

CIRCULAR

FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 75 N° 3 TERCER-QUART TRIMESTRE 2017

FARMACOTERÀPIA

**Cascada terapèutica:
efectes adversos
innecessaris.**

BEQUES COL·LEGIALS

**APP d'interaccions
entre medicaments
i activitat física.**

**Farmacogenètica
de les estatines**

FARMACOTERÀPIA

**Asma greu no
controlada: paper
dels agents
biològics**





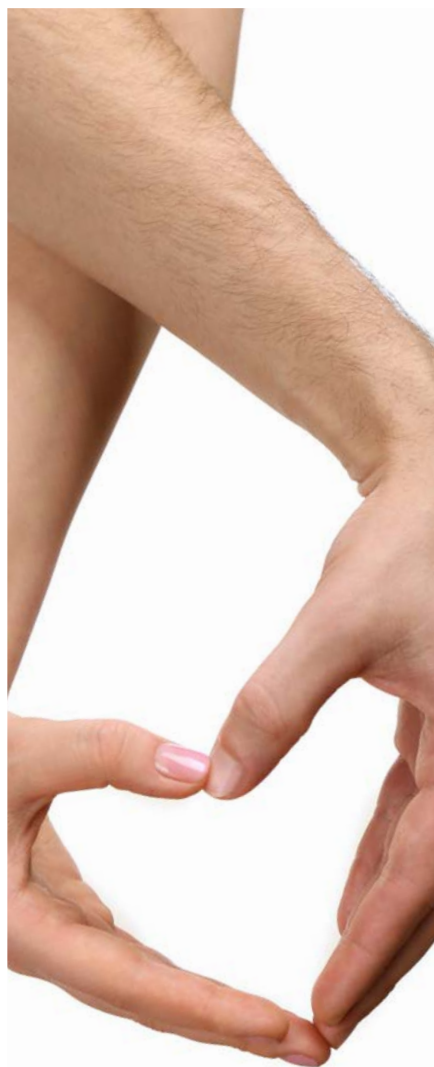
FUNDACIÓ
BANC DELS ALIMENTS
BARCELONA



h♥d♥nem tot contra la fam d'aquí

La Fundació Banc dels Aliments de Barcelona, és una entitat benèfica independent i sense ànim de lucre que, des de l'any 1.987, lluita contra la fam d'AQUÍ. Durant el 2010 ha repartit gratuïtament 8.475 tones d'aliments consumibles en perfectes condicions, excedentaris o no, donats per **285 empreses** del sector alimentari, entre **306 entitats** receptores homologades que els han fet arribar a **103.995 persones** d'AQUÍ que passen fam.

www.bancdelsaliments.org



Editorial	4
T. Casasín	
Beques col·legials	
DESENVOLUPAMENT D'UNA APLICACIÓ PER A DISPOSITIUS MÒBILS REFERENT A INTERACCIONS ENTRE MEDICAMENTS I ACTIVITAT FÍSICA	5
J. C. Juárez, J. B. Montoro, J. Ll. Ribas	
FARMACOGENÈTICA DE LES ESTATINES: CAP A UNA MEDICINA PERSONALITZADA	13
C. Ruiz, B. Candás, A. Padró, X. Pintó	
Farmacoteràpia	
LA CASCADA TERAPÈUTICA. LA PRESCRIPCIÓ ENCADENADA QUE PRESENTA UN RISC PER AL PACIENT	23
L. Robert, L. Diego.	
AGENTS BIOLÒGICS PER TRACTAR L'ASMA GREU NO CONTROLADA	27
T. Lozano, N. Padullés, A. Suarez-Lladó.	
Casos Clínics	
COMPLICACIONS EN UN PACIENT AMB CIRROSI HEPÀTICA D'ETIOLOGIA ENÒLICA	34
M. Miarons, Q. Moreno, Ll. Campins	
HIPERCALCÈMIA PARANEOPLÀSTICA	39
M. Jaume, M. De Temple, M. Pons	
Farmacèutics Innovadors	45
J. Boatella	
Vademecum Cultural	46
M. Ramoneda	
Índex Autors/Matèries 2017	48

Vol. 75, núm. 3, juliol-desembre 2017

Director i Director científic: Tomás Casasín Edo. **Consell de redacció:** Mercè Barau Germes, Carme Capdevila Prim, Núria Casamitjana Cucurella, Mònica Gallach Patau, Rafel Guayta Escolies, Montserrat Ponsa Roca. **Coordinació editorial:** Cristina Rodríguez Caba. **Secretària del Consell de redacció:** Maribel Gómez Gómez. **Comitè científic:** Francesc Llambí Mateos, Guillermo Bagaria de Casanova, Aina Surroca Rebés, Josep Manel Llop Talaverón, Marta Amat Flinch, Anna Bach Faig, Lluïsa Juan Pereira, Roser Vallés Fernandez, Marta Alcalde Matarranz, Ana Maria Culleré Córdoba, Ramon Bonet Miralbes, Pilar Gascón Lecha, Francisca Aranzana Martinez, Montserrat Gironès Saderra, Josep Allué Creus, Núria Oliva Salart, Carme Alerany Pardo. **Correcció lingüística:** Glòria Llopart Sala. **Edició i publicitat:** Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. C/ Girona, 64-66. 08009 BARCELONA. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. E-mail: cofb@cofb.net **Disseny i maquetació:** El Metropost S.L. www.elmetropost.com

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

Circular Farmacèutica és una revista que edita el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. El Col·legi és una corporació de dret públic subjecte a la Llei de col·legis professionals, amb domicili al carrer Girona num. 64, 08009, de Barcelona, CIF Q08660021.

Qualsevol persona que accedeix a aquesta web accepta les condicions d'ús i les prohibicions que es descriuen a continuació i es compromet a no fer res que pugui produir alteració o malmetre'n el funcionament normal.

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

Tots els drets reservats. Queden expressament prohibides totes aquelles activitats que impliquin la reproducció total o parcial dels continguts editats, la distribució, la comunicació pública, la modificació, l'alteració o la descompilació, incloent-hi la forma i l'estructura en les quals es presenten, especialment la simple reproducció i/o la comunicació en forma de resum, ressenya o reproducció en revistes de premsa amb finalitats oneroses o gratuïtes sense haver obtingut

l'autorització prèvia del Col·legi. No obstant això, l'usuari pot imprimir, emmagatzemar en un disc del seu ordinador tots els elements, per fer-ne un ús particular.

El Col·legi no es responsabilitza del contingut dels articles publicats i no respondrà les reclamacions que es puguin derivar de la qualitat, la fiabilitat o l'exactitud que presenten.

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

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

El Col·legi instarà qualsevol reclamació i/o acció judicial pels danys i perjudicis que un ús inadequat de l'usuari provoqui a la pàgina i per qualsevol actuació il·legítima que conculqui drets de terceres persones. L'activitat del Col·legi com a prestador de serveis de la societat de la informació es regeix per la normativa espanyola i considera els jutjats i tribunals de la ciutat de Barcelona competents per entendre dels conflictes que sorgeixin a conseqüència de la utilització d'aquesta pàgina.

Editorial

Tomàs Casasín i Edo

Hem tingut moltes dificultats per poder editar aquest número de la Circular Farmacèutica i és per això que volem fer una crida urgent perquè els professionals farmacèutics enviïn articles de la nostra especialitat per publicar i mantenir viva la continuïtat de l'única revista farmacèutica en llengua catalana.

La manca d'articles ha fet que l'any 2017 la revista hagi hagut de passar de ser quadrimestral en lloc de sortir trimestralment com fins ara, malgrat els esforços que l'equip editorial per buscar articles científics. Tant és així que hem hagut d'esperar la publicació de les beques col·legials per completar aquest tercer número de la Circular.

Entenem que la tasca professional de cada dia fa difícil que el farmacèutic s'animi a dedicar una part de temps a reflexionar, pensar, dissenyar i emprendre un estudi, una activitat, una revisió d'un nou medicament digna de ser publicada a la nostra revista. A més, els possibles mèrits o crèdits que l'article científic reporta al professional de la farmàcia comunitària no compensen l'esforç que representa la publicació. Aquest fet no és així en el món hospitalari ni en el de l'atenció primària en el qual els articles publicats afegeixen un valor important al currículum a l'hora d'optar per una plaça de farmacèutic a la primària o a l'hospital. Per això, la majoria de farmacèutics que signen els treballs publicats a la Circular Farmacèutica provenen d'aquests dos àmbits professionals.

Aquest número conté un article molt interessant sobre la cascada terapèutica com a eina de prescripció de medicaments no necessaris perquè afegim fàrmacs per tractar els efectes adversos que produeixen els medicaments crònics. Aquest fet, relativament freqüent en el pacient crònic polimedicat, fa que davant d'un fàrmac nou el metge es pregunti si allò que tracta és un símptoma nou o un efecte advers produït per la polimedicació.

Les beques presentades i publicades aquí giren a l'entorn de dos temes molt interessants. Una forma part del projecte d'innovació tecnològica creat per professionals sanitaris en forma d'aplicació informàtica per a mòbil, tracta de les interaccions entre medicaments i activitat física i pot ajudar a resoldre dubtes o preguntes dels usuaris relacionades amb tema. L'altra beca se centra en la medicina personalitzada, en la farmacogenètica que ens ha d'ajudar a determinar quines famílies de medicaments són més eficaces segons la farmacogenètica del pacient i a decidir amb més seguretat i efectivitat el millor medicament per a un pacient determinat.

Per acabar, demanem vivament a tots els professionals farmacèutics que enviïn articles per publicar a la Circular Farmacèutica si volem que aquesta publicació continuï i que crec, sincerament, que ens mereixem.

BEQUES COL·LEGIALS

Desenvolupament d'una aplicació per a dispositius mòbils referent a interaccions entre medicaments i activitat física

J. C. Juárez, doctor en Farmàcia, especialista en farmàcia hospitalària, professor, Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.

J. B. Montoro, doctor en Farmàcia, especialista en farmàcia hospitalària, professor, Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.

J. Ll. Ribas, doctor en Medicina, especialista en medicina de l'esport, professor del Departament Fisiologia, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona

L'activitat física (AF) és un procés fisiològic sumament complex en el qual participen pràcticament tots els sistemes i els òrgans del cos humà. Inicialment, el sistema muscular és l'executor de les ordres motores que envia el sistema nerviós central, però la participació d'altres sistemes (el cardiovascular, el respiratori, l'endocrí, el renal o altres), és fonamental per canalitzar el suport energètic cap al teixit muscular per, en definitiva, mantenir l'activitat motora. Quan es fa exercici, els diferents òrgans i sistemes de l'organisme s'hi adapten. En aquest context, si un pacient vol o ha de fer una activitat física i està en tractament amb medicaments és necessari que el professional sàpiga els efectes farmacològics generals i específics que poden afectar l'AF en diferents aspectes.

No s'ha de descartar la possibilitat que es puguin produir interaccions entre l'AF i la teràpia farmacològica i també la possible aparició d'efectes adversos dels fàrmacs o d'alteració del rendiment esportiu ha de ser tinguda en compte sistemàticament. Cal destacar que els medicaments que un pacient pren, poden condicionar l'AF en aspectes com: la durada, les precaucions, les necessitats complementàries i fins i tot el tipus d'activitat esportiva. L'AF també pot condicionar l'eficàcia del tractament farmacològic i fer variar la posologia. Igualment, quan un subjecte presenta una lesió esportiva, és freqüent utilitzar recursos farmacològics com fàrmacs analgèsics, relaxants musculars o antiinflamatoris dels quals també cal saber les recomanacions de tractament i els possibles riscos associats.

Les dades publicades pel CIS el 2017 mostren que aproximadament el 33% de la població fa algun tipus d'AF (als USA, és de més d'un 70%)¹. Amb aquestes dades i el coneixent de l'impacte de la polifarmàcia en la població en general (vivim en una societat polimedicada), se'n desprèn la necessitat que els professionals tinguin informació sistematitzada sobre l'efecte que els medicaments poden tenir en l'AF i l'AF sobre l'activitat farmacològica dels medicaments. Cal destacar que la informació d'aquest tipus està dispersa en diferents fonts com fitxes tècniques de medicaments, revisions narratives, articles biomèdics i fonts terciàries. La recopilació sistemàtica d'aquesta informació pot ser una eina molt útil per als professionals.

D'altra banda, en l'àmbit de la salut, la visió més innovadora a l'hora de transmetre coneixements és la utilització de noves tecnologies de la informació i la comunicació (TIC), que cristal·litzen en els conceptes eSalut i mHealth. Concretament, l'mHealth es defineix com un suport a la pràctica mèdica i sanitària mitjançant l'ús de dispositius mòbils com telèfons, dispositius de monitoratge, sensors i altres. Els avantatges de l'mHealth són diversos²: genera una medicina participativa entre professionals i individus, facilita la gestió de la salut, agilita el recull, la transmissió, l'emmagatzematge i el processament de la informació clínica i permet obtenir més evidència clínica amb la recol·lecció massiva de dades. Entre les eines utilitzades per desenvolupar l'mHealth hi ha les aplicacions mòbils (apps), que són programes informàtics dissenyats per ser utilitzats en telèfons intel·ligents,

tauletes i altres dispositius. Les apps es descarreguen des de diferents plataformes de distribució i poden ser gratuïtes o de pagament. L'escenari actual les ha popularitzat molt entre els usuaris de telèfons mòbils, amb una oferta molt extensa de productes. En aquest context, proliferen les aplicacions per a la cura de la salut i la promoció d'hàbits de vida saludable com l'alimentació i l'activitat física, orientades al gran públic, però també les que s'adrecen a pacients i a professionals sanitaris. Les apps de salut poden ser eines molt útils i interessants, però també poden crear confusió i generar riscos derivats de la poca qualitat del contingut.

En aquest context, de l'mHealth i les necessitats d'informació prové l'efecte que poden tenir els medicaments damunt de l'AF i la mateixa AF sobre l'activitat farmacològica dels medicaments es pot sistematitzar i programar de manera que s'adapti al programari d'una app. Aquesta app pot ser una eina d'informació biomèdica amb la garantia d'un contingut generat per professionals experts i adreçada a professionals amb necessitats d'aprofundir en aquest àmbit de la farmacologia i de transmetre la informació a pacients. Concretament, els grups de professionals interessats pot incloure metges especialistes i generalistes, farmacèutics comunitaris i metges especialistes en medicina de l'esport.

El objectiu d'aquest treball, que s'emmarca en l'àmbit de l'eSalut, és desenvolupar una aplicació mòbil o app de suport al professional sanitari, amb continguts fonamentats en la medicina basada en proves per facilitar a farmacèutics, fisioterapeutes i metges de medicina esportiva, la informació bàsica sobre interacció medicaments-AF i AF- medicaments, a més d'informació referent a pautes bàsiques per tractar la lesió física. Aquesta aplicació ha de permetre generar un registre de pacients amb dades d'AF i medicació concomitant i generar fitxes de pacients o de subjectes.

MATERIAL I MÈTODE

El projecte s'ha desenvolupat des de l'agost del 2016 al novembre del 2017. En aquest període, hem

desenvolupat els processos següents:

1. Constituir un equip de treball multidisciplinari.
2. Dissenyar les bases de dades de suport a l'app. Concretament aquelles que fan referència a: fitxa del subjecte, interaccions AF-fàrmacs, interaccions fàrmacs-AF, tractament de lesions i AF-patologies.
3. Categoritzar i classificar els riscos i la informació utilitzada per omplir la base de dades.
4. Buscar i dissenyar un algoritme de cerca bibliogràfica amb la informació de medicaments i la interacció amb l'AF. Complementar les bases de dades interaccions fàrmacs-AF, interaccions AF-fàrmacs.
5. Cercar la informació i la proposta de tractament bàsic de lesió per AF amb la informació corresponent editada.
6. Seleccionar un desenvolupador del software i un desenvolupament informàtic de l'app, maqueta i arquitectura. Desenvolupar una app nativa (Adroid, iOS).
7. Desplegar una plataforma
8. Demanar la validació d'un grup de professionals de l'àmbit a què va destinat.
9. Acreditar la qualitat i el màrqueting comercial de l'app

Cal destacar que el plantejament metodològic tant dels continguts com del software d'aquesta app ha estat basat en els criteris de qualitat recomanats per les diferents organitzacions sanitàries de prestigi que inclouen els apartats següents: disseny i pertinença, qualitat i seguretat de la informació, prestació de serveis, privacitat i protecció de dades, seguretat lògica. Aquests criteris es poden consultar a l'*Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucia*³.

RESULTATS

A continuació mostrem els resultats obtinguts en cada un dels diferents passos metodològics proposats en l'apartat anterior.

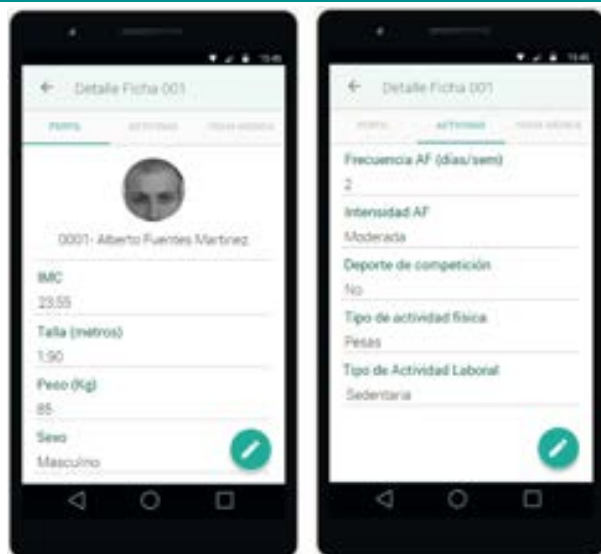
1. Constitució d'un equip de treball multidisciplinari

El grup de treball l'han integrat dos farmacèutics, un metge especialista en medicina de l'esport i un tècnic informàtic extern de l'empresa Quovasys <http://>

Figura 1. Pantalles d'inici de l'aplicació



Figura 2. Presentació de les diferents pantalles de la fitxa del pacient que permeten que l'usuari ompli la base de dades "Fichas".



Número (de registro)

Nombre

Apellidos

Edad (años)

Sexo (H/M)

Peso (Kg)

Talla (metros)

IMC (kg/m2)

Deporte de competición

1. Sí 2. No

Intensidad AF

1. AF Profesional 2. AF Intensa
3. AF Moderada 4. AF Ligera

Enfermedad(es) previa(s) o crónica(s) (catálogo)

Enfermedad actual (catálogo)

Tratamiento actual TA1 (catálogo)

TA2

www.quovasys.com/

2. Disseny de les base de dades de suport a l'app

L'arquitectura bàsica de l'app la recull la figura 1. Quan entrem en l'aplicació apareixen les diferents opcions de cerca d'informació, ajudes i altres. Clicant en els diferents botons s'accedeix a la informació corresponent. Cal destacar que l'accés a fichas, interacciones i tratamientos és independent de l'usuari, però les bases de dades estan interrelacionades, de manera que quan omplim la fitxa, ja poden començar a sortir les diferents interaccions. Per altra banda, simplement anotant un fàrmac o una lesió s'accedeix a la informació inclosa independentment del fet d'haver omplert la fitxa o no.

Vam dissenyar les quatre bases de dades descrites a continuació.

1. Fitxa subjecte

La figura 2 mostra el contingut de la fitxa del subjecte que ha d'omplir l'usuari. Inclou dades antropomòrfiques i antropomètriques, història clínica, tipus d'AF, patologies, tractament farmacològic de les pato-

Figura 3. Informe de sortida d'interaccions potencials i recomanacions després d'omplir la fitxa del subjecte



Enfermedad (catálogo)

Grupo (catálogo)

Evidencia interacción disponible (texto)

Mecanismo de acción (texto)

Intensidad AF

1. AF Profesional 2. AF Intensa
3. AF Moderada 4. AF Ligera

Contraindicaciones (texto)

Recomendaciones (texto)

Figura 4. Camps que contenen la base de dades d'interaccions activitat física (AF) - fàrmacs

Aparato (catálogo)

Grupo Farmacológico (catálogo)

Fármaco (catálogo)

Tipo de interacción AF-Fármaco

0. No interacción 1. Incremento del efecto del F 2. Reducción del efecto del F 3. Efecto sinérgico con la TF 4. Modifica el perfil farmacocinético o la biodisponibilidad del F 5. Facilita la aparición de efectos adversos o toxicidad del F 6. Compromete el cumplimiento de la TF

Mecanismo de acción (texto)

Intensidad AF incompatible

1. AF Profesional 2. AF Intensa 3. AF Moderada 4. AF Ligera

Gravedad

1. Crítica: Debe interrumpirse inmediatamente la exposición conjunta, por grave riesgo para la salud. 2. Grave: Debe interrumpirse o reevaluarse inmediatamente la exposición conjunta, por riesgo para la salud. 3. Moderada: La exposición conjunta está contraindicada y debe valorarse cuidadosamente su riesgo/beneficio. 4. Evidencia disponible: Grado 4 (Opiniones de expertos, basados en mecanismos farmacológicos empíricos).

Recomendaciones generales (texto)

Recomendaciones Específicas (texto)

Figura 5. Camps i pantalles que contenen la base de dades d'interaccions fàrmacs - activitat física (AF)

Aparato (catálogo)

Grupo Farmacológico (catálogo)

Fármaco (catálogo)

Tipo de interacción AF-Fármaco

0. No interacción 1. Incremento del efecto del F 2. Reducción del efecto del F 3. Efecto sinérgico con la TF 4. Modifica el perfil farmacocinético o la biodisponibilidad del F 5. Facilita la aparición de efectos adversos o toxicidad

Mecanismo de acción (texto)

Gravedad

1. Crítica: Debe interrumpirse inmediatamente la exposición conjunta, por grave riesgo para la salud. 2. Grave: Debe interrumpirse o reevaluarse inmediatamente la exposición conjunta, por riesgo para la salud. 3. Moderada: La exposición conjunta está contraindicada y debe valorarse cuidadosamente su riesgo/beneficio. 4. Leve: La conveniencia de la exposición conjunta debe ser valorada en su riesgo/beneficio. 5. No interacción.

Intensidad AF

1. AF Profesional 2. AF Intensa
3. AF Moderada 4. AF Ligera

Evidencia Disponible

1. Evidencia disponible: Grado 1 (Ensayos clínicos, meta-análisis y revisiones sistemáticas). 2. Evidencia disponible: Grado 2 (Estudios de cohortes, casos y control). 3. Evidencia disponible: Grado 3 (Series de casos). 4. Evidencia disponible: Grado 4 (Opiniones de expertos, basados en mecanismos farmacológicos empíricos).

Recomendaciones generales (texto)

Recomendaciones Específicas (texto)

Bibliografía (guía referencias)

logies de base i altres. Aquest apartat està supeditat a la Llei orgànica de protecció de dades de caràcter personal (LOPD).

La introducció de dades que fa l'usuari als diferents camps permeten generar un informe explicatiu amb les possibles interaccions de les patologies i els fàrmacs amb l'activitat física (figura 3), de forma que inclou una base de dades interaccions patologies-AF.

2. Interaccions AF- fàrmacs

La figura 4 mostra el contingut dels diferents camps de la base de dades d'interaccions AF- fàrmacs. Quan cliquem "Interacciones" i introduïm la denominació comuna internacional del fàrmac (DCI), apareix el contingut de la base de dades corresponent, que indica les possibles interaccions.

3. Interaccions fàrmacs -AF

La figura 5 mostra el contingut dels diferents camps de la base de dades d'interaccions fàrmacs i AF. Quan cliquem "Interacciones" i hi introduïm la denominació comuna internacional del fàrmac (DCI) apareix el contingut de la base de dades corresponent que indica les possibles interaccions.

4. Interaccions AF-patologies

Quan cliquem l'opció de patologies, apareix el contingut de la base de dades de recomanacions d'AF segons la patologia introduïda. La figura 6 en mostra un exemple.

Finalment, per tractar les lesions esportives hi ha unes recomanacions generals basades en el mètode PRICE: Protection (protecció), Rest (repòs), Ice (gel), Compression (compressió) i Elevation (elevació). També s'hi ha inclòs una taula amb els analgèsics comercialitzats en el nostre entorn i la dosificació^{4,5,6,7,8,9}(figura 7).

3. Categoritzar i classificar

els riscos i la informació

Per categoritzar els diferents camps referits a les interaccions fàrmac-AF i AF-fàrmac com: riscos, tipus d'interacció i gravetat, vam utilitzar uns criteris de consens entre els professionals autors d'aquest projecte. Pel que fa a l'evidència de les interaccions vam utilitzar l'establert pel mètode GRADE. La figura 8 mostra les diferents categoritzacions establertes per les interaccions fàrmac-AF i la figura 9 AF-fàrmac. Bàsicament es diferencien en l'ítem "6" de tipus d'interacció (*compromete el cumplimiento de la terapia farmacológica*), present només en les interaccions AF-fàrmac.

4. Cerca de informació i creació d'una base de dades en format Excel amb la informació de medicaments i la interacció amb l'AF

Per aconseguir l'evidència dels diferents tipus d'interaccions hem seguit un algorisme de cerca bibliogràfica. La figura 10 mostra l'algorisme per cercar

interaccions fàrmac-AF i complementar la base de dades^{10,11}.

La figura 11 mostra l'algorisme de cerca d'evidència de les interaccions de l'AF-fàrmacs i AF-patologies^{12,13} corresponent aquest últim al contingut que genera l'informe de la fitxa subjecte (veure apartat: 1-fitxa subjecte).

Cal destacar que en el moment del llançament de l'app s'havien recopilat 254 interaccions entre fàrmac-AF, i 54 d'AF-fàrmac a més de 63 recomanacions d'AF i patologies incloses en les fitxes dels subjectes.

5. Cerca d'informació i creació d'una base de dades en format Excel amb les lesions i les recomanacions de tractament simptomàtic

La cerca bibliogràfica utilitzada per establir els tractaments de lesions muscular i tendinosa/lligamentosa en l'AF la mostra la figura 12.

L'evidència trobada i utilitzada en aquesta base de dades està inclosa a la bibliografia^{14,15,16,17}.

6. Desenvolupament de l'app mitjançant un desenvolupador extern. Característiques bàsiques tecnològiques de l'app

Com hem dit en punts anteriors l'empresa tecnològica desenvolupadora ha estat Quovasys (<http://www.quovasys.com/>), amb les següents característiques

Figura 6. Pantalles d'accés a les diferents patologies i recomanacions referides a aquestes patologies

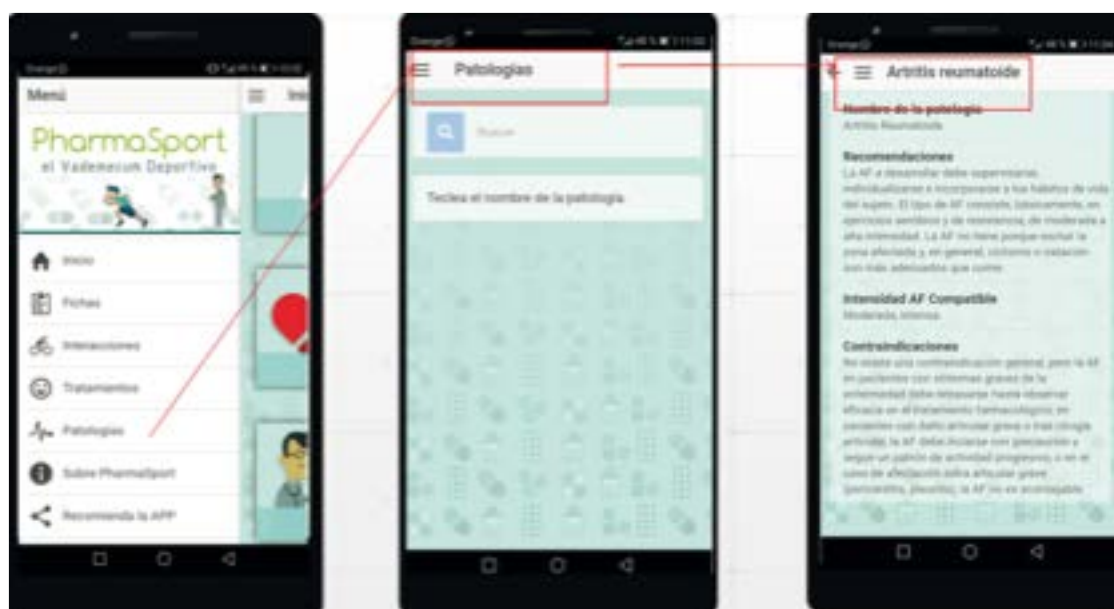


Figura 7. Pantalles d'accés a les recomanacions de tractament d'una lesió esportiva.



Figura 8. Classificació i categorització de les interaccions fàrmac-AF

Tipo de Interacción	Gravedad	Tipo de AF compatible	Evidencia disponible
1. Incremento de rendimiento físico	D. Crítica: Debe interrumpirse inmediatamente la exposición conjunta, por grave riesgo para la salud.	1 AF Profesional	Evidencia disponible: Grado 1 (Ensayos clínicos, meta análisis y revisiones sistemáticas)
2. Reducción de rendimiento físico		2. AF Intensa	
3. Facilita la aparición de complicaciones de la AF	C. Grave: Debe interrumpirse inmediatamente la exposición conjunta, por riesgo para la salud.	3. AF Moderada	Evidencia disponible: Grado 2 (Estudios de cohortes, casos y control)
4. Facilita la recuperación de la AF		4. AF Ligera	
5. Facilita la aparición de efectos adversos o toxicidad	B Moderada: La exposición conjunta está contraindicada y debe valorarse cuidadosamente su riesgo/beneficio.		Evidencia disponible: Grado 3 (series de casos)
	A Leve: La conveniencia de la exposición conjunta debe ser valorada en su riesgo/beneficio		Evidencia disponible: Grado 4 (opiniones de expertos basados en mecanismos farmacológicos empíricos)

Figura 9. Classificació i categorització de les interaccions AF-fàrmac

Tipo de Interacción	Gravedad	Tipo de AF compatible	Evidencia disponible
1. Incremento del efecto del fármaco	D. Crítica: Debe interrumpirse inmediatamente la exposición conjunta, por grave riesgo para la salud.	1 AF Profesional	Evidencia disponible: Grado 1 (Ensayos clínicos, meta análisis y revisiones sistemáticas)
2. Reducción del efecto del fármaco		2. AF Intensa	
3. Efecto sinérgico con la terapia farmacológica	C. Grave: Debe interrumpirse inmediatamente la exposición conjunta, por riesgo para la salud.	3. AF Moderada	Evidencia disponible: Grado 2 (Estudios de cohortes, casos y control)
4. Modifica el perfil farmacocinético o biodisponibilidad del fármaco		4. AF Ligera	
5. Facilita la aparición de efectos adversos o toxicidad del fármaco	B Moderada: La exposición conjunta está contraindicada y debe valorarse cuidadosamente su riesgo/beneficio.		Evidencia disponible: Grado 3 (series de casos)
6. Compromete el cumplimiento de la Terapia farmacológica	A Leve: La conveniencia de la exposición conjunta debe ser valorada en su riesgo/beneficio		Evidencia disponible: Grado 4 (opiniones de expertos basados en mecanismos farmacológicos empíricos)

Figura 10. Algorisme de cerca d'interaccions fàrmac – AF

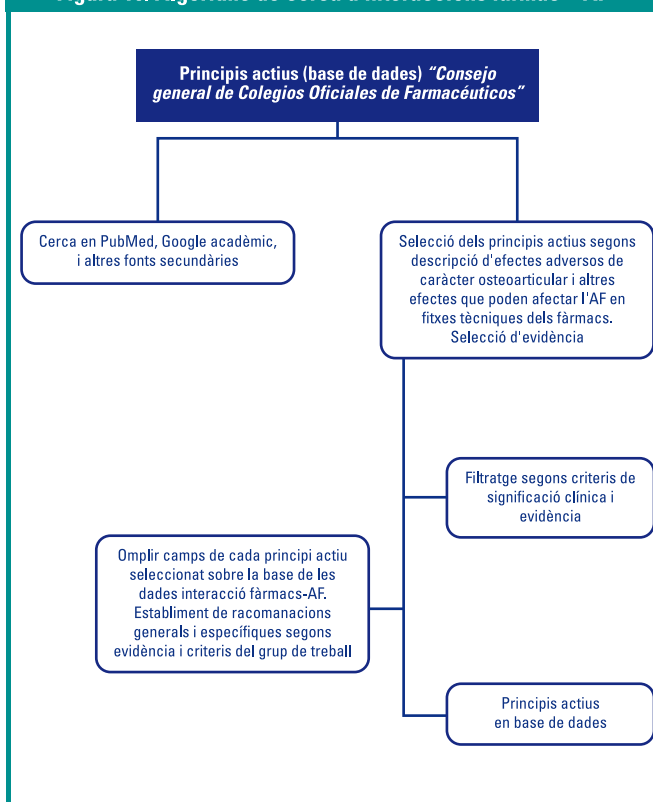
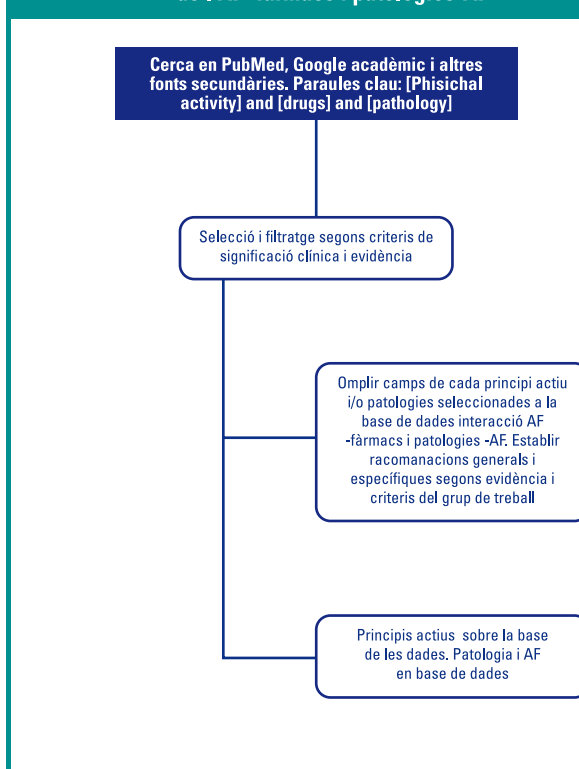


Figura 11. Algorisme de cerca de les interaccions de l'AF- fàrmacs i patologies-AF



tècniques bàsiques:

- Programari: disponible per iOS i Android (versions 4.4.2 i superiors)
- Desenvolupament: eines natives tant per iOS com per Android
- Hardware compatible: tauleta i Smartphone
- Prototip web: *JustinMind*
- Base de dades local
- Versió local i de pagament (versió pro). Està previst que la versió pro, en principi de pagament, permeti consultar tota la informació inclosa en l'app. La versió lliure només permet l'accés a una part bàsica de la informació.
- L'actualització dels continguts és semestral.

7. Implantació en plataforma

L'empresa que ha desenvolupat l'app ha fet el procés d'implantació en les diferents plataformes d'Android i iOS, corresponents a *Google Play* i *Appstore* respectivament.

8. Validació d'un grup de professionals de l'àmbit al qual s'orienta

Està en procés. Es considera important la partici-

pació d'altres professionals de diferents nivells assistencials i especialitats, per obtenir la valoració dels continguts i la usabilitat de l'app de les persones a qui va destinada com farmacèutics comunitaris, metges de medicina esportiva i fisioterapeutes.

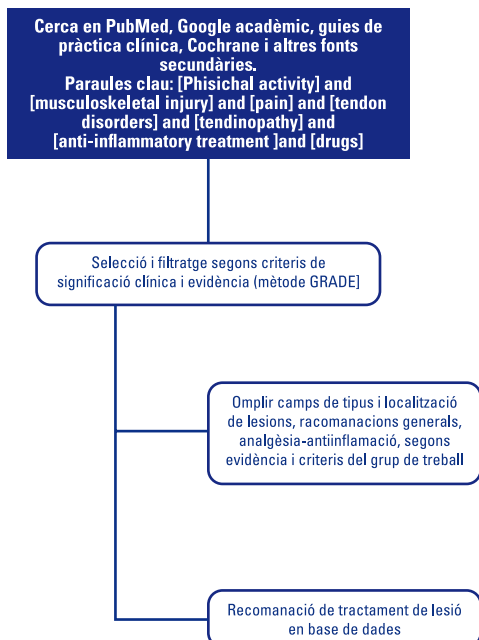
9. Acreditació de qualitat i màrqueting comercial de l'app

Aquesta fase està en procés d'acreditació per obtenir l'AppSaludable de l'*Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía*¹⁸. El màrqueting està en procés.

CONCLUSIONS

Amb els objectius plantejats i la metodologia utilitzada hem generat una app que tracta de les interaccions entre medicaments i AF. Aquesta app vol omplir un buit que hi havia en aquesta àrea de coneixement. És d'esperar que tingui una bona acceptació dels professionals als quals va orientada i en funció d'aquesta acceptació i de l'aportació econòmica de la versió pro, farem les actualitzacions corresponents tant de continguts científics com de *software*. La figura 13 mostra la pàgina d'inici de la web de descàrrega.

Figura 12. Algorisme de cerca del tractament de lesions i AF.

Figura 13. Portal de descàrrega <http://www.pharmasport.es/>

BIBLIOGRAFIA

1. CIS. Barómetro de Junio de 2017. [En línia] CIS [Consultat desembre 2017] http://www.cis.es/cis/export/sites/default/Archivos/Marginales/3160_3179/3179/es3179mar.pdf
2. Pla Mestre de Mobilitat (MHEALTH.CAT). [En línia] TicSalut [Consultat desembre de 2017] <http://www.tic Salut.cat/innovacio/esalut/mhealthcat/>
3. Estrategia de calidad y seguridad en aplicaciones móviles de salud. [En línia] Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía [Consultat desembre de 2017] <http://www.juntadeandalucia.es/agenciadecalidadsanitaria/estrategia-de-calidad-y-seguridad-en-aplicaciones-moviles-de-salud/>
4. Bondarsky, E. E., et al. "Ibuprofen vs acetaminophen vs their combination in the relief of musculoskeletal pain in the ED: a randomized, controlled trial." *The American journal of emergency medicine* 2013; 31(9): 1357-1360.
5. Jones P, Dalziel SR, Lamdin R et al. "Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury." *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 1;(7):CD007789. doi: 10.1002/14651858.CD007789
6. Man, S., et al. "Feasibility study comparing oral paracetamol and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating pain after musculoskeletal injury: a randomized, double blind, controlled trial." *Hong Kong J Emerg Med* 2004; 11(2): 78-84.
7. Van den Bekerom, M. P. J. "No difference in pain, swelling or function with NSAIDs compared with paracetamol for soft tissue injury." *Evidence Based Nursing* 2016; 19(1): 21-21.
8. Woo, W. et al. (2005). "Randomized double-blind trial comparing oral paracetamol and oral nonsteroidal antiinflammatory drugs for treating pain after musculoskeletal injury. *Annals of emergency medicine* 2005 46(4): 352-361.
9. Woo, W. et al. (2005). "Randomized double-blind trial comparing oral paracetamol and oral nonsteroidal antiinflammatory drugs for treating pain after musculoskeletal injury. *Annals of emergency medicine* 2005 46(4): 352-361.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [En línia] AEMPS [Consultat agost de 2017] <https://www.aemps.gob.es>
11. Guia de prescripció d'exercici físic per a la salut. Direcció General de Salut Pública (Departament de Salut). Secretaria General de l'Esport (Departament de la Vicepresidència). Barcelona 2007.
12. Shendre A, Beasley TM, Brown TM et al Influence of Regular Physical Activity on Warfarin Dose and Risk of Hemorrhagic Complications: Physical Activity and Warfarin Response. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 545-554.
13. Lenz TL, Lenz NJ, Faulkner MA. Potential interactions between exercise and drug therapy. *Sports Med* 2004; 34 (5): 293-306.
14. Barcelona, F. C. and S. Mèdics. "Guía de Práctica Clínica de las lesiones musculares. Epidemiología, diagnóstico, tratamiento y prevención. Versión 4.5 (9 de febrero de 2009)." *Apuntes: Medicina de l'esport* 2009; 44(164): 179-203.
15. Barcelona, S. M. F. C. "Guía de la práctica clínica de les tendinopaties: diagnòstic." *Apuntes: Medicina de l'esport* 2012 47(176): 143-168.
16. Rees, J., et al. "Current concepts in the management of tendon disorders." *Rheumatology* 2006; 45(5): 508-521.
17. Rees, J. D., et al. "Management of tendinopathy." *The American journal of sports medicine* 2009; 37(9): 1855-1867.
18. Estrategia de calidad y seguridad en aplicaciones móviles de salud. [En línia] Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía [Consultat agost 2017] <http://www.juntadeandalucia.es/agenciadecalidadsanitaria/estrategia-de-calidad-y-seguridad-en-aplicaciones-moviles-de-salud/>

BEQUES COL·LEGIALS

Farmacogenètica de les estatines: cap a una medicina personalitzada

C. Ruiz, estudiant PhD. Laboratori de Bioquímica Especial i Biologia Molecular, Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

B. Candás, Laboratori de Bioquímica Especial i Biologia Molecular, Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

A. Padró, Laboratori de Bioquímica Especial i Biologia Molecular, Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

X. Pintó, Unitat Funcional de Risc Cardiovascular, Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Les estatines són fàrmacs que inhibeixen de forma específica la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa, enzim limitant en la síntesi del colesterol endogen. Avui en dia, són els fàrmacs hipolipemians més utilitzats en la prevenció de l'aterosclerosi¹. A més, entre els quinze medicaments genèrics més consumits a Espanya el 2015, la simvastatina i l'atorvastatina ocupen la tercera i la cinquena posició respectivament². No obstant això, la resposta terapèutica a aquests fàrmacs presenta una gran variabilitat interindividual (se n'han descrit entre un 20 i un 60%) en la disminució de la concentració plasmàtica de colesterol-LDL (c-LDL), de triglicèrids i en l'augment del colesterol HDL (c-HDL)³. Actualment, s'investiga si aquesta variabilitat és conseqüència de la presència d'alguns polimorfismes genètics^{4,5,6} amb l'objectiu de desenvolupar una medicina personalitzada que al mateix temps sigui rendible.

Hi ha publicats diversos estudis que relacionen el polimorfisme rs20455 del gen KIF6 (c.2155T>C), que representa un canvi *missense* d'arginina per triptòfan en l'aminoàcid 719 d'aquesta proteïna (NP_659464.3:p.Trp719Arg), amb la resposta al tractament amb estatines. KIF6 és una proteïna que correspon a la superfamília de les cinesines, proteïnes que permeten el transport intracel·lular d'òrgans, proteïnes complexes i mRNA. S'ha observat que els portadors de la variant C presenten un risc més alt de desenvolupar malalties cardiovasculars en absència de tractament hipolipemiant, però paradoxalment aquest al·lel prediu una resposta millor al tractament amb estatines^{7,8}. Concretament, s'ha documentat que els pacients portadors de l'al·lel C presenten menys

risc de tenir una malaltia coronària quan són tractats amb pravastatina^{9,10,11} o atorvastatina^{8,12} comparats als pacients amb genotip TT, encara que també s'han fet estudis que no evidencien cap tipus d'associació¹³. L'efecte que podria tenir aquest SNP encara és més interessant si s'emmarca en el nostre entorn geogràfic, atesa la prevalença elevada de portadors (37% en la població europea)¹⁴.

En aquest context, seria interessant estudiar la influència que pot tenir aquest polimorfisme en l'eficàcia del tractament amb altres estatines més habituals en la nostra pràctica clínica a part de l'atorvastatina, com la simvastatina o la rosuvastatina. Per bé que els articles mencionats abans mesuren l'eficàcia del tractament amb estatines per fer disminuir el risc d'experimentar un episodi cardiovascular, també resulta molt interessant mesurar l'eficàcia mitjançant l'acció directa d'aquests fàrmacs, és a dir, mitjançant el canvi del perfil lipídic dels pacients després de la instauració del tractament. D'aquesta manera és possible reproduir amb més precisió la realitat de la pràctica clínica habitual en què les decisions mèdiques referides als canvis terapèutics en el tractament amb estatines es basen principalment en els canvis objectivables del perfil lipídic¹⁵.

Objectius

Estudiar si el polimorfisme c.2155T>C (Trp719Arg) del gen KIF6, influeix en la resposta hipolipemiant o hipocolesteremiant al tractament amb simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina. Aquesta resposta es mesura amb els canvis de tipus quantitatiu en la concentració plasmàtica de c-LDL, colesterol-NoHDL (c-NoHDL) i c-HDL. Com a objectiu secundari, també

mesurar els canvis de tipus qualitatiu basats en la consecució o no dels objectius que dictaminen les guies clíniques segons la concentració final de c-LDL o de c-NoHDL¹⁶.

Material i mètodes

1) Selecció de la població

L'anàlisi de la variant del gen KIF-6 s'insereix en una línia d'investigació que avalua la resposta a estatines segons la presència de variants genètiques concretes situades en gens implicats, ja sigui en la farmacodinàmica, ja sigui en el metabolisme d'aquests fàrmacs. Es tracta d'un estudi prospectiu, observacional i multicèntric, per al qual hem seleccionat pacients procedents de consultes d'atenció primària i hospitalària de tres centres de la demarcació de Barcelona (Hospital Universitari de Bellvitge, Laboratori Clínic de l'Hospitalet i la Corporació Sanitària del Parc Taulí, de Sabadell) i un de Saragossa (Hospital Miguel Servet).

Incloem pacients que presenten una concentració plasmàtica elevada de c-LDL sense tractament hipolipemiant previ i que, a criteri del clínic responsable, necessiten un tractament amb una estatina a qualsevol dosi. Excloem pacients amb hepatopaties cròniques, hipercolesterolèmia familiar amb mutació en els gens LDLR, APOB o PCSK9, disbetalipoproteïnèmia, tractaments amb antiretrovirals, malalties autoimmunitàries, discontinuació del tractament o sospita de no adherència, intolerància a les estatines, hipotiroidisme, polimedicació (sis fàrmacs o més) o participació en un assaig clínic.

2) Procediments i intervencions

Recollida de dades

Tots els centres participants recopilen les característiques clíniques dels pacients en la primera visita (sense tractament). Els valors de les concentracions de les magnituds relacionades amb el metabolisme lipídic (concentració de triglicèrids, colesterol total, c-NoHDL, c-HDL i c-LDL segons la fórmula de Friedewald quan la concentració de triglicèrids no supera 2,82 mmol/L) queden recollides en la primera i la segona visita (aproximadament uns tres mesos després de la instauració del tractament).

Anàlisis genètiques

Amplificar mitjançant la reacció en cadena de la polimerasa (PCR) a temps real amb sondes Taqman (Applied Biosystems). S'utilitza el termociclador 7500 Real Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

Tractament estadístic

Una anàlisi de regressió lineal múltiple quantitativa, de caràcter explicatiu, que permeti entendre si entre la primera i la segona visita la variació de la concentració de c-LDL, c-noHDL i c-HDL ha estat influïda pel genotip de la variant c.2155T>C (Trp719Arg) en cada grup de tractament amb estatines. D'altra banda, una anàlisi de regressió logística múltiple per avaluar si la consecució d'objectius (concentracions lipídiques recomanades per les societats internacionals) depèn del genotip en cada grup de tractament amb estatines. Les variables independents de control estudiades en aquestes anàlisis són: edat, sexe, diabetis, hipertensió arterial, tensió arterial diastòlica, tensió arterial sistòlica, exercici, intensitat de exercici, antecedents de consum de tabac, consum de tabac actual, antecedents de consum d'alcohol, consum d'alcohol actual, índex de massa corporal, lipoproteïna a, isquèmia prèvia, antecedents familiars d'isquèmia, portadors de la variant rs4149056 del gen SLCO1B1¹⁷. Els models també s'han ajustat en funció de la dosi avaluada d'una banda com a intensitat de tractament de forma qualitativa (baixa, moderada i alta) segons la guia de pràctica clínica del *American College of Cardiology*¹⁸ i, per de l'altra de forma quantitativa en funció de la potència en la disminució percentual de c-LDL descrita bibliogràficament^{19,20,21}.

Tots els càlculs estadístics es fan amb el programa SPSS v.17 (SPSS software, Chicago, IL).

3) Aspectes ètics i confidencialitat del projecte

Els pacients són informats del projecte en la primera visita i firmen lliurement el consentiment informat corresponent. D'acord amb allò que especifica l'Ordre SAS/3470/2009, aquesta línia d'investigació ha estat prèviament classificada per la Divisió de Farmacoepidemiologia de l'AEMPS (ref. PR169/14) i aprovada pel

CEIC dels centres participants.

Resultats

Població seleccionada

Quan vam començar aquesta línia d'investigació, vam reclutar 344 pacients de forma prospectiva (juny 2014 - febrer 2017) entre els centres participants. En vam excloure 92 per motius diversos: 33, per tractament hipolipemiant previ, 12 per reaccions adverses/falta d'adherència, 20 per pèrdua de seguiment, 11 amb hipercolesterolèmia familiar diagnosticada genèticament, 2 per hipotiroïdisme, 1 per malalties autoimmunitàries i 13 per altres causes. En conseqüència, l'anàlisi estadística la fem amb 252 pacients.

Estadística descriptiva

Les dades clíniques i demogràfiques dels pacients

inclosos en l'estudi estan reflectides en la taula 1.

Pel que fa al tractament farmacològic, la prescripció és de simvastatina en 106 pacients, d'atorvastatina en 116 i de rosuvastatina en els 30 restants.

La freqüència genotípica compleix l'equilibri de Hardy-Weinberg i es distribueix de forma semblant a la publicada pel Hapmap en població europea¹³ (taula 2).

Estudi de les diferències en la concentració plasmàtica de c-LDL, c-NoHDL i c-HDL entre la primera i segona visita

La figura 1 presenta la disminució de la concentració de: a) c-LDL, b) c-NoHDL i c) augment c-HDL en funció del genotip (TT, TC i CC) de la variant c.2155T>C i també agrupa els pacients en portadors vs. no portadors.

Les taules 3, 4 i 5 exposen tots els resultats obtinguts.

Taula 1. Característiques clíniques i demogràfiques basals dels pacients segons si arriben o no a les concentracions-objectiu de les magnituds lipídiques en la prevenció del risc cardiovascular. Les variables contínues estan expressades com a mitjana i interval de confiança del 95% (IC95%), mentre que les variables categòriques s'expressen en %. Es marquen en negreta les probabilitats (p) estadísticament significatives segons els models logístics univariats ($p < 0,05$).

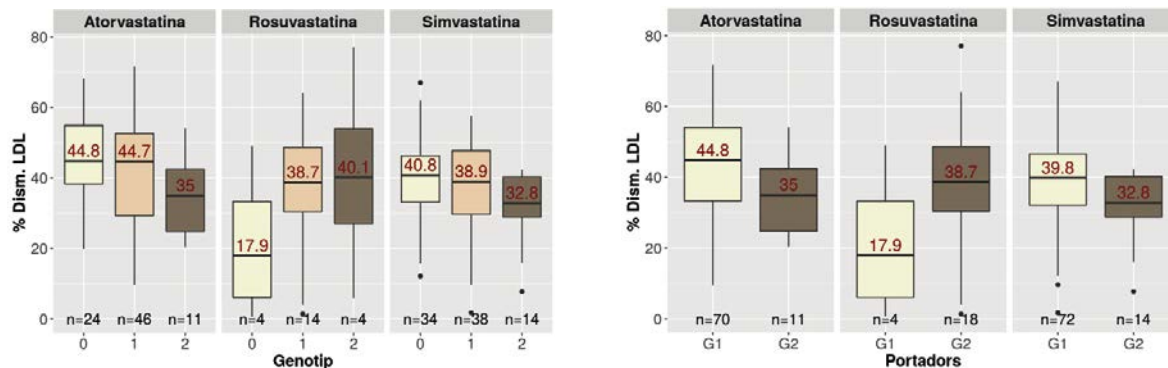
Variables clíniques i demogràfiques	Consecució d'objectius Mitjana (IC 95%) (n=171)	NO Consecució d'objectius Mitjana (IC 95%) (n=81)	p
Sexe (home) %	49,7	48,1	0,81
Edat (anys)	55,5 (53,6-57,4)	50,3 (47,4-53,1)	<0,05
Tabac (sí) %	24,1	30,8	0,27
Antecedents personals de tabac (sí) %	60,6	62,3	0,80
Diabetis mellitus (sí) %	16,4	16,4	0,99
Consum d'alcohol actual (sí) %	25	33,9	0,19
Antecedents personals de consum d'alcohol (sí) %	19,9	33,3	<0,05
Isquèmia (sí) %	17,5	22,2	0,37
Antecedents familiars d'isquèmia (sí) %	39,4	36,2	0,66
Exercici (sí) %	62,6	50	0,07
Intensitat exercici (nul·la, baixa, moderada, alta) %	(33,3 - 15,8 - 18,3 - 32,5)	(37,8 - 21,6 - 13,5 - 27)	0,39
Índex de massa corporal	27,5 (26,8-28,1)	26,5 (25,5-27,4)	0,08
Tensió arterial sistòlica (TAS) (mmHg)	132,1 (129,4-134,8)	129,5 (125,3-133,5)	0,27
Tensió arterial diastòlica (TAD) (mmHg)	79,2 (77,3-81,1)	79,3 (76,7-81,8)	0,97
Hipertensió arterial (sí) %	33,3	24,7	0,16
Lipoproteïna a (0-0,3) g/L	0,55 (0,45-0,64)	0,39 (0,27-0,51)	0,06
Disminució de Srm—colesterol LDL; c. sust. (%)	44,1 (41,8-46,2)	28,3 (24,5-32)	<0,05
Disminució de Srm—colesterol no HDL; c. sust. (%)	41,8 (39,9-43,6)	27,0 (23,9-30,1)	<0,05
Augment de Srm—colesterol no HDL; c. sust. (%)	5,9 (2,3-9,6)	8,53 (2,2-14,8)	0,45
Tractament amb atorvastatina (%)	48	42	
Tractament amb simvastatina (%)	40,4	45,7	
Tractament amb rosuvastatina (%)	11,7	12,3	
Intensitat de tractament (baixa, moderada,alta) %	(11,1 - 59,6 - 29,2)	(12,3 - 55,6 - 32,1)	0,84

Taula 2. Distribució genotípica en percentatge de la variant genètica estudiada. p: probabilitat de la significació estadística de la prova x2.

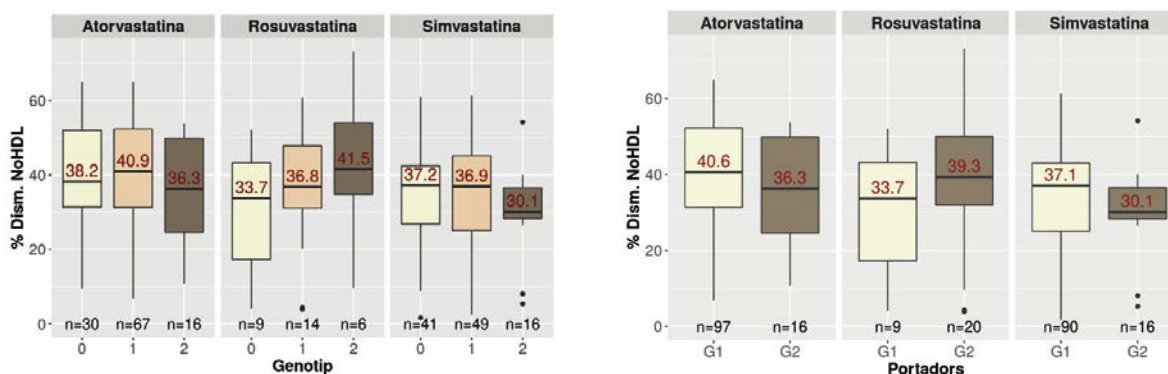
c.2155T>C (Trp719Arg) gen KIF6	Distribució genotípica (%)			p
HAPMAP	TT (37,2)	CT (51,3)	CC (11,5)	
ESTUDI	TT (32,4) n=81	CT (52,4) n=131	CC (15,2) n=38	0,206

Figura 1. Gràfiques de Box-Plot que representen la disminució mitjana de la concentració de colesterol LDL (%Dism. LDL), colesterol de NoHDL (%dism.NoHDL) i l'augment mitjà de la concentració de colesterol HDL (% augment. cHDL) en funció del fàrmac, del genotip i dels portadors de la variant c.2155T>C del gen KIF6. 0 (TT)= homozigots normals; 1 (TC)= heterozigots; 2 (CC)= homozigots mutats. G1= no portadors; G2= portadors.

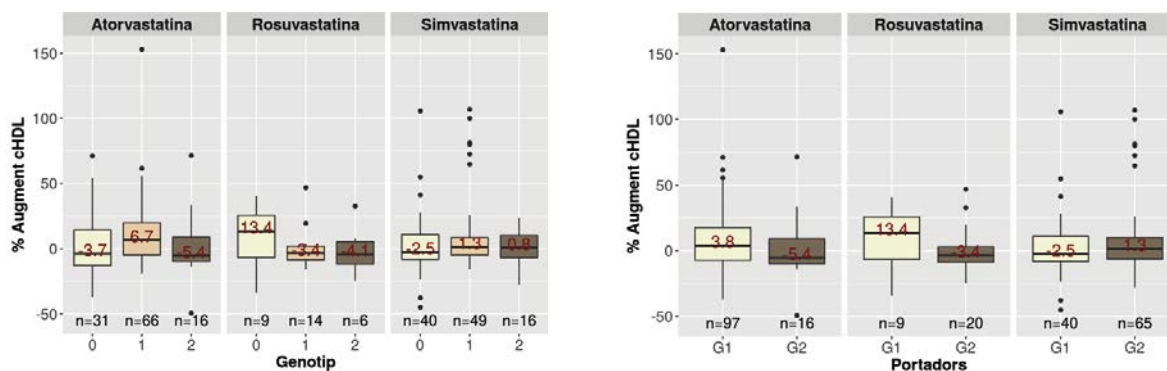
a) Disminució de la concentració de c-LDL



b) Disminució de la concentració de c-NoHDL



c) Augment de la concentració de c-HDL



guts per cada variable dependent estudiada.

Per al fàrmac simvastatina, la presència de la variant KIF6 explica un 4% (ΔR^2) de la variació existent en la resposta al tractament. Concretament, la disminució de c-LDL en el grup dels homozigots mutats (CC) és un 7,9% ($B+IC95\% = -7,9$ (-15,8 a -0,05)) menor amb relació al grup dels homozigots normals ($p = 0,049$) (TT).

En el grup en tractament amb atorvastatina, la presència de la variant KIF6 explica un 5% (ΔR^2) de la variació existent en la resposta al tractament. La baixada de c-NoHDL en el grup dels homozigots mutats (CC) és un 8,7% ($B+IC95\% = -8,7$ (-17,1 a -0,4)) menor comparada amb el grup dels homozigots normals ($p = 0,040$) (TT). Quan fem l'estudi dividint als pacients com a portadors vs. no portadors (T vs. CC), els resultats anteriors queden corroborats: la disminució de c-NoHDL en el grup dels portadors és 9,1% ($B+IC95\% = -9,1$ (16,4 a -1,9)) menor en comparació al grup dels no portadors ($p = 0,014$). Cal destacar que en aquest fàrmac, observem les mateixes tendències en l'estudi de la disminució de la concentració de c-LDL ($p = 0,067$ i $p = 0,107$, obtingudes respectivament en el grup de genotips i portadors).

Finalment, per al fàrmac rosuvastatina, la presència de la variant KIF6 explica fins a un 21% (ΔR^2) la variació que hi ha en la resposta al tractament. L'augment de c-HDL en el grup dels heterozigots és d'un 21,6% ($B+IC95\% = -21,6$ (-38,4 a -4,8)) menor amb relació al grup dels homozigots normals ($p = 0,014$) i en el grup dels homozigots mutats (CC) és un 22,7% ($B+IC95\% = -22,7$ (-42,6 a -2,9)) menor amb relació als pacients homozigots normals (TT) ($p = 0,017$). Quan fem l'estudi dividint els pacients entre portadors i no portadors (TT vs. C), veiem que l'augment de c-HDL en el grup dels portadors és un 22% menor ($B+IC95\% = -22,0$ (-37,6 a -6,3)) comparat amb el grup dels no portadors ($p = 0,008$).

Estudi de canvis de tipus qualitatiu basats en la consecució dels objectius durant la primera i la segona visita

En el grup en tractament amb atorvastatina, hi ha

82 pacients que arriben a objectius terapèutics de c-LDL/noHDL en comparació a 24 que no aconseguixen arribar-hi. Pel que fa al grup de pacients que prenen simvastatina, n'hi ha 69 que arriben a objectius en comparació a 37 que no hi arriben. Finalment, hi ha 20 pacients en tractament amb rosuvastatina que arriben a objectius terapèutics, en contraposició a 10 pacients que no hi arriben.

La figura 2 classifica els pacients en funció de l'estatina prescrita, de la consecució dels objectius terapèutics i de la presència de la variant genètica del gen KIF6. Podem veure que en tots els grups de tractament, els portadors de la variant genètica arriben a concentracions lipídiques en un percentatge superior dintre dels objectius terapèutics. Tot i així, els resultats de les regressions logístiques multivariants (taula 10) no permeten confirmar estadísticament aquesta observació.

DISCUSSIÓ

Fins ara, la majoria d'estudis publicats que relacionen el polimorfisme c.2155T>C (Trp719Arg) del gen KIF6 amb l'eficàcia del tractament amb estatines mesuren aquesta eficàcia mitjançant la disminució del risc de patir un episodi cardiovascular. És a dir, que sembla que la variant genètica influeix en el risc cardiovascular en pacients tractats amb estatines. Fins al moment, no se sap el perquè d'aquesta influència ja que les estatines actuen disminuint la concentració plasmàtica de lipoproteïnes com les de baixa densitat però, a més, tenen efectes pleotròpics positius per als pacients més enllà de l'efecte hipolipemiant.

En aquest aspecte, els resultats obtinguts fins ara són contradictoris. Diversos estudis duts a terme per Iakouvova et al.^{9,10,11,12} han informat que els pacients portadors de la variant (TC+CC) presenten menys risc de patir una malaltia coronària quan són tractats amb pravastatina o atorvastatina en comparació als pacients no portadors. En la mateixa línia, una metaanàlisi de Shiffman et al.²² confirma aquestes troballes amb pravastatina. No obstant això, aquesta associació no s'ha pogut confirmar en altres estudis amb simvastatina²³, rosuvastatina²⁴ atorvastatina²⁵. L'explicació

Taula 3. Variable c-LDL

Tractament	Tipus de estudi	R ² model variables de control	R ² model variables de control+ variant KIF6	Δ R ²	B + CI (95%)	P
Simvastatina	Genotips	0,11	0,15	0,04	-1,9 (-7,8 a 3,9) ^a	0,512
	T vs. CC	0,11	0,14	0,03	-7,9 (-15,8 a -0,05) ^b	0,049*
Atorvastatina	Genotips	0,14	0,18	0,04	-3,1 (-10,1 a 3,8) ^a	0,373
	T vs. CC	0,14	0,17	0,03	-9,3 (-19,2 a 0,6) ^b	0,067
Rosuvastatina	Genotips	0,24	0,28	0,04	10,4 (-13,3 a 34,2) ^a	0,369
	TT vs. C	0,24	0,28	0,04	13,4 (-16,1 a 43,0) ^b	0,353
					11,1 (-11,5 a 33,7)	0,318

Taula 4. Variable c-NoHDL

Tractament	Tipus de estudi	R ² model variables de control	R ² model variables de control+ variant KIF6	Δ R ²	B + CI (95%)	P
Simvastatina	Genotips	0,11	0,14	0,04	0,4 (-4,9 a 5,6) ^a	0,893
	T vs. CC	0,11	0,13	0,02	-3,5 (-10,8 a 3,9) ^b	0,354
Atorvastatina	Genotips	0,18	0,23	0,05	0,6 (-5,2 a 6,3) ^a	0,844
	T vs. CC	0,18	0,23	0,05	-8,7 (-17,1 a -0,4) ^b	0,040*
Rosuvastatina	Genotips	0,14	0,17	0,03	1,6 (-13,8 a 17,1) ^a	0,828
	TT vs. C	0,14	0,15	0,01	7,2 (-12,3 a 26,7) ^b	0,454
					3,1 (-7,0 a 3,7)	0,548

Taula 5. Variable c-HDL

Tractament	Tipus de estudi	R ² model variables de control	R ² model variables de control+ variant KIF6	Δ R ²	B + CI (95%)	P
Simvastatina	Genotips	0,30	0,31	0,01	7,1 (-2,6 a 16,8) a	0,148
	TT vs. C	0,30	0,31	0,00	2,4 (-10,8 a 15,6) b	0,715
Atorvastatina	Genotips	0,17	0,17	0,00	5,9 (-3,2 a 15,0) a	0,199
	T vs. CC	0,17	0,17	0,00	-1,0 (-15,3 a 13,3) b	0,886
Rosuvastatina	Genotips	0,15	0,36	0,21	-21,6 (-38,4 a -4,8) a	0,014*
	TT vs. C	0,15	0,36	0,21	-22,7 (-42,6 a -2,9) b	0,017*
					-22,0 (-37,6 a -6,3)	0,008*

Taula 3, 4 i 5. Model de regressió lineal múltiple que relaciona l'augment de la concentració de c-LDL, de c-noHDL i la disminució del c-HDL amb la variant genètica KIF6. B+CI (95%) = coeficient B + interval de confiança al 95%; P en negreta* = estadísticament significatiu; a=homozigots normals vs. heterozigots (TT vs. TC); b= homozigots normals vs. homozigots mutats (TT vs. CC). R2 model variables de control: percentatge d'explicació de canvi en la c-LDL, c-NoHDL i c-HDL causada per les variables de control. R2 model variables de control +variant KIF6: percentatge d'explicació de canvi en la c-LDL causada per les variables de control i la variant genètica.

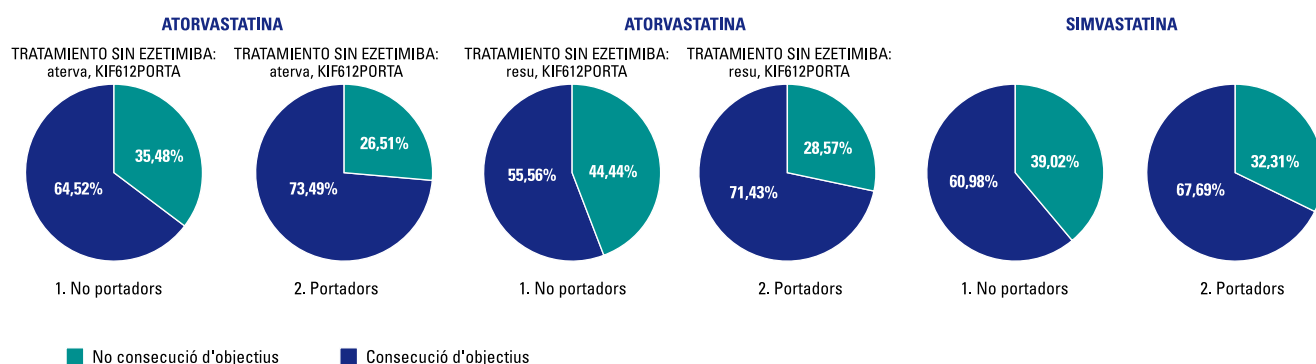
d'aquesta incongruència podria ser que la presència de la variant genètica modifica de forma simètrica la relació entre la variació de la concentració de c-LDL i el risc cardiovascular²⁶.

Fins allà on sabem, el nostre estudi és dels primers a avaluar la relació existent entre la variant c.2155T>C (Trp719Arg) del gen KIF6 i els canvis que les estatines produeixen en el perfil lipídic o en la consecució o no dels objectius que dictaminen les guies clíniques segons la concentració final de c-LDL o de c-noHDL. A més, hem tractat de reproduir la realitat de la pràctica clínica habitual, en la qual les decisions mèdiques de canvis terapèutics en el tractament amb estatines es basen principalment en els canvis en el perfil lipídic. En aquest sentit i segons els resultats obtinguts, sembla que els pacients homozigots de la variant C disminueixen en menor mesura la c-LDL i c-NoHDL en comparació amb els genotips TT i TC, circumstància que significa una resposta pitjor al tractament amb

simvastatina i atorvastatina. En aquesta línia, trobem la mateixa tendència amb rosuvastatina si mesurem l'eficàcia com a augment de c-HDL. Aquest fet és especialment important ja que diversos estudis expliquen que la presència de la variant minoritària C està relacionada amb un risc incrementat de malaltia arterial coronària^{27,28,29} i es podria sostenir la hipòtesi que aquest risc superior es podria explicar per canvis que es produeixen en el perfil lipídic. Si aquesta relació es confirmés, els pacients portadors de la variant genètica podrien ser candidats a tractament amb estatines de més intensitat.

Per altra banda, l'estudi dels canvis qualitius no mostra cap relació estadísticament significativa entre la variant genètica i la consecució d'objectius terapèutics en el tractament amb les tres estatines estudiades. No obstant això, el volum reduït de la mostra de cada categoria després de classificar els pacients en funció del genotip, el fàrmac i l'arribada o no a obje-

Figura 2. Diagrames circulars que representen la consecució d'objectius en funció del fàrmac i dels portadors (TC+CC) vs. no portadors (TT) de la variant c.2155T>C (Trp719Arg) del gen KIF6.



Taula 10. Regressió logística múltiple que relaciona la consecució d'objectius terapèutics amb la variant genètica c.2155T>C del gen KIF6. Odds Ratio (exp B)+ CI (95%) = Odds Ratio + interval de confiança del 95%; P en negreta*= estadísticament significatiu; a= heterozigots vs. homozigots normals (TC vs. TT); b= homozigots mutats vs. homozigots normals (CC vs. TT).

Tractament	Tipus de estudi	B	Chi (wald)	Odds ratio (exp B)+ IC (95%)	P
Simvastatina	Genotips	0,31	1,04	1,68(0,62 a 4,56) a	0,307
	TT vs. C	-0,13	0,06	1,20 (0,30 a 4,85) b	0,799
	Genotips	0,44	0,70	1,55 (0,55 a 4,37) a	0,402
Atorvastatina	Genotips	-0,46	0,37	0,63 (0,15 a 2,74) b	0,541
	TT vs. C	0,27	0,30	1,31 (0,49 a 3,52)	0,586
	Genotips	0,97	0,88	2,63 (0,35 a 19,20) a	0,349
Rosuvastatina	Genotips	1,07	0,79	2,93 (0,27 a 31,47) b	0,365
	TT vs. C	1,01	1,11	2,73 (0,42 a 17,78)	0,293

tius terapèutics fan sospitar que el model podria estar influït per l'escassa n de cada grup. Malgrat tot, en un futur estudiarem la possibilitat d'ampliar l'estudi amb més pacients.

CONCLUSIONS

Les conclusions principals que podem extreure d'aquest estudi són que la variant c.2155T>C del gen KIF6 influeix en la resposta al tractament amb simvastatina i atorvastatina. Concretament, els homozigots de la variant (genotip CC) presenten una menor disminució de les concentracions de colesterol-LDL i colesterol-NoHDL i, per tant, responen pitjor al tractament hipolipemiant que els pacients amb els genotips TT o CT. Amb relació a la rosuvastatina, la variant estudiada influeix en la resposta al tractament amb un augment menor de colesterol-HDL.

Aquesta troballa pot ser molt interessant per augmentar la intensitat de la teràpia amb estatines dels pacients portadors de la variant genètica.

AGRAÏMENTS

Volem agrair tots els professionals que han participat activament en la etapa d'inclusió de pacients i també en l'entrada de dades a la base i la recollida de les mostres:

- Pedro Alía Ramos, Ferran Trias i Marta Fanlo (Laboratori de Bioquímica Especial i Genètica Molecular del Laboratori Clínic, i Unitat de Risc Cardiovascular, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona).
- Neus Baena Álvarez i Assumpta Caixàs Pedragós (Laboratori de Genètica i Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona).
- Roser Güell Miró, Maria Rosa Navarro Badal, Enrique Juncadella i Javier Jusmet Miquel (Laboratori Clínic i Medicina familiar i comunitària del Centre de Atenció Primària Just Oliveras, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona).
- Pilar Calmarza Calmarza (Laboratori de Bioquímica Clínica, Hospital Miguel Servet, Zaragoza).

BIBLIOGRAFIA

- Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5(2):257-64.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2016. Disponible a www.msssi.gob.es.
- Davidson MH, Toth PP. Comparative effects of lipid-lowering therapies. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 47(2),73-104 (2004).
- Joseph P Kitzmiller, Eduard B Mikulik, Anees M Dauki, Chandrama Murkherjee, Jasmine A Luzum. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmgenomics Pers Med.* 2016; 9: 97-106.
- Whitney D. Maxwell, Laura B. Ramsey, Samuel G. Johnson, Kate G. Moore, Michael Shtutman, John H. Schoonover, Marina Kawaguchi-Suzuki. Impact of Pharmacogenetics on Efficacy and Safety of Statin Therapy for Dyslipidemia. *Pharmacotherapy.* 2017; 37: 1172-1190.
- Maarten Leusink, N Charlotte Onland-Moret, Paul IW de Bakker, Anthonius de Boer, Anke H Maitland-van der Zee. Seventeen years of statin pharmacogenetics: a systematic review. *Pharmacogenomics.* 2015; 17:15-158.
- Yonghong Li, Olga A. Iakoubova, Dov Shiffman, James J. Devlin, James S. Forrester, and H. Robert Superko. KIF6 Polymorphism as a Predictor of Risk of Coronary Events and of Clinical Event Reduction by Statin Therapy. *Am J Cardiol* 2010;106:994-998.
- Li Y Sabatine M Tong C Ford I Kirchgeßner T Packard C Robertson M Rowland C Bare L Shepherd J Devlin J Iakoubova O. Genetic variants in the KIF6 region and coronary event reduction from statin therapy. *Hum Genet* (2011) 129:17-23.
- Iakoubova Olga A, Tong Carmen H, Rowland Charles M, Kirchgeßner Todd G, Young Bradford A, Arellano Andre R, Shiffman Dov, Sabatine Marc S, Campos Hannia, Packard Christopher J, Pfeffer Marc A, White Thomas J, Braunwald Eugene, Shepherd James, Devlin James J, Sacks Frank M. Association of the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein 6 with myocardial infarction and coronary heart disease in 2 prospective trials: the CARE and WOSCOPS trials. *Journal of the American College of Cardiology* (2008).
- Iakoubova Olga A, Sabatine Marc S, Rowland Charles M, Tong Carmen H, Catanese Joseph J, Ranade Koustubh, Simonsen Katy L, Kirchgeßner Todd G, Cannon Christopher P, Devlin James J, Braunwald Eugene Effect of pravastatin therapy on coronary events in carriers of the KIF6 719Arg allele from the cholesterol and recurrent events trial. *Journal of the American College of Cardiology* (2008).
- Iakoubova Olga A, Robertson Michele, Tong Carmen H, Rowland Charles M, Catanese Joseph J, Blauw Gerard J, Jukema J W, Murphy Michael B, Devlin James J, Ford Ian, Shepherd James. KIF6 Trp719Arg polymorphism and the effect of statin therapy in elderly patients: results from the PROSPER study by in European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology (2010).
- Iakoubova Olga A, Sabatine Marc S, Rowland Charles M, Tong Carmen H, Catanese Joseph J, Ranade Koustubh, Simonsen Katy L, Kirchgeßner Todd G, Cannon Christopher P, Devlin James J, Braunwald Eugene. Polymorphism in KIF6 gene and benefit from statins after acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 study. *Journal of the American College of Cardiology* (2008).
- Musunuru K. Lack of Association of KIF6 Genotype With Vascular Disease and Statin Response. *Cardiovascular Genetics* (2011).
- <https://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/> (última entrada: 01-11-17).
- Stone NJ et al. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline (2013).
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* (2002).
- Ramsey Laura B, Johnson Samuel G, Caudle Kelly E, Haidar Cyrine E, Voora Deepak, Wilke Russell A, Maxwell Whitney D, McLeod Howard L, Krauss Ronald M, Roden Dan M, Feng Qiping, Cooper-DeHoff Rhonda M, Gong Li, Klein Teri E, Wadelius Mia, Niemi Mikko. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for SLC01B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clinical pharmacology and therapeutics* (2014).
- ACC/AHA Release Updated Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce ASCVD Risk. American Family Physician (2014).
- A. García-Sabinaa, J. Gulín-Dávila, P. Sempere-Serrano, C. González-Juanatey b i R. Martínez-Pacheco. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farmacia Hospitalaria* (2011).
- Antonio Ruiz García, Francisco Javier Gordillo López, Ezequiel Arranz Martínez, Juan Carlos Hermosa Hernán. Optimización fármaco-económica del tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas. *Medicina Clínica* (2011).
- Pedro Armario, Xavier Pinto, Cristina Soler i Pere Cardona. Prevención secundaria del ictus isquémico no cardioembólico. Clínica e investigación en arterioesclerosis (2015).
- Shiffman D, Trompet S, Louie JZ, Rowland CM, Catanese JJ, Iakoubova OA, et al. Genome-Wide Study of Gene Variants Associated with Differential Cardiovascular Event Reduction by Pravastatin Therapy. *PLOS ONE* (2012).
- Hopewell J, Parish S, Clarke R, Armitage J, Bowman L, Hager J, Lathrop M and Collins R. No impact of KIF6 Genotype on vascular risk and statin response among 18,348 randomized patients in the heart protection study. *Journal of the American College of Cardiology* (2011).
- Ridker PM, Macfadyen JG, Glynn RJ, Chasman DI. Kinesin-Like Protein 6 (KIF6) Polymorphism and the Efficacy of Rosuvastatin in Primary Prevention. *Circulation Cardiovascular Genetics* (2011).
- Arsenault BJ, Boekholdt SM, Hovingh GK, Hyde CL, DeMicco DA, Chatterjee A, Barter P, Deedwania P, Waters DD, LaRosa JC. The 719Arg variant of KIF6 and cardiovascular outcomes in statin-treated, stable coronary patients of the treating to new targets and incremental decrease in end points through aggressive lipid-lowering prospective studies. *Circulation Cardiovascular Genetics* (2012).
- Ference BA, Yoo W, Flack JM, Clarke M. A common KIF6 polymorphism increases vulnerability to low-density lipoprotein cholesterol: two meta-analyses and a meta-regression analysis. *PLoS One.* 2011;6(12):e28834.
27. Ruiz-Ramos D , Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA , Juárez-Rojop I, López-Narváez ML, González-Castro TB, Torres-Hernández ME and Baños-González MA. The Trp719Arg polymorphism of the KIF6 gene and coronary heart disease risk: systematic review and meta-analysis. *Hereditas* (2015).
- Hamidzadeh, L, Haji Hosseini Baghdad Abadi, R, Babaei Baigi, MA, Dastsooz, H, Khazaei Nejhad, A, Fardaei, M. Impact of KIF6 Polymorphism rs20455 on Coronary Heart Disease Risk and Effectiveness of Statin Therapy in 100 Patients from Southern Iran. *Archives of Iranian medicine.* (2015).
- Iakoubova OA, Tong CH, Catanese J, Rowland CM, Luke MM, Tranquilli M, Eleftheriades JA. KIF6 719Arg Genetic Variant and Risk for Thoracic Aortic Dissection. *AORTA (Stamford).* (2016).

El farmacèuticonline sempre al seu costat

www.farmaceuticonline.com



Temes de nutrició i salut



Com alleujar els símptomes

Fulls de salut

Astènia i Astènia primaveral



L'astènia primaveral
Més informació a:
www.farmaceuticonline.com

ASTÈNIA

Característiques

- Sensació de debilitat i falta de vitalitat generalitzada, tant física com intel·lectual, que redueix la capacitat per treballar i fins i tot fer les tasques més senzilles.
- Alteració de l'estat general, fatiga, concentració i trastorns de memòria.
- Alteracions dels son i de la gana.
- Es presenta especialment entre els joves i els 50 anys.

ASTÈNIA PRIMAVERAL

Característiques

- És la que afecta un nombre més gran de persones. Totes presenten clars símptomes de fatiga durant aquesta estació.
- Símptomes poc alarmants i de curta durada. I remet normalment al cap d'uns dies sense que es necessiti cap tractament.

Causas

ASTÈNIA

- Estress.
- Anxietat provocada per les dificultats de la vida.
- Situació de depressió.
- Malaltia orgànica: alteracions cardíacques, pulmonars, infeccions de tot tipus i moltes altres.

ASTÈNIA PRIMAVERAL

- Es creu que poden estar relacionades amb el canvi climatològic o, en les persones propenses, amb els processos al·lèrgics tan freqüents en aquesta època de l'any.

És recomanat per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:

Per a:



... i molt més

FARMACOTERÀPIA

La cascada terapèutica. La prescripció encadenada que presenta un risc per al pacient

L. Robert, farmacèutica.

L. Diego, farmacèutica.

La cascada terapèutica (veure imatge 1) és una successió encadenada de prescripcions en què un medicament produeix un efecte advers que no es reconeix com a tal sinó com una nova condició mèdica i es tracta amb un altre medicament. En aquesta situació, el pacient està en risc de desenvolupar efectes adversos addicionals relacionats amb aquell medicament nou que potencialment és innecessari.¹⁻³

Tot i que no s'han estudiat de forma específica quins factors estan implicats en una cascada terapèutica, sí que sabem els factors associats a les reaccions adverses en general. Els pacients d'edat avançada, els polimedaments, les dones i aquells que utilitzen medicaments d'alt risc inclouent-hi els medicaments cardiovasculars, els AINE, els anticoagulants i els antibiòtics, presenten un risc més alt d'experimentar reaccions adverses. A banda d'això, cal tenir en compte també que el risc més elevat de desenvolupar un efecte advers es produeix immediatament després d'incorporar el medicament nou. Aproximadament el 90% dels pacients que experimenten un efecte advers el comuniquen els primers quatre mesos de

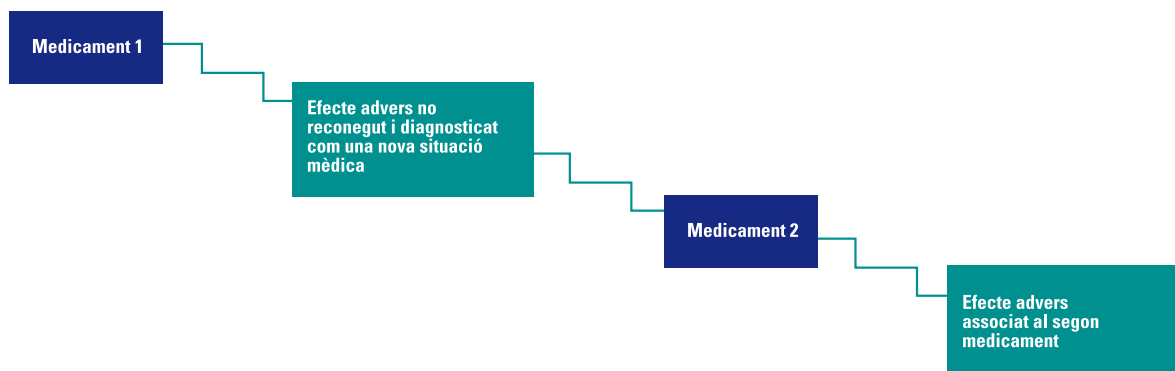
tractament i d'aquests un 75% presenten la reacció adversa el primer mes.²

Medicaments habitualment implicats

Un dels exemples més clars i reconeguts d'una cascada terapèutica és al principi d'una teràpia anti-parkinsoniana per tractar els símptomes que provenen de la metoclopramida i també dels fàrmacs antipsicòtics.⁴⁻⁶ Un estudi cas-control de 3.512 pacients >65 anys de la base de dades americana Medicaid indica que els pacients que havien rebut antipsicòtics els darrers 90

“
La cascada terapèutica (veure imatge 1) és una successió encadenada de prescripcions en què un medicament produeix un efecte advers que no es reconeix com a tal sinó com una nova condició mèdica i es tracta amb un altre medicament.

Imatge 1. Cascada Terapèutica. Adaptat de (2)



dies eren 5,4 vegades més propensos a la possibilitat que els prescrivessin una teràpia antiparkinsoniana que els pacients que no n'havien rebut (IC95% 4,8-6,1).⁴ Amb la mateixa base de dades, un segon estudi del mateix autor indica que els pacients >65 anys que prenen metoclopramida són tres vegades més propensos a començar un tractament amb levodopa en comparació a aquells que no en prenen (OR 3,09 [2,25-4,26]).⁷

Un altre exemple de cascada terapèutica, potser no tan obvi és l'ús d'inhibidors de la colinesterasa (donezepil, rivastigmina i galantamina) i la posterior prescripció d'agents anticolinèrgics (oxibutinina) per gestionar la incontinència urinària. Mentre que les teràpies anticolinèrgiques poden causar restrenyiment i retenció d'orina, els inhibidors de la colinesterasa poden causar diarrea i incontinència.¹ Un estudi retrospectiu de cohorts amb pacients adults canadencs (n=44.884) va observar que el risc de tractament amb un fàrmac anticolinèrgic (ex: oxibutinina o tolterodina) per incontinència urinària era més elevat en aquells pacients que havien rebut o rebien un inhi-

bidor de la colinesterasa (HR 1,53; IC95% 1,39-1,72). Els autors d'aquest estudi van suggerir que calia tenir en compte la possible contribució dels inhibidors de la colinesterasa en l'inici o l'empitjorament de la incontinència d'orina.⁸

Els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) són un dels grups de medicaments més prescrits a la gent gran. La capacitat antiinflamatòria d'aquests medicaments prové de la capacitat d'inhibir la ciclooxygenasa, un enzim important en la síntesi de prostaglandines, substàncies implicades en la vasoconstricció de les arterioles del múscul llis i en el control del volum de líquid extracel·lular, dos determinants de la pressió arterial. Un estudi cas-control que utilitzava la base de dades Medicaid de New Jersey va estudiar si hi havia un increment del risc de prescripció d'antihipertensius en pacients >65 anys que prenen un AINE. Aproximadament 9.000 pacients que havien començat un tractament antihipertensiu van ser comparats amb un nombre similar de pacients d'un grup control. L'OR per començar un tractament antihipertensiu en pacients de prescripció recent d'un AINE en comparació als que no prenen AINE va ser d'1,66 (IC95% 1,54-1,80). Es va observar també que aquesta OR augmentava amb l'increment de la dosi diària d'AINE. Els autors van concloure que els AINE poden augmentar el risc de començar una teràpia antihipertensiva en pacients d'edat avançada.⁹

La presència d'algun grau d'hiperuricèmia és un efecte advers ben documentat associat al tractament amb diürètics tiazídics. L'ús de fàrmacs antigotosos després de diürètics tiazídics ha estat objecte d'un estudi retrospectiu de cohorts amb 9.249 pacients > 65 anys que havien començat a prendre diferents medicaments antihipertensius. Cap dels pacients de la cohort prèviament havia fet cap tractament contra la gota (al·lopurinol, colquicina o un agent uricosúric). El risc relatiu de començar un tractament antigotós va ser d'1 (0,65-1,53) per als antihipertensius no tiazídics, 1,99 (1,21-3,26) per als diürètics tiazídics en monoteràpia i de 2,99 (1,55-3,37) per als diürètics tiazídics combinats amb un altre medicament no tiazí-

Taula 1. Exemples de medicaments implicats en la cascada terapèutica.
Adaptada pels autors de (1) i (2)

Medicament 1	Efecte advers	Medicament 2 Prescrit per tractar l'efecte advers del primer medicament
Antipsicòtics	Efectes extrapiramidals	Levodopa, anticolinèrgics
Inhibidors de la colinesterasa	Incontinència urinària	Anticolinèrgics (Ex: Oxibutinina)
Diurètics tiazídics	Hiperuricèmia, gota	Alopurinol, colquicina
AINE	Hipertensió	Antihipertensius
Metoclopramida	Trastorns del moviment	Levodopa
IECA	Tos	Antitussigens, antibiòtics
Eritromicina	Arrítmia	Antiaritmics
Antiepilèptics	Nàusees	Metoclopramida, domperidona
Antiepilèptics	Rash	Corticoides tòpics
Analgèsics opioides	Restrenyiment	Laxants
Paroxetina, Haloperidol	Tremolor	Levodopa-carbidopa
Digoxina, nitrats, diurètics de la nansa, IECA, corticoides orals, antibiòtics, AINE, analgèsics opioides, teofilina	Nàusees	Metoclopramida

AINE: antiinflamatoris no esteroïdals; IECA: inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina;

dic. Els autors van arribar a la conclusió que l'ús de diürètics tiazídics en dosis ≥ 25 mg/dia anava associada a un increment de risc d'haver d'instaurar un tractament contra la gota.¹⁰

La taula 1 recull alguns exemples dels fàrmacs implicats més sovint en una cascada terapèutica. Detalla el primer medicament, l'efecte advers que provoca i la teràpia prescrita en cascada a conseqüència de no haver detectat l'efecte advers.

Recomanacions per evitar possibles cascades terapèutiques

A continuació detallem unes recomanacions a seguir per evitar possibles cascades terapèutiques:^{2,3}

- Cal tenir en compte símptomes i signes nous com una possible conseqüència d'un tractament farmacològic actiu, especialment si fa poc que s'ha començat a prendre el medicament o se n'ha modificat la dosi.

“ La decisió de prescriure un segon medicament per contrarestar l'efecte advers d'un altre només s'ha de produir després d'una valoració estricta i quan els beneficis de continuar el primer tractament siguin superiors als riscos de desenvolupar efectes adversos addicionals amb el segon.

- Abans de començar un tractament nou, cal revalorar la necessitat del medicament i estudiar opcions de tractament no farmacològiques.

- Es recomana que per començar a instaurar un medicament nou es faci a dosis baixes i s'incrementi a poc a poc per reduir el risc d'efectes adversos.

- Cal preguntar al pacient si ha experimentat símptomes nous, especialment si el medicament s'ha instaurat fa poc.

- Es recomana proporcionar informació als pacients sobre els possibles efectes adversos dels

medicaments que prenen i què fer si es produeixen.

- La decisió de prescriure un segon medicament per contrarestar l'efecte advers d'un altre només s'ha de produir després d'una valoració estricta i quan els beneficis de continuar el primer tractament siguin superiors als riscos de desenvolupar efectes adversos addicionals amb el segon.

BIBLIOGRAFIA

1. Drug prescribing for older adults. UpToDate [Internet]. [cited 2016 May 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults?source=search_result&search=cascade+drug+elderly&selectedTitle=1%7E150#H15
2. The prescribing cascade. Australian Prescriber. 2011 [Internet]. [cited 2016 May 19]. Available from: <http://www.australian-prescriber.com/magazine/34/6/article/1229.pdf>
3. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. BMJ. 1997 Oct 25;315(7115):1096–9.
4. Avorn J, Bohn RL, Mogun H, Gurwitz JH, Monane M, Everitt D, et al. Neuroleptic drug exposure and treatment of parkinsonism in the elderly: a case-control study. Am J Med. 1995 Jul;99(1):48–54.
5. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, Gill S, Garfinkel S, Anderson GM, et al. Atypical antipsychotics and parkinsonism. Arch Intern Med. 2005 Sep 12;165(16):1882–8.
6. Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. Lancet (London, England). 1984 Nov 10;2(8411):1082–3.
7. Avorn J, Gurwitz JH, Bohn RL, Mogun H, Monane M, Walker A. Increased incidence of levodopa therapy following metoclopramide use. JAMA. 1995 Dec 13;274(22):1780–2.
8. Gill SS, Mamdani M, Naglie G, Streiner DL, Bronskill SE, Kopp A, et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. Arch Intern Med. 2005 Apr 11;165(7):808–13.
9. Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. JAMA. 1994 Sep 14;272(10):781–6.
10. Gurwitz JH, Kalish SC, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, et al. Thiazide diuretics and the initiation of anti-gout therapy. J Clin Epidemiol. 1997 Aug;50(8):953–9.
11. Rules for Improving Pharmacotherapy in Older Adult Patients [Internet]. [cited 2016 May 19]. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/840215_6
12. Polypharmacy: optimizing medication use in elderly patients. CGS Journal of CME. 2014 [Internet]. [cited 2016 May 19]. Available from: <http://www.canadiangeriatricsociety-journal-of-cme/cme-journal-vol-4-issue-1-2014/polypharmacy-optimizing-medication-use-in-elderly-patients/>

The expert in anything was once a beginner

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

FORMA'T A ÀGORA SANITÀRIA



www.agorasanitaria.com

 COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

 À G O R A
FORMACIÓN SANITARIA VIRTUAL

 COFM
COLEGIO OFICIAL DE
FARMACÉUTICOS
de MADRID

FARMACOTERÀPIA

Agents biològics per tractar l'asma greu no controlada

T. Lozano, servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari de Bellvitge

N. Padullés, servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari de Bellvitge

A. Suarez-Lladó, servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari de Bellvitge

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA4.2), actualitzada el maig del 2017 amb la col·laboració de la *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)*, defineix l'asma com una síndrome que inclou diversos fenotips clínics que comparteixen manifestacions clíniques similars, però d'etiologies diferents. Aquest fet condiciona la proposta d'una definició precisa; les que s'utilitzen habitualment són definicions descriptives de les característiques clíniques i fisiopatològiques. Tenint en compte aquestes circumstàncies, l'asma es podria definir com una malaltia inflamatòria crònica de les vies respiratòries. En la patogènia intervenen diverses cèl·lules i mediadors de la inflamació, en part condicionats per factors genètics, i cursa amb hiper-resposta bronquial i una obstrucció variable del flux aeri, totalment o parcialment reversible, ja sigui per l'acció de fàrmacs o espontàniament.

L'objectiu principal del tractament de l'asma és aconseguir el control de la malaltia com més aviat millor, mantenir-lo, evitar les exacerbacions i l'obstrucció crònica del flux aeri i reduir la mortalitat al màxim. Assolir aquests objectius, requereix d'una estratègia global i individualitzada a llarg termini, basada en el tractament farmacològic i en mesures de supervisió, control ambiental i educació sanitària.

L'asma greu no controlada es defineix com una malaltia asmàtica que continua mal controlada malgrat rebre tractament amb una combinació de glucocorticoides inhalats/agonistes beta-2 adrenèrgics d'acció llarga, a dosis elevades el darrer any, o bé amb glucocorticoides orals un mínim de sis mesos del mateix període. El terme asma greu no controlada engloba dues variants, l'asma difícil de controlar i

l'asma refractària al tractament.

L'asma de difícil control es produeix per causes externes a la mateixa malaltia, principalment per una adherència baixa al tractament, per una tècnica d'inhalació deficient, per la presència de comorbiditats, agreujants i/o exposició a desencadenants. L'asma refractària al tractament correspondria a l'asma greu en què després de descartar els factors externs d'un asma difícil de controlar, la malaltia continua sense estar controlada, és a dir, només s'ha aconseguit una resposta parcial al tractament.

Els fàrmacs indicats en el tractament de l'asma es classifiquen en fàrmacs de manteniment i fàrmacs de rescat. Els fàrmacs de control o manteniment, que s'han d'administrar a diari durant períodes llargs, inclouen glucocorticoides inhalats (GCI) com budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida o beclometasona; antagonistes dels receptors de leucotriens (ARLT) com montelukast; agonistes beta-2 adrenèrgics d'acció llarga (LABA) com formoterol, salmeterol o vilanterol; anticolinèrgics inhalats d'acció llarga (LAMA) com tiotropi i anticossos monoclonals anti-IgE, com omalizumab o anti-IL-5 com mepolizumab i reslizumab. La utilització dels agents biològics queda reservada a pacients amb asma greu no controlada, de tipus al·lèrgica en el cas d'omalizumab i de tipus eosinofílica en el cas de mepolizumab i reslizumab. La teofil·lina d'alliberació retardada ha caigut en desús per demostrar una eficàcia menor.

Els fàrmacs de rescat s'utilitzen segons la necessitat per tractar o prevenir la broncoconstricció de forma ràpida. Entre altres, destaquen els agonistes beta-2 adrenèrgics d'acció curta (SABA) com el salbutamol o la terbutalina i els anticolinèrgics inhalats

d'acció curta (SAMA) com l'ipratropi.

La taula 1 presenta l'esglaonament terapèutic del tractament de l'asma i la indicació dels fàrmacs d'elecció d'acord amb l'esglaonat, les alternatives i

Taula 1. Esglaons en el tractament de l'asma			
Esglaó	Fàrmacs d'elecció	Altres opcions	Rescat
Esglaó 1	No és aplicable	No és aplicable	SABA
Esglaó 2	GCI a dosis baixes	ARLT	
Esglaó 3	GCI a dosis baixes + LABA	GCI a dosis intermèdies GCI a dosis baixes + ARLT	SABA o (GCI a dosis baixes + formoterol)
Esglaó 4	GCI a dosis intermèdies + LABA	GCI a dosis intermèdies + ARLT	
Esglaó 5	GCI a dosis altes + LABA	Si mal control afegir: - Tiotropi i/o - AT i/o - Teofil·lina Si persisteix el mal control considerar tractament per fenotips: - Asma al·lèrgica: omalizumab - Asma eosinofílica d'inici tardà: mepolizumab o reslizumab - Asma neutrofílica: azitromicina - Obesitat: reducció pes	
Esglaó 6	GCI a dosis altes + LABA + (tiotropi o ARLT o teofil·lina)	Si dona mal control considerar: Termoplàstia (calor generat per radiofreqüència a l'arbre bronquial) Triamcinolona intramuscular Glucocorticoides orals	

*Adaptació de la GEMA 4.2¹. GCI: glucocorticoides inhalats (p. ex. budesonida), ARLT: antagonistes dels receptors de leucotriens (p. ex. montelukast), SABA: agonistes beta-2 adrenèrgics d'acció curta (p. ex. salbutamol), LABA: agonistes beta-2 adrenèrgics d'acció llarga (p. ex. salmeterol).

el tractament de rescat.

Cal tenir en compte que l'asma és una síndrome heterogènia, resultat d'interaccions complexes entre factors ambientals i genètics; múltiples estudis han classificat diversos fenotips i endotips de la malaltia en determinats grups de pacients de característiques demogràfiques, clíniques o fisiopatològiques comunes¹. Aquest millor coneixement de la fisiopatologia de la inflamació, la hiper reactivitat bronquial i la obstrucció ha portat a desenvolupar noves dianes per tractar la malaltia. A l'asma les vies aèries estan infiltrades per cèl·lules inflammatòries activades, particularment eosinòfils, limfòcits T i mastòcits. S'han identificat dos tipus de limfòcits T CD4+ segons el perfil de citocines que poden produir: els limfòcits Th1 i Th2, el subtipus Th2 és el que està implicat en els mecanismes immunitaris de l'asma. Aquestes cèl·lules alliberen múltiples citocines que intervenen

en la regulació de la resposta. Les biòpsies de bronquis de pacients amb asma mos-tren una expressió més gran de les interleucines IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13. De totes aquestes, la IL-4 controla la síntesi d'IgE, que és potenciada per la IL-13, i aquesta, en cooperació amb la IL-9, estimula el creixement de mastòcits. La IL-5 exerceix l'activitat i fomenta la producció i l'activació d'eosinòfils que en el cas de l'asma bronquial són cèl·lules fonamentals en la resposta inflamatòria.

La taula 2 descriu els fàrmacs biològics que com a mínim han assolit assaigs clínics de fase II o III, han demostrar seguretat i l'eficàcia s'ha analitzat en

Taula 2. Fàrmacs biològics amb potencial en el tractament de l'asma greu.	
Anti IgE	
	Omalizumab
	Ligelizumab
Anti IL-5	
	Mepolizumab
	Reslizumab
	Benralizumab
Anti IL-4	
	Dupilumab
Anti IL-13	
	Lebrikizumab
Anti TSLP	
	Tezepelumab

algun aspecte clínic. En aquesta revisió ens centrem en els anticossos monoclonals més prometedors quant a eficàcia fins al moment, que són els que actuen per les vies de la IgE, IL-5, IL-4 i IL-13.

Anticossos monoclonals anti IgE

Des que l'EMA el va aprovar, l'any 2003, l'**omalizumab** es pot utilitzar en el tractament de l'asma al·lèrgica. És un fàrmac que evita la degranulació de basòfils i mastòcits mitjançada per IgE i l'alliberació de mediadors inflamatoris i broncoconstrictors característics del procés al·lèrgic. L'omalizumab és un anticòs monoclonal IgG murí que actua unint-se a la regió Fc ϵ 3 de la IgE circulant i fa disminuir els nivells d'IgE lliures disponibles. De manera col·lateral també disminueix el nombre de receptors d'IgE dels mastòcits, basòfils i cèl·lules dendrítiques. Aquest agent biològic, utilitzat en combinació amb el tractament habitual s'ha demostrat eficaç a l'hora de reduir ex-

acerbacions, visites a urgències i símptomes d'asma i de millorar la qualitat de vida dels pacients.

De tots els anticossos monoclonals anti-IgE en fase de desenvolupament cal destacar el ligelizumab, un anticòs que s'uneix a IgE amb més afinitat que l'omalizumab. En un estudi fase II publicat l'any 2016³, 67 pacients amb asma al·lèrgica greu van ser aleatoritzats per rebre omalizumab subcutani, placebo o ligelizumab subcutani a dosis de 24, 72 o 240 mg cada dues setmanes, durant 10 setmanes, en un estudi multicèntric de doble cec i en grups paral·lels. Es van fer proves d'al·lèrgens inhalats i cutànies abans de l'administració i a les setmanes 6, 12 i 18, i es van extreure mostres de sang fins a 24 setmanes després de la primera dosi. Ligelizumab va tenir una eficàcia superior que l'omalizumab en les res-postes a al·lèrgens inhalats i cutanis en pacients amb asma al·lèrgica lleu tot i que les diferències no va ser estadísticament significatives. Aquestes dades recolzen el desenvolupament clínic de ligelizumab com a tractament de l'asma.

També s'ha estudiat l'anticòs lumiliximab, an-

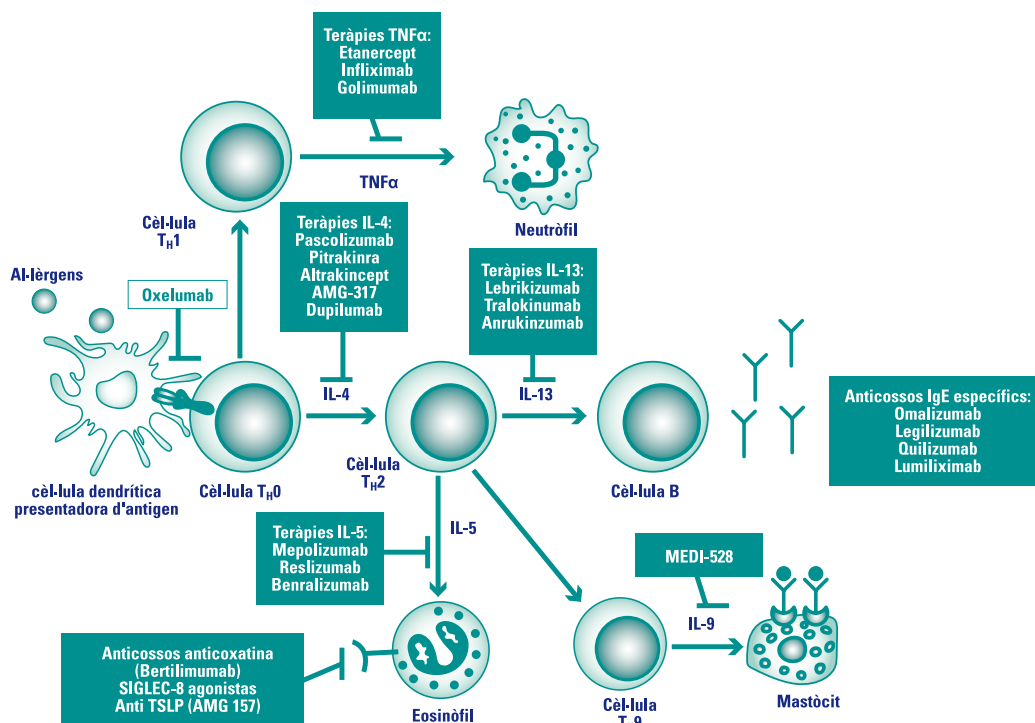
ti-CD23, que inhibeix la síntesis d'IgE, i quilizumab, un anticòs anti-IgE, que tot i ser ben tolerats no han demostrat la eficàcia clínica esperada.

Anticossos monoclonals anti IL-5

El primer anticòs anti-IL-5 disponible, des de l'any 2015, és el **mepolizumab**, d'administració subcutània. Està indicat com a tractament addicional en pacients adults amb asma eosinofílica refractària greu, definida com aquella que presenta un recompte d'eosinòfils en sang perifèrica superior o igual a 150 cèl/µl a l'inici del tractament o superior o igual a 300 cèl/µl en els últims 12 mesos⁴.

El desenvolupament clínic de la molècula va ser objecte de tres assaigs clínics fase II/III als quals es va afegir un seguiment a llarg termini dels pacients (COSMOS). En aquests assaigs, mepolizumab va reduir el nombre d'exacerbacions greus un 50% aproximadament en tots els grups tractats, comparat amb placebo, independentment de la dosi. El nombre d'eosinòfils en sang i en esput també es va reduir. El subgrup de pacients amb un nombre d'eosinòfils en sang perifèrica de >500 cèl/µl va ser el que va exper-

Imatge 1. Anticossos monoclonals en l'asma i la relació que tenen amb la inflamació.²



imentar més millora.

L'estudi COSMOS⁵ va incloure 414 pacients que havien rebut mepolizumab als assaigs anteriors i 237 pacients que havien rebut placebo. Tots els participants van rebre una dosi de 100 mg de mepolizumab per via subcutània cada quatre setmanes, a més del tractament estàndard per a l'asma que rebien d'acord amb les guies.

Segons aquests resultats i l'experiència clínica obtinguda fins ara, es pot concloure que mepolizumab és una opció de tractament per a adults i adolescents (> 12 anys d'edat) amb asma eosinofílica greu (>300 cèl/μl) que no responen a les teràpies estàndard.

Reslizumab és un altre anticòs monoclonal anti IL-5 que necessita administració intravenosa. Fa poc s'han publicat les dades conjuntes de dos estudis fase III⁶, en els quals s'administrava placebo o reslizumab a dosis de 3mg/kg cada quatre setmanes durant un any, basat en el criteri d'una quantitat d'eosinòfils en sang perifèrica de $\geq 400/\mu\text{l}$. En tots dos estudis, els pacients que van rebre reslizumab van experimentar una reducció significativa de la freqüència de les exacerbacions (estudi 1: RR 0.50 IC95% [0.37-0.67]; estudi 2: RR 0.41 IC95% [0.28-0.59]).

Alguns estudis⁷ han comparat diferents dosis de reslizumab amb aleatorització dels pacients en grups que rebien 0.3 mg/Kg, 3 mg/Kg o placebo. La dosi de 3 mg/Kg és la que va demostrar més eficàcia.

L'EMA i l'AEMPS n'han autoritzat la comercialització i està disponible des de l'agost del 2016 per ser utilitzat com a tractament coadjuvant de l'asma eosinofílica greu (eosinòfils en sang perifèrica $\geq 400/\mu\text{l}$) no controlada en pacients adults tractats amb dosis altes de corticosteroides inhalats més una altra teràpia de manteniment⁸. Aquesta indicació ha quedat validada en un metaanàlisi⁹ que inclou 1.366 pacients de cinc assaigs clínics en els quals reslizumab

es va comparar amb placebo.

Un altre anticòs monoclonal, orientat contra el receptor d'IL-5 és el **benralizumab**, d'administració intravenosa o subcutània. Laviolette et al¹⁰, van publicar, l'any 2013, un estudi fase I, multicèntric, doble cec i controlat amb placebo en el qual els pacients van ser aleatoritzats a rebre una dosi única intravenosa de benralizumab a 1 mg/Kg o placebo i un altre grup de pacients a rebre una dosi mensual subcutània de placebo o benralizumab 100 o 200 mg durant tres mesos. Es va observar que tant la dosi única intravenosa com les dosis múltiples subcutànies van reduir el percentatge d'eosinòfils en la mucosa de la

via aèria i en l'esput, i va suprimir eosinòfils de la medul·la òssia i de la sang perifèrica.

Recentment, s'han publicat dos assaigs clínics fase III, anomenats SIROCCO i CALIMA, els quals avaluaven l'efecte de dos règims de dosificació de 30 mg de benralizumab administrats per

via subcutània cada quatre o vuit setmanes com a teràpia complementària al tractament convencional. En l'assaig SIROCCO¹¹, comparat amb placebo, benralizumab va reduir la taxa anual d'exacerbacions de l'asma després de 48 setmanes quan va ser administrat cada quatre setmanes (RR 0.55 IC95% 0.42-0.71, $p < 0.0001$) o cada vuit setmanes (RR 0.49, IC95% 0.37-0.64, $p < 0.0001$). En l'assaig CALIMA¹², benralizumab va donar lloc a taxes d'exacerbació anual significativament més baixes amb el règim de cada quatre setmanes (RR 0.60, IC95% 0.48-0.74, $p = 0.0018$) i cada vuit setmanes (RR 0.66, IC95% 0.54-0.82, $p = 0.0188$) en comparació a placebo (RR 0.93, IC95% 0.77-1.12). Benralizumab també va millorar significativament el volum expiratori forçat en el primer segon (FEV₁) i la puntuació total dels símptomes d'asma en aquests pacients.

Aquests dos assaigs demostren que l'associació de benralizumab en combinació amb el tractament

“Cal tenir en compte que l'asma és una síndrome heterogènia, resultat d'interaccions complexes entre factors ambientals i genètics

convencional redueix significativament les exacerbacions i millora la funció pulmonar i els símptomes de l'asma en pacients amb asma greu i fenotip eosinofílic i dona suport a benralizumab com una opció addicional per tractar aquesta malaltia en aquesta població de pacients.

Anticossos monoclonals anti IL-4 i IL-13

La IL-4 i la IL-13 constitueixen una diana terapèutica important en l'asma ja que tenen un paper molt rellevant en la resposta dels limfòcits Th2 i en el canvi d'isotip dels limfòcits B per la síntesi d'IgE, a més d'intervenir a la selecció de mastòcits.

Dupilumab és un anticòs monoclonal humanitzat dirigit contra la subunitat α del receptor de la IL-4, compartit amb la IL-13. Wenzel et al¹⁴ van publicar, l'any 2013, un estudi aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo, fase IIA, en el qual s'avaluava l'eficàcia i seguretat de dupilumab per tractar pacients amb asma persistent i eosinofílica. Va admetre un total de 104 pacients diagnosticats d'asma persistent, de moderada a greu, i un recompte d'eosinòfils sanguinis $>300/\text{mm}^3$ o una proporció d'eosinòfils a l'esput de com a mínim d'un 3% i que utilitzessin GCI a dosis mitjanes/altes i un LABA. Els van administrar 300 mg de dupilumab o placebo, via subcutània setmanal. Es va instruir als pacients a suspendre els LABA a la setmana 4 i suspendre els glucocorticoides inhalats a les setmanes 6 a 9. Els pacients van rebre el fàrmac d'estudi durant 12 setmanes o fins que es va produir una exacerbació d'asma definida pel protocol. La variable principal avaluada va ser l'aparició d'una exacerbació de l'asma.

Van assignar un total de 52 pacients al grup dupilumab i 52 al grup placebo. Les característiques bàsiques van ser similars en els dos grups. Tres pacients (un 6%) en el grup de dupilumab van presentar una exacerbació d'asma en comparació a 23 (un 44%) en el grup placebo corresponent a una reducció en el nombre d'exacerbacions del 87% en el grup dupilumab (OR 0.08; IC95%, 0.02 a 0.28; $p<0.001$). Els autors van observar millores significatives en la majoria de les mesures de la funció pulmonar i el

control de l'asma. Dupilumab redueix els biomarcadors associats a la inflamació activada per Th2. Les reaccions en el punt d'injecció, nasofaringitis, nàusees i cefalea es van produir amb més freqüència en el grup de dupilumab comparat amb el de placebo.

L'any 2016¹⁴, es va fer un estudi doble cec, controlat amb placebo i de 24 setmanes per buscar la dosi òptima. S'hi van incloure pacients adults amb asma no controlada, de moderada a greu. La tria va ser aleatòria per rebre dupilumab a dosis de 300 mg cada dues setmanes, 200 mg cada dues setmanes, 300 mg mensuals, 200 mg mensuals o placebo. Un total de 769 pacients (158 en el grup placebo i 611 en els grups dupilumab) van rebre almenys una dosi de fàrmac d'estudi. En el subconjunt de pacients que presentaven mínim 300 eosinòfils/ mm^3 , hi va haver les millores més importants en FEV₁. Hi va haver resultats similars en el subgrup de pacients que presentaven <300 eosinòfils/ mm^3 i es van mantenir un mínim de 24 setmanes. Dupilumab va produir una reducció en la taxa anual d'exacerbacions greus en comparació a placebo.

Corren et al.¹⁵ han estudiat els efectes del **lebrikizumab**, un anticòs monoclonal anti-IL-13, en 219 pacients adults amb asma persistent de moderada a greu, no controlada, tot i el tractament amb GCI i en el 80% dels pacients també amb un LABA. Lebrikizumab subcutani es va administrar mensualment durant 6 mesos. A les 12 setmanes es va observar una milloria significativa del 5.5% en el FEV₁ en els pacients tractats amb lebrikizumab en comparació amb el grup placebo. L'efecte va ser significativament superior en els pacients que presentaven un fenotip Th2 alt (IgE total >100 UI/ml i eosinòfila >140 eosinòfils/ mm^3), en comparació a aquells amb fenotip Th2 baix. Les exacerbacions no van disminuir significativament en el grup actiu amb relació al de placebo, però en el subgrup de pacients Th2 alt, la taxa d'exacerbacions va ser un 60% més baixa en els tractats amb lebrikizumab. Aquestes dades mostren que la teràpia amb anticòs anti-IL-13 pot ser més eficaç quan s'aplica a un subgrup seleccionat de pacients.

Hanania et al.¹⁶ han corroborat aquestes dades en dos estudis replicats (estudis LUTHE i VERSE), tots dos aleatoritzats, de doble cec i comparats amb placebo, fets a pacients amb asma no controlada tot i utilitzar dosis mitjanes-altes d'inhaladors. Es van testar les dosis de 37,5, 125 i 250 mg subcutanis cada quatre setmanes, un mínim de 24 setmanes i van veure que la reducció d'exacerbacions era superior en els pacients del grup de lebrikizumab si presentaven nivells alts de periostina¹ al principi del tractament.

El 2016, Hanania et al.¹⁷ van publicar els resultats de dos assaigs clínics fase III (estudis LAVOLTA I i LAVOLTA II) en els quals analitzaven la eficàcia i la seguretat de lebrikizumab en pacients amb asma no controlada tot i utilitzar corticosteroides inhalats més un segon fàrmac controlador. Els pacients van ser assignats aleatòriament a rebre lebrikizumab a dosis de 37,5, 125 mg o placebo, administrats via subcutània cada quatre setmanes. Un total de 2148 pacients van ser tractats amb lebrikizumab; després de 52 setmanes de tractament, es va observar una disminució en el nombre d'exacerbacions en pacients del grup de dosi de 37.5mg (RR 0.49, $p < 0.001$) i en el grup de 125mg (RR 0.70, $p < 0.0232$) enfront a placebo (a l'estudi LAVOLTA I). També es va observar una reducció en les exacerbacions en l'estudi LAVOLTA II, però no va ser estadísticament significatiu. Lebrikizumab no va demostrar de manera consistent una reducció significativa de les exacerbacions d'asma en pacients amb biomarcadors elevats. Tanmateix, el bloqueig de la IL-13, demostrat per l'efecte sobre els biomarcadors farmacodinàmics, podria representar

canvis clínicament rellevants.

S'han estudiat altres anticossos monoclonals anti IL-4 o IL-13 com altrakincept, pitrakinra, pascolizumab, anrukinzumab i tralokinumab, però no se n'ha continuat el desenvolupament ja que no van demostrar l'eficàcia clínica esperada.

“ Cal tenir en compte que l'aparició d'aquests nous agents biològics podria generar solapament terapèutic motiu pel qual són necessàries guies clíniques que orientin en la utilització d'un o d'un altre i un abordatge multidisciplinari per individualitzar el tractament d'acord al fenotip.

Anticossos monoclonals anti TSLP

La linfoetina estromal tímica, també coneguda com TSLP per les inicials de la denominació en anglès (Thymic Stromal Lymphopoietin), és una proteïna que correspon a la família de les citocines que juga un paper important en el sistema immunitari en facilitar la maduració dels limfòcits T.

Corren et al.¹⁸, l'any 2017, van publicar un assaig clínic fase II, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo

sobre la utilització de **tezepelumab**, un anticòs monoclonal anti TSLP, en 584 pacients amb asma greu no controlada amb LABA i GCI en què es comparava tres dosis de tezepelumab amb placebo després d'un període de 52 setmanes. L'objectiu primari era la relació anual de les exacerbacions en la setmana 52.

Utilitzaven el fàrmac a dosis de 70, 210 o 280 mg, administrades cada quatre setmanes per via subcutània. Les taxes d'exacerbacions en els grups respectius van ser un 61%, un 71% i un 66% més baixes que en el grup placebo ($p < 0.001$). Es van obtenir uns resultats similars independentment del recompte d'eosinòfils en sang. En la setmana 52, el FEV1 va ser superior en tots els grups en tractament amb tezepelumab comparats amb el grup placebo.

Conclusions

L'objectiu principal del tractament de l'asma és aconseguir i mantenir el control de la malaltia a més

¹ La periostina és una proteïna de la matriu cel·lular induïda per la IL-4 i IL-13, que es pot mesurar tant en sang perifèrica com en secrecions bronquials i és un biomarcador d'asma amb Th2 elevats.

d'evitar les exacerbacions i l'obstrucció crònica del flux aeri i reduir al màxim la mortalitat.

Un millor coneixement de la fisiopatogenètica de la malaltia ha permès desenvolupar nous agents biològics. L'experiència amb anticossos enfront de IgE (omalizumab) i IL-5 (mepolizumab) és satisfactòria en els pacients amb asma al·lèrgica greu amb fenotip al·lèrgica i eosinofílica. Els blocadors o neutralitzadors d'altres vies (com IL-4, IL-13 i TSLP) mitjançant tractament selectius, han aconseguit resultats positius en alguns subgrups de pacients i permetrà la incorporació futura a la pràctica clínica.

Tot i els avenços en el desenvolupament de

teràpies antieosinofíliques específiques, es desconeix l'impacte que tindran aquests agents en el tractament de l'asma ja que la inflamació eosinofílica acostuma a ser sensible als corticosteroides, i la principal raó d'un control de l'asma pobre és una adherència deficient a la teràpia o una mala tècnica en l'ús dels inhaladors.

Cal tenir en compte que l'aparició d'aquests nous agents biològics podria generar solapament terapèutic motiu pel qual són necessàries guies clíniques que orientin en la utilització d'un o d'un altre i un abordatge multidisciplinari per individualitzar el tractament d'acord al fenotip.

BIBLIOGRAFIA

1. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA4.2). España 2017. Consultada a: https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2017/05/GEMA_4.2_final.pdf
2. Soto Campos JG. Asma. Los monoclonales que vienen. *Rev Asma*. 2016;1(3):69-81
3. Gauvreau GM, Arm JP, Boulet LP, Leigh R, Cockcroft DW, Davis BE et al. Efficacy and safety of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting allergen-induced early asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Oct;138(4):1051-1059
4. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):973-84.
5. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther*. 2016 Sep;38(9):2058-2070
6. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015 May;3(5):355-66.
7. Bjerner L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016 Oct;150(4):789-798.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. Junio de 2016. Consultada a: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/junio/docs/boletin-mensual_junio-2016.pdf
9. Li J, Wang F, Lin C, Du J, Xiao B, Du C, et al. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2017 Apr;54(3):300-307.
10. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Nov;132(5):1086-1096.
11. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127.
12. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2128-2141.
13. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013 Jun 27;368(26):2455-66
14. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 3b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):31-44.
15. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1088-98
16. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax*. 2015 Aug;70(8):748-56.
17. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2016 Oct;4(10):781-796
18. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017 Sep 7;377(10):936-946.

CASOS CLÍNICS

Complicacions en un pacient amb cirrosi hepàtica d'etiologia enòlica

M. Miarons, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme

O. Moreno, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme

Ll. Campins, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme

INTRODUCCIÓ

La cirrosi és una malaltia hepàtica caracteritzada per l'aparició de fibrosi irreversible en la qual el fetge perd l'estructura i la capacitat per exercir les funcions. La disminució de la massa hepatocel·lular funcionant pot originar icterícia, edema, coagulopatia i diverses alteracions metabòliques. La fibrosi i la distorsió vascular porta a la hipertensió portal i a les seqüeles corresponents, principalment varices esofàgiques i esplenomegàlia. Ascites i encefalopatia són conseqüència tant de la insuficiència hepatocel·lular com de la hipertensió portal. A nivell mundial, és la causa número 13 de mort i la mortalitat ha augmentat un 45,6% entre 1990 i 2013¹.

Les causes més corrents són el consum excessiu d'alcohol, l'hepatitis crònica per virus B (VHB) i C (VHC) i l'esteatosi no alcohòlica. És important fer un diagnòstic i un tractament inicial ja que només així és possible aturar l'evolució de la malaltia.

En una cirrosi distingim dues etapes:

- Cirrosi compensada: etapa inicial, relacionada amb un risc de mort 4,7 vegades superior al de la població general, amb una expectativa de vida de 10-13 anys de mitjana. Pot provocar pèrdua de gana, malestar general, cansament, disminució de la capacitat de treball, pèrdua de massa muscular, descens de la tensió arterial, aparició d'aranyes vasculars, hematomes amb cops petits, sagnat

per les genives, disminució de la libido.

- Cirrosi descompensada: etapa avançada, relacionada amb un risc de mort 9,7 vegades més elevat que en la població general i una expectativa de mitjana de vida de dos anys. Es caracteritza per

la presència d'icterícia, ascites, edemes, encefalopatia hepàtica o hemorràgia digestiva. La qualitat de vida disminueix amb relació als pacients amb cirrosi compensada. La cirrosi provoca una insuficiència hepàtica, amb fallades en la fabricació de proteïnes i de factors de la coagulació, en la depuració de substàncies i en el control de la nutrició.

També provoca hipertensió portal que fa que la sang que hauria d'anar al fetge circuli per altres

vies alternatives. Per aquest motiu, apareixen varices esofàgiques i gàstriques que, en cas de trencar-se, poden provocar hemorràgies molt greus.

En el cas de pacients amb cirrosi alcohòlica que fan un consum discontinu d'alcohol, al cap de 3 anys, el 65% sobreviu, comparat amb el 0% dels pacients que continuen consumint.

S'han observat casos de reversió de cirrosi en pacients alcohòlics que s'abstenen i en pacients amb VHB o VHC tractats amb antivirals. La presència de cirrosi predisposa a l'hepatocarcinoma. La incidència anual d'aquesta patologia és del 5%.

El tractament en aquests pacients principalment va orientat a prevenir o tractar les complicacions de

“ En els pacients cirròtics s'ha de tenir precaució a l'hora de prescriure qualsevol tractament, especialment d'aquells medicaments que s'eliminen o es modifiquen mitjançant el metabolisme hepàtic. ”

la cirrosi, per exemple, diürètics per eliminar la inflor dels turmells o ascites, lactulosa o lactitol per augmentar el nombre de deposicions i prevenir l'aparició d'encefalopatia i beta-blocadors per prevenir la trenca-ment de les varices esofàgiques i evitar les hemorrà-gies digestives.

EXPOSICIÓ DEL CAS

Motiu d'ingrés

Home de 56 anys, 73kg i 168cm sense al·lèrgies medicamentoses conegudes, consum actiu d'alcohol i problemes socials. Consulta a urgències per dismi-nució del nivell de consciència, somnolència i males-tar general inespecífic. En l'exploració s'observen sig-nes d'ascites, no s'evidencien ni hemorràgia digestiva alta (HDA) ni símptomes respiratoris, el pacient nega cabelleres i hematèmesis.

Antecedents d'interès

- Cirrosi hepàtica d'etiologia enòlica Child C (mar-

cadors vírics: VIH, VHB, VHC negatius en 11/2011, autoimmunitat negativa)

- Descompensació ascitícoedematosa, primera descompensació l'abril del 2010
- Peritonitis bacteriana secundària de repetició
- HDA per varices esofàgiques (grau II-III)
- Hipertensió portal de grau moderat
- Diabetis mellitus tipus 2 en tractament amb anti-diabètics (ADO)
- Artrosi
- Anèmia ferropènica

Medicació habitual

Problemes farmacoterapèutics

1. Gestió cirrosi hepàtica enòlica Child C
2. Gestió encefalopatia hepàtica grau II
3. Gestió ascites descompensada

Malaltia actual

El pacient presenta cirrosi hepàtica d'origen alco-hòlic. En arribar a urgències està parcialment orientat en temps i correctament en espai i persona, somno-lent i amb flapping. Refereix símptomes de la dosi, presenta tendència a somnolència i malestar general específic. No síndrome miccional, deposicions diàries. Ha ingerit alcohol durant els últims dies (vi negre).

Es fa una radiografia de tòrax que mostra un índex cardioràcic (ICT) conservat.

Es decideix ingrés en malalties infeccioses.

Exploració física a l'ingrés

- Tensió arterial 154/90 mm Hg, freqüència cardíaca 90 lpm, saturació parcial d'oxigen (SpO₂) el 82%
- Pell i mucoses: tint ictèric, mucoses lleument des-hidratades.
- Neurològic: conscient, globalment orientat, tran-quil. No signes de focalitat neurològica. Presenta *flapping*.
- Respiratori: murmur vesicular conservat, hipofone-si en la base pulmonar dreta.
- Cardiovascular: rítmic, normofonètic, sense so-rolls sobreafegits.
- Digestiu: abdomen globulós a tensió, matitat late-ralitzada a la percussió, dolor a la palpació. Ascites lleu.

Taula 1. Perfil farmacoterapèutic previ a l'ingrés

FARMACOTERÀPIA	COMENTARIS
Omeprazole 20 mg c/24h	Protector d'estómac
Propranolol 10 mg c/12h	Profilaxis varices esofàgiques des d'abril del 2010
Espironolactona 100 mg/24h	Prevenió reaparició ascitis
Furosemida 40 mg c/8h	Prevenió reaparició ascitis
Norfloxacina 400 mg c/24h	Profilaxi peritonitis bacteriana espontània
Lactulosa 10 g c/12h	Prevenió encefalopatia hepàtica
Tiamina 300 mg c/24h	Deprivació alcohòlica
Tardyferon® 80 mg c/24h	Anèmia ferropènica
Gliclazida 30 mg c/24h	Diabetis mellitus 2
Fentanil parche 25 mcg c/72h	Artrosi

Exploracions complementàries

- Anàlisi general: Hb 12,5g / dL, Ht 41,7%, leucòcits 11.44×10^9 / L, plaquetes 165×10^9 / L, INR 1.42, glucosa 156.5mg / dL, Urea 29.9mg / dL, creatinina 0.75mg / dl, Na + 140mmol / L, K + 4.7mmol / L, Cl 97mmol / L.
- Bilirubina total 4.67 mg / dl (0.2-1.2 mg / dl), bilirubina directa 2.85 mg / dl (0,01-0,3 mg / dl), AST: 41 UI / l (10-40 UI / l), ALT 18 UI / l (7-41 UI / l). quocient AST / ALT: $41/18 = 2,3 > 2$.
- GSA: pH 7,3, pCO₂ 62mmHg, pO₂ 37mmHg, HCO₃ 32,7mmol / L, saturació O₂ 66%.
- ECO abdominal: fetge augmentat de mida, estructura heterogènia, contorns nodulars. Colelitiasi, ascites, no esplenomegàlia.
- Fibrogastrososcòpia (FGS) esofàgica: cordons varicosos tortuosos amb àrees i punts apimats (lleugerament vermells) des de la meitat de l'esòfag que desapareixen amb la insuflació, excepte un. A un nivell més distal hi ha àrees cicatricials i algun nòdul varicos. Pot ser que les varices acabin al càrdies. Estómac: net. No varices gàstriques. Patró mucós reticular no enrogit. Antre distal amb erosions netes (pàpules aftoses). Pílor: normal. Duodè: bulb distal amb petites nodulacions ja conegudes. Segona porció normal. Diagnòstic: varices esofàgiques petites. Cicatrius postbandes. Gastropatia de la hipertensió portal. Erosions gàstriques.

Tractament farmacològic a l'ingrés**PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC: opcions de tractament en cirrosi hepàtica i ascites**

- Subjectiu: malestar general inespecífic.
- Objectiu: icterícia, alteració dels enzims hepàtics, FGS amb presència de varices esofàgiques, ECO abdominal amb presència d'ascites, radiografia de tòrax en què hi ha ascites i vessament pleural.
- Anàlisi

El tractament de la cirrosi hepàtica va orientat a combatre les complicacions associades ja que no hi ha cap tractament que pugui modificar clarament la història natural.

Les tres principals complicacions (hemorràgia per varices, ascites i encefalopatia) estan relacionades amb la hipertensió portal que es defineix com un gradient de pressió venosa hepàtica més gran de 6 mmHg. En la cirrosi, l'elevació de la pressió portal es deu a un augment de la resistència al flux venós portal. Diürètics com espironolactona 100 mg, via oral, fins a un màxim de 600 mg/d, furosemida 40-80 mg/d via oral o intravenosa fins a un màxim de 240 mg/d, i en cas de manca de resposta, hidroclorotiazida 50-100 mg/d via oral poden controlar l'augment de la hipertensió portal i prevenir el sagnat greu.

A més, és recomanable fer una dieta baixa en sodi i

Taula 2. Perfil farmacoterapèutic a l'ingrés

FARMACOTERÀPIA	COMENTARIS
Omeprazole 20 mg c/24h	Protector d'estómac. Medicació habitual
Hidroxil b1, b6, b12 c/24h	Aportació vitamínica
Àcid fòlic 5 mg c/24h	Aportació vitamínica
Propranolol 10 mg c/12h	Profilaxi varices esofàgiques. Medicació habitual
Espironolactona 100 mg/24h	Prevenió reaparició ascitis. Medicació habitual
Furosemida 40 mg c/24h	Prevenió reaparició ascitis. Medicació habitual.
Lactulosa 10 g c/12h	Prevenió encefalopatia hepàtica. Medicació habitual.
Norfloxacina 400 mg c/24h	Profilaxi peritonitis bacteriana espontània. Stop per inici de ceftriaxona.
Ceftriaxona 1g/24h iv	Presenta reactants de fase aguda elevats. Es cobreixen de forma empírica amb ceftriaxona per antecedents de peritonitis bacteriana.
Tiamina 300 mg c/24h	Deprivació alcohòlica. Medicació habitual
Tardyferon® 80 mg c/24h	Anèmia ferropènica. Medicació habitual
Distraneurine 192 mg c/24h	Control de la simptomatologia (quadre confusional, malestar, delirium tremens) en la síndrome de deprivació alcohòlica. Las benzodiacepines amb metabolisme hepàtic estan contraindicades en pacients cirròtics
Gliclazida 30 mg c/24h	Diabetis mellitus 2. Medicació habitual
Fentanil pegat 25 mcg c/72h	Artrosis. Medicació habitual

diürètics per prevenir l'acumulació de líquids en el cos i controlar l'ascitis i la inflor. Una acumulació de líquid més greu pot requerir procediments per drenar-lo o altres intervencions per alleujar la pressió. De vegades, es fa una derivació portal sistèmica intrahepàtica transjugular, per reduir la pressió arterial en el fetge i disminuir la taxa d'acumulació de líquid.

En cas de varices esofàgiques, està indicat usar betablocadors no cardioselectius (propranolol, nadolol, timolol) que són eficaços per reduir la pressió portal ja que redueixen la despesa cardíaca, disminueixen el flux sanguini portal col·lateral i baixen entre un 12 i un 16% la pressió portal. El propranolol s'administra a

dosis progressivament creixents, amb posologia cada 12 hores, inicialment 10 mg/12h i augmentar cada 3-4 dies fins a aconseguir disminuir la freqüència cardíaca un mínim d'un 25% amb relació a la basal, sense rebaixar el pols de 55 lpm ni la TA sistòlica de 90 mmHg.

En ascites de gran volum és recomanable la paracentesi que consisteix en la punció percutània abdominal per evacuar el líquid de la cavitat peritoneal. Expansors plasmàtics com l'albumina amb una dosi de 8-10g/L de líquid extret poden evitar la disfunció circulatoria postparacentesi.

Com a mesura general, si la causa de la cirrosi hepàtica és l'alcohol, s'ha de discontinuar i es pot afegir baclofèn 5 mg/dia per reduir els símptomes d'abstinència.

El dia + 6 el pacient presenta una millora clínica lleu, amb millorament dels paràmetres analítics: urea 19, creatinina 0.58, filtrat glomerular > 60, NA 137, K 3.5, Cl 98, bilirubina 3, AST 45, ALT 9, GGT 92, PCR 2.52, Hb 11, HTO 37%, VCM 110, leucòcits 7290, plaquetes 142.000.

Se li fa una ecografia abdominal nova que mostra colelitiasi única sense signes inflamatoris ni canvis previs amb relació a les prèvies.

Desenvolupament del pla:

- Avaluar l'adequació del tractament i l'efectivitat.
- Revisar que les dosis siguin adients a cada procés o sospita clínica.
- Establir, mitjançant una recerca bibliogràfica, les dosis màximes tolerades per a cada fàrmac.
- Revisar les interaccions entre la medicació pautada.

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC: encefalopatia hepàtica

- Subjectiu: disminució de l'estat de consciència amb tendència a la somnolència.
- Objectiu: no és procedent.
- Anàlisi

Síndrome caracteritzada per la insuficiència hepàtica, amb símptomes neuromusculars, psiquiàtrics i neurològics. Les manifestacions clíniques poden ser molt variades i són conseqüència de l'exposició del siste-

Taula 3. Canvis en el tractament farmacològic durant l'ingrés

FARMACOTERÀPIA	COMENTARIS
Fluidoteràpia ev 500 ml sèrum fisiològic (SF) en 24h	Augment d'ascitis
Omeprazole 20 mg c/24h	Protector d'estómac. Medicació habitual
Hidroxil b1, b6, b12 c/24h	Aportació vitamínica
Àcid fòlic 5 mg c/24h	Aportació vitamínica
Nicotinamida 500 mg c/12h	Aportació de vitamina B3 per prevenir el dèficit
Propranolol 20 mg c/12h	Augment de dosi el dia + 3 per reduir la pressió portal en el context de varices esofàgiques, ja que la freqüència cardíaca havia disminuït un 10%
Espironolactona 100 mg/24h	Prevenició a reaparició ascitis. Medicació habitual
Furosemida 40 mg c/24h	Prevenició a reaparició ascitis. Medicació habitual
Lactulosa 10 g c/12h	Prevenició encefalopatia hepàtica. Medicació habitual
Hidrogen fosfat de disodi 32 mg	Deprivació alcohòlica. Medicació habitual
Dihidrogen fosfat de sodi 139 mg (Enema casen®) si precisa	Ènemas de neteja per augment de la simptomatologia de encefalopatia hepàtica.
Norfloxacina 400 mg c/24h	Profilaxi peritonitis bacteriana espontània
Ceftriaxona 1g/24h iv	Presenta reactants de fase aguda elevats. Es cobreix de forma empírica amb ceftriaxona per antecedents de peritonitis bacteriana. Parem per inici de imipenem.
Imipenem/cilastatina 500 mg c/6h	S'amplia cobertura antibiòtica per empitjorament de l'estat general
Albumina 24 g	S'extreuen un total de 3l mitjançant paracentesi evacuadora
Tiamina 300 mg c/24h	Deprivació alcohòlica. Medicació habitual
Tardyferon ® 80 mg c/24h	Anèmia ferropènica. Medicació habitual
Distraneurine 192 mg c/24h	Control de la simptomatologia (quadre confusional, malestar, delirium tremens) en la síndrome de deprivació alcohòlica
Gliclazida 30 mg c/24h	Diabetis mellitus 2
Fentanilpegat 25 mcg c/72h	Artrosi Parem per disminució de consciència en el context d'encefalopatia hepàtica

ma nerviós central a substàncies tòxiques, a causa de la incapacitat del fetge de desintoxicar l'amoníac. L'amoníac prové principalment de l'intestí on es genera en el metabolisme de productes nitrogenats de la dieta, l'acció de la flora intestinal. La clínica pot presentar una gravetat variada, des de la disminució de la memòria fins al coma. La asterixis, manifestada com a flapping, és el signe més important que revela alteració neuromotora.

La principal estratègia de tractament consisteix a reduir la producció d'amoníac intestinal. Això es porta a terme amb disacàrids no absorbibles com la lactulosa o el lactitol. Aquests disacàrids no són absorbibles per l'organisme però sí que són fermentables per la microbiota intestinal. Com a conseqüència del procés de fermentació, disminueix el pH intestinal i l'equilibri de l'amoníac es desplaça a ió amoní que no pot travessar les membranes. No ha estudis amb disseny òptim que avalin aquestes recomanacions terapèutiques però estan acceptades per l'experiència. Es poden donar tant per via oral com en forma de ènema. En el cas del nostre pacient, se li va prescriure lactulosa 10 g cada 8 h via oral que ja prenia habitualment, juntament amb un ènema de neteja el dia de l'ingrés.

També es fan servir antibiòtics no absorbibles com la rifaximina per eradicar bacteris proteolítics i disminuir la formació de derivats nitrogenats.

Per no empitjorar la clínica de l'encefalopatia, s'ha

de discontinuar el tractament amb fàrmacs sedants. En el cas del nostre pacient que estava en tractament amb fentanil transdèrmic es va decidir retirar-lo temporalment.

Pel que fa a la restricció proteica com a mesura per evitar o millorar l'encefalopatia hepàtica, s'ha observat que no és una pràctica que aportí cap benefici i per tant no hauria d'estar recomanada.

“Es recomana tenir especial cura en l'ús de fàrmacs sedants ja que poden desencadenar o empitjorar el quadre d'encefalopatia.”

Desenvolupament del pla

- Intensificar el tractament amb lactulosa en ènemes per millorar l'estat de consciència.
- Suspendre el tractament amb fentanil transdèrmic ja que empitjora el quadre de consciència.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIÓ

La cirrosi alcohòlica és una malaltia greu que necessita vigilància mèdica sostinguda i tractament acurat. El tractament de l'hepatopatia de base fonamentalment és de sosteniment. El tractament específic està orientat a prevenir les complicacions. És important conscienciar el pacient de la importància de deixar de consumir alcohol per allargar la supervivència global.

En els pacients cirròtics s'ha de tenir precaució a l'hora de prescriure qualsevol tractament, especialment d'aquells medicaments que s'eliminen o es modifiquen mitjançant el metabolisme hepàtic.

Es recomana tenir especial cura en l'ús de fàrmacs sedants ja que poden desencadenar o empitjorar el quadre d'encefalopatia.

BIBLIOGRAFIA

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-71.
2. Phillip S, Bruce A, Runyon, M. Treatment of Patients with Cirrhosis *N Engl J Med* 2016; 375:767-77.
3. Goldberg, E. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on December 21, 2016.)
4. Heidelberg J, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am FamPhysician* 2006; 74:756.
5. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet*. 2008; 371(9615):838-851.
6. Groszmann R, Franchis R. Portal Hypertension. In: Diseases of the Liver, Eighth Edition, Schiff E, Sorrell M, Maddrey W (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999. p.415.
7. Ge P, Runyon B. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60:643.
8. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th edition. Kasper Hauser, Braunwald Longo, Fauci Jamenson.

CASOS CLÍNIC

Hipercalcèmia paraneoplàstica

M. Jaume, Farmacèutica Especialista Adjunta en Farmàcia Hospitalària. Hospital Comarcal d'Inca.

M. De Temple, Farmacèutica Especialista Adjunta en Farmàcia Hospitalària. Hospital Universitari Sagrat Cor.

M. Pons, Farmacèutica Especialista Adjunta en Farmàcia Hospitalària. Cap de Servei. Hospital Universitari Sagrat Cor.

INTRODUCCIÓ

S'entén com a *hipercalcèmia* la concentració de calci sèric superior a 10 mg/dl (2,63 mmol/l). La calcèmia pot ser lleu, moderada i greu. Les manifestacions clíniques agudes varien segons la gravetat. En els casos lleus pot ser asimptomàtica, en els moderats produir poliúria, polidípsia i nàusees i en els greus, arítmia i afectació neurològica. L'hipercalcèmia crònica pot causar hipertensió, cardiomiopatia, nefrolitiasi i nefrocalcinosi.

Les dues causes principals que inclouen el 90% de casos són secundàries a hiperparatiroidisme o neoplàstia. L'hipercalcèmia maligna és una de les complicacions que més sovint presenten els malalts oncològics (la desenvolupen entre un 20 i un 30%). Per això, els farmacèutics integrats en els equips multidisciplinaris d'atenció a pacients oncològics han d'estar familiaritzats amb l'enfocament terapèutic d'aquesta malaltia. Les causes més habituals són metàstasis osteolítiques, producció tumoral de calcitriol i secreció tumoral de proteïna alliberadora de l'hormona paratiroidal (PTHrp).

EXPOSICIÓ DEL CAS

Home, natural de Barcelona, de 52 anys d'edat, 97 kg de pes i 1,80 m d'alçada, autosuficient per a les activitats bàsiques de la vida diària (puntuació Barthel de 90) que actualment viu amb els pares. És ex fumador de 10 cigarrets al dia i no presenta hàbit enòtic ni altres hàbits tòxics.

Com a antecedents patològics refereix hipertensió arterial; diabetis mellitus tipus II en tractament amb antidiabètics orals mal controlada (últim control d'he-

“S'entén com a hipercalcèmia la concentració de calci sèric superior a 10 mg/dl. La calcèmia pot ser lleu, moderada i greu.”

moglobina glicosilada del 9%), dislipèmia en tractament farmacològic, obesitat. Fa vuit mesos va ser diagnosticat d'un carcinoma pulmonar escamós estadi IB (T₂N₀M₀) i se li va fer una lobectomia com a tractament únic.

Com a tractament habitual pren: àcid acetilsalílic 100 mg 0-1-0, furosemida 40 mg 1-0-0, ramipril 5 mg

1-0-0, repaglinida 0,5 mg 1-1-1, simvastatina 20 mg 0-0-1, lorazepam 1 mg 0-0-1, pregabalina 150 mg 1-0-1, paracetamol 650mg 1-0-1, metamizole 575mg 1-0-1, naproxèn 550 mg 1-0-1 (des de l'última setmana per lumbàlgia).

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC HIPERCALCÈMIA PARANEOPLÀSTICA

Dades subjectives

Edema progressiu en les extremitats inferiors, de setmanes d'evolució, amb tremolor intencional i manca de destresa. Va presentar algun episodi de desconexió del medi i de lumbàlgia.

Dades objectives

De l'anàlítica de sang destacava insuficiència renal (IR) moderada (creatinina sèrica de 2,17 mg/dl amb filtrat glomerular aproximat de 30 ml/min/1,73m²) i hipercalcèmia (calci total de 12,7 mg/dl; calci corregit per albúmina de 13,9 mg/dl). La resta de paràmetres eren normals.

L'electrocardiograma mostrava un ritme sinusal a 80 batecs per minut. Sense alteracions agudes de la repolarització.

El sediment d'orina era anodí.

Anàlisi

El tractament de la hipercalcèmia està indicat en els casos en què sigui greu (calcèmia superior a 14

mg/dl) i en els casos en què sigui moderada (entre 12-14 mg/dl) associada a simptomatologia o a un augment agut del calci.

Per interpretar la calcèmia s'ha de tenir en compte que aproximadament un 40% del calci s'uneix a proteïnes plasmàtiques (principalment albúmina), i només el lliure és biològicament actiu. Per això, quan l'albúmina està alterada, s'ha de corregir el calci total o mesurar directament lliure. En cas d'hipoalbuminèmia, el calci total és normal si bé el calci lliure està elevat. En canvi, en l'hiperalbuminèmia el calci total està elevat però el calci lliure és normal.

En cas d'estar indicat el tractament, les estratègies per disminuir el calci sèric són: augmentar l'excreció renal de calci, inhibir la resorció òssia; disminuir l'absorció intestinal. A més, s'han d'evitar fàrmacs hipercalcemians (tiazides, liti), deplecions de volum i dietes riques en calci (taula 1). L'hidratació intensiva amb sèrum fisiològic és la primera línia de tractament amb un mínim de tres o quatre litres les primeres 24 hores. Si amb la hidratació la calcèmia no es normalitza, està indicat començar calcitonina 100 UI/6-8 h que té un inici d'acció molt ràpid i l'efectivitat està limitada a les primeres 48 hores per taquifilàxia. En tercera línia hi ha l'àcid zoledrònic 4 mg en dosi única.

Els casos que no responen al tractament estàndard es poden tractar amb denosumab i cinacalcet. La posologia habitual del primer és una dosi única de 60 mg. L'acció comença a cap de 4-10 dies i dura entre 4 i 15 setmanes. A causa del risc d'hipocalcèmia secundària, especialment en IR o deficiència de vitamina D, es recomana també una posologia alternativa de 0,3 mg/kg i valorar repetir la dosi si al cap de set dies no s'ha aconseguit l'objectiu de calcèmia. El cinacalcet 30-60 mg/dia està indicat en hipercalcèmia greu secundària a hiperparatiroidisme. A més, en casos en què la hiperhidratació representa un risc, es pot valorar una teràpia de reemplaçament renal.

Pla

El cas es va orientar com a una hipercalcèmia moderada simptomàtica de probable origen maligne i IR crònica versus crònica aguditzada ja que l'equip no

Taula 1. Abordatge terapèutic de l'hipercalcèmia. Fàrmacs implicats i característiques principals

INTERVENCIÓ	MECANISME D'ACCIÓ	INICI D'ACCIÓ	DURADA DE L'ACCIÓ
Hidratació NaCl 0,9%	Restaura el volum intravascular per contrarestar la hipovolèmia i la disminució de la perfusió renal (causades per l'augment de l'eliminació de NaCl) i facilita l'excreció urinària de calci. Intensiva durant 24 h: 200-300 ml/h Manteniment a 100-150 ml/h.	Hores (h)	Durant la infusió
Diürètics de la nansa (furose-mida)	Redueixen la sobrecàrrega de fluids i augmenten l'eliminació urinària de calci per inhibició de la reabsorció.	Hores	Durant el tractament
Calcitonina	Inhibeix la resorció òssia i promou l'excreció urinària de calci. 4 UI/kg/12h SC o IM fins a un màxim de 6-8 UI/kg/6h (fitxa tècnica: 100 UI/6-8h SC o IM). Efectes adversos (EA): náusees (lleus) i reacció d'hipersensibilitat (rara).	Reducció de 1-2 mg/dl en les primeres 4-6 h	48 hores (taquifilàxia per down-regulation)
Bifosfonats	Inhibeixen la resorció òssia dels osteoclasts i el reclutament per adsorció d'aquests a l'hidroxiapatita. Àcid zoledrònic (Z): 4mg IV . Administrar mínim en 15min. En IR greu: 60 min. Àcid pamidrònic (P): 60 mg IV (si Ca≤13,5 mg/dl) i 90 mg (si Ca>13,5 mg/dl). Administrar en 4h. En IR greu: disminuir dosi a 35-45 mg. EA: Síndrome pseudogripal, uveïtis, hipocalcèmia, hipofosfatèmia, IR, síndrome nefròtica, osteonecrosi mandibular.	24-72 h	2-4 setmanes
Glucocorticoides	Fan disminuir l'absorció intestinal de calci i la producció de calcitriol en malalties granulomatoses i limfoma. No són l'estratègia principal. Prednisona 20-40 mg/dia per via oral.	2-5 dies	De dies a setmanes
Denosumab	Inhibeix la resorció òssia per inhibició del RANKL. En hipercalcèmia refractària a bifosfonats. D inicial = 60 mg en dosi única o bé, 0,3 mg/kg i continuar amb una segona dosi si en set dies no s'ha aconseguit l'objectiu de calcèmia. Risc d'hipocalcèmia secundària, sobretot en malaltia renal crònica i deficiència de vitamina D: valorar nivells de vitamina D i iniciar empíricament 50.000 UI/dia fins a tenir la determinació i continuar només si aquesta és baixa.	4-10 d	4-15 setmanes
Cinacalcet	Augmenta la sensibilitat del receptor del calci de les cèl·lules paratiroidals i inhibeix la secreció de PTH. Indicat en pacients amb hipercalcèmia greu per carcinoma de paratiroides o pacients amb hiperparatiroidismes secundari en hemodiàlisi.	2-3 dies	Durant el tractament
Diàlisi	Segrest del calci sèric. Indicat en hipercalcèmia maligna en què l'hiperhidratació representa un risc.	Hores	Durant el tractament

coneixia els valors de creatinina previs.

El pacient presentava un calci corregit per albúmina de 13,9 mg/dl amb simptomatologia, motiu pel qual estava indicat començar tractament. Al servei d'urgència li havien administrat per via intravenosa: sèrum glucosali 2000 ml, furosemda 40 mg i àcid zoledrònic 3 mg. A les 24 hores, a planta, es va iniciar calcitonina 100 UI/8 h sc i la fluïdoteràpia prèvia es va canviar per fisiològic 1000 ml/12h.

En principi, la calcèmia va millorar però a partir del quart dia d'ingrés va seguir augmentant progressivament (diagrama 1). La decisió va ser iniciar denosumab 60 mg, en dosi única i l'estudi de l'etiologia es va completar amb proves d'imatge que van descartar metàstasis òssies i pels nivells d'hormona paratiroidal o parathormona (PTH) i PTHrp, que van ser normal i elevat respectivament. Se li va diagnosticar hipercalcèmia moderada paraneoplàstica i es va decidir començar el tractament quimioteràpic.

CARCINOMA DE PULMÓ

Subjectiu

A l'auscultació respiratòria destacava hipofonesi generalitzada.

Objectiu

El pacient aportava una tomografia per emissió de positrons (PET)/tomografia computeritzada (TC) feta en un altre centre que presentava múltiples lesions hepàtiques al lòbul dret.

A la radiografia de tòrax no s'observaven condensacions, el sinus costofrènic es-

“ Les principals causes que inclouen el 90% de casos són secundàries a hiperparatiroidisme o neoplàstia. L'hipercalcèmia maligna és una de les complicacions que més sovint presenten els malalts oncològics. Els farmacèutics integrats en els equips multidisciplinaris d'atenció a pacients oncològics han d'estar familiaritzats amb l'enfocament terapèutic d'aquesta malaltia.

querre estava ocupat i presentava signes de redistribució intersticial.

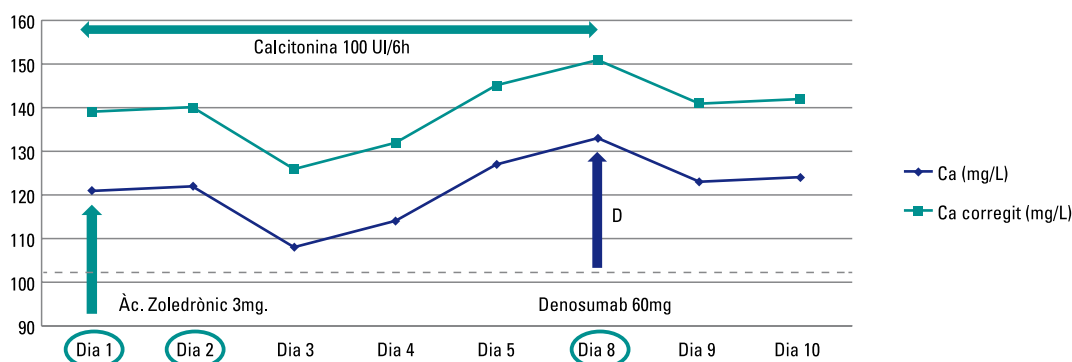
Al TC toràcic i abdominal destacaven signes de recidiva tumoral en pulmó, lesions suggestives de metàstasis hepàtiques i dicopatia degenerativa.

La ressonància magnètica nuclear de la zona lumbar va descartar lesions medul·lars que podrien explicar la lumbàlgia.

Per ecografia es va confirmar la presència de metàstasi hepàtica i la gammagrafia òssia va descartar metàstasis òssies.

En l'anàlisi de sang, el nivell de PTH va ser normal (4 pg/ml; valors de referència entre 10-65 pg/ml) i

Diagrama 1: Evolució de la calcèmia amb el tractament estàndard



el de PTHrp elevat (18,4 pmol/L; valors de referència <1,3 pmol/L).

Anàlisi

Segons la histologia, les neoplàsties de pulmó es classifiquen en dos grans grups:

- Cèl·lules petites o microcítiques (aproximadament el 20% dels casos), més agressives i de creixement més ràpid.
- Carcinomes no microcítiques (CNM) (aproximadament el 80%). Els tipus més freqüents són:
 - a. Carcinoma escamós o epidermoide (aproximadament el 40% dels CNM), que es caracteritza per tenir un creixement relativament lent.
 - b. Adenocarcinoma (aproximadament el 30% dels CNM), menys relacionat amb l'hàbit tabàquic, tot i que és més freqüent en fumadors.
 - c. Carcinoma de cèl·lules grans (aproximadament el 10% dels CNM).

El sistema TNM classifica l'estadi de la malaltia neoplàstica segons la mida del tumor (T), la presència de ganglis infiltrats (N) i l'evidència de metastasi (M).

En els estadis primaris, la primera línia de tractament és la resecció quirúrgica, tot i que si el pacient presenta factors de risc serà tributari de quimioteràpia o de radioteràpia adjuvant. Aquests factors són: tumor poc diferenciat, invasió vascular, resecció àmplia, tumor superior a 4 cm, implicació de la pleura visceral i no completar l'estudi de nòduls lim-

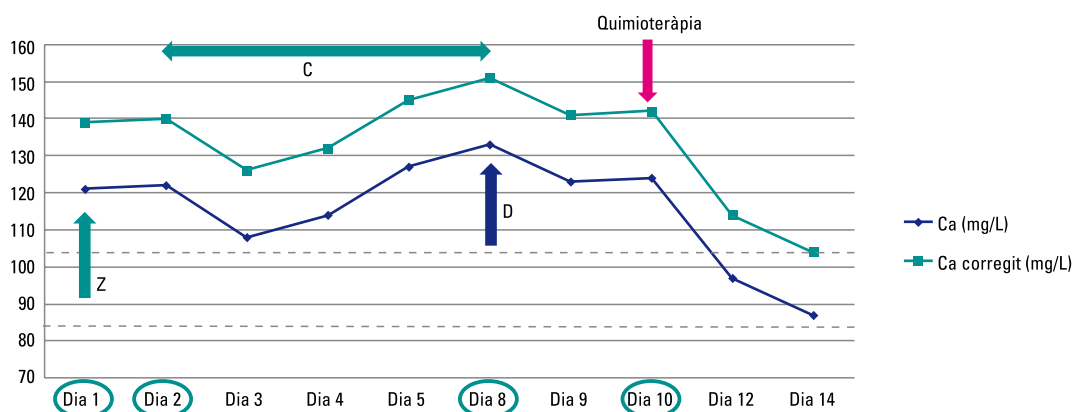
fàtics.

En estadis més avançats com la malaltia metastàsica, la primera línia de tractament és la quimioteràpia sistèmica. Per fer-ne l'abordatge terapèutic s'ha de valorar la presència de mutacions als gens del receptor del factor de creixement epidèrmic humà tipus 1 (EGFR, també conegut com HER1) i el cinasa limfoma anaplàstic (ALK). En cas que aquests siguin negatius o no ho sapiguem, es recomana començar quimioteràpia amb agents clàssics. En els carcinomes escamosos, gemcitabina va demostrar ser superior a pemetrexed, ambdós associats a un platí. L'esquema estàndard inclou com a platí d'elecció el cisplatí. En cas d'IR es recomana carboplatí ja que és menys nefrotòxic. Un cop començat el tractament amb els fàrmacs citotòxics clàssics, si s'evidencia un resultat positiu per a les mutacions citades, es recomana suspendre la quimioteràpia i començar el tractament dirigit amb un inhibidor de l'EGFR (com erlotinib i gefitinib) o bé del gen ALK (com crizotinib).

Pla

El pacient va ser diagnosticat de carcinoma metastàsic estadi IV. En el moment del diagnòstic no hi havia informació de les mutacions per això es va decidir passar urgentment a la quimioteràpia clàssica per a pacients amb IR amb carboplatí i gemcitabina i demanar una biòpsia del teixit per valorar les mutacions.

Diagrama 2: Evolució de la calcèmia després de la quimioteràpia



L'esquema utilitzat va ser: dia 1, carboplatí i gemcitabina; dia 8, gemcitabina en cicles de cada 21 dies. S'hi va associar la pauta antiemètica corresponent amb poder emetogen baix amb ondansetró i dexametasona. En tractar-se d'una quimioteràpia amb toxicitat hematològica baixa no van ser necessaris altres tractaments de suport (diagrama 2).

Al cap de 21 dies de la quimioteràpia, el pacient va tornar a la consulta d'oncologia per valorar i prescriure el segon cicle. Atès que llavors ja hi havia resultat de la biòpsia que confirmava la presència de mutació en el gen EGFR, es va decidir canviar el tractament a erlotinib 150 mg al dia per via oral.

El pacient va ser enviat a la unitat de pacients externs del Servei de Farmàcia per rebre atenció farmacèutica i començar el nou tractament prescrit. Les recomanacions rebudes van ser:

- Abandonar l'hàbit tabàquic ja que l'exposició a erlotinib pot reduir l'efecte un 50-60%. No sabem la repercussió que podria tenir a llarg termini augmentar la dosi en aquest grup de pacients.
- S'ha de tenir en compte que en tractar-se d'un fàrmac citotòxic administrat per via oral necessita certes precaucions a l'hora de prendre'l: el comprimit s'ha d'empassar sencer sense mastegar ni triturar, rentar-se les mans amb aigua i sabó després de tocar la medicació, conservar en un lloc fresc, sec i fora de l'abast dels nens i llençar els comprimits sobrants al contenidor corresponent per tractar com a residu citotòxic.

Es van revisar les possibles interaccions amb el tractament habitual del pacient, i també tractaments de medicina alternativa, amb una incidència especial en els protectors gàstrics com omeprazole i ranitidina que s'han de prendre quatre hores abans o dues hores després de l'erlotinib. A més, es va recomanar al pacient que consultés el farmacèutic abans de començar qualsevol tractament nou.

Se li comenten també els efectes adversos més freqüents: diarrea, nàusees, vòmits, eritema, sequedat cutània, pruija, tos, dispnea, astènia, anorèxia i mucositis. A més es reforcen els criteris de consulta

urgent a l'hospital.

Finalment, se li recomanen algunes precaucions per evitar els efectes no volguts sobre la pell com utilitzar sabons sense detergent, beure aigua abundant, protegir-se del sol i aplicar-se crema hidratant habitualment.

DISCUSSIÓ

L'hipercalcèmia maligna és una de les complicacions que presenten més els malalts oncològics. Es tracta d'una síndrome que pot ser greu i tenir conseqüències importants per a la salut del pacient. Per aquest motiu, tots els professionals sanitaris involucrats en el tractament d'aquesta patologia haurien de saber com gestionar-la. Tanmateix, és transcendental saber com corregir el valor de la calcèmia segons l'albuminèmia, ja que un error habitual és fer una interpretació incorrecta del valor del calci plasmàtic. L'interès clínic d'aquest cas és l'etiologia de l'hipercalcèmia que no és molt freqüent que es degui a PTHrp. Al mateix temps, també és important aprendre dels errors comesos per millorar la pràctica assistencial de tots els membres de l'equip multidisciplinari.

Pel que fa a l'enfocament terapèutic de l'hipercalcèmia maligna, la primera línia de tractament és sèrum fisiològic (3-4 litres en 24 hores). En aquest cas la seroteràpia hauria d'haver començat de forma més intensiva i controlant la volèmia amb un diürètic de la nansa. L'àcid zoledrònic es va utilitzar abans que la calcitonina quan s'hauria d'haver retardat almenys 48 hores després d'aquesta, en cas que la calcèmia no s'hagués corregit només amb hidratació. A més, en hipercalcèmia maligna no es recomana ajustar l'àcid zoledrònic per funció renal (es van utilitzar 3 mg enlloc de 4 mg). El denosumab és per a casos refractaris a bifosfonats i per tant estava indicat, si bé la dosi de 60 mg pot comportar un risc per a la seguretat del pacient ja que podria provocar hipocalcèmia. Per aquest motiu cada vegada més es recomana començar a dosis de 0,3 mg/kg i continuar amb una segona dosi si en set dies no s'ha aconseguit l'objectiu de calcèmia.

El carcinoma escamós de pulmó és un tipus de

càncer que pot desenvolupar hipercalcèmia. Així, donats els antecedents del pacient, es podia sospitar aquesta etiologia. Al mateix temps, la presència d'hipercalcèmia maligna pot ser una manifestació d'alarma de la possible progressió tumoral. En aquest cas, el pacient va debutar amb un carcinoma escamós de pulmó estadi IB. D'acord amb les guies, la decisió va ser resecció quirúrgica, perquè no presentava factors de risc. Quan va progressar, es va classificar com a estadi IV. Va començar la quimioteràpia sistèmica amb gemcitabina i carboplatí i posteriorment, quan es va saber el resultat de la biòpsia amb mutació del gen EGFR, es va prescriure erlotinib. L'atenció farmacèutica pot ajudar a millorar l'efectivitat i la seguretat del tractament. S'ha de proporcionar la informació més rellevant per escrit per tal que els pacients puguin revisar-la tranquil·lament a casa seva i també el contacte de la farmàcia perquè puguin recórrer al farmacèutic si surten dubtes nous.

CONCLUSIÓ

L'hipercalcèmia és la concentració sèrica de calci superior a 10 mg/dl i les manifestacions agudes varien segons la gravetat del cas. La indicació de tractament està subjecta a la presència o l'absència de simptomatologia i al nivell de calci. La interpretació de la calcèmia pot ser en forma de calci lliure o de calci total i, en aquest últim cas s'ha de tenir en compte la concentració plasmàtica d'albumina per inter-

retar-lo. Les principals causes d'hipercalcèmia són l'hyperparatiroidisme i la neoplàstia. Tot i que l'hipercalcèmia maligna és una complicació freqüent en els pacients oncològics, per secreció tumoral de calcitriol o metàstasis òssies, l'etiologia paraneoplàstica deguda a la PTHrp no és tan comuna.

Quant al tractament específic, la primera línia és la hidratació intensiva amb sèrum fisiològic associat a un diürètic de la nansa. En segona línia, la calcitonina, l'efectivitat de la qual se sol limitar a les primeres 48 hores per taquifilàxia. En tercera línia hi ha els bifosfonats per via parenteral com l'àcid zoledrònic en dosi única. Els casos refractaris poden tractar-se amb denosumab o cinacalcet. Quan es tracta d'una hipercalcèmia secundària, s'ha de tractar la causa primària. Per tant, quan és d'origen oncològic el tractament més afectiu són els fàrmacs antineoplàstics.

Les neoplàsties de pulmó es classifiquen segons la histologia en microcítiques i no microcítiques (carcinoma escamós, adenocarcinoma i de cèl·lula gran). Cada grup difereix en l'abordatge terapèutic. En cas dels estadis inicials se solen tractar amb cirurgia, amb quimioteràpia o sense o radioteràpia adjuvants. En els estadis avançats es pot utilitzar quimioteràpia clàssica amb platí i gemcitabina o bé teràpies orals més dirigides com erlotinib. L'atenció farmacèutica és important en la gestió de les reaccions adverses i per garantir una posologia del tractament correcta.

BIBLIOGRAFIA

1. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [Accés: 18 de gener de 2016]. Disponible a: <http://aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do=Método=detalleForm>
2. Uptodate®. [Internet]. [Accés: 18 de gener de 2016]. Diagnostic approach to hypercalcemia; Treatment of hypercalcemia; Etiology of hypercalcemia; Clinical manifestations of hypercalcemia; Hypercalcemia of malignancy. Disponible a: <http://www.uptodate.com/home>
3. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. N Engl J Med. 1992; 326:1196.
4. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med. 2005; 352:373.
5. Grill V, Ho P, Body JJ, et al. Parathyroid hormone-related protein: elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 73:1309.
6. BC cancer Agency [Internet]. [Accés: 18 de gener de 2016]. Disponible a: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/professional-resources/chemotherapy-protocols/lung>
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. [Accés: 18 de gener de 2016]. Disponible a: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf2
8. Muñoz Pérez A, Buño Soto R, Díaz García A, Galán Ortega P, Guevara Ramírez E, Guillén Campuzano E et al. Recomendaciones para la medida de calcio ionizado. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Documentos de la SEQC 2010.

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de



SOCIETAT CATALANA
D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

Bonet i Bonfill, Francesc

(Castellserà, 1815-Barcelona 1889)

Bonet i Bonfill, Magí

(Castellserà 1818- Madrid 1894)



Els personatges. No hi ha molts detalls de la biografia dels germans Bonet Bonfill. Oriünds de Castellserà, d'una família que es convertiria en una saga de farmacèutics, ambdós mostren un perfil comú: una gran vocació per les ciències experimentals. Nebot seu era Baldomero Bonet i Bonet, catedràtic a la Universitat de Barcelona, successor de Casaña.

Els farmacèutics. Després d'estudiar al col·legi de Sant Victorià (1836) i doctorar-se, Francesc fou catedràtic de l'institut de segon ensenyament (*"Elementos de física y nociones de química"*) a Lleida. També va ser membre de la Reial Acadèmia de Ciències i Arts de Barcelona, de la Societat de Farmàcia de París i de la d'Anvers.

Per la seva banda, Magí va cursar els estudis de farmàcia (1840) i es va doctorar el 1842. El 1847 va guanyar la càtedra de física i química de la Universitat d'Oviedo i el 1854 fou nomenat catedràtic de química industrial al Real Instituto de Madrid i després d'anàlisi química a la Facultat de Ciències a Madrid (1867). En accedir a la càtedra d'Oviedo, va demanar una llicència per a formar-se en diferents escoles de química d'Europa en les quals va poder gaudir del mestratge dels químics més importants de l'època com Dumas, Stass, Fresenius, Bunsen, Berzelius, etc.

La innovació. Francesc va publicar diferents obres d'interès (*"Memoria sobre las artes giratorias"*, *"El método de Pouillet y de otras notabilidades en Física para hallar el peso de la atmosfera es inexacto y da simplemente la presión ejercida por el aire contra la tierra y no el peso, como aseguran"*, etc.)

Magí, fou considerat el primer químic analista de l'època i en col·laboració amb Manuel Sáenz Díez va analitzar la composició de nombroses aigües minerals d'Espanya. En la seva càtedra van formar-se els químics més importants de finals del segle XIX i de principis del XX. Va ingressar a la Real Academia de Ciencias de Madrid amb la lectura del treball *"La Constitución del individuo en química"* i posteriorment presentà una memòria sobre la fermentació alcohòlica del most que fou premiada amb la medalla d'or i que va tenir un impacte notable. També cal destacar la memòria sobre els avenços nacionals i estrangers *"Memoria sobre adelantos hechos por varias industrias químicas."* Tanmateix en allò en què destacà més fou en la docència, ja que els seus dots de professor eren magistrals.

Per saber-ne més. Roldan Guerrero, Rafael (2003) Diccionario biográfico y bibliográfico de autores farmacéuticos españoles. Tomo I. Real Academia Nacional de Farmacia Instituto de España, 2003. Madrid.

J. Boatella, Universitat de Barcelona

Fidel-Enric Raurich Sas

(Barcelona 1892 - 1878)

El personatge. Fill de l'apotecari Fidel Raurich Cañellas i de Salvadora Sas, fou un personatge de forta personalitat, introvertit però jovial, tossut i amb una gran estima pel treball i la disciplina. En la seva biografia, San Martín diu *"nada retrata tan bien a los hombres como juzgar de su genio, su carácter y su personalidad"*. Va cursar el batxillerat a les Escoles Pies de Sant Antoni de Barcelona i ja durant aquest període, mostrà un gran interès per l'estudi de l'electricitat. Va casar amb Júlia Lucena i el matrimoni va tenir un fill, Enric.

El farmacèutic. La vida professional de Fidel fou realment molt intensa. Contra la seva voluntat, va estudiar farmàcia (la professió del pare) (1911-15). A la Facultat, fou ajudant de Goizueta i de López Capdepon i ben aviat va destacar per la seva inquietud científica i professional. El 1916 va obtenir el grau de doctor (a Madrid fou deixeble de José Rodríguez Carracido, Obdulio Fernández i Rafael Folch i Andreu) i tot seguit va iniciar la seva tesi doctoral sota el mestratge de Casamada Mauri (Anàlisi Química a la Facultat de Farmàcia de Barcelona). Va ser auxiliar de càtedra (disputat per Casamada i López Capdepon). El 1925 va guanyar la càtedra a Santiago que va exercir només quatre mesos. Aleshores va traslladar-se a Madrid en situació d'excedència i retornà a la d'ajudant de Tècnica Física primer i encarregat de la càtedra de Q. Inorgànica després, reiniciant així la seva carrera universitària. Simultànieja la docència amb l'activitat al centre de Farmacobiologia (1927-39) i a la Secció de Contrastació de l'Institut de Biologia animal. El 1940 retorna a Barcelona i ocupa la càtedra de Tècnica física y Anàlisi Química. També exercí de farmacèutic d'oficina, de la Casa Provincial de Caritat (1945-1962), fou membre de diferents acadèmies (Medicina, Ciències i Farmàcia) i de la Chemical Society de Londres, i rebé nombroses distincions com la medalla de plata de la Facultat de Farmàcia de Barcelona, de l'Ordre Civil de Alfonso X el Savi, Comandant honorari, Col·legiat d'Honor al Col·legi de Barcelona, etc.

La innovació. Des de jove, Raurich mostrà el seu esperit emprendor. Ja d'estudiant, construïa les maquetes del sistema cristal·logràfic que venia als seus companys de facultat i després va fer diversos intents de comercialitzar productes químics. Durant I primera guerra va dedicar-se a la preparació de reactius com ara potassa (a partir de sansa). De retorn a Barcelona, a banda de la seva dedicació a la recerca, va fer importants contribucions de suport a la indústria químic-farmacèutica. Així, va resoldre problemes relacionats amb la preparació de DDT (que fins aleshores era d'importació) i per això, el ministeri d'Indústria li va encarregar la preparació d'aquest producte per atendre a les necessitats del país. Després, va proposar un mètode per a la preparació de vitamina K, que fins aleshores era impossible d'obtenir en el mercat. Un altre aspecte molt destacable de la seva biografia fou la organització de cursos d'Òptica oftàlmica que foren el germen de la futura Escola d'Òptica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona.

Per saber-ne més. San Martín Casamada, Ramón (1978) El professor Fidel E. Raurich y Sas. Anales de Medicina y Cirugía, LVIII, 254, 274-282.

J. Boatella, Universitat de Barcelona

VADEMECUM CULTURAL

Somni o realitat

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

Fins al 22 d'octubre, CaixaForum Barcelona ens convida a visitar la magnífica exposició *El món de Giorgio de Chirico. Somni o realitat*. Una de les ofertes culturals més interessants del panorama artístic de la ciutat.

Organitzada per l'Obra Social "laCaixa" en col·laboració amb la Fondazione Giorgio e Isa de Chirico, la mostra forma part del conjunt d'exposicions que els darrers anys l'entitat ha inaugurat amb la intenció de atansar el públic a l'art dels segles XIX i XX com han estat el casos de *Delacroix*, *Pissarro* o el més recent la dels *Impressionistes i moderns*.

La mostra retrospectiva *El món de Giorgio de Chirico. Somni o realitat*, consta de 142 peces entre olis, dibuixos, litografies i escultures de les diferents etapes creatives del pintor (Volos, Grècia, 1888 - Roma, 1978), considerada una figura cabdal de la història de l'art contemporani.

Explorar el món del subconscient va ser per Chirico el principal motiu de l'art que queda reflectit en tots els seus treballs des de les pintures de places italianes d'arquitectures fantasmagòriques, els objectes misteriosos i els personatges d'un simbolisme inquietant, la famosa sèrie de maniquins que el van fer reconegut a tot el món, la "pintura metafísica" tal com ell l'anomenava.

Giorgio De Chirico va ser el predecessor del moviment surrealista, font d'inspiració dels integrants però al qual mai no va voler integrar-se, més tard els seus criteris artístics es decantarien cap una altra direcció de la qual també va ser predecessor: el retorn al clasicisme, que interpretava una figuració més apurada i acadèmica que el duria també a rebre un reconeixement internacional i més tard, ja en la maduresa, la seva etapa neometafísica.

L'exposició està dividida en sis temàtiques:



Exposició a Caixaforum de les més de 140 obres del gran mestre italià



La investigació incesant a diferents nivells és la principal característica de la seva obra

Retrats i autoretrats

La psicologia, la ironia són característiques dels retrats de De Chirico. El pintor demostra interès per captar les emocions del personatge, els seus autoretrats sorprenen per la diversitat interpretativa de les diferents etapes artístiques com una de les seves representacions de la dècada del 1940 en què es retrata vestit a la manera del segle XVII.

Interiors metafísics

El tema va néixer durant la guerra, a Ferrara, on el pintor, com a soldat, va viure de la segona meitat de l'any 1915 fins a final del 1918. Són interiors metafísics des del punt de vista de la perspectiva que dibuixen espais arquitectònics en les quals hi ha instruments de dibuix i altres d'incoherents.

Plaça d'Itàlia i maniquins

La plaça d'Itàlia com a tema principal que defineix l'artista com a pintor metafísic, la perspectiva renai-

xentista i la manera d'expressar retrata la influència que l'inspiraven les lectures de Nietzsche.

Banyos misteriosos

Una sèrie d'obres en què De Chirico acompanya els quadres amb deu textos de *Mythologie* de Jean Cocteau.

Història i naturalesa

L'artista recupera la tradició pictòrica del passat, s'interessa pel Renaixement i pel Barroc, se centra i s'inspira en temes de grans mestres especialment de Rubens.

El món clàssic i els gladiadors

Léonce Rosenberg encarrega a De Chirico la decoració d'una de les sales del seu pis de París, l'artista desenvolupa la temàtica dels gladiadors, tema que va ser un gran èxit en l'activitat artística del pintor. Anys mes tard recorreria al mateix tema en el seu últim període metafísic.



ÍNDEX D'AUTORS 2017

AMORÓS, M.	1; 5	DUERO, M.	2; 13	PADULLES, N.	3; 27
ANDRÉS, A.M.	1; 21	ESTRADA, M.	1; 5	PARRILLA, F.	1; 15 / 2; 17
ARROJO, J.	2; 9	GASCÓN, O.	2; 5	PINTÓ, X.	3; 13
BAGARIA, G.	2; 5	GASÓ, I.	1; 31	PONS, M.	3-4; 39
BARAU, M.	1; 5	GÓMEZ, M.	1; 25	RAMONEDA, M.	1; 36 / 2; 30 / 3; 46
BOATELLA, J.	3; 45	GUYTA-ESCOLIES, R.	2; 5	RIBAS, J. LL.	3; 5
BOSSACOMA, F.	2; 9	JAUME, M.	3-4; 39	RIUS, P.	2; 5
CAMPINS, LL.	3; 34	JUÁREZ, J.C.	3; 5	ROBERT, L.	3; 23
CANDÁS, B.	3; 13	LATRE, C.	2; 9	RODRIGUEZ, C.	1; 5
CARRERAS, M.	2; 29	LOZANO, P.	1; 5 / 3; 27	RUIZ, C.	3; 13
CASASÍN, T.	1; 4 / 2; 4 / 3; 4	MIARONS, M.	3; 34	SERRAMONTMANY, E.	2; 13
DE CASTRO, L.	1; 25	MONTORO, B.	3; 5	SOLIS, G.	1; 5
DE TEMPLE, M.	3-4; 39	MORENO, F.	2; 5	SUÁREZ- LLADÓ, A.	3; 27
DEL CASTILLO, B.	1; 35	MORENO, Q.	3; 34	TORRES, L.	2; 27
DIEGO, L.	3; 23	MOVILLA, E.	1; 31 / 2; 13	TORRES-NOVELLAS, B.	2; 5
DOMÈNECH, L.	1; 31	PADRÓ, A.	3; 13	TOUS, S.	2; 5

ÍNDEX DE MATÈRIES 2017

ACTIVITAT FÍSICA.-VEURE: DESENVOLUPAMENT	3; 4
AGENTS BIOLÒGICS PER TRACTAR L'ASMA GREU NO CONTROLADA	3; 27
ALIMENTACIÓ I CÀNCER	1; 21
ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ	1; 21 / 2; 27
ALTRES ARBOVIROSIS EMERGENTS: LES INFECCIONS PER VIRUS DENGUE, CHIJUNGUNYA, TOSCANA, CRIMEA-CONGO I NIL OCCIDENTAL	2; 17
ARBOVIRUS.-VEURE: MALALITES EMERGENTS	1; 15
ASMA GREU NO CONTROLADA.-VEURE: AGENTS BIOLÒGICS	3; 27
BEQUES COL·LEGIALS	3; 5
CAMPANYA "PREN-TE EL POLS." LES FARMÀCIES TENEN UN PAPER IMPORTANT EN LA RUTA ASSISTENCIAL DE LA FIBRIL·LACIÓ AURICULAR?	2; 5
CÀNCER DE COLON.-VEURE: CRIBRATGE	1; 5
CÀNCER.-VEURE: ALIMENTACIÓ	1; 21
CASCADA TERAPÈUTICA. LA PRESCRIPCIÓ ENCADENADA QUE PRESENTA UN RISC PER AL PACIENT	3; 23
CASOS CLÍNICS	1; 31 / 2; 13 / 3; 34
CHIJUNGUNYA.-VEURE: ALTRES ARBOVIROSIS	2; 17
CIRROSI HEPÀTICA D'ETIOLOGIA ENÒLICA.-VEURE: COMPLICACIONS	3; 34
COMPLICACIONS EN UN PACIENT AMB CIRROSI HEPÀTICA D'ETIOLOGIA ENÒLICA	3; 34
CRIBRATGE DE CÀNCER DE COLON I RECTE: UN MODEL MULTIDISCIPLINAR AMB UN PAPER CLAU PELS FARMACÈUTICS COMUNITARIS. DEL PILOTATGE FINS L'EXPANSIÓ A TOTA LA PROVÍNCIA DE BARCELONA	1; 5
CRIMEA-CONGO.-VEURE: ALTRES ARBOVIROSIS	2; 17



DENGUE.-VEURE: ALTRES ARBOVIROSIS	2; 17
DESENVOLUPAMENT D'UNA APLIACIÓ PER A DISPOSITIUS MÒBILS REFERENT A INTERACCIONS ENTRE MEDICAMENTS I ACTIVITAT FÍSICA	3; 4
DIABETES TIPUS 2.-VEURE: FITXES	2; 27
DISPOSITIUS MÒBILS REFERENT A LA INTERACCIONS ENTRE MEDICAMENTS I ACTIVITAT FÍSICA.-VEURE: DESENVOLUPAMENT	3; 4
EDITORIAL	1; 4 / 2; 4 / 3; 4
ESTATINES: CAP A UNA MEDICINA PERSONALITZADA.-VEURE: FARMACOGENÈTICA	3; 13
ETIOLOGIA ENÒLICA.-VEURE: COMPLICACIONS	3; 34
FARMACÈUTICS COMUNITARIS.-VEURE: CRIBRATGE	1; 5
FARMACÈUTICS INNOVADORS	1; 35/ 2; 29 / 3; 45
FARMACOGENÈTICA DE LES ESTATINES: CAP A UNA MEDICINA PERSONALITZADA	3; 13
FARMACOTERÀPIA	3; 23
FARMASSISTÈNCIA	1; 5 / 2; 5 /
FIBRIL·LACIÓ AURICULAR.-VEURE: CAMPANYA	2; 5
FIBRIL·LACIÓ AURICULAR.-VEURE: GESTIÓ D'UN PACIENT	2; 13
FIBROSI QUÍSTICA	2; 9
FITXES DE RECOMANACIONS DIETÈTIQUES PER A UA DIABETES TIPUS 2	2; 27
GERIATRIA, APRENGUEM DEL TRACTAMENT A LES PERSONES GRANS	1; 25
GESTIÓ D'UN PACIENT AMB FIBRIL·LACIÓ AURICULAR	2; 13
HIPERCALCÈMIA PARANEOPLÀSTICA	3; 39
INFECCIONS PER VIRUS DENGUE, CHIJUNGUNYA, TOSCANA, CRIMEA-CONGO I NIL OCCIDENTAL.-VEURE: ALTRES ARBOVIROSIS	2; 17
INTERACCIONS ENTRE MEDICAMENTS I ACTIVITAT FÍSICA.-VEURE: DESENVOLUPAMENT	3; 4
LIMFOGIOLEIOMIOMATOSI. VEURE: TRANSPLANTAMENT BIPULMONAR	1; 31
MALALTIES EMERGENTS TRANSMESSES PER ARBOVIRUS: LA INFECCIÓ DEL VIRUS ZIKA	1; 15
MEDICAMENTS I ACTIVITAT FÍSICA.-VEURE: DESENVOLUPAMENT	3; 4
MEDICINA PERSONALITZADA.-VEURE: FARMACOGENÈTICA	3; 13
NIL OCCIDENTAL.-VEURE: ALTRES ARBOVIROSIS	2; 17
"PREN-TE EL POLS".-VEURE: CAMPANYA	2; 5
PERSONES GRANS.-VEURE: GERIATRIA	1; 25
PRESCRIPCIÓ ENCADENADA QUE PRESENTA UN RISC PER AL PACIENT.-VEURE: CASCADA	3; 23
RECOMANACIONS DIETÈTIQUES.-VEURE: FITXES	2; 27
RISC PER AL PACIENT.-VEURE: CASCADA	3; 23
SALUT PÚBLICA	1; 15; 2; 17
TOSCANA.-VEURE: ALTRES ARBOVIROSIS	2; 17
TRANSPLANTAMENT BIPULMONAR EN PACIENT AMB LIMFOGIOLEIOMIOMATOSI	1; 31
VADEMECUM CULTURAL	1; 36 / 2; 30 / 3; 46
VIRUS ZIKA.-VEURE: MALALTIES EMERGENTS	1; 15

Publica el teu treball a CIRCULAR

FARMACÈUTICA

la publicació científica del Col·legi



NORMES DE PUBLICACIÓ

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

Pàgina primera

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

Pàgines de text

- Es presentarà amb la numeració correlativa de les pàgines.
- Taules, figures, imatges i fotografies: Les taules i figures s'han de presentar al final del text de l'article, numerades, amb un peu de pàgina explicatiu i un format uniforme entre elles. S'accepten imatges i fotografies per una millor comprensió de l'article. En cas d'utilització de taules, figures, imatges i/o fotografies alienes, l'autor de la publicació ha de respectar els drets de propietat intel·lectual dels autors d'aquestes, exonerant de forma expressa al Col·legi de Farmacèutics de la Província de Barcelona de qualsevol reclamació o responsabilitat que pugui derivar-se'n al respecte."

Bibliografia

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

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

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

CIRCULAR

