CIRCULAR

FARMACÈUTICA

VOL. 71 Nº 1 PRIMER TRIMESTRE 2013

FARMACOTERÀPIA

Infeccions per Herpes virus: actualització del tractament

FARMACOTERÀPIA

Infecció per Clostridium: paper de la Fidaxomicina

FARMACOTERÀPIA

Carbapenems: anàlisi de la seva utilització

FUNDACIÓ
BANC DELS ALIMENTS
BARCELONA

ho donem 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

Carrer Motors, 122, 08040 Barcelona | Tel. 933.464.404 | Fax 933.466.903
Mercabarna: Longitudinal 2 - Transversal 14, 08040 Barcelona

SUMARI

Editorial 4
T. Casasín

Espigolant 5

Farmacoteràpia

ACTUALITZACIÓ DEL TRACTAMENT DE LES INFECCIONS PER HERPES VIRUS 7
C. Ibáñez, C. Alerany, A. Coma

ANÀLISI DE LA UTILITZACIÓ DE CARBAPENEMS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVELL 15
N. Pi, M. Pons, G. Garcia,
G. Morlà, G. I. Ballesteros, M. Aguas

FIDAXOMICINA EN EL TRACTAMENT DE LA INFECCIÓ PER CLOSTRIDIUM DIFFICILE 20
E. Estapé, N. Carrasco, E. Díaz-Munío, J.J. Machi,
M. Arranz, M.J. Revilla, T. Casasín

Casos Clínics

LESIONS CUTÀNIES MALIGNES EN UN PACIENT INFECTAT PEL VIH 24
E. Ramió, I. Javier

Salut Pública

L'ESTUDI DELS BROTS DE TOXIINFECCIÓ ALIMENTÀRIA A CATALUNYA 29
F. Parrilla

Innovadors 32

Vademecum Cultural 33

Vol. 71, núm. 1, gener-març 2013.

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, Mercè Barau Germes, Marian Carretero Colomer, Josep Manel Llop Talaverón, Xavier Prat Borrell, Anna Bach Faig, Lluïsa Juan Pereira, Roser Vallés Fernandez, Núria Bosch Sagrera, Montserrat Amorós Sedó, Ramon Bonet Miralbes, Pilar Gascón Lecha, Francisca Aranzana Martinez, Montserrat Gironès Saderra, M. José Alonso Osorio, Núria Oliva Salart, Carme Alerany Pardo. **Col·laboradors:** M. Teresa Arenas Gou, Pilar Domingo Gómez, Anna Calopa Cusí, Maria Estrada Campmany, Elisabet Leiva Badosa, Anna Ramírez Murillo, Maria Perelló Casadó. **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:** Àlex Requena - www.reke.es **Impressió:** Eivissa&Associats.
Dipòsit legal: GI 97-1960 ISSN 0009-7314.

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 Q0866002I.

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, dels dissenys gràfics, dels dibuixos, les fotografies i de part dels continguts, exerceix els drets d'edició i té l'autorització dels autors dels articles per publicar-los i difondre'ls.

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.

Circ. Farm. 2013 vol. 71 núm. 1 / Col·legi de Farmacèutics de Barcelona

La Circular Farmacèutica en format digital

Tomàs Casasín i Edo

Els avenços tecnològics van més ràpids que la nostra capacitat evolutiva i, com aquell qui res hem passat del gran ordinador al portàtil, a la tauleta i al telèfon per consultar qualsevol tema, a qualsevol moment i a hores d'ara ningú ja no espera trobar a la bústia aquell sobre tan desitjat. Actualment, amb un mòbil i connexió a internet, som capaços d'estar al dia de notícies, correu, avisos... i a partir d'aquest 2013, també de la nostra revista científica en català: la *Circular Farmacèutica*.

Aquest format ens ofereix la possibilitat de llegir-la des de la intranet del COFB www.cofb.net o des de la web institucional www.cofb.org i també des de qualsevol punt d'accés a internet amb la possibilitat d'imprimir qualsevol article que ens interessi.

Les noves tecnologies serveixen per tenir un accés més ràpid a la informació, per poder llegir la Circular al transport públic, a casa, al cotxe, en un banc del passeig, però el que no aconseguiran és augmentar-ne la qualitat científica si el contingut no està a l'alçada de la publicació.

Per això l'adopció d'aquest nou format que, a més de l'estalvi econòmic que representa per al Col·legi, no modifica en absolut la filosofia científica i professional de la revista, ans al contrari, pensem que l'única cosa que li falta per completar-la és l'aportació d'articles científics d'interès des dels diferents entorns professionals i, sobretot, l'assistencial.

En aquest número, comencem una nova secció que recull casos clínics que els farmacèutics residents de farmàcia hospitalària han anat presentant en el darrer any a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques en les sessions mensuals. Serà una manera de mostrar a tot el col·lectiu farmacèutic l'alt grau de coneixement i competència a què ha arribat el món de la farmàcia clínica i la farmacoteràpia.

Som conscients que la professió farmacèutica no passa pel seu millor moment i que, en alguns casos, està en perill la recuperació del dèficit econòmic que tenalla els individus i les institucions del nostre govern. Aquesta situació tan delicada ha portat el col·lectiu a posicionar-se en defensa dels interessos comuns i a convocar concentracions de protesta justificada per la situació en què vivim. Ara més que mai hem de fer una aposta ferma per la professió i hem de treballar perquè la societat vegi el farmacèutic com un esglaó necessari tant per a la resta de professionals sanitaris com per als pacients i usuaris.

Per això hem de fer estudis i els hem de publicar. Animem a tots a participar en l'única revista farmacèutica i científica en català ja que només amb l'aprenentatge i el coneixement podrem avançar en el nostre servei sanitari als clients de la farmàcia.

Espigolant

Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised tria.

Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, i col·laboradors Lancet 2012 doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.

En tractaments de cinc anys comparats amb els de dos anys, el tamoxifèn ja havia demostrat una reducció del risc de recaiguda i de mortalitat en les dones amb càncer de mama operable amb receptors estrogènics sensibles. Fins ara, els resultats dels assajos de més de cinc anys no havien arribat a una conclusió clara. Per investigar si era adequat establir una durada de tractament més llarga, Christine Davies i col·laboradors van portar a terme aquest assaig anomenat *Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS).*

Hi van participar 12.894 dones que l'any 1996 portaven cinc anys de tractament amb tamoxifèn i que en van continuar prenent. Sembla que la protecció s'acumula amb el temps i en aquest assaig a deu anys el tractament va funcionar significativament millor que a cinc: les dones seleccionades que van continuar el tractament amb tamoxifèn van presentar menor mortalitat (634 defuncions entre 3.428 dones que estaven en tractament contra 722 defuncions de 3.418 integrants del grup control) i també menor recurrència que les dones que van deixar-lo als cinc anys.

Si bé les dones que van prendre tamoxifèn més anys van presentar més gran nombre d'embòlies pulmonars RR 1·87 (95% CI 1·13—3·07, p=0·01) i més càncer d'endometri 1·74 (1·30—2·34, p=0·0002) que els controls, al mateix temps van presentar menor isquèmia cardíaca 0·76 (0·60—0·95, p=0·02).

Els autors comenten que ara hi ha nous tractament disponibles i altres que porten més temps en aplicació que encara han de ser avaluats com a tractaments de més llarga durada, però que en el cas de les dones que prenen tamoxifèn els tractaments més llargs destaquen com a clarament més protectors que els que paren als cinc anys. I especifiquen que els beneficis van ser clars un cop acabats els deu anys de tractament.

Eponymy: Make that Hippocrates–Janin–Neumann– Reis–Bluthe– … –Behçet's disease.

Collier R

Canadian Medical Association Journal 2012; 184 (17): 1878-80

Des de fa uns anys, determinats investigadors i científics tenen tendència a abandonar els epònims i en el seu lloc usar denominacions més descriptives. Els no partidaris de continuar-ne l'ús es pregunten per a què serveix anomenar un descobriment científic amb el nom del descobridor a part de poder honorar el pioner d'un camp particular. Mentre alguns pensen que l'era dels epònims ha acabat altres creuen que encara és molt valuosa.

L'autor de l'article revisa les diverses opinions d'uns i altres per deixar constatació dels avantatges i dels inconvenients d'aquesta manera de procedir. Així, l'autor diu que els partidaris de continuar aquesta forma d'anomenar, en primer lloc creuen que l'epònim proporciona una eina molt valuosa durant la fase inicial de definició d'una malaltia o d'un procediment mèdic mentre encara no se'n coneix tota la implicació. De la mateixa manera consideren el mètode molt útil per descriure una alteració clínica que pot ser resultat de múltiples mutacions genètiques (malaltia de Charcot-Marie-Tooth) o per descriure múltiples símptomes derivats d'una única alteració genètica (com la síndrome de Prader-Willi o la síndrome d'Angelman les dues causades per alteració de la mateixa regió del cromosoma).

Els partidaris de l'ús d'epònims ressalten que aquests donen flexibilitat perquè en no saber inicialment la fisiopatologia o la base genètica de la malaltia és més difícil establir una nomenclatura que relacioni correctament els termes.

També argumenten que evitar els epònims no significa que els noms usats passin a ser més descriptius de les condicions mèdiques. Que quan les denominacions volen ser descriptives i llargues com, per exemple, "eucoencefalopatia multifocal progressiva" (alteració de la substància blanca cerebral), la tendència és a usar sigles PML. Més que conegudes són les sigles per a la síndrome d'immunodeficiència adquirida SIDA o la síndrome respiratòria aguda greu en anglès severe acute respiratory syndrome (SARS). I remarquen que memoritzar una sèrie d'acrònims tampoc és expressar i entendre l'epidemiologia de la malaltia.

La llista de problemes que enumeren els detractors de l'ús és més llarga que els avantatges que argumenten els que en són partidaris. En primer lloc expliquen que amb el nom d'una persona no hi ha descripció del tipus d'alteració que representa. Que hi ha epònims amb dos noms com la malaltia de Cre-

utzeld-Jacob que a vegades també es coneix amb la denominació en diferent ordre Jacob-Creutzeld. Que hi ha epònims derivats del nom del pacient (com la malaltia de Lou Gebring), altres del lloc geogràfic (com malaltia de Lyme) i d'altres de la circumstància (malaltia del legionari o legionel·losi).

Ressalten que la inconsistència i l'ambigüitat en medicina no és un tema banal i que com ja han comentat diverses vegades, la ciència mèdica necessita un llenguatge precís que mostri la relació entre els diversos principis que governen la natura. Els partidaris de suprimir els epònims consideren que un llenguatge estructurat facilitaria el millor coneixement i reclamen incorporar al llenguatge mèdic el tipus d'informació que s'aconsegueix per exemple anomenant els carrers amb un número indicatiu de l'orientació i l'ordre com fan a la ciutat de Nova York. Diuen que així no cal consultar un mapa i que caldria fer-ho si els carrers en lloc de ser el 33, el 34 o el 35 fossin Smith Street, Jones Street i Williams Street.

Tampoc comparteixen l'opinió de perpetuar la idea que un científic tot sol i sense cap tipus d'ajuda pot portar a terme un descobriment valuós, quan moltes persones hi poden haver contribuït. Per altra banda, reconeixen que encara que seria el millor abandonar els epònims, estan tan estesos que comportaria una feina monumental, però que malgrat la complexitat de la tasca si ara no es fa, d'aquí a mil anys la llista de conceptes no relacionats entre ells, totalment isolats, serà molt més llarga. L'autor comenta finalment que si bé els epònims aporten color a la medicina i l'omplen de tradició i història, el debat és viu i encara continua.

Antiretroviral agents and prevention of malaria in HIV-infected Ugandan children.

Achan J, Kakuru A, Ikilezi G, Ruel T, Clark TD, Nsanzabana C i col·laboradors.
N Engl J Med 2012: 367: 2110-8

Un estudi preliminar fet a Uganda suggereix que alguns tractaments antiretrovirals contra la SIDA també ajudarien a prevenir la malària en nens.

L'estudi es va fer amb nens de dos mesos a cinc anys tractats amb lopinavir i ritonavir per combatre la SIDA. Hi van participar 176 nens que en total van patir 285 episodis de malària durant el període de seguiment que va ser d'entre sis mesos i dos anys. En el moment d'incorpora-se a l'assaig els nens van rebre tractament amb trimetroprim–sulfametoxazole i una mosquitera impregnada d'insecticida, que és la profilaxi habitual que proporciona el sistema sanitari del país, encara que la protecció és incompleta.

Es van establir visites rutinàries de seguiment cada quatre setmanes amb anàlisi cada dotze, i es va demanar als pares de portar els nenes a l'hospital cada vegada que es posessin malalts. Si en aquestes visites el diagnòstic era de malària, els pacients rebien tractament amb artemèter i lumefantrina. La malària diagnosticada en els 14 dies d'un primer episodi passava a tenir només la consideració de continuació d'aquell.

La incidència de la malària, causada en tots el casos per *Plamodium falciparum*, va ser segons els autors significativament menor en nombre d'episodis en els pacients que rebien lopinavir i ritonavir comparat amb els controls tractats amb no-nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa. Exactament, van ser 1.32 episodis versus 2.25 per persona i any.

Encara que teòricament seria possible una activitat antimalàrica dels inhibidors de la proteasa, ja que la proteasa del *Plasmodium* és biològicament similar a la del virus de la SIDA, com que els autors només van trobar una tendència no-significativa en la reducció del risc del primer episodi de malària en el grup que rebia lopinavir-ritonavir i com que els nens tractats amb lopinavir i ritonavir presentaven concentracions sanguínies més elevades de lumefantrina que els controls, l'explicació més versemblant és que l'efecte pot ser conseqüència de la inhibició del metabolisme de la lumefantrina pel tractament antiretroviral. Aquest nivell més elevat de lumefantrina als set dies d'iniciar el tractament antimalàric era el que prevenia les recurrències de la malària, però també era la causa de més aparició de pruïja en aquest grup de pacients (5.6% davant de 1.2%. P= 0.04).

Els autors van comunicar també deu efectes adversos greus, tres dels quals estaven relacionats amb els medicaments estudiats: un nen que prenia un no-nucleòsid inhibidor de la transcriptasa inversa va presentar síndrome d'Stevens-Johnson i dos nens que prenien lopinavir i ritonavir van presentar neutropènia.

L'assaig no era prou nombrós per establir la seguretat i l'eficàcia d'alguns tractaments antiretrovirals com a règim antimalàric, i els autors evidentment proposen fer nous estudis, però conclouen que la incidència de malària es va reduir un 41% atribuïble a la reducció de les recaigudes després del tractament amb lumfantrina-artemèter.

FARMACOTERÀPIA

Actualització del tractament de les infeccions per Herpes Virus

C. Ibáñez, farmacèutica, Direcció de Farmàcia, Regió Sanitària Barcelona
C. Alerany, farmacèutica, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron
A. Coma, farmacèutica, Direcció de Farmàcia, Regió Sanitària Barcelona

Les infeccions herpètiques són un tipus de malalties amb una gran repercussió a causa de la prevalença que tenen, el caràcter latent que presenten, la reactivació posterior i les possibles complicacions que se'n deriven que poden portar a una morbiditat important.

Hi ha fins a vuit tipus de virus herpes que provoquen infeccions amb diferents localitzacions, manifestacions clíniques, gravetat, etc. Els virus herpes amb més prevalença i impacte en la morbiditat són l'herpes simple i el varicel·la-zòster.

HERPES ORALS i BUCALS

Són causats pel virus herpes simple tipus 1 (VHS-1), el més prevalent al nostre entorn. La manifestació clínica que produeix també s'anomena pansa o herpes febril i acostuma a manifestar-se a la zona oral (llavis, barbeta, galtes o foses nasals) o bucal (genives o paladar) i també pot afectar l'àrea genital.

La majoria de la població està infectada pel virus. La via de contagi més freqüent es produeix a la infància i l'adolescència quan un adult amb una lesió té contacte directe amb un nen. Tota persona infectada pel virus pot eliminar-lo per la saliva, especialment quan es produeixen les recidives.

La primera infecció sol passar desapercebuda, però a vegades pot donar pas a la gingivoestomatitis herpètica primària amb molèsties com síndrome gripal, inflamació de genives, ganglis al coll o lesions doloroses escampades per llavis i boca, que poden durar entre una i dues setmanes, és altament contagiosa i afecta sobretot nens, però també adults.

Després, el virus queda latent a les cèl·lules nervioses de la pell de per vida i només en algunes circumstàncies es reactiva per un mecanisme no conegut exactament. El diagnòstic en aquests casos és clínic: uns dies abans d'aparèixer la lesió, el pacient sol experimentar els pròdroms (picor, envermelliment i formigueig a la zona), després apareixen vesícules a les àrees descrites que s'omplen de líquid transparent i produeixen coïssor i dolor i que en pocs dies evolucionen. Aquestes vesícules es poden trencar i deixar una crosta que dura una setmana o més, i després es resolen de forma espontània. Les causes d'aquesta reactivació no estan clares, però es relacionen amb processos puntuals de baixada de defenses, processos febrils i/o infecciosos, exposició al sol, estrès, menstruació, trauma o lesió al cos, entre d'altres[1].

Taula 1. Recomanacions en l'herpes labial[1,30]

Controlar els factors desencadenants: si és possible utilitzar crema labial amb protecció, evitar estats d'estrès, evitar mossegar-se el llavis, etc.)
Utilitzar antipsèptics (alcohol, povidona iodada en una gasa) per assecar i netejar les vesícules i aplicar-hi després una crema hidratant com vaselina.
Es pot utilitzar paracetamol o ibuprofèn a dosis analgèsiques.
Evitar compartir gots i coberts i no fer petons durant el brot. Rentar-se bé les mans si s'han tocat lesions.
Consultar el metge si apareixen lesions dins de la boca, si les lesions no es curen o si es produeixen amb molta freqüència.
En cas que l'afectació sigui bucal amb problemes per a la deglució, es recomana menjar aliments fàcils d'empassar (purés, flams, etc.) i més aviat freds, evitar els cítrics (taronja, kiwi, etc.) i els menjars salats o massa especiats.

Tractament

No hi ha cura per a l'herpes labial i podríem dir que en circumstàncies habituals no és necessari tractament específic, només alleujar els símptomes de dolor i les molèsties que causa. La taula 1 recull alguns consells a seguir.

Les cremes amb antivirals que s'apliquen a les lesions tenen poc efecte beneficiós i sovint un cost elevat. Fa poc temps, l'agost de 2012, van ser excloses de finançament públic diferents presentacions d'aciclovir crema al 5% (altres ja tenien consideració d'especialitats publicitàries)[2]. Al mercat hi ha disponibles altres apòsits dissenyats per intentar fer un

conjunt d'accions: hidratar, reduir inflamació i les vesícules, evitar les crostes i les infeccions, reduir el contagi.

Es calcula que un 5-10% dels pacients amb herpes labial poden presentar episodis freqüents en intervals breus de temps o extremadament simptomàtics, amb una afectació alta de la qualitat de vida física i psicològica. Es parla d'herpes recurrent i s'hauria de consultar el dermatòleg el qual pot pautar un tractament supressor amb un antiviral oral. L'administració continuada de valaciclovir 500mg/dia és més eficaç ja que suprimeix el nombre de brots i el temps que va de l'un a l'altre (taula 2)[3,4,5,6].

Una complicació potencialment fatal és l'encefalitis que es pot presentar després d'un quadre de gingivoestomatitis herpètica primària[7]. En aquests casos greus, pot ser necessari el tractament antiviral oral amb aciclovir que segons conclou una revisió Cochrane pot prevenir el desenvolupament de noves lesions extraorals i reduir els ingressos hospitalaris en nens de menys de 6 anys[8]. A més, cal seguir amb especial atenció les mesures de prevenció per evitar el contagi a altres persones; els nens amb gingivoestomatitis no haurien d'anar a escola fins que les butllofes no s'hagin convertit en crostes, que és quan es redueix la capacitat infectiva.

QUERATITIS HERPÈTICA PER HERPES SIMPLE

Es tracta d'una infecció viral causada pel virus herpes simple, principalment el tipus 1, tot i que el tipus 2 també pot propagar-se per la cara. La infecció es pot transferir als ulls tocant una lesió activa labial i després els ulls. Després de la primoinfecció, el virus es pot mantenir latent a les cèl·lules nervioses del gangli trigemin i de la còrnia. Les causes de reactivació a nivell ocular tampoc se saben exactament, però es relacionen amb variacions individuals en el sistema immune, traumatismes corneals o alguns col·liris pel glaucoma (latanoprost), entre d'altres[9,10].

El virus pot infectar la parpella, la conjuntiva i la còrnia i produir dolor, o no, envermelliment, visió borrosa, llagrimeig, secreció i sensibilitat a la llum, amb la possible presència de vesícules a la pell de proximitat. Si la infecció és superficial, sol guarir sense deixar cicatriu, però si afecta capes més profundes de la còrnia, pot donar lloc a cicatrius, hipervascularització, pèrdua de visió i ceguesa. La queratitis recidivant per VHS és típicament unilateral.

Tractament

La queratitis herpètica requereix tractament per evitar el dany permanent i consultar sempre l'oftalmòleg abans d'aplicar qualsevol col·liri.

El tractament consisteix a aplicar antivirals tòpics cinc cops al dia fins que la lesió desapareix i una setmana més de manteniment. Actualment, a Espanya tenim disponibles presentacions tòpiques d'aciclovir i ganciclovir per a aquesta indicació; una revisió Cochrane indica que no hi ha diferències significatives entre aquests antivirals en termes d'eficàcia (taula 2)[11]. Si apareix dolor es pot utilitzar un col·liri cicloplègic 1%, cada 8h amb un AINE tòpic cada 8h, o no[12].

HERPES GENITALS

Principalment, estan causats per l'herpes virus simple tipus 2 (VHS-2) tot i que també podria intervenir-hi el VHS-1. La transmissió acostuma a ser per contacte sexual (genital o oral) directe amb pell, mucoses o secrecions. En els últims anys s'observa un augment dels casos declarats, amb més prevalença en dones joves de 25-44 anys. A Catalunya es van notificar 277 casos l'any 2007, mentre que el 2011 van ser 1.751, xifres que representen una taxa de 24,4 casos per 100.000 habitants[13].

En la primoinfecció acostuma a haver-hi un període d'incubació d'uns 4-7 dies després de les relacions sexuals, posteriorment apareixen símptomes com dolor, coïssor, formigueig, cremor o disúria en dones, amb pàpules eritematoses i vesícules als genitals externs i zones annexes, amb símptomes generals d'un quadre gripal. Les lesions tendeixen a confluir formant nafres, evolucionen a crostes i solen curar-se al cap d'uns 15-20 dies[14]. El diagnòstic és, per tant, clínic si bé en alguns casos es pot recórrer a proves de laboratori (immunofluorescència, cultiu de virus, PCR, etc.) per obtenir la confirmació[15].

Un cop infectada la persona, el virus queda en reserva als ganglis de la zona de forma indefinida i pot donar lloc a recidives més o menys freqüents, amb la mateixa clínica però en general menys simptomatologia. Els pacients immunocompromesos (VIH o altres) presenten casos més greus, en canvi, els pacients coinfectats per VHS-1 i VHS-2 presenten una clínica més lleu.

Taula 2. Fàrmacs antivirals disponibles a Espanya per al tractament de les infeccions per herpes simple i per varicel·la-zòster[31]

	ACICLOVIR	VALACICLOVIR	FAMCICLOVIR	BRIVUDINA	GANCICLOVIR
Herpes simple labial	TÒPIC: crema al 5%, poc benefici	No disponible			
	ORAL Tractament i profilaxi, en quadres greus o en immunodeprimits: 200mg-400/4h (*) en quadres greus o en immunodeprimits, durada variable segons la gravetat. Supressió de recurrències (#): 400mg/12h	ORAL Tractament i profilaxi, en quadres greus: 2000mg/12 durant un sol dia o bé 1000mg/12h durant 5 dies en immunodeprimits Supressió de recurrències (#): 500mg/24h o 250mg/12h	Indicació no recollida a fitxa tècnica		No disponible
Herpes genital	ORAL Tractament i profilaxi d'episodis: 200-400mg/4h (*) durant 10 dies el primer episodi, i 5 dies en les recurrències Supressió de recurrències (#): 400mg/12h	ORAL Tractament i profilaxi d'episodis: 500mg/12h durant 10 dies el primer episodi, de 2 a 5 dies en les recurrències Supressió de recurrències (#): 500mg/24h o 250mg/12h	ORAL Tractament i profilaxi d'episodis: 250mg/8h durant 5 dies el primer episodi 125mg/12h durant 5 dies les recurrències 500mg/12h durant 7 dies les recurrències en immunodeprimits Supressió de recurrències (#): 250mg/12h (500mg/12h si immunodepressió)	Indicació no recollida a fitxa tècnica	No disponible
Queratitis herpètica	TÒPIC Crema 3%: 1 aplicació/5 cops al dia fins a reepitelització cornial completa i després cada 8h durant 7 dies, màxim 21 dies	Indicació no recollida a fitxa tècnica			TÒPIC Gel oftàlmic 1,5%: 1 gota/ 5 cops al dia fins a reepitelització cornial completa, i després 1 gota/8h durant 7 dies, màxim 21 dies
Gingivoestomatitis herpètica	ORAL 15mg/kg/4h (*) màxim 200mg per dosi, durant 7 dies	Indicació no recollida a fitxa tècnica			No disponible
Encefalitis/ herpes neonatal	INTRAVENÓS 10mg/kg/8h durant 10-14 dies	No disponible			Indicació no recollida a fitxa tècnica
Varicel·la	ORAL Tractament en casos greus: 20mg/kg/4h (*) (màxim 800mg/dia) durant 5 dies	Indicació no recollida a fitxa tècnica			No disponible
	INTRAVENÓS Tractament en casos greus: 5-10mg/kg/8h durant 7-10 dies	No disponible			Indicació no recollida a fitxa tècnica
Herpes zòster	ORAL Tractament: 800mg/4h (*) durant 7 dies	ORAL Tractament: 1000mg/8h durant 7 dies (en immunodeprimits allargar fins a 2 dies més quan les lesions siguin crostes)	ORAL Tractament: 500mg/8h durant 7 dies, o 10 dies (si immunodepressió)	ORAL Tractament: 125mg/24h durant 7 dies	No disponible
	INTRAVENÓS Tractament en immunodeprimits o casos greus: 5-10mg/kg/8h durant 5-10 dies	No disponible			Indicació no recollida a fitxa tècnica
Precaucions	-Cal ajustar les dosis si la funció renal està alterada per sota de 50ml/min -Cal assegurar una correcta hidratació durant el tractament, especialment en l'administració intravenosa -Pot causar erupcions cutànies i reaccions neurològiques, lleus i reversibles	-Cal ajustar les dosis si la funció renal està alterada per sota de 50ml/min -Cal assegurar una correcta hidratació durant el tractament, especialment en l'administració intravenosa -Pot causar fotosensibilitat i erupcions cutànies, pruïja, cefalees, nàusees, vòmits, marejos	-Cal ajustar les dosis si la funció renal està alterada per sota de 60ml/min -Pot causar cefalees i nàusees, vòmits, erupcions cutànies, prurit	-Està contraindicat en pacients immunodeprimits i en pacients que reben quimioteràpia amb 5-fluorouracil (IV o tòpic) o els seus profàrmacs (capecitabina, tegafur) -Pot causar hepatitis, nàusees, trastorns psiquiàtrics i cutanis	-Pot causar sensació transitòria de cremor o coïssor ocular i queratitis superficial punctacta

(*) Aciclovir, administració cada 4h excepte la dosi de la nit (5 cops al dia).
(#) Supressió de les recurrències (>6 episodis l'any o de molta gravetat). El tractament s'ha de suspendre periòdicament a intervals de 6-12 mesos per observar canvis en el procés la malaltia (no s'ha avaluat la seguretat dels antivirals més enllà dels 12 mesos de tractament continuat).

Taula 3. Recomanacions en la varicel·la [33]

Evitar gratar-se les lesions (en cas necessari tallar les ungles dels nens). En algun cas, el metge pot receptar locions antipruriginoses (sense antihistamínics) o anhistamínics orals.
És convenient beure molt de líquid durant el període febril. En alguns casos, el metge pot receptar antitèrmics, paracetamol o ibuprofèn, però mai aspirina.
Utilitzar roba de llit fresca i suau.
Fer banys d'aigua tèbia amb poc sabó i aplicar un humectant després per refrescar la pell.
Evitar l'exposició prolongada a la humitat i la calor excessiva.

Tractament

El tractament amb antivirals orals està indicat en tots els pacients amb un primer episodi d'herpes genital per reduir la durada i la gravetat del brot si bé la història natural de la malaltia no s'altera. Els assajos clínics indiquen que els antivirals disponibles tenen una eficàcia similar, però s'han d'aplicar al més aviat possible començant durant els cinc dies següents a l'inici de l'episodi (taula 2). Les cremes d'antivirals tòpics no tenen gaire rellevància ni benefici addicional motiu pel qual no s'haurien d'utilitzar. També es pot pautar analgèsia oral amb ibuprofèn o paracetamol, i cremes amb lidocaïna al 2-5% per alleujar les molèsties locals[15].

El tractament de les recurrències s'ha de valorar en cada cas ja que la simptomatologia acostuma a ser més lleu. En el cas de recurrències freqüents (més de 6 en un any), se sol optar pel tractament supressor (taula 2). Aquesta opció pot ser útil també per reduir la transmissió i, a més, cal adoptar mesures addicionals per evitar el contagi a altres persones (preservatiu, i abstenció de relacions quan es presenten els pròdroms i les lesions). Tots els antivirals són igual d'efectius en el primer episodi, però en el tractament de les recurrències, sembla que famciclovir seria el menys supressor[16,17].

Herpes neonatal

El risc de transmissió d'herpes al nounat és alt en dones que adquireixen el virus al final de l'embaràs (un 30-50%) i menor quan la mare presenta herpes genital recurrent. L'herpes neonatal, conjuntivitis i queratitis neonatals, són causades pel VHS-2 en passar pel canal del part i es pot prevenir evitant l'exposició del nen a les lesions herpètiques durant el part.

L'antiviral amb més dades d'ús durant l'embaràs és l'aciclovir i el benefici-risc és acceptable, es pot administrar per via oral a embarassades amb un primer episodi d'herpes genital o greus recurrències, i s'administra via intravenosa en cas d'infecció greu.

Els nens nascuts en aquestes circumstàncies haurien de ser seguits de forma estricta per si desenvolupen manifestacions d'herpes i recórrer a proves diagnòstiques. En cas que el contagi de la mare hagi estat a terme, estaria indicat el tractament del nen amb aciclovir ja que el risc de contagi és més alt.

VARICEL·LA

El virus de la varicel·la-zòster (VVZ) és l'únic virus herpes que pot donar lloc a dues manifestacions clíniques, la varicel·la i l'herpes zòster.

La primoinfecció causada pel VVZ dóna lloc a la varicel·la, un exantema molt contagiós però en general benigne, amb una incidència estacional cap a finals d'hivern i primavera, de distribució universal i freqüent en pacients en edat preescolar i escolar (el 90% dels nens amb varicel·la tenen entre 1 i 14 anys).

La transmissió del VVZ és per contacte directe amb les vesícules cutànies on hi ha el virus i en menor grau a través de les secrecions respiratòries. El període de contagi es produeix entre un i tres dies abans de l'aparició de l'exantema i dura fins a cinc dies després que aparegui la primera vesícula cutània. Després d'un període d'incubació de 14-16 dies, apareixen unes petites lesions que evolucionen en 24 hores cap a un exantema amb màcules, vesícules i crostes que comencen per cara, pit, esquena i estómac, acompanyades d'una picor característica i a vegades també de febre, malestar general o pèrdua de gana[18]. La taula 3 recull alguns consells a seguir en la varicel·la.

Els nens no poden anar a escola fins que les vesícules s'hagin convertit en crosta o estiguin seques. La varicel·la acostuma a estar autolimitada a un setmana i no presentar complicacions. El tractament amb antivirals com l'aciclovir té una eficàcia limitada en pacients sans de menys de 14 anys, motiu pel qual no s'utilitza. En cas de pacients més grans de 14 anys o amb immunosupressió, és eficaç si s'inicia en les primeres 24 hores de l'aparició de l'erupció.

Algunes possibles complicacions de la varicel·la són les infeccions cutànies secundàries al fet que el nen es grati i es provoqui lesions, complicacions neurològiques (encefalitis), hematològiques (púrpures) i d'altres articulars, que poden obligar a ingressar-lo. En cas que la primoinfecció es produeixi a l'edat adulta, en embarassades no immunitzades o persones amb immunodepressió, les possibles complicacions són més greus (pneumònia, meningoencefalitis, criptorquídia i infertilitat masculina, neuritis, queratitis, etc.) i el risc de requerir ingrés augmenta. Les dades epidemiològiques a Espanya mostren una taxa d'ingrés de 3,1/100.000 habitants[19,20].

Tractament

Hi ha una vacuna de virus atenuats contra el virus de la VVZ, que s'administra per via subcutània i està indicada en pacients adults i adolescents sans (≥13 anys) seronegatius per al virus VVZ i que, per tant, tenen risc de desenvolupar varicel·la. L'administració de la vacuna no ofereix beneficis a persones immunitzades[21]. Actualment, el calendari vacunal a Catalunya preveu l'administració a 12 anys de dues dosis de la vacuna VVZ als pacients que no hagin tingut la malaltia[22]. La vacuna també està indicada en la immunització activa de pacients susceptibles de risc (pacients amb leucèmia aguda, tractament immunosupressors, trasplantament d'òrgan) i dels seus contactes sans més pròxims i seronegatius, per reduir el risc de contagi[21]. Podeu consultar més sobre aquest tema al Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría[23].

La profilaxi post-exposició (o immunització passiva) es fa en pacients de risc (nounats nascuts de mares que han patit la varicel·la al final de l'embaràs, pacients immunocompromesos que han estat exposats al virus, etc.), amb l'administració intravenosa d'immunoglobulines amb alt contingut en anticossos contra la VVZ.

En casos greus i en pacients immunodeprimits, pot ser necessari el tractament antiviral oral o parenteral (taula 2).

HERPES ZÒSTER

Després d'haver tingut la varicel·la, el virus queda latent a les cèl·lules nervioses de l'organisme i, en alguns casos anys després es pot reactivar, desplaçar-se a la superfície de la pell i provocar la manifestació coneguda com a herpes zòster, de zona o serpiginós (figura 1). Entre un 15 i un 20% dels primoinfectats per varicel·la desenvolupen un herpes zòster en algun moment de la vida. La reactivació del virus és esporàdica i no se'n coneixen el factors, però es relaciona amb la disminució de la immunitat cel·lular contra el VVZ, lligada a l'edat (s'observa amb més freqüència en persones de més de 54 anys)[20] o a altres situacions com malaltia, tractament immunosupressor o trasplantament, entre altres. La incidència estimada de zòster a Espanya és de 1,24-5,28 casos per 1.000 habitants i any.

No hi ha mesures profilàctiques específiques per prevenir la reactivació del VVZ, però sí que cal evitar la disseminació ja que les vesícules poden contagiar el VVZ a persones que no hagin patit la varicel·la. Les persones immunodeprimides que no han tingut la varicel·la ni han estat vacunades, haurien d'evitar qualsevol contacte amb pacients que tinguin una infecció per VVZ per evitar desenvolupar la malaltia.

Taula 4. Recomanacions en l'herpes zòster [1]

Si creu que té un herpes zòster, cal consultar ràpidament el metge.
Per assecar les vesícules, aplicar una loció amb pólvores de sulfat de coure o sulfat de zinc (consulti el farmacèutic). Repetir l'aplicació tres vegades al dia fins que les vesícules s'assequin i passin a ser crostes.
Rentar-se molt bé les mans després de tocar les vesícules per reduir el risc de contagi de varicel·la a les persones del voltant que no hagin passat la malaltia.
Fer servir roba còmoda que no molesti al fregament de la pell.
Prendre analgèsics si és necessari
Consulteu novament el metge si apareixen més vesícules al cos, si no es curen o si el dolor no desapareix després de curar-se.

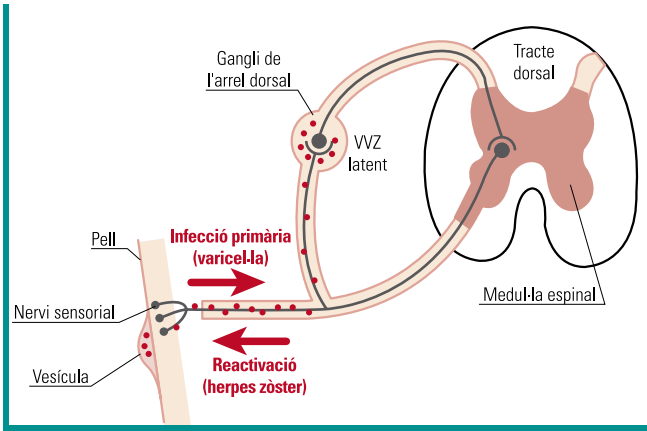


Figura 1. Latència i reactivació del virus varicel·la-zòster

A diferència de les infeccions per herpes simple, les persones amb herpes zòster no acostumen a presentar recidives, només un 3-4% dels pacients poden presentar un segon zòster, i pràcticament no es produeix un tercer de no ser que el sistema immunològic estigui realment compromès.

El diagnòstic del zòster és també clínic, apareix una erupció eritematovesiculosa generalment al llarg d'un sol dermatoma corresponent a les arrels sensorials o cranials inflamades per la reactivació del VVZ, amb afectació unilateral principalment als segments toràcics, si bé també pot afectar el coll i la cara (especialment a la branca oftàlmica del nervi trigemin). El dolor és el símptoma més freqüent

en un 70% dels casos, però amb una intensitat molt variable (en alguns casos clarament limitant), i pot ser de tipus prodròmic (previ a l'erupció), agut (durant la fase d'erupció cutània) o post-herpètic (després de desaparèixer les lesions cutànies). La pruïja (58%) i la hiperestèsia (51%) són altres símptomes freqüents. Segons la localització del zòster, les manifestacions clíniques també poden variar (hipoacúsia, paràlisi facial). Rarament un zòster es presenta sense lesions però amb la resta de símptomes. Si és el cas, cal recórrer a tècniques de PCR per confirmar el diagnòstic[24].

Excepte la neuràlgia post-herpètica, les complicacions de l'herpes zòster són poc freqüents, però poden ser molt greus: disseminació i infeccions cutànies, lesions neurològiques (neuràlgies, neuropaties motores, mielitis, etc.), oftàlmiques, otològiques (acúfens, vertígens), disgèusia, pneumonitis, cistitis, etc[24,25].

Les dades d'incidència de neuràlgia post-herpètica són variables, entre un 10 i un 70% dels pacients amb zòster, segurament a causa de la manca de consens sobre la definició i pel segment de població estudiat, però es refereix a la persistència de dolor després de la desaparició de les lesions cutànies. És més freqüent en persones de més edat (73% en més grans de 70 anys) o quan el zòster es localitza a la branca oftàlmica del trigemin.

TRACTAMENT

Tant l'herpes zòster com les complicacions que presenta deterioren de forma important la qualitat de vida dels pacients que el pateixen. La taula 4 recull alguns consells a seguir.

El tractament amb antivirals està indicat en pacients de més de 50 anys quan es produeix afectació oftàlmica o òtica, de parells cranials, mucoses o hi ha immunosupressió. El tractament ha de començar al més aviat possible després de l'aparició de les lesions cutànies (màxim en les primeres 72 hores), amb l'objectiu d'escurçar la durada del quadre en general i del dolor agut en particular, cessar la replicació viral i prevenir les complicacions i el contagi (taula 2)[26].

El primer antiviral disponible va ser l'aciclovir que redueix la durada de la replicació viral, la formació de noves lesions, escurça el temps de curació i disminueix la durada del dolor associat a l'herpes zòster. Fins al moment, és l'únic disponible per a administració intravenosa motiu pel qual seria el tractament en les manifestacions greus de zòster. El valaciclovir mostra una eficàcia similar a aciclovir en la curació de les lesions dèrmiques, però és superior en la resolució del dolor. La curació amb famciclovir és més ràpida però no hi ha diferències amb relació a aciclovir en la reducció del dolor agut ni en la neuràlgia post-herpètica, i la brivudina ha demostrat no inferioritat a famciclovir, però no està indicada en pacients immunodeprimits[27]. L'aciclovir té el desavantatge que requereix l'administració d'un alt nombre de comprimits i que la biodisponibilitat oral és baixa, però els costos són menors ja que tenim el genèric. El valaciclovir i el famciclovir són derivats d'aciclovir amb millor perfil d'absorció i millor pauta posològica, però el cost del tractament és superior i brivudina té una experiència d'ús molt menor[26]. La inhibició de la replicació viral fa que es redueixi el dany neuronal i es postula que d'aquesta manera es pot reduir la incidència de neuràlgia post-herpètica, tot i que no s'ha demostrat de forma concloent en assajos clínics[28].

L'administració d'antivirals tòpics no presenta cap benefici en l'herpes zòster, només en el cas que sugui oftàlmic se'n pot valorar l'ús[12,26].

L'administració de corticoides orals pot tenir efectes en la millora del dolor agut, no tant en l'aparició de la neuràlgia post-herpètica quan s'administren amb antivirals[29].

El tractament del dolor agut és guiat segons la intensitat i segons l'escala del dolor de l'OMS. En el tractament de la neuràlgia post-herpètica s'utilitzen antidepressius tricíclics, gabapentina i d'altres; trobareu una revisió més exhaustiva del tema en el en el volum 61 número 4 de Circular.

RESUM

Les infeccions herpètiques són freqüents al nostre entorn. L'herpes labial i la varicel·la no acostumen a presentar complicacions i se solen resoldre de forma espontània, tot i que a vegades poden requerir tractament antiviral, hi ha una sèrie de recomanacions que poden ajudar a pal·liar els efectes que produeixen. En canvi, l'herpes genital, i sovint l'herpes zòster, requereixen de tractament antiviral. En general, tots presenten una eficàcia similar, si bé per casos greus només es disposa d'aciclovir intravenós. En el moment de la selecció cal tenir en compte altres factors importants com la pauta posològica, l'adherència al tractament i els costos a mitjà i a llarg termini.

1. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC). Guía práctica de salud. Unidad 12. Enfermedades de la piel y el pelo. Disponible a: http://www.semfyc.es/pfw_files/tpl/guia/PDFS/Unidad_12.pdf (consulta desembre 2012).
2. Resolución de 2 de agosto de 2012, de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, por la que se procede a la actualización de la lista de medicamentos que quedan excluidos de la prestación farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud. BOE-A-2012-10952. Disponible a: http://www.boe.es/boe/dias/2012/08/17/pdfs/BOE-A-2012-10952.pdf. (consulta desembre 2012).
3. Rooney JF, Straus SE, Mannix ML, Wohlenberg CR, Alling DW, et al. Oral acyclovir to suppress frequently recurrent herpes labialis. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1993; 118:268-72.
4. Ruiz-Villaverde R, Sánchez-Cano D. Tratamiento supresor del herpes simple labial recurrente con valaciclovir en adolescentes. An Pediatr (Barc). 2009; 71:473-7.
5. Baker D, Eisen D. Valacyclovir for prevention of recurrent herpes labialis: 2 double-blind, placebo-controlled studies. Cutis. 2003; 71:239-42.
6. Gilbert SC. Suppressive therapy versus episodic therapy with oral valacyclovir for recurrent herpes labialis: Efficacy and tolerability in an open-label, crossover study. J Drugs Dermatol. 2007; 6:400-5.
7. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Herpes labial. Enero 2002. Disponible a: http://www.aepap.org/pdf/herpeslabi.pdf (consulta desembre 2012)
8. Nasser Mona, Fedorowicz Zbys, Khoshnevisan Mohammad H, Shahiri Tabarestani Maryam. Aciclovir para el tratamiento de la gingivoestomatitis herpética primaria (Revisión Cochrane traducida). A: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: http://www.update-software.com (consulta desembre 2012).
9. Wand M, Gilbert CM, Liesegang TJ. Latanoprost and herpes simplex keratitis. Am. J. Ophthalmol. 1999; 127(5):602–604.
10. Al-Dujaili LJ, Clerkin PP, Clement C, McFerrin HE, Bhattacharjee PS, et al. Ocular herpes simplex virus: how are latency, reactivation, recurrent disease and therapy interrelated? Future Microbiol. 2011;6(8):877-907.
11. Wilhelmus K. Tratamiento antiviral y otras intervenciones terapéuticas para la queratitis epitelial por virus del herpes simple. Cochrane Database of Syst Rev. 2010; 12:CD002898. Disponible en: http://www.update-software.com (consulta desembre 2012).
12. Societat Valenciana de Medicina Familiar i Comunitària (SVMFIC). Infección herpética oftálmica. Ficha de consulta rápida (17/11/2010). http://www.svmfyc.org/files/Fichas%20Consulta%20R%C3%A1pida/7.%20Herpes%20oftalmico.pdf (consulta desembre 2012).
13. Generalitat de Catalunya. Vigilància epidemiológica de les infeccions de transmissió sexual a Catalunya. 30 juny 2012. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida a Catalunya. Disponible a: http://www.ceeiscat.cat/documents/2012_1r_semestre_ITS.pdf (consulta desembre 2012).
14. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. Lancet. 2007;370:2127-37.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases-Treatment guidelines 2010. Genital HSV infections. Disponible a: http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-ulcers.htm#hsv (consulta desembre 2012).
16. Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, et al. Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. International Valaciclovir HSV Study Group. Genitourin Med 1997; 73:110–6.
17. Chosidow O, Drouault Y, Leconte-Veyriac F, et al. Famciclovir vs. aciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups, randomized, double-blind clinical trial. Br J Dermatol 2001; 144:818–24.
18. Generalitat de Catalunya. Canal Salut. La salut de la A a la Z. Disponible en: http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut (consulta desembre 2012).
19. Peña-Rey I, Martínez de Aragón MV, Villaverde Hueso A, et al. Epidemiología de la varicela en España en los períodos pre y post vacunación. Rev. Esp. Salud Publica 2009;83(5):711-24.
20. Servicio de vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de la varicela en España 2007-2008. Dinsponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/InformevaricelaCNE2008.pdf (consulta desembre 2012).
21. Ficha técnica Varilrix®. Agemed. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima (consulta desembre 2012).
22. Ordre SLT /318/2011, de 15 de noviembre, per la qual s'actualitza el calendari de vacunacions sistemàtiques. Disponible a: http://www.gencat.cat/diari/6013/11319014.htm (consulta desembre 2012).
23. Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Varicela. DIsponible a: http://vacunasaep.org/familias/vacunas-una-a-una/varicela (consulta desembre 2012).
24. Moya Mir, MS, Mascias Cadavid C. Herpes zoster en urgencias. Emergencias 2005; 17:75-84.
25. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahaligam R, Cohrs J. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. N Eng J Med. 2000; 342(9):635-45.
26. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin KM, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin Infect Dis. 2007; 44(Suppl.1):S1-26.
27. Genesis. Informes de evaluación de hospitales. Brivudina –herpes zóster. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Octubre de 2008. Disponible a: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com_content&view=article&id=16&Itemid=19 (consulta desembre 2012).
28. Li Q, Chen N, Yang J, Zhou M, Zhang Q, He L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 2:CD006866.
29. Whitley RJ, Weiss H, Gnann Jr JW, Tyring S, Mertz GJ, et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. Ann Intern Med. 1996; 125:376-83.
30. Blog del Centro Clínico Betanzos 60. Disponible en: http://centroclinicobetanzos60.blogspot.com.es/2011/02/consejos-dermatologicos-para-el-herpes.html (consulta desembre 2012).
31. Agemed. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima (consulta desembre 2012).
32. Agemed. Informe mensual sobre medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios. Enero 2011. Cambios en las condiciones de prescripción y uso de medicamentos ya autorizados. Nuevo régimen posológico de famciclovir para la indicación de herpes zóster. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/enero/docs/informe-mensual_enero-2011.pdf (consulta desembre 2012).
33. Medline Plus. Varicela. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001592.htm (consulta desembre 2012).

El farmacèuticonline sempre al seu costat

www.farmaceuticonline.com

... i molt més

FARMACOTERÀPIA

Anàlisi de la utilització de carbapenems en un hospital de tercer nivell

N. Pi, resident del Servei de Farmàcia, Capio Hospital Universitari Sagrat Cor
M. Pons, consultor sènior del Servei de Farmàcia, Capio Hospital Universitari Sagrat Cor
G. Garcia, metge adjunt del Servei de Medicina Interna, Capio Hospital Universitari Sagrat Cor
G. Morlà, farmacèutica del Servei de Farmàcia, Capio Hospital Universitari Sagrat Cor
G.I. Ballesteros, resident del Servei de Farmàcia, Capio Hospital Universitari Sagrat Cor
M. Aguas, consultor sènior del Servei de Farmàcia, Capio Hospital Universitari Sagrat Cor

El descobriment i la introducció d'antibiòtics a la pràctica clínica va significar un dels més grans avenços de la medicina tant pel que fa a la curació com a la prevenció d'infeccions. Fins ara, l'augment de resistències als antimicrobians s'havia resolt amb el descobriment de nous fàrmacs, però actualment aquest model no es pot mantenir i cal establir noves estratègies per pal·liar-lo. Una de les solucions plantejades és optimitzar l'ús dels antibiòtics per evitar l'aparició de resistències[1].

Segons els criteris de la comissió de farmàcia i de la comissió d'infeccions de Capio Hospital Universitari Sagrat Cor, els carbapenems (imipenem i meropenem) són considerats antibiòtics de tercera línia de tractament. La comissió d'infeccions, juntament amb el Servei de Farmàcia, es va plantejar avaluar l'adequació de les seves prescripcions per reservar aquests antibiòtics per als casos que siguin necessaris.

L'objectiu d'aquest estudi va ser avaluar la utilització dels carbapenems aprovats a la guia farmacoterapèutica de l'hospital, analitzar si la indicació, la dosi i la pauta posològica eren adequades segons les guies actuals[2] i, finalment, valorar si la prescripció era correcta segons els criteris del nostre hospital.

> **El 43% de les prescripcions van ser considerades inadequades.**

MATERIAL I MÈTODE

Es tracta d'un estudi observacional, longitudinal i prospectiu en el qual van ser inclosos tots els pacients ingressats en tractament amb carbapenems (imipenem i meropenem) des de desembre del 2011 a maig del 2012. Van quedar exclosos els pacients durant la estada a la unitat de cures intensives, considerant aquests casos com a motiu de finalització de tractament.

Taula 1. Característiques de la mostra

Variables	Total (N=100)	Imipenem (N=81)	Meropenem (N=19)
Edat			
Mitja (anys)	76,55	76,49	76,79
Desviació estàndard	12,87	13,33	10,99
Sexe			
Homes	56 (56%)	45 (55,6%)	11 (57,9%)
Dones	44 (44%)	36 (44,4%)	8 (42,1%)
Exitus*	10 (10%)	8 (9,9%)	2 (10,5%)
Garant			
SCS (servei públic)	46 (46%)	38 (46,9%)	8 (42,1%)
Mútues	54 (54%)	43 (53,1%)	11 (57,9%)
Al·lèrgia a antibiòtics	10 (10%)	7 (8,6%)	3 (15,8%)
Procedència			
Urgències	64 (64%)	49 (60,5%)	15 (78,9%)
Altres**	23 (23%)	20 (24,7%)	3 (15,8%)
Desconegut	13 (13%)	12 (14,8%)	1 (5,3%)
Duració de l'ingrés			
Mitja (dies)	19,76	19,12	22,47
Desviació estàndard	18,69	19,36	15,71

*Pacients que han estat exitus durant l'ingrés hospitalari
**UCI, consulta externa, ingrés programat o procedència d'un altre hospital

Diàriament, el Servei de Farmàcia, va fer la cerca dels tractaments mitjançant el programa informàtic i va revisar les històries clíniques dels pacients. Es van registrar dades clíniques, microbiològiques i relacionades amb l'antibioticoteràpia[3]. Periòdicament, es va avaluar l'adequació de les prescripcions amb membres de la Comissió d'Infeccions de l'Hospital.

Els criteris utilitzats per avaluar els tractaments van ser:

- Indicació: segons la fitxa tècnica[4,5], els factors de risc per a gèrmens resistents i si algun tractament antibiòtic previ havia fracassat.
- Posologia: en funció del filtrat glomerular (MDRD).
- Duració de tractament: segons la indicació i els resultats de l'antibiograma.

Es va fer un estudi descriptiu de les variables més rellevants incloses en el seguiment del pacient mi-

Taula 2. Característiques dels tractaments amb carbapenems

Variables	Total (N=100)	Imipenem (N=81)	Meropenem (N=19)
Duració del tractament Mitja (dies) Desviació estàndard	 8,2 5,63	 8,47 5,96	 7,05 3,81
Tractament empíric	69 (69%)	56 (69,1%)	13 (68,4%)
Antibiograma	89 (89%)	72 (88,9%)	17 (89,5%)
Antibiòtic associat	21 (21%)	15 (18,5%)	6 (31,6%)

Taula 3. Causes de finalització de tractament

Causes	Total (N=100)	Imipenem (N=81)	Meropenem (N=19)
Alta	50 (50%)	43 (53,1%)	7 (36,8%)
Canvi d'antibiòtic	24 (24%)	16 (19,8%)	8 (42,1%)
Finalització teràpia antibiòtica	16 (16%)	14 (17,3%)	2 (10,5%)
Exitus	7 (7%)	6 (7,4%)	1 (5,3%)
UCI	1 (1%)	1 (1,2%)	0
Reacció adversa	1 (1%)	1 (1,2%)	0
Desconegut	1 (1%)	0	1 (5,3%)

tjançant el programa SPSS v.15.0. Es va analitzar la correlació entre l'adequació de les prescripcions i el servei prescriptor, i la indicació.

RESULTATS

En els mesos que va durar la recollida de dades, la població estudiada va ser de 104 pacients dels quals se'n van excloure quatre (pacients dels quals no teníem tota la informació necessària per a una avaluació correcta). Les seves característiques es mostren a la taula 1.

Dels 100 pacients inclosos a l'estudi, es va prescriure imipenem al 81% i meropenem al 19% dels casos. La pauta més freqüent de imipenem va ser 0,5g, cada 8 hores, i de meropenem, 1g cada 8 hores.

La duració mitja de tractament va ser de 8,2 dies (DE 5,6), el 69% dels tractaments es van considerar empírics i es va sol·licitar antibiograma en el 89% dels pacients (taula 2).

La causa més freqüent de finalització de tractament va ser l'alta hospitalària (taula 3).

Taula 4. Causes d'inadequació

Causes	Total (N=43; 43%)	Imipenem (N=33; 40,7%)	Meropenem (N=10; 52,6%)
Alternativa disponible	23 (53,5%)	17 (51,5%)	6 (60%)
Dosi	13 (30,2%)	11 (33,3%)	2 (20%)
Duració	7 (16,3%)	5 (15,2%)	2 (20%)

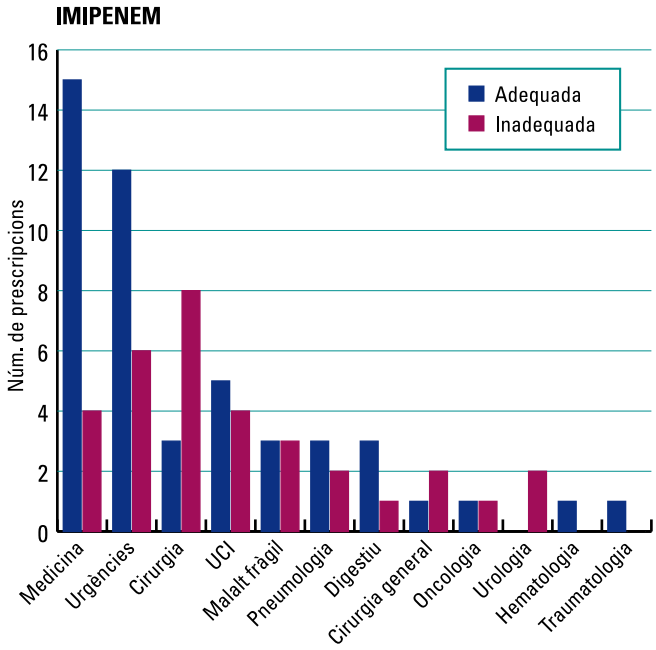


FIGURA 1 Relació entre l'adequació de la prescripció d'imipenem i el servei prescriptor.

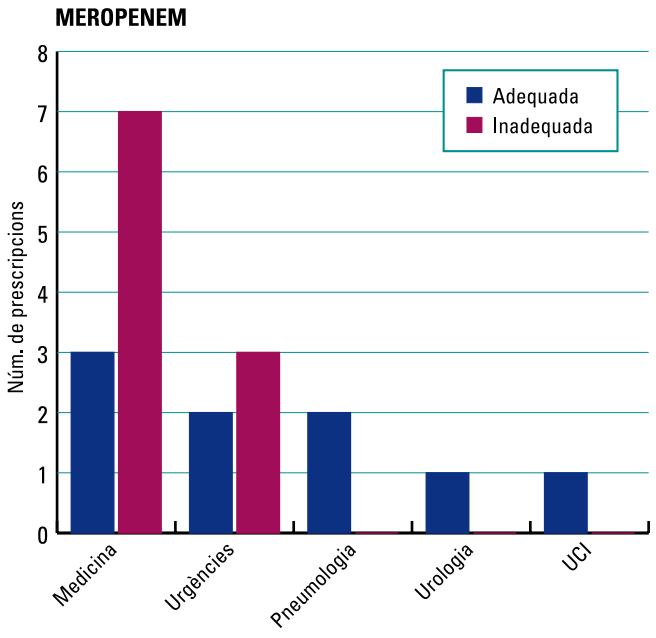


FIGURA 2 Relació entre l'adequació de la prescripció de meropenem i el servei prescriptor.

El 72,2% dels tractaments que necessitaven ajustament posològic per filtrat glomerular es van dosificar adequadament, en el 15,4% d'aquests, l'ajust es va fer prèvia intervenció farmacèutica.

> **Es va prescriure imipenem al 81% i meropenem al 19% dels casos.**

Els serveis que van prescriure més carbapenems van ser medicina interna (29%), urgències (23%), cirurgia vascular (11%) i UCI (10%). Imipenem es va prescriure de forma similar a la proporció global, en canvi en el cas de meropenem, el 52,6% dels casos van ser prescrits per medicina interna, el 26,3% pels metges d'urgències i el 10,5% per pneumologia.

Dels pacients a qui es va prescriure imipenem, en el 24,7% dels casos la indicació va ser infecció urinària, en el 18,5%, sèpsia, en el 17,3%, infecció gastrointestinal i en un altre 17,3%, respiratòria. Les indicacions més comunes per meropenem van ser la infecció urinària (36,8%), la infecció respiratòria (15,8%), la infecció del sistema nerviós (10,5%) i la infecció de la pell i teixits tous (10,5%).

Taula 5. Causes d'inadequació per servei

Servei	Dosi	Alternativa	Duració	Total
Medicina Interna	**3**	**7**	**1**	**11**
Imipenem	1	3	-	4
Meropenem	2	4	1	7
Urgències	**-**	**6**	**3**	**9**
Imipenem	-	4	2	6
Meropenem	-	2	1	3
Cirurgia vascular	**4**	**4**	**-**	**8**
Imipenem	4	4	-	8
Meropenem	-	-	-	-
UCI	**1**	**2**	**1**	**4**
Imipenem	1	2	1	4
Meropenem	-	-	-	-
Cirurgia general	**-**	**-**	**2**	**2**
Imipenem	-	-	2	2
Meropenem	-	-	-	-
Malalt fràgil	**2**	**1**	**-**	**3**
Imipenem	2	1	-	3
Meropenem	-	-	-	-
Pneumologia	**-**	**2**	**-**	**2**
Imipenem	-	2	-	2
Meropenem	-	-	-	-
Urologia	**2**	**-**	**-**	**2**
Imipenem	2	-	-	2
Meropenem	-	-	-	-
Digestiu	**1**	**-**	**-**	**1**
Imipenem	1	-	-	1
Meropenem	-	-	-	-
Oncologia	**-**	**1**	**-**	**1**
Imipenem	-	1	-	1
Meropenem	-	-	-	-
Prescripcions totals	**13**	**23**	**7**	**43**

Taula 6. Causes de inadequació per indicació

Servei	Dosi	Alternativa	Duració	Total
Aparell gastrointestinal	**-**	**3**	**3**	**6**
Imipenem	-	3	3	6
Meropenem	-	-	-	-
Aparell respiratori	**-**	**5**	**-**	**5**
Imipenem	-	5	-	5
Meropenem	-	-	-	-
Aparell urinari	**5**	**3**	**2**	**10**
Imipenem	4	1	1	6
Meropenem	1	2	1	4
Sèpsia	**3**	**2**	**1**	**6**
Imipenem	3	1	1	5
Meropenem	-	1	-	1
Pell i teixits tous	**5**	**4**	**-**	**9**
Imipenem	4	3	-	7
Meropenem	1	1	-	2
Altres	**-**	**4**	**1**	**5**
Imipenem	-	3	-	3
Meropenem	-	1	1	2
Sistema nerviós	**-**	**1**	**-**	**1**
Imipenem	-	-	-	-
Meropenem	-	1	-	1
Aparell cardiovascular	**-**	**1**	**-**	**1**
Imipenem	-	1	-	1
Meropenem	-	-	-	-
Total de prescripcions	**13**	**23**	**7**	**43**

Adequació de la prescripció (avaluada per la comissió d'infeccions)

El 43% de les prescripcions van ser considerades inadequades: el percentatge d'inadequació d'imipenem va ser lleugerament inferior al global (40,7%), però en el cas de meropenem va superar el 50%, concretament un 52,6%.

En el 53,5% del total de casos el motiu va ser disposar d'una altra alternativa, en el 30,2% per dosi incorrecta i en el 16,3% per duració inadequada de tractament (taula 4).

- *Adequació per servei prescriptor*

La majoria dels serveis prescriptors van seguir la proporció global (57% d'adequació), els únics que ressalten són el servei de pneumologia en què el percentatge d'adequació va ser del 71,4% i cirurgia

vascular que va ser d'un 27,3% (figures 1 i 2).

La causa més freqüent d'inadequació en més de la meitat dels serveis va ser disposar d'una alternativa més adequada segons els criteris de prescripció del nostre centre. En el cas del servei d'atenció al malalt fràgil, el servei d'urologia i el de digestiu va ser per dosis incorrecta, i en el de cirurgia general per duració incorrecta del tractament (taula 5).

- *Adequació per indicació*

En general, gairebé totes les indicacions van tenir un percentatge de discordança semblant al general. Destaquen la infecció respiratòria, en què el 70,6% de les prescripcions es van considerar apropiades i la infecció de pell i teixits tous en què només es van considerar adequades el 18,2% (figures 3 i 4).

En gairebé totes les indicacions la causa més freqüent d'inadequació coincideix amb la global (alternativa disponible). Les úniques indicacions que no van seguir aquesta tendència van ser la infecció de pell i teixits tous, la urinària i la sèpsia, en què la causa més freqüent va ser la dosi incorrecta del fàrmac (taula 6).

DISCUSSIÓ

Els resultats obtinguts en el nostre estudi són difícils de comparar amb els d'altres estudis publicats ja que els criteris usats en cada centre varien. El nostre estudi mostra que un 43% de les prescripcions de carbapenems són inadequades, resultats favorables si els comparem amb l'estudi elaborat per Jary et al. en què van obtenir un 66,7% d'inadequació en les prescripcions d'aquest grup d'antibiòtics[6].

"En el 53,5% del total de casos, el motiu va ser disposar d'una altra alternativa.

L'ús racional d'antibiòtics està relacionat amb una disminució de resistències, per tant, la prescripció indiscriminada de determinats antibiòtics considerats de segona o tercera elecció pot portar a un augment incontrolable d'aquestes. En el nostre estudi s'ha evidenciat que les prescripcions inadequades d'imipenem fetes per cirurgia vascular, cirurgia general i urologia, i les de meropenem per medicina interna, van igualar o superar el 50%.

Aproximadament, el 70% de les prescripcions de carbapenems es van considerar tractament empíric. Com ja és sabut, els tractaments empírics són aquells en què es prescriu un antibiòtic d'ampli espectre per fer front a una infecció de la qual se'n desconeix el microorganisme causant. En determinades situacions, cal que siguin suficients per cobrir un ventall ampli de bacteris. Per tal de no malgastar-los, s'han de cultivar totes les mostres que calguin en funció del focus d'infecció i un cop es tinguin els resultats fer la desescalada convenient.

La indicació clínica que va justificar l'ús de carbapenems va ser adient en un 57% dels tractaments. Aquests resultats, si bé podrien ser comparables, són una mica inferiors als obtinguts per altres autors en estudis similars; Monte et al. va obtenir un percentatge del 64,6%[7] i Moreno et al. del 65,2%[8].

Les indicacions inadequades inclouen l'existència d'alternatives més adequades en aproximadament el 60% dels casos. En la resta de tractaments es van considerar per dosis, duració o freqüència.

Aquests resultats, evidencien que les prescripcions dels antibiòtics estudiats en part no s'ajusten als criteris d'utilització indicats per la comissió d'infeccions de

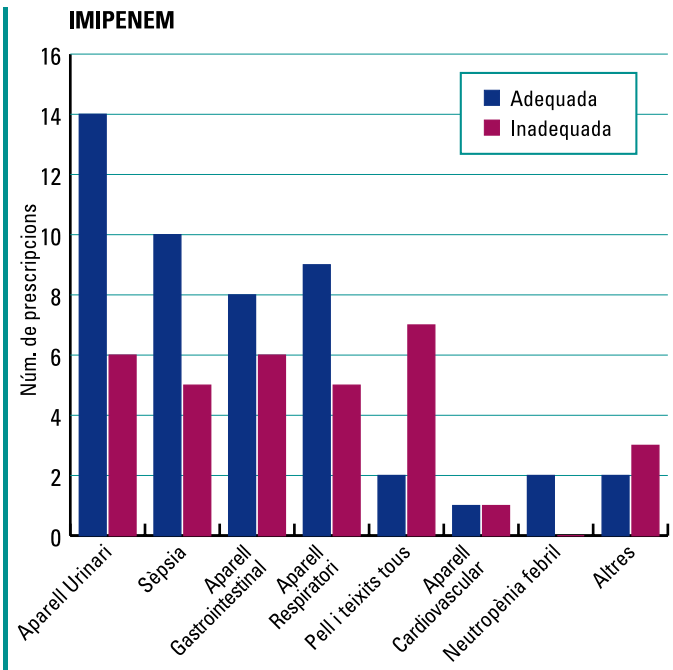


FIGURA 3 Relació entre l'adequació de la prescripció de imipenem i la indicació.

l'hospital. Això ens fa pensar que aquestes recomanacions probablement són poc conegudes per la resta de professionals de l'hospital.

Aquest treball no està exempt de limitacions. Cal tenir en compte que el nostre centre no disposa de la història clínica informatitzada ni de la prescripció electrònica. Es podria considerar que aquest fet pot haver contribuït negativament a la realització de l'estudi per falta d'informació mèdica en el curs clínic del pacient.

En conclusió, aquests resultats demostren que la prescripció de carbapenems s'ajusta en més de la meitat de les prescripcions als criteris establerts per la comissió d'infeccions de l'hospital, però tot i així, la política d'utilització d'aquests antibiòtics al nostre centre no és prou adient.

Segons els resultats obtinguts, per millorar l'adequació, es va proposar fer difusió dels resultats obtinguts a tots els professionals del centre fent referència a les mesures de millora:

- Fer una revisió dels protocols de prescripció i fer-ne la difusió pertinent.

- Racionalitzar l'ús d'aquests antibiòtics en les diferents unitats d'hospitalització, amb un enfocament especial en la teràpia empírica inicial i la modificació d'aquesta un cop es tenen els resultats microbiològics.

- Demanar col·laboració als membres de la comissió d'infeccions en els casos necessaris.

Un cop posades en marxa totes aquestes mesures, es tornarà a avaluar l'impacte en la prescripció i la utilització d'aquests antibiòtics.

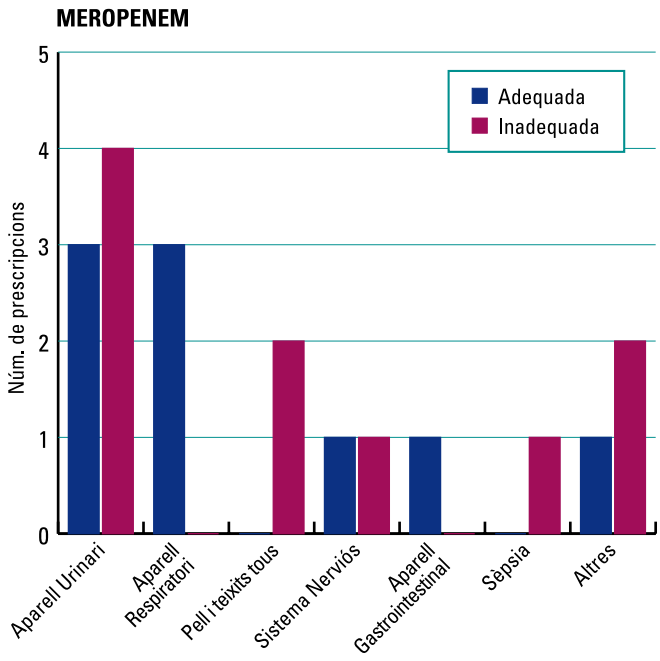


FIGURA 4 Relació entre l'adequació de la prescripció de meropenem i la indicació.

Les dades preliminars d'aquest treball han estat presentades com a comunicació tipus pòster al "57 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria" celebrat a Bilbao, del 5 al 7 d'octubre del 2012. També ha estat presentat totalment com a comunicació tipus pòster al 41 "ESCP Symposium on Clinical Pharmacy" celebrat a Barcelona, del 29 al 31 d'octubre del 2012.

BIBLIOGRAFIA

1. J. Rodríguez-Baño, J. R. Paño-Pardo, L. Álvarez-Rocha, A. Asensio, E. Calbo, E. Cercenado, J. M. Cisneros, J. Cobo, O. Delgado, J. Garnacho-Montero, S. Grau, J. P. Horcajada, A. Hornero, J. Murillas-Angoiti, A. Oliver, B. Padilla, J. Pasquau, M. Pujol13, P. Ruiz-Garbajosa, R. San Juan, R. Sierra. Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH i SEMPSPH. Farm Hosp. 2012;36(1):33.e1-33.e30 Disponible a: http://www.sefh.es/fh/120_06.pdf. Últim accés novembre 2012.
2. Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica. Disponible a: http://www.seimc.org/inicio/index.asp. Últim accés octubre 2012.
3. Las infecciones nosocomiales en España: Estudio de prevalencia EPINE. Disponible a: http://infecciones-nosocomiales.blogspot.com.es/p/epine.html. Últim accés novembre 2011.
4. Fitxa Tècnica Imipenem (Tienam®) [Internet]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=57329&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf. Últim accés octubre 2012.
5. Fitxa Tècnica Meropenem (Meronem®) [Internet]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60640&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf. Últim accés octubre 2012.
6. F. Jary, J-D. Kaiser, T. Henon, J.Leroy, I.Patry, G. Blasco, S. Limat. Appropriate use of carbapenems in the Besançon universitary hospital. Med Mal Infect. 2012 Oct 42 (10): 510-6.
7. Monte E, Galduf J, Cercós AC, Escrivá J, Esteban MJ, Montserrat V, Aproximación a la utilización intravenosa de imipenem/cilastatina en un hospital general. XXXVIII Congreso SEFH. Benicassim, 1993, 257-60.
8. Moreno Garcia T, Nacle Lopez I. Revisión de la utilización de medicamentos: imipenem/cilastatina en un hospital general básico. Farm Hosp 1996; 20(5): 302-307

FARMACOTERÀPIA

Fidaxomicina en el tractament de la infecció per *Clostridium difficile*

E. Estapé, Estudiant de farmàcia en pràctiques tutelades
N. Carrasco, Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària, Hospital de Viladecans
E. Díaz-Munío, Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària, Hospital de Viladecans
J.J. Machi, Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària, Hospital de Viladecans
M. Arranz, Tècnic de grau superior, Hospital de Viladecans
M.J. Revilla, Tècnic de grau superior, Hospital de Viladecans
T. Casasín, Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària, Hospital de Viladecans

Clostridium difficile és un bacteri grampositiu esporulat i anaerobi estricte que produeix infeccions colòniques que cursen amb quadres diarreics.

C. difficile forma part de la flora fecal en un 1-3% dels adults i en un 20% dels pacients hospitalitzats. El contagi es produeix per la ingestió de les espores del bacteeri. El risc d'infecció serà superior com més llarg sigui el temps hospitalització. La infecció es produeix majoritàriament en pacients més grans de 65 anys, especialment en aquells que han estat hospitalitzats o internats en centres geriàtrics i la taxa d'incidència és aproximadament de 228 casos cada 100.000 habitants.[1] En els últims anys el nombre de casos ha augmentat i es creu que està relacionat amb l'aparició d'una nova soca més virulenta (NAP1/BI/027). La infecció produïda per aquesta soca està relacionada amb un més gran nombre de fracassos terapèutics i una major mortalitat. Actualment, s'ha vist que la existència d'altres soques també podria estar relacionada amb l'augment de la incidència de mortalitat.[1]

Fidaxomicina nou antibiòtic amb alta selectivitat sobre Clostridium difficile amb mínima afectació de la microflora colònica

La infecció per *C. difficile* (ICD) es produeix per la ingestió de les espores del bacteri que posteriorment colonitzen l'intestí prim; aquestes espores germinen i la cèl·lula vegetativa comença a produir toxines responsables de la diarrea i la formació d'una pseudomembrana. La colonització és inhibida per la flora normal de l'intestí que competeix amb *C. difficile* pels nutrients i per l'espai en la superfície de la mucosa. Per tant, l'ús prolongat d'antibiòtics és el principal factor de risc d'ICD, ja que destrueixen la flora intestinal[2] (taula 1). El 90% dels casos d'ICD es produeixen després de l'administració d'antimicrobians.[1] Tots els antibiòtics presenten risc de desencadenar sobreinfecció per *C. difficile* especialment aquells amb acció anaerobicida.

Actualment, els tractaments d'elecció per tractar la ICD són el metronidazole i la vancomicina. Ambdós antibiòtics han demostrat una eficàcia similar en infec-

La microbiota de l'intestí manté sota control lespoblacions de *C. difficile*

↓

El tractament amb antibiòtics altera la flora intestinal

↓

En parar el tractament les espores de *C. difficile* germinen

↓

Absència de flora normal per retenir la proliferació

Taula 1. Mecanisme d'infecció de Clostridium difficile

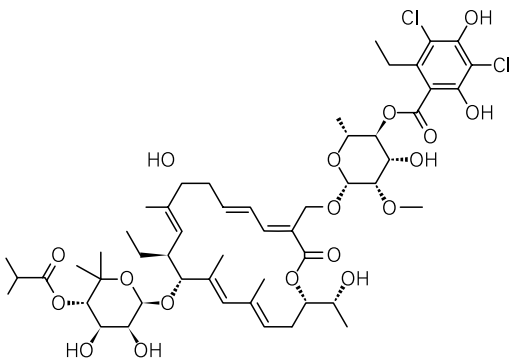


Figura 1. Estructura química fidaxomicina

cions lleus-moderades. En infeccions greus, vancomicina ha mostrat taxes de curació més altes.

Aproximadament, un 25% dels pacients tractats presenten recurrències els 30 dies després de finalitzar la teràpia. Sembla que aquests últims anys, les taxes de recurrències després dels tractaments tant amb metronidazole com amb vancomicina augmenten. Uns nous antibiòtics que disminueixin les recurrències representaran una millora en el tractament de la ICD.[3]

La vancomicina i el metronidazole eliminen la forma vegetativa de *C. difficile* però no inhibeixen la formació d'espores, a més, alteren la flora intestinal i contribueixen a l'aparició de recurrències amb risc de patir cicles repetitius.

MECANISME D'ACCIÓ

La fidaxomicina és un antibiòtic macrocíclic que actua inhibint la transcripció bacteriana mitjançant la unió a la subunitat σ de la RNA polimerasa en un lloc diferent a les rifamicines. En conseqüència, l'expressió de gens responsables de la producció d'espores i de toxines queda alterada a diferència del que passa amb la vancomicina i el metronidazole. La subunitat σ varia en funció de l'espècie, aquest fet ens explica l'estret espectre antibacterià de l'antibiòtic.[4]

La fidaxomicina té un espectre reduït amb activitat sobre grampositius aerobis i anaerobis però no té activitat sobre gramnegatius. Es caracteritza per ser bactericida sobre *Clostridium difficile* amb una CMI_{90} entre 0.125-0.25µg/l, mentre que la de metronidazole està entre 0.25-1µg/l i la de la vancomicina entre 1-2µg/l.4

Es van fer estudis per avaluar l'activitat sobre la flora intestinal de la fidaxomicina i del seu metabòlit actiu comparat amb la vancomicina. La fidaxomicina no va alterar significativament el nombre de *bacteroides* independentment de la dosi administrada mentre que la vancomicina en va reduir significativament el recompte cel·lular.[4]

A diferència de vancomicina i metronidazole, fidaxomicina presenta un efecte postantibiòtic llarg (5,5 - 12,5 hores) és a dir, que manté l'activitat antimicrobiana a concentracions inferiors a la CMI.[3]

El mecanisme de resistències a la fidaxomicina podria estar mediat per la subunitat β de la RNA polimerasa, tot i així la freqüència de mutacions espontànies en presència de l'antibiòtic és molt baixa. Tampoc s'han observat resistències encreuades entre la fidaxomicina, macròlids, β-lactàmics, lincosamides, aminoglicòsids i la rifampicina.[4]

INDICACIONS

La fidaxomicina està autoritzada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), l'Agència Europea dels Medicaments (EMA) i per la *Food and Drug Administration* (FDA) per al tractament de les diarrees associades a *Clostridium difficile*. Es tracta d'un medicament de dispensació hospitalària.

POSOLOGIA

> **"L'efecte postantibiòtic de la fidaxomicina aporta beneficis en la disminució de recidives**

La dosi per al tractament de la infecció per *C. difficile*, en adults, és de 200 mg cada 12 hores, durant 10 dies, per via oral. No s'han fet estudis d'eficàcia i seguretat en pacients pediàtrics, per tant, no se'n recomana l'ús en aquest grup d'edat. Tampoc se'n van fer en pacients amb insuficiència renal o hepàtica, però tenint en compte que l'absorció sistèmica de l'antibiòtic és pràcticament nul·la, no caldria fer cap ajust de la dosis. Tot i així, es recomana utilitzar-la amb precaució en cas d'insuficiència renal o hepàtica greu. L'administració per via oral es pot fer amb independència de la ingesta d'aliments.[5]

FARMACOCINÈTICA

Després de l'administració oral presenta una absorció sistèmica molt baixa i, per tant, aconsegueix concentracions altes a nivell intestinal i pocs riscos d'aparició d'efectes adversos sistèmics. A causa de la baixa absorció, es desconeixen dades de volum de distribució i no s'han fet estudis amplis de metabòlits en sang.[5]

El metabolisme de la fidaxomicina es produeix majoritàriament a través d'esterases, el principal metabòlit és l'OP-1118 que presenta activitat antimicrobiana. En tractar-se d'un metabolisme independent del citocrom P450 fa que aquest antibiòtic presenti molt poques interaccions.[5]

L'eliminació es produeix principalment per les femtes on trobem més del 92% de la dosi administrada i del seu metabòlit.[5] El percentatge de fidaxomicina en orina és pràcticament nul, només s'han trobat nivells baixos del metabòlit. La semivida és d'aproximadament 8 – 10 hores.[5]

En pacients d'edat avançada (>65anys) i pacients amb cirrosi les concentracions plasmàtiques van ser superiors, sense representar rellevància clínica.[5]

INTERACCIONS

La fidaxomicina és un substrat i inhibidor de lleu a moderat de la glicoproteïna-P (gp-P). L'administració conjunta amb inhibidors de la gp-P produeix un augment de l'exposició sistèmica del fàrmac i de la concentració màxima en sang, però es desconeix la rellevància clínica d'aquest augment. Per tant, per precaució, es recomana evitar l'administració concomitant d'aquest antibiòtic amb inhibidors potents de la glicoproteïna-P (ciclosporina, ketoconazole, eritromicina, claritromicina, verapamil, dronedarona, amiodarona).[4]

Per altra banda, l'exposició de la fidaxomicina amb substrats de la gp-P com la digoxina, no va produir diferències significatives en la farmacocinètica dels dos fàrmacs.[4]

La fidaxomicina i el seu metabòlit són inhibidors dèbils de la citocrom P-450. Es van fer estudis d'interacció entre l'antibiòtic i substrats de la CYP. Es va concloure que no hi havia diferències significatives en la farmacocinètica dels fàrmacs substrats del citocrom P-450.[4]

EFICÀCIA CLÍNICA

L'eficàcia i la seguretat de la fidaxomicina s'han establert amb dos assaig clínics pivotals de fase III. Es tracta de dos assaigs clínics de disseny idèntic, controlats, aleatoritzats, doble cec, de no inferioritat, que comparen fidaxomicina amb vancomicina en el tractament d'ICD.

Taula 2. Cost de 10 dies de tractament de les diferents alternatives terapèutiques

Fàrmac	Cost* tractament 10 dies
Metronidazole 500 mg/8h OR	5,07 €
Vancomicina 125 mg/6h OR a partir vial 1g	107,7 €
Fidaxomicina 200 mg/12 h OR	1618 €

*Preu BOT PVP iva

Un dels estudis de Louie et al.[6] es va fer al Canadà i als Estats Units. Es van incloure 629 pacients procedents de 52 centres diferents i van ser aleatoritzats a rebre fidaxomicina oral, 200 mg, dos cops al dia o vancomicina 125 mg, quatre cops al dia, durant 10 dies. Es van excloure pacients amb ICD fulminant, megacòlon tòxic, més d'una ICD durant els tres mesos anteriors a l'aleatorització, colitis ulcerosa, malaltia de Crohn o exposició prèvia a fidaxomicina.

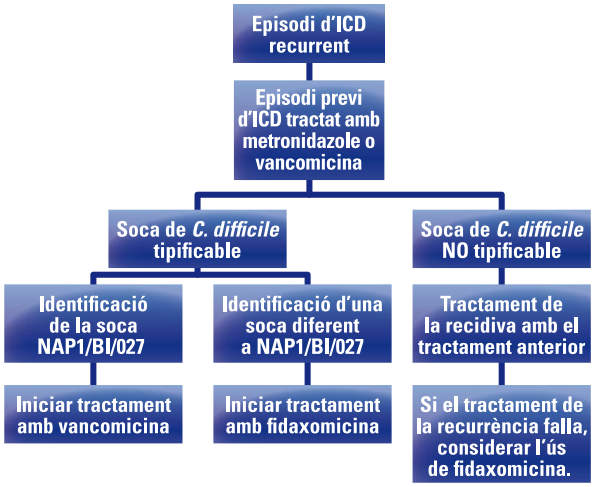
L'altre estudi, Cornely et al.[7] es va dur a terme a Europa, Estats Units i Canadà. Es van incloure 535 pacients amb criteris d'inclusió i exclusió idèntics a l'estudi anterior.

"La fidaxomicina presenta una taxa de curació similar a la vancomicina i una disminució de recurrències en pacients no afectats per la soca hipervirulenta NAP1/BI/027

En ambdós, la variable principal va ser la curació clínica definida com menys de tres deposicions diarreiques al dia durant dos dies consecutius i manteniment fins al final del tractament. També es van analitzar altres variables secundàries com la taxa de recurrència i la curació global.

En el primer estudi no es van trobar diferències significatives entre fidaxomicina i vancomicina en la taxa de curació clínica (88.2 % vs 85.8%). La taxa de recurrència va ser similar també en els dos grups en pacients afectats amb la soca hipervirulenta NAP1/BI/027. En canvi, en pacients amb altres soques de *C. difficile*, la taxa de recurrència va ser significativament inferior en el grup de fidaxomicina (15.4% vs 25.3%) (p=0.005).[6]

En el segon estudi, es van descriure resultats similars al de Louie et al. La taxa de curació clínica de la fidaxomicina va ser similar a la de la vancomicina (87.7% vs 86.8%). La taxa de recurrència va ser inferior en fidaxomicina únicament en les causades per soques de *C. difficile* diferents a la NAP1/BI/027 (12.8 % vs 25.3%) (p=0.002).[7]



Taula 3. Proposta de lloc en la terapèutica de la fidaxomicina en el tractament de les recurrències de *C. difficile* per Crawford T, et al. Am J Health-Syst Pharm 2012; 69: 933-943

PERFIL DE SEGURETAT

No s'han trobat diferències significatives entre la taxa d'efectes adversos en el grup de fidaxomicina i de vancomicina orals, tant d'efectes adversos lleus com greus.[6] Les reaccions adverses més freqüents són a nivell gastrointestinal (nàusees, vòmits i restrenyiment).[5]

Els pacients amb malalties inflamatòries han estat exclosos dels assaigs clínics, per tant, en aquesta població s'hauria d'administrar amb precaució, ja que l'absorció i per tant el risc d'efectes adversos sistèmics en aquest grup, podria estar augmentat.[8]

CONCLUSIONS

La fidaxomicina és el primer membre de la nova classe d'antibiòtics anomenats macrocíclics. Aquest fàrmac ha demostrat avantatges comparat amb les alternatives actuals com l'alta selectivitat sobre *C. difficile* ja que altera mínimament la microbiota colònica i disminueix el risc de colonitzacions o de sobrecreixement de *C. difficile*. L'efecte post antibiòtic llarg fa que es mantingui l'activitat antimicrobiana després de finalitzar el tractament que aporta un benefici en la disminució de recidives.

La fidaxomicina ha demostrat una eficàcia en curació clínica similar a la de la vancomicina oral en pacients amb diarrea per *C. difficile* i una disminució de recurrències en pacients que no estan afectats per la soca hipervirulenta NAP1/BI/027. Ha presentat un perfil de seguretat similar al de la vancomicina, en general amb bona tolerància, gràcies a la mínima absorció intestinal que ofereix.

Es necessari situar adequadament aquest fàrmac en la terapèutica ja que representa una despesa econòmica important en comparació amb les alternatives del mercat (taula 2). Actualment hi ha molt poques recomanacions consensuades respecte al seu lloc en la terapèutica però probablement s'hagi de limitar l'ús als pacients on hagi demostrat més benefici, és a dir amb alt risc de recurrències (taula 3).

BIBLIOGRAFIA

1. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013.
2. Bauer MP, Kuijper EJ, Dissel van JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067-1079.
3. Cornely OA. Current and emerging management options for *Clostridium difficil*e infection: what is the role of fidaxomicin? Clin Micriobiol infect 2012; 18 (Suppl. 6): 28-35.
4. Crawford T, Huesgen E, Danzinger L. Fidaxomicin: A novel macrocyclic antibiotic for the treatment of *Clostridium difficile* infection. Am J Health-Syst Pharm 2012; 69: 933-943
5. Fitxa tècnica de Dificlir ®. http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar Consultat 25/03/2013
6. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomicina for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011;364:422
7. Cornely OA, Crook DW, Expósito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012; 12:281–9.
8. Diego L, Robert L. Novetats terapèutiques 2012 (II). CedimCat 2012; 23: 59-66.

CASOS CLÍNICS

Lesions cutànies malignes en un pacient infectat pel VIH

E. Ramió, Farmacèutica resident. Capio Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona
I. Javier, Farmacèutic resident. Capio Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona

Home de 46 anys diagnosticat l'any 1991 de VIH tipus 1, estadi 3, en seguiment i tractament des de 1996 al nostre centre hospitalari. Sense al·lèrgies medicamentoses i hàbits tòxics: enolisme moderat i fumador de 30pq/any.

Antecedents patològics

- VHB positiu des de fa més de 20 anys.
- Adenomegàlia laterocervical dreta compatible amb tuberculosis ganglionar (1996).
- Síndrome ansiosa-depressiva des de 1999.
- Urolitiasi, còlics nefrítics i ITU de repetició (2000-03). Litotrícia extracorpòria (2002), col·locació de nefrostomia i uretroscòpia (2003) per anul·lació de la funció renal esquerra.

L'octubre del 2005 es va visitar al Servei de Dermatologia per berrugues interdigitals en ambdós peus. L'aspecte d'aquestes i l'estat immunitari del pacient van orientar el diagnòstic com a condilomes de localització no genital. A partir d'aquell moment, el pacient va seguir diferents línies de tractament tòpic local i al 2008 amb una biòpsia, les lesions es classifiquen com a carcinoma escamós "in situ" (Bowen) amb PCR VPH-16 positiu.

Confirmada la malignitat de les lesions, l'extensió local, les sobreinfeccions recurrents, la intensitat del dolor i les dificultats per caminar i calçar-se, al 2009 s'inicia tractament iv amb cidofovir off-label amb el qual està en tractament en aquell moment.

Tractament

- TARGA: etravirina 200mg/12h + darunavir 600mg/12h + ritonavir 100mg/12h + raltegravir 400mg/12h.
- Cidofovir 300mg iv + probenecid segons pauta i sessions de curetatge més electrocoagulació (EC) i imiquimod 5% tòpic.
- Septrin Forte® 800/160 mg vo: 1 comp. Dll-Dx-Dv.
- Tepazepan® 1c/24h.

NOTES SOAP

PROBLEMA FARMACÈUTIC. Informar sobre la utilització correcta i reforçar l'adherència.

Subjectiu

Lesions exofítiques, quereatòsiques, papilomatoses i doloroses en espais interdigitals de les extremitats inferiors (EI). Limitació a la deambulació a causa de dolor intens.

Objectiu

Biòpsies espais interdigitals EI (des de l'any 2008): carcinoma escamós "in situ" (Bowen). PCR: VPH-16 positiu.

Anàlisi

En un primer moment es va pensar que les lesions cutànies interdigitals dels peus eren berrugues vulgars. Aquestes lesions infeccioses que afecten les capes superiors de la pell i les mucoses tenen com a agent causal un virus DNA anomenat virus del papil·loma humà (VPH), del qual se n'han descrit fins a 70 serotips diferents, alguns oncogènics. L'aspecte i la localització de les berrugues depèn del serotipus de VPH i de l'estat immunitari del pacient. El contagi es pot produir per contacte directe o per autoinnoculació d'una zona a una altra del cos. Prop del 60% de les lesions són autolimitades, però en els adults les de localització genital s'han de tractar per un possible origen oncogènic. Hi ha diverses alternatives terapèutiques: cirurgia, crioteràpia, làser, radioteràpia, fotoquimioteràpia i fàrmacs (queratolítics, tretinoïna, bleomicina, 5-fluorouracil, podofil·lotoxina, imiquimod...).

La raresa d'aquest cas radica en el fet que finalment aquestes lesions no eren berrugues vulgars sinó que es

Taula 1

PROBLEMA MÈDIC	PROBLEMA FARMACÈUTIC
Tractament dermatològic local	Informar sobre la utilització correcta i reforçar l'adherència
Insuficiència renal aguda associada a cidofovir iv	Monitoritzar la funció renal per tal de prevenir-ne el deteriorament causat pel tractament. Reforçar la utilització correcta de la medicació concomitant
Adherència al tractament antiretroviral	Controlar la càrrega viral Reforçar l'adherència

van diagnosticar com a condilomes de localització no genital. En pacients immunodeprimits com aquest, els condilomes poden arribar a créixer descontroladament i ser molt resistents als tractaments.

L'any 2005, davant la simptomatologia i el possible caràcter maligne de les lesions, el Servei de Dermatologia va decidir prescriure d'entrada Aldara® 5% crema (imiquimod), tres cops per setmana, a les lesions interdigitals. En principi, aquest fàrmac immunomodulador està indicat per tractar berrugues genitals i perianals externes (condiloma acuminat) i també els carcinomes basocel·lulars superficials i les queratosis actíniques. Presenta més eficàcia en les dones probablement perquè tenen una menor queratinització que els homes. En el 70% dels casos poden aparèixer reaccions adverses locals (eritema, picor, cremor, edema, erosions o úlceres).

Aquest tractament no va aconseguir eradicar les lesions, per això el juny del 2006, en combinació amb imiquimod, el pacient va iniciar sessions de crioteràpia amb nitrogen líquid a -196ºC. La combinació d'aquests tractaments va provocar moltes sobreinfeccions a les lesions interdigitals que van ser tractades amb permanganat de potassi 1/10.000 ppm i gentamicina 0,1% pomada.

Al febrer de 2007, la impossibilitat de curar les lesions va fer que s'emprés com a alternativa terapèutica la podofilotoxina crema (Wartec®) dues aplicacions al dia, tres dies a la setmana, durant quatre setmanes. Aquest fàrmac obtingut a partir de la resina del rizoma de podofil és un antimitòtic que elimina els condilomes acuminats per necrosi i citòlisi. Presenta una eficàcia similar a imiquimod però genera més recidives i és més irritant i erosiu. L'abril del 2007 es va suspendre per l'aparició d'úlceres infectades. Per aquest motiu, el maig del 2007 es reinicia imiquimod de forma indefinida en combinació amb sessions de crioteràpia i utilitzant com a tractament profilàctic antiinfeccions un liniment oleocalcari amb clotrimazole, gentamicina i òxid de zinc.

Davant la progressió de les lesions, l'abril del 2008 es va fer una biòpsia que per PCR va confirmar l'origen oncogènic del VPH. El diagnòstic definitiu va ser de carcinoma escamós "in situ" o Bowen (estadi 0) VPH-16 positiu, que és un tipus de proliferació maligna recidivant que afecta els queratinòcits i representa el 15% dels càncers de pell. Tot i la malignitat de l'afecció, es va desestimar la cirurgia (tractament d'elecció) per l'extensió i el caràcter mutilant d'aquesta.Per això es decideix recórrer a sessions de curetatge o raspat (mitjançant una cureta), EC i *bleopunció*: bleomicina sense diluir administrada mensualment a través de múltiples punts de punció superficial. Aquesta via d'administració de la bleomicina és considerada com a *off-label*.

> **"En pacients immunodeprimits com aquest, els condilomes poden arribar a créixer descontroladament i ser molt resistents als tractaments.**

Després de tres sessions, la *bleopunció* es va suspendre per l'intens dolor que provocaven les administracions i també per manca d'eficàcia. El juny del 2008, novament es va recórrer a l'imiquimod tòpic aquesta vegada en combinació amb sessions de curetatge i EC.

L'any 2010, després de dues tandes de cidofovir endovenós que van provocar un deteriorament renal acusat, es provà el cidofovir per via intralesional *off-label* mitjançant infiltracions mensuals de 3 a 5,5mL amb l'objectiu de minimitzar la nefrotoxicitat. Als dos mesos, es va suspendre per falta d'efectivitat.

Actualment, la progressió de les lesions es controla mitjançant cidofovir iv i tractament local de manteniment (curetatge + EC + imiquimod 5%).

Pla

- Informar el pacient dels tractaments prescrits i dels efectes adversos que presenten.
- Assegurar la correcta comprensió de les pautes especificades per a cada fàrmac.
- Aconsellar una higiene adequada de les àrees dermatològiques afectades per evitar sobreinfeccions i autoinoculacions a altres localitzacions del cos: rentar bé les mans amb aigua i sabó abans i després d'aplicar els diferents preparats tòpics.
- Recomanar l'ús de calçat còmode i transpirable.
- Aplicar correctament les escales terapèutiques del dolor que recomana l'OMS per a un control adequat d'aquest.
- Controlar el VIH per tal de revertir l'estat d'immunosupressió i així evitar recidives de les lesions dermatològiques.

PROBLEMA FARMACÈUTIC.

Monitoratge de la funció renal per prevenir-ne el deteriorament causat pel tractament. Reforçar la utilització correcta de la premedicació.

Subjectiu

No resulta procedent.

Objectiu

Empitjorament agut de la funció renal associat a les infusions de cidofovir. Es mantenen valors de filtrat glomerular en el rang d'insuficiència renal moderada (30 a 59 mL/min), situació basal del pacient causada per diversos episodis d'urolitiasi associats a indinavir que deterioren la funció renal.

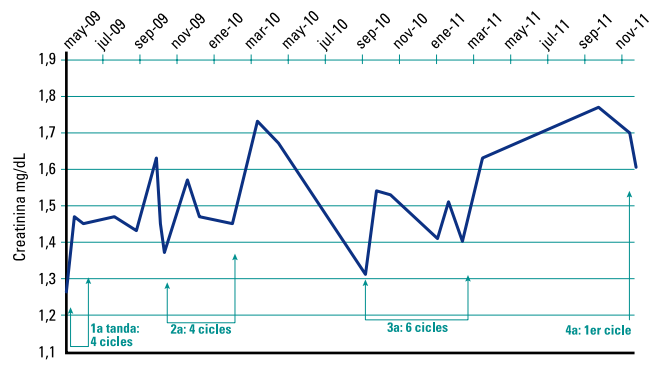
Evolució temporal dels paràmetres indicatius de la funció renal relacionats amb les infusions de cidofovir (gràfic 1):

Anàlisi

A causa de l'aparició de noves lesions interdigitals allunyades del perímetre berrugós, el novembre del 2008, es presenta el cas en sessió clínica del comitè de tumors en què es plantegen dues opcions: amputar els dits afectats o intentar tractament amb cidofovir iv off-labbel del qual hi ha literatura científica que evidencia l'eficàcia davant d'aquestes lesions cutànies, si bé en localitzacions diferents.

El cidofovir és un anàleg de nucleòsid amb activitat antiviral autoritzat únicament per tractar la retinitis per citomegalovirus en pacients amb SIDA.

La dosificació és cidofovir iv 5mg/kg a passar en una hora amb prehidratació amb sèrum fisiològic 0,9% 1L en dues hores, abans i després de la infusió i la coadministració NECESSÀRIA de probenecid vo (2g tres hores abans de la infusió i 1g dos i vuit hores post infusió) per reduir el risc de nefrotoxicitat. La pauta d'inducció és: una vegada per setmana x dues setmanes consecutives i manteniment: c/2 setmanes.



Gràfic 1. Evolució de la funció renal en relació amb les infusions de cidofovir

És necessari un monitoratge estricte de la funció renal a causa de la citotoxicitat directa del fàrmac sobre l'epiteli tubular proximal durant l'eliminació d'aquest, que és dependent de la dosi i es pot manifestar com una síndrome de Fanconi, diabetis insípida nefrogènica i fins i tot necrosi tubular aguda.

Inicia el tractament el maig del 2009 seguint les pautes d'inducció i manteniment habituals amb una dosi de 300mg (60 kg). Tot i que el FG es manté estable, després de la quarta infusió es suspèn el tractament per l'augment brusc de la proteïnúria en 24h (taula 2).

Taula 2. Evolució del paràmetres renals en la primera tanda de cidofovir (4 cicles)

	5/5/09	18/5/09	2/6/09	23/7/09	28/8/09	30/9/09
Creatinina mg/dL	1,24	1,47	1,45	1,47	1,43	1,63
Filtrat Glomerular mL/min	66,7	54,8	55,7	54,8	56,3	48,4
Proteines en 24h mg/24h	483			536	**653**	

La situació basal del nostre pacient era insuficiència renal moderada, motiu pel qual la freqüència d'administració del fàrmac es va anar adaptant a les modificacions dels paràmetres renals: creatinina (filtrat glomerular) i proteïnúria en 24 h.

L'octubre del mateix any es restableixen els paràmetres renals de manera que es reprèn el fàrmac espaiant-ne l'administració cada tres setmanes per preservar la funció renal. Amb la quarta infusió s'accentua de nou la insuficiència renal (FG 45ml/min, Cr 1,73mg/dl i microalbuminúria 51,8mg/L) motiu pel qual el tractament es para.

Durant els vuit mesos següents es va controlar la funció renal del pacient que es va anar normalitzant fins a arribar a un FG de 62 mL/min (Cr 1,31mg/dL) el setembre del 2010. En aquest període, les lesions van progressar i es va iniciar tractament amb cidofovir intralesional mensual per evitar els efectes sistèmics sense obtenir millora clínica interdigital.

El setembre es reprèn l'administració de cidofovir iv i s'aconsegueix completar sis cicles c/3 setmanes amb

Taula 3. Test de resistències a antiretrovirals*

	ANY 2002		ANY 2006	
	Mutacions	Resistències	Mutacions	Resistències
ITIAN	M4IL, D67N, K70R, M184V, L210W, T215Y y K219Q	AZT, ddI, ddC, 3TC, FTC, d4T, ABC	M4IL, D67N, K70R, K101E, Y181I, M184V, L210W, T215Y y K219E	AZT, ddI, ddC, 3TC, FTC, d4T, ABC y TDF
ITINN		-		NVP
IP	L10I, K20R, M36I, I54V, L63P, A71V, V82S y L90M	SQV, NFV y FPV	L10I, K20R, M36I, M46I, I54V, L63P, A71V, G73S, V82S y L90M	SQV/r, IDV/r, RTV, NFV, FPV, LPV/r y ATV

*TruGene genotyping Kit

resposta clínica satisfactòria de les lesions, amb una nova davallada de la funció renal amb un FG 48,2mL/min (Cr 1,63 mg/dL) a l'última infusió.

Durant uns mesos (de març a setembre 2011), la funció renal en lloc de recuperar-se, empitjora fins a FG 43,7mL/min (Cr 1,77 mg/dL). No és fins al novembre del 2011 que davant una petita recuperació de l'FG, es reinicia per tornar a parar l'evolució de les lesions.

Pla

- Fer el monitoratge de la funció renal del pacient mitjançant els valors de filtrat glomerular i la proteïnúria en orina de 24h per fer una estimació directa de la lesió sobre l'epiteli tubular proximal.
- Insistir en l'administració correcta del probenecid per prevenir el deteriorament renal associat al cidofovir ja que el pacient reconeix no seguir la pauta recomanada.
- Ajustar la medicació antiretroviral i els altres fàrmacs de depuració renal que presenta, per evitar toxicitats i nivells plasmàtics inadequats.
- Tramitar i gestionar les sol·licituds de medicaments estrangers (probenecid) i indicacions *off-label* (cidofovir).

PROBLEMA FARMACÈUTIC. Controlar la càrrega viral. Reforçar l'adherència.

Subjectiu

Desmotivació per afrontar els tractaments farmacològics prescrits tant pels efectes adversos com per la complexitat de les pautes. Síndrome depressiva associada.

Objectiu

Pacient polimedicat (> 5 fàrmacs) de llarga evolució classificat com a no adherent i amb resistències adquirides a diferents antiretrovirals.

Valoració de l'adherència. Mètodes aplicats:

- *Simplified Medication Adhrence Questionnaire* (SMAQ) (Juliol 2010): NO adherent.
- Registre de dispensacions de farmàcia (juliol 2011): NO adherent (83,6% d'adherència).

Anàlisi

Ens trobem davant un pacient multiresistent (taula 3) i immunodeprimit (CD4 al voltant de 200/mcL) (gràfica 2) que ha rebut diferents combinacions d'antiretrovirals a causa de l'aparició d'efectes adversos i d'un fracàs virològic permanent. En general, els principals factors que provoquen aquest fracàs són l'aparició de resistències i la manca d'adherència. Les interaccions farmacològiques també poden influir decisivament en l'eficàcia dels antiretrovirals i provocar nivells terapèutics subòptims.

En aquest moment, el pacient presenta escasses opcions de rescat ja que únicament és sensible a nevirapina, etravirina, darunavir, tipranavir, raltegravir i enfuvirtida. Tot i així, des del novembre del 2011 el pacient ha aconseguit per primera vegada nivells de càrrega viral indetectables amb l'esquema terapèutic proposat per l'estudi *TRIO* (gràfica 3). Aquest assaig fase II, fet en pacients multiresistents amb poques alternatives terapèutiques, va demostrar que la combinació d'etravirina, raltegravir i darunavir potenciat amb ritonavir presenta bona tolerància i taxes de supressió virològica similars a les que s'esperarien en els pacients *naïve* (90% de pacients amb càrrega viral indetectable a la setmana 24 de tractament).

En els últims anys, l'aparició dels inhibidors de la proteasa potenciats de segona generació (tipranavir i darunavir) ha canviat la situació dels pacients amb múltiples fracassos terapèutics. Aquest fàrmacs presenten una elevada barrera genètica i aconsegueixen càrregues virals indetectables, fins i tot en pacients amb la malaltia molt avançada que han fracassat prèviament als IP "clàssics". L'esquema de l'estudi TRIO s'ha mostrat molt eficaç en el nostre pacient no només perquè inclou un IP de segona generació, sinó perquè incorpora raltegravir, fàrmac amb un mecanisme d'acció no utilitzat prèviament, i etravirina un no anàleg de nucleòsid de segona generació amb elevada barrera genètica.

Però, evidentment, no serveix de res utilitzar un esquema terapèutic efectiu si aquest no va acompanyat

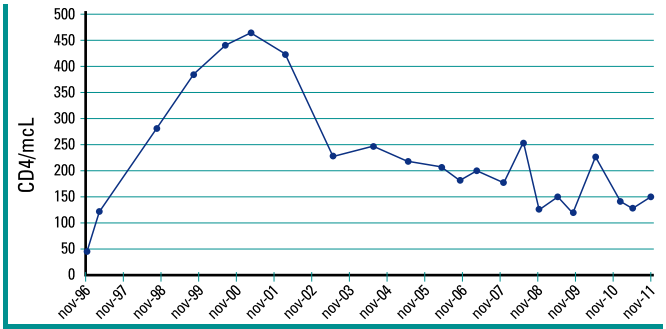
d'una bona adherència. Sens dubte, aquest és un factor clau per controlar la malaltia ja que facilita la supressió viral i d'aquesta manera evita l'aparició de resistències. Periòdicament cal reforçar i monitoritzar l'adherència a tots els pacients, però de forma especial a aquells que estan polimedicats i presenten pautes de tractament complexes.

Per assegurar una bona adherència és bàsic disposar de fàrmacs amb un perfil de seguretat favorable com és el cas dels fàrmacs de l'estudi TRIO (gràfica 3). Al llarg de la seva història farmacoterapèutica, el nostre pacient va rebre opcions terapèutiques que li van desencadenar múltiples efectes adversos, especialment a nivell renal a causa de l'indinavir. Aquest fet en conjunció amb la síndrome depressiva que pateix va fer que l'adherència terapèutica fos deficient, tal com van demostrar els mètodes utilitzats per valorar-la.

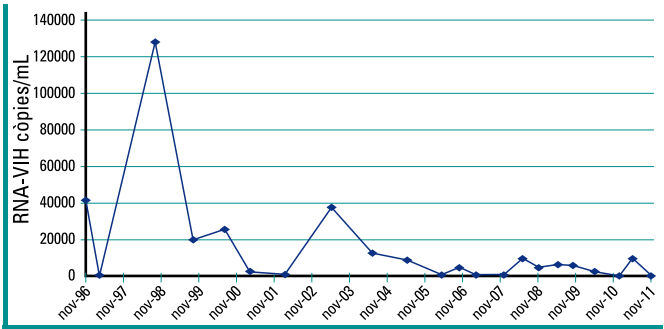
Pla

- Fomentar l'adherència i establir un sistema d'avaluació i vigilància mitjançant diferents metodologies: recompte de la medicació, registres de dispensació, qüestionaris validats (SMAQ, SERAD), etc. Detectar els factors que poden condicionar una mala adherència i informar el metge responsable.
- Proporcionar informació oral i escrita (tríptics informatius) per involucrar al pacient en el compliment del tractament (dosi i forma d'administració).
- Farmacovigilància activa: detectar i corregir problemes relacionats amb els medicaments que poden comprometre l'efecte terapèutic i l'eficiència, així com notificar qualsevol reacció adversa.

*Aquest cas clínic ha estat exposat com a sessió clínica a la Societat Catalana de Farmàcia Clínica.



Gràfica 2. Evolució dels CD4



Gràfica 3. Evolució de la càrrega viral

BIBLIOGRAFIA

1. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2011). [Internet] [consultado 20 de diciembre de 2011]. Disponible en: http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/index.asp
2. European Aids Clinical Society (EACS) Guidelines 2011.Version 6.1
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antirretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. October 14, 2011; 1–167. [Internet] [consulta: 20 de desembre del 2011]. Disponible a: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Micromedex® 2.0. Cidofovir Drug Summary Information [Internet] [consulta: 3 de gener del 2012] Disponible a: http://www.thomsonhc.com/home/dispatch
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica: Vistide® 75mg/mL concentrado para solución para perfusión [Internet] [consulta: 20 de desembre del 2011]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/ document_library /EPAR_-Product_Information/human/000121/WC500052072.pdf
5. Drug Interactions Chart, University of Liverpool [Internet] [consulta: 28 de desembre del 2011]. Disponible a: http://www.hiv-druginteractions.org/Interactions.aspx
6. Copenhagen HIV Programme. Framhingham score [Internet] [consulta: 10 de gener del 2012]. Disponible a: http://www.cphiv.dk/TOOLS/Framingham/tabid/302/Default.aspx.
7. Nefrotoxicidad por Cidofovir y Tenofovir. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya, 2004 Vol. 2, nº 2 (marzo-abril):6-7. [Internet] [Consulta: 9 de gener de 2012]. Disponible a: http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/esbfvc022004.pdf
8. D. Podzamczer Palter et al. Etravirina en pacientes ámpliamente pretratados. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27(Supl 2):6-11 [Internet] [consulta: 28 de desembre del 2011]. Disponible a: http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/28/28v27nSupl.2a13148300pdf001.pdf
9. Approach to the treatment of cutaneous malignancy in HIV-infected patients. Dermatologic Therapy, Vol.18, 2005, 77-78.
10. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the Human Immunodeficiency Virus. Arch Dermatol 2002; 138:758-763.
11. Carcinoma espinocelular cutáneo y papiloma virus (VPH). Actas dermosifiliogr 2007; 86:932-933.
12. Intravenous Cidofovir-induced resolution of disfiguring cutaneous human papillomavirus infection. J Am Acad Dermatol 2006; 55(3):533-6.

SALUT PÚBLICA

L'estudi dels brots de toxiinfecció alimentària a Catalunya

F. Parrilla, farmacèutic, doctor en Salut Pública, Agència de Salut Pública de Catalunya

A Catalunya la gestió dels riscos alimentaris és un dels objectius a complir inclosos en el document marc de referència, el Pla de Seguretat Alimentària[1]. Entre els diversos perills existents, els agents biològics són els responsables dels brots de toxiinfeccions alimentàries (TIA). A Catalunya, de la vigilància i el control de la seguretat biològica dels aliments se n'encarreguen el Departament de Salut i l'Agència de Salut Pública de Catalunya[2].

Tot i que des de l'any 2004 els brots de TIA tenen una tendència descendent i que han disminuït de nombre en els àmbits familiar i de restauració col·lectiva[3], encara es consideren un problema important de salut pública; és per això que el Pla de Seguretat Alimentària es marca com a objectius reduir-ne la incidència i el nombre de brots tant en un sentit general com en els àmbits de l'hostaleria (15%), els menjadors col·lectius d'escoles i residències d'avis (25%) i el domèstic[3].

D'acord amb les directrius que proposa l'OMS[4], l'estudi dels brots de TIA es fa a partir de dues investigacions: l'epidemiològica que duen a terme les unitats de vigilància epidemiològiques (UVE) i la investigació ambiental i alimentària que fan els equips territorials de salut pública (ETSP) de l'Agència de Salut Pública de Catalunya.

En tot cas, abans d'endinsar-nos en aquest estudi, és important fer referència a la terminologia següent:

- **Toxiinfecció alimentària:** Qualsevol malaltia de naturalesa tòxica o infecciosa causada pel consum d'un aliment o d'aigua.
- **Brot:** Dos o més pacients (un en cas de botulisme, intoxicació per bolets o intoxicació química) amb una síndrome clínica similar (gastrointestinal o neurològica) que presenten símptomes després de compartir un àpat o consumir el mateix aliment en els dies previs a l'inici de la simptomatologia. L'anàlisi epidemiològica ha de confirmar aquest aliment com a font de la malaltia.
- **Factor contribuent:** Són els factors que tenen una relació directa amb l'aparició del brot. Per determinar-los cal que hi hagi la confirmació epidemiològica de l'aliment implicat en la toxiinfecció alimentària. Es classifiquen en tres categories:
  - Els que contribueixen a la contaminació dels aliments
  - Els que contribueixen a la supervivència de l'agent en els aliments
  - Els que contribueixen a la multiplicació de l'agent o a la producció de la toxina en els aliments
- **Mesures de control:** Actuacions que es prenen durant la investigació per evitar l'aparició de nous casos i prevenir altres brots, com per exemple, eliminar els aliments responsables o retirar els manipuladors portadors.

Taula 1. Investigació epidemiològica d'un brot de toxiinfecció alimentària

ETAPES	ACTUACIONS
Confirmació de la sospita del brot	Declaració urgent de la sospita de brot, en un temps < 24 hores
	Recollida de la informació clínica sobre els casos i les circumstàncies concurrents
	Establir una definició de cas
	Verificar l'existència del brot mitjançant l'associació de temps, lloc i persones
Formulació d'una hipòtesi sobre la causalitat	A partir de la informació dels símptomes clínics i del període d'incubació dels casos
Planificació i execució de l'estudi	Recollida de la informació epidemiològica mitjançant l'enquesta epidemiològica de la població exposada
	Gestió de les mostres clíniques dels casos
	Gestió de les mostres dels manipuladors
Anàlisi epidemiològica de les dades obtingudes	Distribució per edat i sexe dels casos
	Determinació de la corba temporal
	Establir les mesures d'associació entre els aliments consumits i la malaltia: ·Taxes d'atac (TA) i risc relatiu (RR) en els estudis de cohorts ·*Odd* ràtio (OR) en els estudis cas - control
Elaboració de conclusions i recomanacions	Elaboració d'un informe epidemiològic
	Elaboració d'un informe final que incorpori la investigació ambiental i alimentària

- **Factors de risc:** Són les deficiències higienicosanitàries detectades en la visita d'inspecció a l'empresa alimentària (indústria o establiment)
- **Perill alimentari:** Qualsevol agent biològic, químic o físic, present o inherent a un aliment que pot causar un efecte advers en la salut de les persones.
- **Risc alimentari:** És l'estimació de la probabilitat que aparegui un efecte advers per a la salut a conseqüència de la presència d'un o diversos agents perillosos en els aliments

Investigació epidemiològica

La investigació epidemiològica comença amb la sospita de l'existència d'un brot, té per objectiu explicar la causa que una cohort de gent exposada s'hagi posat malalta i comprèn les següents etapes: confirmació de la sospita, formulació d'una hipòtesi sobre la causalitat, planificació i execució de l'estudi, anàlisi epidemiològica de les dades obtingudes per acceptar o rebutjar la hipòtesi i elaboració de conclusions i recomanacions[5] (veure taula 1). Totes aquestes actuacions queden recollides en un informe epidemiològic.

Quan un professional sanitari detecta que dos o més malalts presenten una mateixa simptomatologia i una exposició alimentària comuna, informa urgentment dels fets (<24 hores) a l'UVE. Amb aquesta informació preliminar es verifica si entre les persones afectades hi ha coincidència en el temps i en el lloc d'exposició i si per tant hi ha brot. Simultàniament es fa la definició de cas: es considera cas sospitós tot aquell malalt amb simptomatologia compatible amb la malaltia i cas confirmat aquell malalt que, a més de la simptomatologia compatible, presenta confirmació del laboratori.

A continuació es formula una hipòtesi sobre l'etiologia del brot (que cal acceptar o rebutjar) i amb l'enquesta epidemiològica es recull, dels individus exposats, la informació següent:

- **Dades personals:** Nom i cognoms, adreça, telèfon de contacte.
- **Dades demogràfiques:** Edat, data de naixement, sexe, raça, ocupació.
- **Dades clíniques:** Moment de l'aparició dels primers símptomes, simptomatologia, gravetat i durada, tractament, resultat.
- **Dades sobre els factors de risc relacionats amb els aliments:** Enquesta alimentària, font dels aliments consumits a casa, pràctiques alimentàries, dinars fora del domicili.
- **Dades sobre els factors de risc individual:** Data i temps de l'exposició, estudi de contactes, informació sobre viatges, malalties cròniques o immunosupressores, al·lèrgies, manipulació d'aliments.

Un cop recollida tant la informació esmentada com la relacionada amb les mostres clíniques i alimentàries, es passa a l'anàlisi epidemiològica[6] que permet reconèixer la distribució per edat i sexe dels casos, el període d'incubació de la malaltia i el temps d'exposició i, per tant, l'etiologia del brot (mitjançant la corba tem-

Taula 2. Investigació ambiental i alimentària d'un brot de toxiinfecció alimentària

ETAPES	ACTUACIONS
Obertura d'un dossier d'investigació	Amb totes les actuacions i tota la informació tant epidemiològica com ambiental i alimentària relacionades amb la investigació del brot
Preparació de la inspecció	Conjunt d'activitats que han de dur a terme els tècnics assignats a la investigació alimentària de forma prèvia a la visita d'inspecció a l'empresa implicada. Comprèn els passos següents: ·Revisar la informació aportada en la comunicació del brot ·Identificar i localitzar l'empresa implicada ·Revisar els antecedents sanitaris de les empreses implicades (actes d'inspeccions prèvies) ·Recopilar el material necessari per fer la inspecció: -DOCUMENTS: dossier, actes i annexos, informes, full de recollida d'informació dels manipuladors -MOSTRES: bosses i pots estèrils, precintes, etiquetes, neveres -ALTRE MATERIAL: kit de clor, EPI, termòmetre sonda...
Inspecció alimentària	·Revisió de les infraestructures i els equipaments ·Revisió dels processos i productes alimentaris ·Revisió dels autocontrols ·Revisió dels aliments sospitosos: -traçabilitat -procés d'elaboració (diagrama de flux) -procés de conservació
Presa i recollida de mostres1	·Mostres alimentàries: restes de l'aliment sospitós, menú testimoni o aliment relacionat ·Mostres ambientals: de superfícies i d'eines de treball
Manipuladors d'aliments	Es citen perquè les UVE puguin recollir la informació epidemiològica i les mostres clíniques escaients
Mesures correctores	Per esmenar les deficiències higienicosanitàries detectades en la investigació ambiental i alimentària
Mesures de control	Exemples: ·Immobilització d'aliments ·Retirada de la venda/comercialització dels aliments sospitosos ·Tancament/cessament d'instal·lacions/activitats ·Retirada dels manipuladors d'aliments malalts ·Fixar unes condicions prèvies per desenvolupar les activitats

1. Les mostres de l'aliment sospitós o de les matèries primeres i de mostra o plat testimoni s'han d'agafar com a mostra oficial i reglamentària (per triplicat, si és possible o bé com a mostra única). Les mostres d'aliments relacionats s'han d'agafar com a mostres prospectives o orientatives i consten d'un sol exemplar (mostra única).

poral que és la representació de l'aparició del nombre de casos al llarg del temps) i també permet conèixer l'aliment implicat mitjançant el càlcul de les mesures d'associació: taxa d'atac (TA), risc relatiu (RR) i risc atribuïble (RA) en els estudis de cohorts i *odd* ràtio (OR) en els estudis cas control.

Investigació ambiental i alimentària

Consisteix en la inspecció de l'empresa alimentària implicada en el brot de toxiinfecció per detectar les deficiències que s'hagin pogut produir durant el procés d'elaboració, estudiar els riscos a què hagi pogut estar sotmès l'aliment sospitós i conèixer els factors que hi han contribuït. Les etapes que comprèn una investigació ambiental i alimentària són les següents: obertura d'un dossier, preparació de la inspecció, presa i recollida de mostres, establir mesures de control (veure taula 2). Totes aquestes actuacions queden recollides a l'acta d'inspecció la qual es fa arribar a la UVE per tal que pugui elaborar l'informe final.

Prèviament a la inspecció ambiental i alimentària de l'establiment relacionat amb el brot s'ha d'obrir un dossier informatiu i fer tota una sèrie d'activitats relacionades amb la preparació d'aquest dossier. La inspecció a l'establiment alimentari té per objectius detectar deficiències, estudiar els riscos d'exposició dels aliments sospitosos i conèixer els factors contribuents; a més a més, es revisen les infraestructures i els equipaments, els processos i productes alimentaris i els autocontrols i tot allò relacionat amb l'aliment sospitós: traçabilitat i processos d'elaboració i conservació.

A continuació s'han de recollir les mostres ambientals i alimentàries que es consideri adequat recollir i citar els manipuladors relacionats amb l'aliment sospitós a la UVE per recollir tota la informació epidemiològica i analítica necessària en l'estudi del brot. Finalment, es dicten les mesures correctores i de control necessàries per evitar l'aparició de nous casos i determinar els factors contribuents.

> **"La investigació epidemiològica comença amb la sospita de l'existència d'un brot, té per objectiu explicar la causa que una cohort de gent exposada s'hagi posat malalta**

Conclusions

L'estudi d'un brot de toxiinfecció alimentària implica diferents professionals sanitaris: els epidemiòlegs de les UVE en la investigació epidemiològica i els tècnics de salut pública dels ETSP en la investigació ambiental i alimentària.

La col·laboració i la coordinació entre aquests dos col·lectius garanteix l'eficàcia de l'estudi dels brots i proporciona una més gran eficiència a les actuacions. No resulta estrany que accions com intercanvi d'informació i actuacions conjuntes en les investigacions respectives siguin habituals entre aquests professionals sanitaris.

1. Departament de Salut. Memòria de l'Agència Catalana de Seguretat Alimentària 2010. Disponible a: http://www20.gencat.cat/portal/site/salut/menuitem.f33aa5d2647ce0dbe23ffed3b0c0e1a0/?vgnextoid=18e90a10002a3310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextchannel=18e90a10002a3310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextfmt=default [consultat el dia 18/02/2013]

2. Generalitat de Catalunya. Agència Catalana de Seguretat Alimentària. La seguretat alimentària a Catalunya. Barcelona 2007. 193p. Disponible a: http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/ca/dir1312/dd16031/acsa_mem_sencer.pdf. [consultat el dia 18/02/2013]

3. Generalitat de Catalunya. Agència de Salut Pública de Catalunya. Pla de Seguretat Alimentària de Catalunya 2012-2016. Barcelona. 72p. Disponible a: http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/ca/dir1299/psa2012-16provisional.pdf [consultat el dia 18/02/2013]

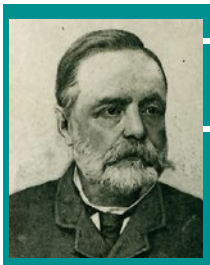
4. World Health Organization (WHO). Foodborne disease aoutbreaks: Guidelines for investigation and control. France 2008. 162p. Disponible a: http://www.who.int/foodsafety/publications/foodborne_disease/outbreak_guidelines.pdf [consultat el dia 18/02/2013]

5. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Guia per a la prevenció i el control de les toxiinfeccions alimentàries. Barcelona. 2006. 288p. Disponible en http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Vigilancia_epidemiologica/documents/epitia2006.pdf [consultat el dia 18/02/2013]

6. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Protocol de prevenció i control de brots de toxiinfecció alimentària. Barcelona. 2000. 26p. Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/La_Salut_de_la_A_a_la_Z/S/Salut_alimentaria/documentacio/spsatia.pdf [consultat el dia 18/02/2013]

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de SOCIETAT CATALANA D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA



Ángel Bazán Aured
(Almudévar, 1826 – Saragossa, 1891)

El personatge Lamentablement, no hi ha dades sobre la vida i l'entorn familiar de Bazán. Fins i tot, el seu naixement a Almudévar potser només fou accidental.

El farmacèutic Va estudiar farmàcia a la Universitat de Barcelona on es llicencià l'any 1846. Inicià l'activitat professional obrint una oficina a Saragossa (Nueva del Mercado). Després, va ingressar a l'Ajuntament d'aquesta capital per desenvolupar tasques en l'àmbit de la salut pública i organitzar la *Sección especial facultativa y municipal de policía urbana*. Les cròniques de l'època destaquen la seva brillant actuació en l'epidèmia de còlera (1885) al capdavant de les brigades de desinfecció, en el control de riscos, etc. Fou membre de la primera junta directiva de la Creu Roja a Saragossa (1870), redactor habitual de "La Unión Médica de Aragón", "El Restaurador Farmacéutico" i "Journal de Chimie Medical" on publicà nombrosos treballs científics i d'altres relacionats amb la professió, sempre des d'una posició reivindicativa del desenvolupament necessari del prestigi d'aquesta. Fou sotsdelegat de Farmàcia i membre de l'Instituto Farmacéutico Aragonés del qual, com a darrer secretari, lliuraria tota la informació al Colegio de Farmacéuticos de Madrid.

La innovació Bazán destaca per haver estat el primer farmacèutic espanyol que va desenvolupar una activitat directament relacionada amb la higiene i la salut pública. L'any 1859, a les pàgines del Restaurador Farmacéutico, ell mateix ressaltava la importància d'aquest vessant amb les paraules següents: *"Uno de los ramos que abraza el vasto campo de la higiene pública, es la policía sanitaria [...] cuanto concierne a la inspección de alimentos y bebidas de consumo público; inspección tanto mas interesante, cuanto los […] productos son de mayor importancia, ya por su continuado uso, ya por sus propiedades nutritivas, o por su aplicación terapéutica"*. Va ser el primer professional sanitari a organitzar un laboratori d'anàlisis i a més d'analitzar nombroses aigües mineromedicinals de l'Aragó, destaca la publicació de diferents treballs com ara *"Estudios químicos para el descubrimiento de las alteraciones de varias sustancias alimenticias"* (1862), etc., i l'obtenció de la medalla d'or de l'exposició aragonesa de 1868, pel seu "quadre sinòptic de farines, vins i aigües".

Finalment, cal comentar que la seva habilitat pel dibuix de tipus naturalista explica la col·laboració a la realització de les làmines (de cristal·lografia, zoologia, botànica) que il·lustraren la Història Natural de Yáñez Girona.

Per saber-ne més Martínez Tejero, V. (1983) Farmacéuticos aragoneses ilustres. Ángel Bazán Aured. Boletín del C.O.F. Zaragoza, III, 11.

J. Boatella, Universitat de Barcelona

Pere Viñas Dordal
(Moià, 1878 –Barcelona, 1948)

El personatge Fill de Josep Viñas i Maria Dordal i alhora germà del tenor wagnerià Francesc Viñas, estudià enginyeria industrial i farmàcia a la Universitat de Barcelona. Es va casar amb Maria Vilardell, germana gran dels coneguts metges Josep Maria i Jacint Vilardell i del farmacèutic Joan, titular de la Farmàcia Vilardell. Del matrimoni nasqueren dues filles.

El farmacèutic Acabada la llicenciatura en Farmàcia, inicià l'aprenentatge a l'estranger, a Zuric, on estudià al *Polytechknikum* i, posteriorment, a Frankfurt on treballà a la farmàcia Goethe *Apotheke*. El 1911, va inaugurar la Farmàcia Internacional al núm. 17 de la rambla del Centre de Barcelona. A la rebotiga hi va ubicar el laboratori, germen i origen dels Laboratoris Viñas, on començà a elaborar fórmules magistrals pròpies i a preparar medicaments en sèrie. Va exercir també com a tresorer del Col·legi de Farmacèutics (1925-1929) i a l'Exposició Internacional de 1929 de Barcelona presentà els seus productes a l'estand d'aquesta institució.

La innovació La seva formació com a enginyer industrial i farmacèutic, la seva visió, l'experiència adquirida a l'estranger i el caràcter emprenedor permeteren que Pere Viñas afrontés el repte industrial farmacèutic de Laboratoris Viñas sobre la base de la novetat terapèutica i l'aplicació de la tecnologia més moderna d'aquell moment. En unes noves instal·lacions, amb productes eficaços i de qualitat com Uromil, Ruamba, Radio Salil, Kasuga, etc. i aplicant una estratègia publicitària molt original, va assolir les fites que s'havia marcat incloent-hi establir-se a França i Anglaterra per vendre els seus productes. Els anuncis del medicament eren creació dels millors il·lustradors del moment com Junceda i Opisso i solien incloure l'opinió dels metges més coneguts de l'època sobre el producte anunciat. Un exemple el tenim en la publicació, que ocupava tota la portada de La Vanguardia del diumenge 26 de gener de 1936, d'un anunci d'Uromil amb un elogiós comentari del professor Santiago Ramón y Cajal. L'empresa que va crear i la tradició farmacèutica familiar han continuat fins a la quarta generació.

Per saber-ne més http://www.vinas.es/
Laboratoris Viñas. Itinerari d'un segle. Barcelona, 2011.

J. Boatella, Universitat de Barcelona

VADEMECUM CULTURAL

El 50è aniversari de la creació del Museu Picasso de Barcelona

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

El darrer 9 de març el Museu Picasso de Barcelona complia 50 anys del seu naixement. Per aquesta ocasió el Museu ha preparat tres exposicions documentals que es celebraran en el decurs de l'any i que aniran acompanyades d'un seguit d'activitats que informaran del procés dels seus orígens, de les seves col·leccions i les exposicions que s'han anat succeint a traves del temps.

1

El Museu Picasso, 50 anys a Barcelona. El orígens, la primera mostra quedà inaugurada el mateix dia 9 pels visitants que van gaudir d'una jornada de portes obertes; com a nota curiosa i molt interessant el públic va estar acompanyat en tot moment dels treballadors i professionals del Museu que anaven descrivint segons el seu punt de vista algunes de les peces exposades de l'artista.

2

3

El 1895, la família Ruiz Picasso es trasllada a Barcelona. El pare, José Ruiz, obté la plaça de professor de pintura a La Llotja, la Escola de Belles Arts de Barcelona. La família viurà en diferents pisos del barri de la Ribera, i el jove Picasso, malagueny de naixement amb només catorze anys es comença a impregnar d'un ambient cosmopolita, Barcelona es la ciutat més europea de tot l'Estat Espanyol. Molt aviat es relaciona amb artistes i intel·lectuals de l'època, el Modernisme, la gran Exposició Internacional de 1888, i es aquí on també mostra els seus primers treballs. Els deu anys que viurà a Catalunya a la Ciutat Comtal, forjaran al que amb el temps esdevindria un dels genis més universals, i crearan un vincle poderós i afectiu amb la nostra ciutat que es mantindrà fins la seva mort.

4

5

El 1904, Picasso s'instal·la definitivament a París, però sovint viatja a Barcelona per visitar la família i els amics entre els quals el poeta Jaume Sabartés, figura fonamental en la seva vida des de l'any 1899. Sabartés, fixa la seva residència a Paris el 1935 i neix aleshores una estreta relació amb Picasso que perdurarà per sempre més. Es converteix amb el seu home de confiança, el seu secretari personal i el mestre pintarà infinitat de retrats seus que avui podem admirar penjats en les parets del Museu, al mateix temps que Sabartés escriurà biografies sobre ell, entre les quals la famosa *Picasso. Retratos y recuerdos.*

Picasso, no vol tornar a l'Espanya franquista, però Sabartés és el fil conductor i organitza viatges des de Barcelona a França amb amics i admiradors per visitar-lo, Picasso evoca els bells records i intensifica les donacions. La seva idea de crear un museu seu a Barcelona ja es un fet.

El 1960, amb l'acord de l'Ajuntament de Barcelona i amb el propi Sabartés, comencen les obres al palau Berenguer d'Aguilar del carrer Moncada per donar cabuda al Museu. Picasso, en supervisa des de França la rehabilitació i el 27 de juliol del mateix any quedà constituït el museu monogràfic "Pablo Ruiz Picasso".

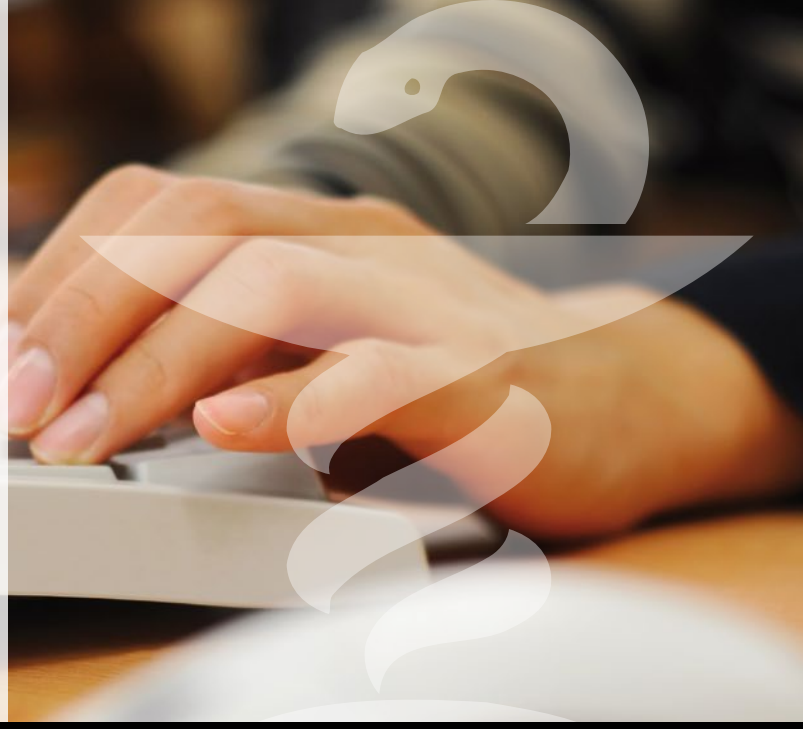
El 9 de Març de 1963, s'inaugurava el Museu Picasso amb la col·lecció particular que Jaume Sabartés, havia donat a la ciutat, Picasso va continuar fen donacions fins després la mort del seu estimat amic el 1968, i, fins el final de la seva pròpia vida el 8 d'abril del 1973. l'Ajuntament de Barcelona va rehabilitar l'edifici contigu, el palau Baró de Castellet, i el 1982, durant l' inauguració de ceràmiques de Picasso, Jacqueline Roque, l'última esposa de l'artista, va donar a Barcelona 41 peces de ceràmica que avui s'exposen al museu.

6

1. **Col·locació de la placa del Museu Picasso.** Fons documental del Museu Picasso, Barcelona. Fotografia d'Hernández
2. **Picasso i Sabartés.** Fons Jaume Sabartés. Museu Picasso, Barcelona, Fotografia: Jacqueline Picasso, cortesia de Catherine Hutin
3. **Arribada al Museu Picasso de la sèrie de *Las Meninas*.** 1968. Fons documental del Museu Picasso, Barcelona. Fotografia de Pérez de Rozas
4. **Josep Maria Porcioles, acompanyat del regidor Josep Blajot i del director dels Museus d'Art de Barcelona, Joan Ainaud de Lasarte a la inauguració de Museu Picasso de Barcelona.** 9 de març de 1963. Fons documental del Museu Picasso, Barcelona. Fotografia de Suárez.
5. **Palau Berenguer d'Aguilar.** 1936. Fons documental del Museu Picasso, Barcelona. Fotografia de Jaume Ribera
6. **Obres de rehabilitació del Palau Baró de Castellet.** 28/10/1970. Fons documental del Museu Picasso, Barcelona. Fotografia: desconegut

Publica el teu treball a CIRCULAR FARMACÈUTICA

la publicació científica del Col·legi



NORMES DE PUBLICACIÓ

PRESENTACIÓ

- Els treballs han de ser inèdits i només s'acceptaran per raons d'especial interès articles publicats anteriorment
  Si el treball ha estat exposat parcial o totalment en un Congrés, Simposi o Reunió científica s'ha d'indicar i el Consell de Redacció decidirà la seva publicació. Haurà de constar el nom i data de celebració.
- Els treballs hauran d'estar escrits en català
- Els treballs es presentaran per via electrònica a mgomez@cofb.net en un document de text tipus word.
- La lletra del text haurà de ser "Arial", mida 12 cpi amb interlineat de 1,5 espais. L'extensió màxima recomanada serà de 6 folis.
- Els autors hauran de presentar en fulls diferenciats les dades següents:

Pàgina primera:

- Títol del treball
- Nom i cognoms de cadascun dels autors indicant els títols acadèmics o professionals que vulguin que surtin publicats.
  Les dades de contacte, com telèfon, fax, e-mail per poder localitzar-los, diferenciant el nom i localització de l'autor a qui dirigir-se per correccions de galerades.

Pàgina de text:

- Es presentarà amb la numeració correlativa de les pàgines.
- Taules i figures:
  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 fotografies per una millor comprensió de l'article.

Bibliografia:

- La bibliografia anirà al final de l'article, s'inclourà en l'ordre que se citi en el treball i numerada, seguint les normes del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Biomèdiques (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) per exemple:
  - **Article estàndard**
    Autor/s. Títol de l'article. Abreujament de la revista. Any; volum (número):pàg inicial-pàg final. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metanàlisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005; 124(16):606-12.
  - **Capitol d'un llibre**
    Autor/s del capítol. En: Director/Coordinador/Editor del llibre. Títol del llibre. Edició. Lloc de publicació: Editorial; any. Pàg inicial i final del capítul. Mehta SJ. Dolor abdominal. En Friedman HH, coordinador. Manual de Diagnóstico Médico. 5a ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.
  - **Article de revista a Internet**
    Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista [revista en Internet] any [data consulta]; volum (número):[extensió/pàgines]. Adreça electrònica. Francés I, Barandiarán M. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [revista en Internet] 2003 septembre-desembre. [accés 20 d'octubre de 2006]. Disponble en: http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/revis2a.html
  - **Part d'una pàgina o Web**
    Títol de la pàgina [seu Web]. Lloc de publicació. Editor. Data de publicació [data actualització/revisió; data d'accés]. Títol de la secció [número de pàgines o pantalles]. Adreça electrònica. American Medical Association [seu Web], Chicago: The association; c1995-2002 [actualitzat 19 de desembre de 2005]. AMA Officce of Group Practice Liaison; [aprox 2 pantalles]. Disponible en: http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html
- Els treballs tramesos als autors per a la revisió de galerades han de ser retornats en un termini d'una setmana.
- El Consell de redacció es reserva el dret a no acceptar els treballs que no consideri apropiats i/o proposar modificacions quan ho consideri oportú.

ÀGORA

FORMACIÓN SANITARIA VIRTUAL

Dóna-li una volta a la teva formació

JO VULL:

- FACILITAT per **seguir** els cursos
- TEMPS per **organitzar-me com em vagi millor**
- UTILITAT **eines per treballar en el dia a dia**
- RELACIÓ **amb professors i companys** farmacèutics
- BONIFICACIÓ que el Col·legi em faci la gestió per **recuperar el cost del curs**

NOUS CURSOS I FORMATS

Per a més informació:

- **info@agorasanitaria.com**
- **93 244 07 13**

www.agorasanitaria.com

COFM Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA