellevants, de tipus farmacocinètic o farmacodinàmic, les recomanacions generals citades a continuació poden facilitar-ne la identificació i la prevenció

1. És important conèixer bé els fàrmacs prescrits habitualment.
2. Cal sospitar d'una possible interacció farmacològica davant de la presència de reaccions adverses en pacients polimedicats.
3. Una anamnesi farmacològica exhaustiva que inclogui l'automedicació pot facilitar la identificació d'una eventual interacció.
4. Certes situacions del pacient poden fer augmentar el risc de presentar interaccions: el nombre de fàrmacs administrats simultàniament, l'edat i la gravetat de la malaltia. El sexe del pacient sembla que també influeix si bé cal matisar que generalment les dones són les que prenen més medicaments.
5. Certes condicions fisiològiques (com l'embaràs) o patològiques (com la insuficiència renal o hepàtica) poden alterar el comportament farmacocinètic del fàrmac i traduir-se en una alteració de concentracions i efectes. La situació fisiològica o patològica també pot afavorir que el fàrmac causi una exacerbació de la

malaltia de base o de les malalties associades.

6. Els fàrmacs amb més potencial de presentar interaccions són aquelles que experimenten biotransformació per una via metabòlica única, aquells que presenten una eliminació presistèmica elevada o que tenen un efecte de primer pas hepàtic o aquells que tenen un marge terapèutic estret amb concentracions tera-

pèutiques i tòxiques molt pròximes o que presenten reaccions dosi-dependents.

7. És recomanable no utilitzar fàrmacs per tractar les conseqüències de les interaccions.
8. És important mantenir una actitud vigilant davant de sospites d'interaccions medicamentoses noves o poc conegudes.

BIBLIOGRAFIA

1. Cedimcat Rita Moreira Silva. Fonts d'informació sobre interaccions de medicaments a Internet. [Internet] Recuperat a partir de: http://www.cedimcat.info/index.php?option=com_content&view=article&id=72:fonts-d-informacio-sobre-interaccions-de-medicaments-a-internet&catid=19:seguretat&lang=es
2. Hasan SS1, Lim KN, Anwar M, Sathvik BS, Ahmadi K, Yuan AW, Kamarunnesa MA. Impact of pharmacists intervention on identification and management of drug-drug interactions in an intensive care setting. *Singapore Med J.* 2012 Aug;53(8):526-31
3. Wali H1, Grindrod K2. Don't assume the patient understands: Qualitative analysis of the challenges low health literate patients face in the pharmacy. *Res Social Adm Pharm.* 2016 Nov - Dec;12(6): 885-892.
4. Real Decreto 650/2011, de 9 de mayo, por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria en materia de bebidas refrescantes. Ministerio de la Presidencia «BOE» núm. 119, de 19 de mayo de 2011 Referencia: BOE-A-2011-8687
5. Roland R. Griffiths, PhD; Ellen M. Vernotica, PhD. Is caffeine a flavoring agent in cola soft drinks? *Arch Fam Med.* 2000;9:727-734
6. Cola- induced hypokalemia-a case report and review of the literatura. Sharma R, Guber HA. *Endocr Pract.* 2013 Jan-Feb;19(1):e21-3
7. Carrillo JA1, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Aug;39(2):127-53.
8. Raoul Santucci,1 Dominique Levêque,1 and Raoul Herbrecht2Raoul. Cola beverage and delayed elimination of methotrexate. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Nov; 70(5): 762-764.
9. Knoebel, R. W., & Larson, R. A. (2018). Pepsi® or Coke®? Influence of acid on dasatinib absorption. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 24(2), 156-158.
10. Schwarz, Ute & Johnston, Philip & G Bailey, David & B Kim, Richard & Mayo, Gail & Milstone, Aaron. (2006). Impact of citrus soft drinks relative to grapefruit juice on ciclosporin disposition. *British journal of clinical pharmacology.* 62. 485-91.
11. Kunitake Y1, Mizoguchi Y, Sogawa R, Matsushima J, Kato TA, Kawashima T, Monji A. Effect of Excessive Coffe Consumption on the Clinical Course of a Patient With Bipolar Disorder: A Case Report and Literature Review. *Clin Neuropharmacol.* 2017 Jul/Aug;40(4):160-162
12. Roelof W.F. et al. Influence of the acidic Beverage Cola on the Absorption of Erlotinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2016 34:12, 1309-1314
13. Walravens, J., Brouwers, J., Spriet, I. et al. *Clin Pharmacokinetics* (2011) 50: 725.
14. Chin, T.W.F. & Loeb, M & W Fong, I. (1995). Effects of an acidic beverage (Coca-Cola) on absorption of ketoconazole. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 39. 1671-5.
15. Wimberley, Steve & T Haug, M & Shermock, Kenneth & Qu, A & R Maurer, J & Mehta, Atul & Schilz, Robert & M Gordon, S. (2001). Enhanced cyclosporine - Itraconazole interaction with cola in lung transplant recipients. *Clinical transplantation.* 15. 116-22.
16. Jaruratanasirikul, Sutep & Kleepkaew, A. (1997). Influence of an acidic beverage (Coca-Cola) on the absorption of itraconazole. *European journal of clinical pharmacology.* 52. 235-7.
17. Malhotra, S & Dixit, Rakesh & Garg, Sheersh. (2002). Effect of an acidic beverage (Coca-Cola) on the pharmacokinetics of carbamazepine in healthy volunteers. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology.* 24. 31-3.
18. Al Hadithy, Asmar & Leeffer, Elsbeth & Bruggeman, Richard. (2012). Clozapine Levels Might Be Affected by Excessive Cola Consumption. *Journal of clinical psychopharmacology.* 32. 717-9.
19. Kralovec, Karl & Fartacek, Reinhold & Plöderl, Martin & Fartacek, Clemens & Aic
20. González-Domínguez, Raúl & Mateos, Rosa & Lechuga-Sancho, Alfonso & Joaquín González-Cortés, Jose & Corrales-Cuevas, Manuel & Alberto Rojas-Cots, Juan & Segundo, Carmen & Schwarz, Mónica. (2017). Synergic effects of sugar and caffeine on insulin-mediated metabolomic alterations after an acute consumption of soft drinks. *Electrophoresis.* 38.
21. Packer, Clifford. (2009). Cola-induced hypokalaemia: A super-sized problem. *International journal of clinical practice.* 63. 833-5.
22. Pakes GE. Phenelzine-cola Headache. *Am J Hosp Pharm.* 1979 Jun;36(6):736.
23. Yaguchi M1, Yaguchi H. Hypokalemic myopathy due to excessive consumption of cola. *Intern Med.* 2010;49(16):1833.
24. Takami M1, Imuta N, Hara H, Abe Y, Oguro R, Shimaoka I, Nakazawa K, Miyashita T. Hypokalemic myopathy with long-term heavy Cola consumption. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2005 Jan 10;94(1):132-4.
25. <https://www.healthylincoln.org/initiatives/bevinit/rethink-yourdrink.html>

PLANTES MEDICINALS

Ashwagandha (*Withania somnifera*), molt més que una planta que ajuda a dormir

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

Coneguda també com a *witania*, *ginseng indi*, *oroval* i en català *bufera*, l'ashwagandha (*Withania somnifera*) és una planta molt utilitzada en el mil·lenari sistema indi de medicina aiurvèdica com a "rasaiana" (tònic) per tractar diversos tipus de malalties.

Correspon a la família de les solanàcies. Es tracta d'un arbust herbaci, amb tija pubescent coberta d'una pilositat blanc grisenc que pot arribar al metre i mig d'alçada. Les fulles són el·líptiques, de color verd opac. Les flors axil·lars són acampanades, de color verdós groguenc i surten en grups de tres o quatre. El fruit és una baia petita de color ataronjat quan està madura que es desenvolupa protegida per una coberta fins a la maduració. Les arrels fresques tenen una olor una mica desagradable semblant a la de la suor del cavall, d'aquí el nom de la planta en sànscrit: ashwagandha que literalment vol dir «olor de cavalls» [imatges 1 i 2]

Nativa del continent asiàtic, creix de forma espontà-

nia a l'Índia i el Pakistan i posteriorment al nord d'Àfrica i a algunes regions de la Mediterrània incloses algunes zones litorals de l'Europa mediterrània.

Usos tradicionals i una mica d'història^{1,2}

Durant milers d'anys, ashwagandha ha estat utilitzada en la medicina aiurvèdica com a tònic, afrodisíac, narcòtic, diürètic, antihelmíntic, astringent, termogènic i estimulants en diverses condicions de salut.

Se li atribueixen qualitats generals d'animació i regeneració i tradicionalment s'usa per tractar l'esgotament nerviós, les afeccions relacionades amb la memòria, l'insomni, els problemes de cansament, els problemes de pell i la tos. També per millorar la capacitat d'aprenentatge i la capacitat de memòria, en condicions de retard del creixement en les criatures (administrada amb la llet), per combatre la debilitat de la vellesa, és un dels principals components d'herbes dels tònic geriàtrics esmentats en els sistemes de



Font: <https://www.loudwallpapers.com/ashwagandha-plant-image/>

medicina indis, en el reumatisme, contra el restrenyiment, en l'insomni i en les crisis nervioses. La pasta que resulta de picar les arrels amb aigua s'aplica localment per reduir la inflamació en les articulacions, en carboncle, úlceres i inflamacions doloroses, en leucorrea, furúncols, grans i còlic flatulents. Les fulles, que són amargues, es recomanen per abaixar la febre i en les inflamacions doloroses. Les flors es consideren depuratives, diürètiques i afrodisíaqes. Les llavors són antihelmíntiques i per augmentar la quantitat d'esperma. Amb les llavors s'ha de tenir precaució ja que poden resultar tòxiques.

Composició química^{2,3,4}

Actualment, la part de la planta més utilitzada a occident i la més estudiada és l'arrel. Les arrels fresques són recollides els mesos d'hivern, les renten i les tallen en petites peces que deixen assecar a l'ombra un quants dies. Els principals components químics biològicament actius són: heteròsids witanòlids (lactones esteroïdals terpèniques i els derivats glicosídics respectius) dels quals se n'han aïllat 35, els principals són: witanosids I-VII, witaferina A, fisagulina D i coagulina Q. També són significatius els alcaloides: cuscohigrina, anahigrina, somnina, somniferina, withanina, tropina, pseudotropina i anaferina.

Les parts aèries d'Ashwagandha contenen 5-deshidroxí withanolido-R i withasomniferin-A. Els fulls contenen antocianòsids.

Activitats estudiades

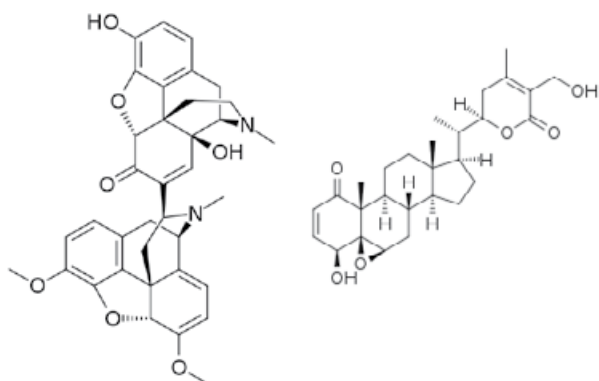
En diferents estudis, els witanòlids i la witaferina A han mostrat un efecte adaptogen i antiinflamatori, mentre que els alcaloides mostren un efecte relaxant i anti-espasmòdic de la musculatura llisa.

L'acció adaptogènica d'Ashwagandha s'ha comparat amb la del ginseng i la de l'eleuterococ, per aquest motiu se la coneix també com *ginseng indi*. Diversos estudis de model biològic en animals han mostrat que aquestes propietats adaptògenes i antiestrès la fan eficaç per augmentar la resistència física i mental en situacions d'estrès.^{1,2}

Tot i que els mecanismes d'acció encara no s'han dilucidat del tot, una revisió de treballs científics del 2002⁵, reflecteix que els estudis mostren que els preparats de l'arrel de whitania tenen activitat antiinflamatòria, antitumoral, antiestrès, antioxidant, immunomoduladora, hematopoètica i reparadora cel·lular, condicions que justificarien l'ús tradicional aiurvèdic que se li ha donat com a "revitalitzant". També sembla exercir una influència positiva en el sistema endocrí, cardiopulmonar i nerviós central. Els estudis de toxicitat van fer evident la seguretat de l'arrel d'ashwagandha. Els autors de la revisió arriben a la conclusió que aquests resultats són molt encoratjadors, si bé s'havien de fer més estudis per confirmar-los i descobrir altres efectes terapèutics potencials.

Posteriorment, el 2003, va sortir publicat un estudi experimental⁶ fet per avaluar l'activitat adaptògena i antiestrès d'un extracte de l'arrel d'aquesta planta utilitzant un model d'estrès crònic en rates Wistar, mascles adultes. El procediment va ser induir un estrès lleu però continu aplicant una descàrrega elèctrica impredecible a les potes, un cop al dia, 21 dies. L'estat d'estrès crònic va induir els animals d'experimentació, hiperglucèmia significativa, intolerància a la glucosa, augment dels nivells de cortisona en plasma, ulceracions gàstriques, disfunció sexual masculina, dèficits cognitius, immunosupressió i depressió. Aquestes perturbacions van ser atenuades per l'administració de *Whitania somnifera* (WS) (25 i 50 mg/kg per via oral), administrada una hora abans de la descàrrega a les potes, 21 dies. Els resultats indiquen que la WS té una activitat antiestrès i adaptogènica sig-

Fórmules de els principis actius principals



nificativa, dada que confirma l'ús clínic de la planta en aiurveda.

Des de llavors i fins a la data s'han publicat nombrosos treballs *in vitro* i *in vivo* i alguns estudis clínics amb l'objectiu d'avaluar diferents accions de l'arrel d'ashwagandha o en els extractes que demostren activitat sobre el rendiment cognitiu, el control de la glucèmia i efectes immunomoduladors i antianèmics, entre altres. Entre els estudis publicats últimament destaca un estudi que avaluava el potencial contra la fatiga associada a càncer i un altre que valora els possibles efectes sobre el rendiment cognitiu.

El primer d'aquests estudis⁷, avaluava l'efecte d'ashwagandha en el desenvolupament de la fatiga induïda per la quimioteràpia en pacients amb càncer de mama. L'estudi va partir de la hipòtesi plantejada en estudis anteriors, en animals, que mostraven les propietats antioxidants, antiinflamatòries, anticancerígenes, antiestrès i adaptògenes, d'aquesta planta que és la mateixa que s'utilitza des de fa segles en la medicina tradicional de l'Índia per alleujar la fatiga i millorar el benestar general. Es tracta d'un estudi, obert, prospectiu comparatiu, no aleatoritzat, amb 100 pacients amb càncer de mama de totes les etapes, que es va dividir en dos grups. A un se li va administrar una combinació de quimioteràpia amb Ashwagandha oral i a l'altre quimioteràpia sola. Els quimioteràpics utilitzats eren: taxotere, adriamicina i ciclofosfamida o 5-fluorouracil, epirubicina i ciclofosfami-

da. L'extracte d'arrel d'ashwagandha va ser administrat a les pacients del grup d'estudi a una dosi de 2g, cada 8 hores, en tot el curs de la quimioteràpia (els autors no diuen la caracterització de l'extracte). Les puntuacions de qualitat de vida i la fatiga van ser avaluades abans, durant i en els últims cicles de quimioteràpia i van ser comparades amb el grup control que només rebia quimioteràpia. Els resultats van mostrar que les pacients del grup de control havien experimentat mitjanes de fatiga estadísticament significatives superiors al grup d'estudi, de manera que els autors conclouen que ashwagandha té potencial contra la fatiga relacionada amb el càncer i els seus tractaments, a més de millorar la qualitat de vida de les pacients. Els autors conclouen que són necessaris més estudis, amb més grandària de mostra i en assaig aleatori, per validar aquests resultats positius.

El segon estudi publicat el 2014⁸ va ser fet en humans sans als quals es va administrar un extracte aquós estandaritzat d'arrel d'ashwagandha amb l'objectiu d'avaluar els possibles efectes sobre el rendiment cognitiu i psicomotor. La conclusió de l'estudi diu que l'extracte de *bu-fera* ha demostrat que millora el rendiment cognitiu i psicomotor en humans sans tot i que també en aquest cas necessitaríem més estudis clínics multicèntrics a llarg termini, en diferents pacients per confirmar-ne l'eficàcia terapèutica en estats de malaltia associats a deteriorament cognitiu i funció psicomotora.

D'altra banda, el tractament de models de ratolins parkinsonians amb WS ha demostrat una neuroprotecció de neurones dopaminèrgiques a la regió de la *substantia nigra pars compacta* del cervell mitjà⁹, encara que calen estudis extensius per demostrar-ne l'eficàcia terapèutica en els trastorns neuronals.

Un estudi publicat el 2019¹⁰ va tenir com a objectiu determinar l'eficàcia i la seguretat de l'extracte d'arrel d'ashwagandha en pacients amb insomni i ansietat. Es tracta d'un estudi aleatoritzat, doble cec, controlat, d'un total de 60 pacients dividits aleatòriament en dos grups: prova (n = 40) i placebo (n = 20). Als pacients del grup de tractament se'ls va administrar, dues vegades a el dia, 10 setmanes, una càpsula que contenia 300 mg d'un extracte d'arrel de ashwagandha d'espectre com-



plet de la més alta concentració. El grup placebo va ser tractat de la mateixa manera amb una càpsula idèntica que contenia midó. Es va usar l'actigrafia del son (Respironics Philips) per avaluar la latència d'inici (SOL), el temps total (TST), l'eficiència (SE) i la vigília després de que el son comença (WASO). Altres avaluacions van ser el temps total en un llit (registre de son), l'estat d'alerta mental en alçar-se, la qualitat del son, l'índex de qualitat de Pittsburgh (PSQI) i l'escala de qualificació d'ansietat de Hamilton (HAMA).

Els paràmetres inicials van ser similars en els dos grups. La latència d'inici de la son va millorar tant en la prova com en el placebo entre les cinc i les 10 setmanes i va ser significativament més curta en comparació amb el placebo a les 10 setmanes en el grup tractat. A més, hi va haver una millora significativa en les puntuacions d'eficiència del son amb ashwagandha, que va augmentar molt significativament després de 10 setmanes. De la mateixa manera, es va observar una millora significativa amb relació a placebo en la qualitat de la son (PSQI) i la ansietat (puntuacions HAM-A).

Els autors conclouen que l'arrel d'ashwagandha és un compost natural amb potencial per induir el son, ben tolerat, que també millora la qualitat i la latència d'inici en pacients amb insomni i que pot ser d'utilitat per millorar els paràmetres del son en pacients amb insomni i ansietat.

Seguretat

En la llarga tradició d'ús d'aquesta planta no s'han descrit efectes tòxics en els preparats o les dosis utilitzades habitualment. En l'experimentació animal sobre toxicitat i subtoxicidad aguda ashwagandha ha mostrat un bon marge de seguretat.

Conclusions

Com hem vist i malgrat pot suggerir el nom científic (*Withania somnifera*), l'activitat d'aquesta planta va més enllà de l'acció sobre el son i s'han de tenir en compte les propietats adaptògena, immunomoduladora, antiestrès (físic i mental), ansiolítica i per millorar el rendiment cognitiu i estar atents als estudis publicades i els beneficis potencials per millorar, en general, els símptomes globals de les persones sotmeses a estrès i altres malalties com les neurològiques.

BIBLIOGRAFIA

- Verma S.K, Kumar A.A., Therapeutic uses of *Withania somnifera* (Ashwagandha) with a note on withanolides and its pharmacological actions. *Asian J Pharm Clin Res*, Vol 4, Suppl 1, 2011, 1-4. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Sitansu_Verma3/publication/260419415_Therapeutic_uses_of_Withania_somnifera_Ashwagandha_with_a_note_on_withanolides_and_its_pharmacological_actions/links/0f31753115cd32e430000000.pdf (última visita febrero 2020)
- Singh N., Bhalla M., de Jager P., Gilca M., An overview on Ashwagandha: a Rasayana (rejuvenator) of Ayurveda *Afr J Tradit Complement Altern Med*. (2011) 8(S):208-213
- Vanaclocha B, Cañigual S (eds). *Fitoterapia, Vademecum de Prescripción*. 5ª Edición. Barcelona. Elsevier, 2019. ISBN: 978-84-9113-299-8. Edición on line: www.fitoterapia.net
- Rebollo Delgado Z. *Etnofarmacología de plantas en Ayurveda*. Trabajo Fin de Grado. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Junio 2019. Disponible en línea en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ZAHIRA%20REBOLLO%20DELGADO.pdf> (última consulta Febrero 2020)
- Mishra LC, Singh BB, Dagenais S. Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (ashwagandha): a review. *Altern Med Rev*. 2000 Aug;5(4):334-46. Review. Disponible en línea en <http://www.altmedrev.com/publications/5/4/334.pdf>
- Bhattacharya SK, Muruganandam AV. Adaptogenic activity of *Withania somnifera*: an experimental study using a rat model of chronic stress. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003 Jun;75(3):547-55.
- Biswal BM1, Sulaiman SA, Ismail HC, Zakaria H, Musa KI. Effect of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on the development of chemotherapy-induced fatigue and quality of life in breast cancer patients. *Integr Cancer Ther*. 2013 Jul;12(4):312-22
- Pingali U, Pilli R, Fatima N. Effect of standardized aqueous extract of *Withania somnifera* on tests of cognitive and psychomotor performance in healthy human participants. *Pharmacognosy Res*. 2014 Jan;6(1):12-8. Disponible on-line en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3897003/> (última visita: febrero 2020)
- Singh N, Rai SN, Singh D, Singh SP (2015) *Withania somnifera* shows ability to counter Parkinson's Disease: An Update. *SOJ Neurol* 2(2), 1-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.15226/2374-6858/2/2/00120>
- Langade D, Kanchi S, Salve J, Debnath K, Ambegaokar D. Efficacy and Safety of Ashwagandha (*Withania somnifera*) Root Extract in Insomnia and Anxiety: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. *Cureus*. 2019;11(9):e5797. Published 2019 Sep 28. doi:10.7759/cureus.5797 Disponible en línea en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6827862/pdf/cureus-0011-00000005797.pdf> (última visita febrero 2020)

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de



María Dolores Martínez Rodríguez

(Granja de Rocamora, Alacant, 1872-?)

El personatge.

Dolores Martínez va nèixer el 1872 en un poble d'Alacant prop del qual el seu oncle tenia una farmàcia i on, anys després, ella mateixa també va obrir-hi una oficina.

Les farmacèutica.

Va començar els estudis a l'Institut Provincial d'Alacant que dirigia el farmacèutic José Soler Sánchez (1840-1908) el qual havia renunciat a la càtedra de química inorgànica de la Universitat de Madrid per tornar a la seua ciutat natal, on va arribar a ser alcalde. El curs 1888-1889, Dolores Martínez es va matricular als estudis preparatoris de la Facultat de Ciències de València en règim d'ensenyament privat però va trobar dificultats per continuar-hi estudiant, per això va decidir traslladar-se com a alumna oficial a la Universitat Central de Madrid on el 25 d'octubre de 1893, va obtenir la llicenciatura en Farmàcia amb la qualificació d'excel·lent.

La innovació.

Com dèiem en el número anterior (*Circular Farmacèutica*, 77[3]) cal considerar les germanes Figueroa (nascudes a Cuba abans de la independència) unes de les dones pioneres en els estudis de llicenciatura i doctorat de Farmàcia. També cal esmentar els noms de Maria de Montserrat Carrera Roger, que va ser la primera llicenciada en Farmàcia en el context peninsular (1886, Universitat de Santiago), el de la lleidatana Zoe Rosinach Pedrol, la primera doctora en Farmàcia (1920, Universitat Central de Madrid) i també Elvira Moragas Cantarero (1831-1936) que uns anys abans, després de cursar el doctorat el 1905, no va arribar a presentar la tesi perquè va ingressar en un convent de l'orde de les carmelites. No obstant tots aquests precedents, l'alacantina Dolores Martínez va ser la primera valenciana llicenciada en Farmàcia i una de

les primeres a dirigir la seva pròpia oficina. No hi ha gaire notícies d'aquesta farmacèutica, possiblement pel fet de no haver-se dedicat a la investigació ni a desenvolupar activitats acadèmiques. Quan estudiava, la premsa local va celebrar les seves qualificacions com la nota d'excel·lent obtinguda en l'assignatura de química orgànica aplicada a la farmàcia (*La Libertad*, 07/06/1892, p. 3). No obstant això, hi ha altres notícies no tan positives que mostren les dificultats de les primeres farmacèutiques per fer respectar les seves capacitats científiques i professionals. Poc després d'obtenir el títol, Martínez va regentar la farmàcia familiar al municipi de Catral, però es va veure obligada a denunciar les autoritats del poble perquè no feien cap esforç per controlar l'expedició de medicaments sense autorització en algunes botigues del municipi (*El Nuevo Alicantino*, 18/01/1895, p. 2). Possiblement, a causa d'aquests conflictes, va obrir una farmàcia nova a Almoradí, una altra localitat pròxima, que va dirigir durant molts anys. Molt possiblement, Dolores Martínez va ser també la primera farmacèutica a assumir càrrecs institucionals de gestió relacionats amb la farmàcia atès que, segons va publicar la revista *La Farmacia Española* el 1918, va arribar a ser nomenada vocal del Col·legi de Farmacèutics d'Alacant.

Per saber-ne més.

Casals O, El acceso de las mujeres a la Universidad en España: el caso de las primeras universitarias leonenses, *CIAN-Revista de Historia de las Universidades*, 2017, 20(2): 275-301.

Flecha C. Las primeras universitarias en España, 1872-1910. Madrid: Narcea, 1996.

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



Mural de ceràmica inspirat en la farmàcia Soler i exposat al Col·legi de Farmàcia d'Alacant

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de

SCHF

SOCIETAT CATALANA D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

Rodríguez Carracido, José

(Santiago de Compostela 1856- Madrid-1928)

El personatge.

Fill de família gallega humil, el pare exercia la professió de barber i la mare de teixidora per encàrrec, per ajudar a l'economia familiar. La mare, sempre el va impulsar pels estudis i la consecució d'èxits professionals. La revolució del 1868 i l'adveniment de la 1ª República varen marcar el seus sentiments de llibertat intel·lectual. A la seva infantesa va patir tartamudesa (que va corregir posant-se pedretes a la boca como feu Demostenes).

Les farmacèutica.

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

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

La innovació.

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

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

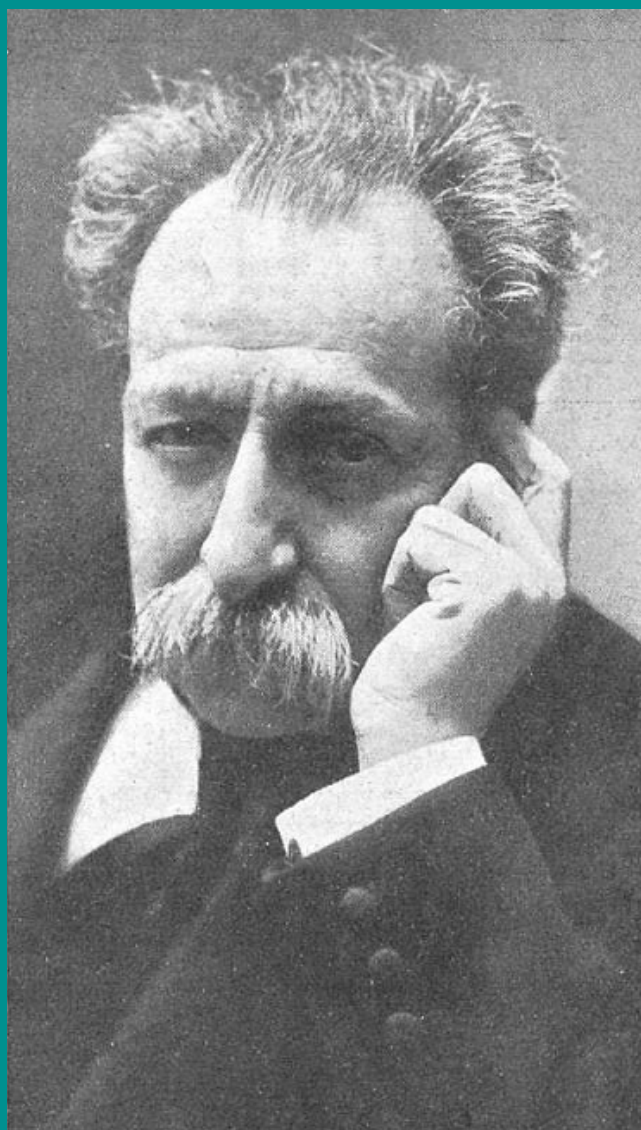
Segons A. Sánchez Moscoso *"La particularidad de Carracido... era precisamente su manera filosòfica de enfrentarse con la ciencia, mientras que lo que le distinguía de los políticos era su manera objetiva y científica de considerar los hechos."*

Per saber-ne més.

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

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

J. Boatella, farmacèutic



José Rodríguez Carracido

Web de salut