



CIRCULAR

FARMACÈUTICA

VOL. 71 N° 3 TERCER TRIMESTRE 2013

FARMACOTERÀPIA

Hepatitis C crònica,
més a prop del seu
tractament curatiu?

FARMACOTERÀPIA

**Infecció
fúngica
invasiva,**
revisió
farmacoterapèutica
en el pacient adult

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

**Estèvia
rebaudiana
Bertoni,**
l'edulcorant
acalòric natural





FUNDACIÓ
BANC DELS ALIMENTS
BARCELONA



h♥d♥nem tot contra la fam d'aquí

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

www.bancdelsaliments.org

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



Editorial	4
T. Casasín	
Espigolant	5
Farmacoteràpia	
ACTUALITZACIÓ DEL TRACTAMENT DE L'HEPATITIS CRÒNICA	7
C. Ibáñez, C. Alerany, A. Coma	
GESTIÓ TERAPÈUTICA DE LA INFECCIÓ FÚNGICA INVASIVA EN EL PACIENT ADULT	16
L. Santuario, A. Padullés, S. Cobo, R. Jódar	
ESTUDI DE L'ADEQUACIÓ DE LA PROFILAXI QUIRÚRGICA DEL TROMBOEMBOLISME VENÓS	20
A. Antuori, T. Rossinyol, M. Pons	
Casos Clínics	
INFECCIÓ PULMONAR ACOMPANYADA D'HEMOPTISI	27
A. Murgadella, R. Merino	
ESPONDILITIS PER ESCHERICHIA COLI PRODUCTORA DE BETALACTAMASES D'AMPLI ESPECTRE	31
M. Barrantes, M. Giner	
Alimentació i Nutrició	
ESTÈVIA REBAUDIANA BERTONI, L'EDULCORANT ACALÒRIC	37
J Giménez, N. Martínez	
Innovadors	43
Vademecum Cultural	44

Vol. 71, núm. 3, juliol-setembre 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 Cusi, 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 Q08660021.

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

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

El copagament farmacèutic a l'hospital

Tomàs Casasín i Edo

El 19 de setembre passat, sense avís previ el BOE publicava una resolució de la *Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia* que modificava les condicions de finançament de certs medicaments inclosos en la prestació farmacèutica del sistema nacional de salut i establia una aportació de l'usuari o copagament.

Ràpidament, davant de la imminència de la data d'aplicació, l'1 d'octubre, apareixien diferents opinions i declaracions referides al tema. Nombroses comunitats autònomes expressaven la seva intenció de no aplicar-lo i el desacord amb la mesura i pressionaven l'administració perquè n'ajornés l'entrada en vigor. Finalment, la *Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad* va donar per bona la proposta de consensuar una fórmula per aplicar a totes les autonomies, va acceptar que es canviessin alguns medicaments afectats i que es donés temps per poder, tècnicament, aplicar la resolució.

La *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* va fer unes declaracions relatives a aquest tema que han rebut el suport de la Vocalia d'Hospitals del COFB, de la major part de farmacèutics dels hospitals de Catalunya i de la mateixa Societat Catalana de Farmàcia Clínica. A parer nostre, es tracta d'una mesura injustificada, difícil d'aplicar i que no salvaguarda l'equitat dintre del mateix sistema sanitari. L'aplicació representa que l'usuari haurà de pagar obligatòriament un 10% del preu dels medicaments fins a un màxim de 4,20€ per cada envàs dispensat. Aquesta mesura no pretén tenir cap efecte dissuasiu ja que es tracta de pacients amb patologies greus (càncer, malaltia inflamatòria, hepatitis...).

Les protestes rebudes i la negació a aplicar la resolució han fet que l'organisme competent hagi ajornat l'entrada en vigor de la resolució, com a mínim, fins al primer de gener del 2014, adduint bàsicament raons tècniques i logístiques.

L'aplicació d'aquesta normativa farà que, segons el medicament que el metge especialista prescrigui, a dos pacients que tinguin la mateixa malaltia, per exemple, artritis reumatoide, a un se li apliqui el copagament i a l'altre, no, fet que pot influir directament a l'hora de seleccionar la prescripció del medicament.

La dificultat més important que presenta aquesta normativa està en la gestió dels diferents sistemes informàtics de dispensació hospitalària amb el comptador de les aportacions que paga l'usuari en el copagament a l'oficina de farmàcia i els límits establerts en funció de la renda i els topalls mensuals de pagament i l'exempció, o no.

Esperem i confiem que davant d'aquesta normativa sense caps ni peus, el ministeri de sanitat sigui prou hàbil per aconseguir un acord de consens satisfactori per totes les parts. No obstant això, molts dels professionals farmacèutics hospitalaris entenen aquest fet com un inici del copagament a l'hospital per tots els medicaments hospitalaris de dispensació ambulatoria en un futur no gaire llunyà ja que aquest punt forma part d'un dels capítols per a la contenció de la despesa que la Unió Europea reclama a l'Estat espanyol.



Espigolant

N. Casamitjana, Cap del Centre
d'Informació del Medicament del COFB

Ondansetron in Pregnancy and Risk of Adverse Fetal Outcomes

Pasternak B, Svanström H, i Hviid A.

N Engl J Med 2013; 368:814-823

Els autors van investigar el risc d'efectes adversos en els nadons de mares que havien rebut ondansetró durant l'embaràs perquè si bé s'utilitza en diversos països les dades de seguretat amb relació al fetus són limitades

Per la via dels registres danesos es va fer un estudi històric de cohorts per investigar si la prescripció d'ondansetró durant l'embaràs estava associada a un increment del risc d'efectes adversos en el fetus, entenent com a tals avortament espontani, mort fetal, defecte major de naixement, part prematur, pes baix en néixer i talla petita per l'edat gestacional. A través d'una cohort de 608.385 embarassos a Dinamarca, es van identificar les dones que havien estat exposades a ondansetró i es van recollir com a controls les dades de dones no exposades en una proporció 1:4 respectivament. En el cas d'avortament espontani l'estudi es va fer amb les dades de 1.849 dones exposades davant de 7.396 no exposades al fàrmac, en el cas de naixement de fetus mort van ser 1.915 casos vs. 7.660, en el seguiment dels defectes majors

de naixement 1.233 vs. 4.932, en el cas del part prematur 1.792 vs. 7.168, i quant al seguiment de naixements de nens amb pes baix o petits per l'edat gestacional fou de 1.784 dones exposades a ondansetró vs. 7.136 no exposades.

La prescripció d'ondansetró no es va associar amb un increment significatiu del risc d'avortament espontani que va ser de l'1,1% de les dones exposades i el 3,7% de les no-exposades en etapa gestacional entre les 7 i les 12 setmanes i de l'1,0% i el 2,1%, respectivament, durant les setmanes 13 a 22. Ondansetró tampoc va donar lloc a increment de risc de naixement de fetus morts (0,3% en dones exposades i 0,4% en les que no), ni a defectes majors de naixement (2,9% i 2,9%, respectivament). Tampoc es va trobar relació entre l'administració d'ondansetró i el part prematur (6,2% entre les que havien rebut el tractament i 5,2% en les no exposades;), ni relació amb el naixement d'infants de pes baix (4,1% vs 3,7%), ni petits per l'edat gestacional (10,4% vs 9,2%).

El nombre de pacients que van formar part de l'estudi va ser superior als que s'havien fet prèviament sobre la seguretat de l'ondansetró durant l'embaràs i per tant els autors comenten que encara que aquests resultats no poden excloure la possibilitat d'efectes adversos associats amb l'ondansetró sí que confirmen una mica més l'ús durant

l'embaràs.

Proton Pump Inhibitor-Associated Hypomagnesemia: What do FDA Data Tell Us?

Luck CP, Parsons R, Lee YP i Hughes JD

Ann Pharmacother 2013;47:773-80. doi: 10.1345/aph.1R556

L'hipomagnesèmia és un efecte advers poc freqüent dels inhibidors de la bomba de protons que pot presentar-se en tractaments llargs i que pot arribar a ser greu. Els primers casos foren detectats el 2006 quan ja portava anys comercialitzat l'omeprazole. Posteriorment hi va haver altres casos comunicats, i així les Agències dels diferents països de la Unió Europea el desembre de 2011 van passar a actualitzar les fitxes tècniques de tots els inhibidors de la bomba de protons per informar els professionals sanitaris sobre els riscos potencialment greus de la hipomagnesèmia associada a l'ús prolongat.

En aquest article els autors es proposen de revisar en aquest grup farmacològic tan utilitzat la freqüència d'aparició de l'efecte advers a través dels comunicats de reaccions adverses arribats a la Food and Drug Administration (FDA) des de l'1 de novembre de 1997 a l'1 d'abril de 2012. Així mateix van fer una revisió dels articles publicats al Medline en anglès des del 2002.

Així van identificar 66102 pacients de la base de dades de la FDA que havien presentat efec-

tes adversos durant el tractament amb inhibidors de la bomba de protons i van localitzar 23 articles publicats que tractaven d'hipomagnesèmia en pacients amb aquest tractament.

Els autors van usar càlcul de regressió logística per examinar la relació entre l'efecte presentat en els diferents fàrmacs del grup i si era el cas l'edat, gènere, o altres variables. L'associació amb hipocalèmia i hipocalcèmia van estudiar-la a través de l'anàlisi de la X2.

Les dades de la FDA indicaven que només un 1% (693) de tots els casos que havien presentat efectes adversos durant la presa d'aquests medicaments incloïen hipomagnesèmia. La majoria associats a omeprazole i esomeprazole, segurament per la major possibilitat a causa del seu ús, ja que apareixien com els dos més administrats. La mitjana d'edat dels pacients que en van presentar era de 64.4 ± 12.9 anys.

Van observar que entre les dones el risc de presentar hipomagnesèmia (RP =0.83;95% IC 0.71-0.97; $p=0.0164$) va ser significativament menor que entre els homes. Van veure també que els majors de 65 anys havien presentat major risc d'hipomagnesèmia associada a la bomba de protons (RP=1.5; 95%IC1.2-1.7; $p<0.0001$)

Pel que fa als 23 articles, 20 eren comunicació de casos i sèries petites de casos, que van permetre identificar 40 pacients individuals. En 27 pacients

que prenen omeprazole, en 7 d'esomeprazole, 3 de lansoprazole, 2 de pantoprazole i 1 de rabeprazole hi havia comunicat hipomagnesèmia. Els símptomes anaven des de nàusea i vòmit, diarrea a convulsions, parestèsia, confusió i tetània. També van observar que la gravetat dels símptomes no estava relacionada amb els nivells de magnesi.

Els pacients amb hipomagnesèmia moltes vegades desenvolupen hipocalèmia i hipocalcèmia secundària. L'anàlisi de la X2 va mostrar una associació gran entre l'hipomagnesèmia i l'hipocalcèmia ($p<0.000$) i l'hipocalèmia ($p<0.0001$). Les dades de la FDA confirmen que més de la meitat dels pacients que presentaven hipomagnesèmia també van presentar hipocalcèmia. La raó és la gran correlació homeostàtica entre aquests dos electrolits. El magnesi és un cofactor important en el funcionaments de canals de calci i en la secreció i activitat de l'hormona paratiroidèa. Nivells baixos de magnesi produeixen nivells elevats de calci intracel·lular i inhibició de l'acció de l'hormona paratiroidèa que acaba en hipocalcèmia.

Més del 20% dels pacients amb hipomagnesèmia també van presentar hipocalèmia. Aquestes associacions també van veure's en els casos comunicats en els articles: 19 dels 40 pacients (un 48%) també van experimentar hipocalèmia i hipocalcèmia, però

les dades recollides no proporcionaren els nivells exactes de potassi i calci, de tots els pacients afectats.

La hipomagnesèmia associada al tractament amb inhibidors de la bomba de protons és un efecte de classe de medicament, encara que els resultats de la regressió logística de l'estudi indicaren que comparats amb esomeprazole tots els altres inhibidors de la bomba de protons presentaven una major incidència d'hipomagnesèmia amb el pantoprazole el que més.

Diverses teories han mirat d'explicar el mecanisme que pot ocasionar aquest efecte de classe, però per ara no hi ha consens. L'homeostasi del magnesi en el cos està regida per l'absorció intestinal del que s'ingereix i l'excreció renal del magnesi a través de l'orina. Com que la disminució de l'absorció intestinal hi contribueix, algunes teories ho expliquen mitjançant el canvi de l'acidesa gàstrica que els inhibidors de la bomba de protons produeixen. Totes aquestes explicacions no poden explicar les diferències entre els 6 integrants del grup, a no ser que les diferències observades en l'estudi siguin fruit de l'atzar o resultat de mecanismes d'acció desconeguts. Els autors comenten que per ara no hi ha estudis publicats que comparin la diferència de risc entre ells, i que caldrà fer-los per examinar i donar-hi una explicació clara.

FARMACOTERÀPIA

Actualització del tractament de l'hepatitis crònica

C. Ibáñez, farmacèutica, Direcció de Farmàcia, Regió Sanitària Barcelona, CatSalut

C. Alerany, farmacèutica, Servei de Farmàcia, Regió Sanitària Barcelona, CatSalut

A. Coma, farmacèutica, direcció de Farmàcia, Regió Sanitària Barcelona, CatSalut

Epidemiologia

Després de la infecció per VIH, segurament l'hepatitis C és una de les infeccions víriques amb més impacte sanitari i social tant per les conseqüències sobre la salut que té com per la repercussió econòmica del tractament i de les possibles complicacions.

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) calcula que un 2,5% de la població mundial (uns 130-170 milions de persones) està infectada del virus de l'hepatitis C (VHC), la majoria a Àsia (92 milions) i a Àfrica (28 milions). Els països amb taxes més elevades són Egipte (15%), Pakistan (4,8%) i la Xina (3,2%)¹. A Europa el càlcul és d'uns 9 milions d'afectats crònics amb més prevalença al sud. Estudis epidemiològics fets a Espanya indiquen que entre l'1 i el 2,6% de la població (480.000-760.000 persones) serien antiVHC positives^{2,3}.

El VHC és una de les principals causes de malaltia hepàtica crònica amb uns efectes molt variables a llarg termini. La primoinfecció acostuma a ser asimptomàtica o subclínica en un 70% dels casos, i la resta pot presentar una hepatitis aguda amb símptomes inespecífics (febre, fatiga, pèrdua de gana, nàusees, vòmits, dolor abdominal, orina fosca, femtes de color gris, artràlgies o icterícia). Un 15-30% dels pacients es poden curar de manera espontània, mentre que el 70% restant desenvolupa una hepatitis C crònica (HCC) que pot progressar lentament (20-30 anys) cap a cirrosi hepàtica (5-20%) o carcinoma hepatocel·lular (entre 1-4%) i, finalment, requerir un trasplantament hepàtic o causar la mort². En un 25% dels pacients amb càncer de fetge, la causa subjacent és l'hepatitis C¹ així, en termes de qualitat de vida i de mesures físiques i psíquiques, pèrdues de productivitat i altres costos socials, l'impacte de l'HCC és molt elevat⁴.

En el nostre entorn, les dades epidemiològiques mostren un doble pic epidemiològic: en pacients de 30-45 anys en els quals la infecció acostuma a ser deguda a transmissió parenteral (principalment per consum de drogues) i és més freqüent en homes, i un altre en més grans de 65 anys, lligat al fet d'haver rebut transfusions de sang abans de 1990 o haver estat víctimes de l'ús de xeringues de vidre, obsolet actualment^{5,6}. El risc de transmissió heterosexual o perinatal és baix si bé és possible, especialment si hi ha coinfecció amb el virus del VIH ja que la càrrega del VHC és més elevada. La prevalença de coinfecció per VHC i VIH és elevada i conforma una població de més risc de complicacions i mortalitat^{8,9}.

El diagnòstic de la infecció per VHC es fa amb determinacions de transaminases altes, presència d'anticossos antiVHC i RNA-VHC en sèrum, però no és possible diferenciar les infeccions agudes de les cròniques en el moment d'identificar aquestes troballes ja que no hi ha cap marcador d'infecció recent. Els principals mecanismes per reduir l'impacte en salut són el diagnòstic precoç, el tractament del portador i el control de la transmissió.

El VHC inclou set genotips diferents, classificats en subtipus. El genotip 1 és el més prevalent a Espanya (un 60-75% de les infeccions cròniques) i el més resistent al tractament.

Fins al moment, s'han descrit sis genotips del VHC i un gran nombre de subtipus, amb diferents respos-

“ Després de la infecció per VIH, segurament l'hepatitis C és una de les infeccions víriques amb més impacte sanitari i social ”

Figura 1. Esquemes de tractament per l'hepatitis C crònica.

Setmanes de tractament	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72
Teràpia estàndard (PR)	PR	Indetectable		Indetectable															
	PR	Present		Indetectable			Indetectable												
	PR	Present		Present (genotip 2a) (reducció)			Indetectable												
				(*)			(#)												
Boceprevir	Naïve sense cirrosi	PR	B+PR	Indetectable			Indetectable												
	Naïve amb cirrosi	PR	B+PR	Present			Indetectable				PR								
	Recidiva, resposta parcial o nul·la	PR	B+PR	Indetectable			Indetectable				PR								
		PR	B+PR	Present			Indetectable				PR								
	Si cirrosi	PR	B+PR	Present			Indetectable												
				(**)			(#)												
Telaprevir	Naïve sense cirrosi	T+PR	Indetectable	Indetectable	PR														
		T+PR	Present	Present															
	Recidiva, resposta parcial o nul·la	T+PR			PR														
	Amb cirrosi	T+PR			PR														
				(**)			(#)												

PR= Peg-IFN+ribavirina

(*) Suspendre el tractament si a la setmana 12, l'RNA-VHC ha disminuït menys de dues vegades el log10 UI/ml.

(**) Suspendre el tractament si a la setmana 12, l'RNA-VHC és > 100UI/ml.

(#) Suspendre el tractament si a la setmana 24, l'RNA-VHC segueix detectable.

tes al tractament farmacològic¹⁰. El genotip 1 (subtipus 1a i 1b) és el més freqüent en tot el món, amb més prevalença d'1b a Europa i d'1a als EU, i està associat a les pitjors respostes al tractament. El genotip 3 és altament prevalent en els usuaris de drogues per via parenteral europeus i actualment experimenta un canvi en la incidència i prevalença de les infeccions relacionades amb el genotip 4. El genotip 2 s'identifica en clústers de pacients de la regió mediterrània mentre que els genotips 5 i 6 són més pocs freqüents^{1,11,12}.

Tractament

A diferència d'altres infeccions víriques com la SIDA o l'hepatitis B, l'objectiu del tractament de l'HCC és la curació, és a dir, l'eliminació persistent del VHC un cop acabat el tractament i d'aquesta manera evitar les complicacions i la mortalitat associada.

A causa de l'evolució tòrpida de la infecció per VHC, les respostes al tractament es defineixen amb un paràmetre virològic subrogat en lloc de fer-ho amb una variable clínica final, l'anomenada resposta viral sostinguda (RVS) que es defineix com a absència en sèrum d'RNA-VHC (<50 UI / ml) al cap de 24 setmanes de finalitzar

el tractament. Atès el caràcter subrogat que presenta, l'RVS s'associa a la curació virològica en pacients sense cirrosi, però si aquesta ja ha aparegut en el moment d'aconseguir l'RVS, els pacients encara mantenen risc de recidiva (un 15-25% després de haver rebut Peg-IFN/RBV) i altres complicacions potencialment mortals, especialment l'hepatocarcinoma. Altres resultats del tractament a curt termini són millores a nivell bioquímic (normalització dels nivells de transaminases) i histològic (reducció de la inflamació hepàtica sense empitjorament del grau de fibrosi)^{11,12,13,14}.

Fins a l'any 1990, el tractament inicial de l'HCC va ser l'interferó-alfa en monoteràpia (IFN- α 2a o IFN- α 2b) per via subcutània (3 MU, tres vegades/setmana durant sis mesos). Les RVS eren pobres (10-20%), amb importants efectes adversos i molts abandonaments de tractament¹⁵. Posteriorment, s'hi va afegir ribavirina (RBV) i la combinació IFN- α /RBV va incrementar significativament l'RVS fins a un 33-41% amb relació a la monoteràpia (OR=9,8, IC95%=1,9-50). En aquest moment es va relacionar la resposta al tractament amb el nivell d'RNA-VHC previ a l'inici de tractament i amb

el genotip viral ja que les taxes de curació van ser superiors en el genotips 2 i 3 (65-66%) i inferiors en el genotip 1 (17% en teràpies de 24 setmanes i 29% en teràpies de 48 setmanes); aquest fet també va evidenciar la importància d'allargar el tractament en pacients amb genotip 1 fins a 48 setmanes^{16,17,18}.

A principis de l'any 2000 es van comercialitzar els interferons pegil·lats (Peg-IFN- α 2a a dosi fixa —180mcg/setmana— i el Peg-IFN- α 2b en funció del pes del pacient —1,5 mcg/kg/setmana—) que van millorar la posologia, la tolerabilitat i l'eficàcia del tractament¹⁹. La combinació Peg-IFN/RBV és des d'aleshores l'estàndard de tractament de l'HCC, amb una taxa de resposta global del 54-56% (79-84% en genotips 2 i 3). La dosi d'RBV varia en funció del Peg-IFN utilitzat i del genotip del VHC, s'ajusta al pes del pacient i s'administra per via oral dues vegades al dia (taula 1). La durada del tractament està determinada per diferents factors entre altres el genotip i l'evolució de l'RNA-VHC durant el tractament (figura 1). A més, la monoteràpia amb Peg-IFN pot ser una alternativa en pacients en els quals l'RBV està contraindicada (insuficiència renal, hemoglobiнопaties, malaltia cardiovascular isquèmica)^{11,12,20,21,22}.

De resultes de l'augment dels coneixements sobre els mecanismes de la malaltia i els factors pronòstics, s'han identificat alguns factors predictius d'èxit a l'inici i durant el tractament (taula 2). Els predictors basals de resposta es poden dividir en factors virològics i factors dependents de l'hoste. Entre els factors virològics, el genotip viral és el predictor més fort i ha de ser determinat en totes les persones infectades amb el VHC abans d'iniciar el tractament per determinar la durada del tractament. A més, l'alta càrrega viral d'RNA-VHC abans del tractament és un factor predictiu de menor taxa d'RVS en pacients amb genotip 1, però no en genotips 2 i 3. Entre els factors de l'hoste identificats, el grau de fibrosi i de cirrosi són els indicadors més desfavorables de resposta i la presència de resistència a la insulina o esteatosi hepàtica, un índex de massa corporal $>30\text{kg/m}^2$, edat (> 40 anys) i la coinfecció amb altres virus hepatotrófics o VIH^{11,12,23,24,25,26,27,28}. La raça i la genètica juguen un paper important en les taxes de resposta ja que les RVS van ser més altes entre els asiàtics (61%), seguits pels caucàsics (39%), els hispans (23%) i els afroamericans (14%). Això pot explicar-se, en part, per la identificació de polimorfismes de nucleòtid únic en la interleucina IL28B. L'any 2009 es va observar per primer cop que els polimorfismes en l'IL28B s'associaven amb una possible depuració espontània i natural del VHC (polimorfismes CC)²⁹, i que també jugaven un paper important en els resultats del tractament combinat Peg-IFN/RBV en pacients amb genotip 1 i 4: els pacients portadors de polimorfismes CT i TT presentaven menor probabilitat de depuració espontània i menors taxes de resposta al tractament³⁰. Les diferències observades en les respostes de diferents grups ètnics poden ser explicades per la diferent distribució dels polimorfismes en l'IL28B, però la utilitat d'aquests polimorfisme és limitada per altres genotips^{11,31}.

També s'han definit predictors de resposta al tractament que es relacionen amb la cinètica de desaparició del VHC. Independentment del genotip del VHC, l'RNA-VHC s'ha d'avaluar per PCR en el moment d'iniciar el tractament, a la setmana 4 i a la 12.

Taula 1. Dosificació dels fàrmacs disponibles per al tractament de l'hepatitis C crònica

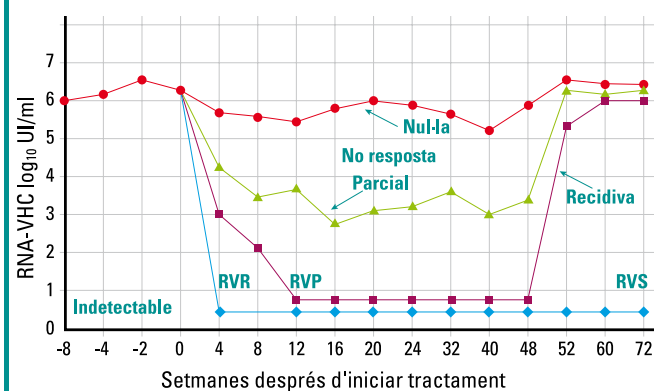
Principi actiu	Dosificació
Peg-IFN- α 2a	180 mcg/setmana subcutani
Peg-IFN- α 2b	1,5 mcg/kg/setmana subcutani
Ribavirina	15mg/kg/dia en genotips 1 i 4-6, si IMC elevat o altres signes de resistència i en pacients coinfectats amb VIH 800 mg/dia en genotips 2 i 3 Administració oral, dosi repartida en dues preses diaris (cada 12h), administrat juntament amb aliments
Boceprevir	800 mg/8h Administració oral, juntament amb aliments
Telaprevir	750 mg/8h Administració oral, juntament amb aliments

D'aquesta manera es defineix la resposta virològica ràpida (RVR) com la no detectabilitat d'RNA-VHC a la setmana 4 de tractament (aproximadament un 24-27% dels casos en genotip 1 i un 64-76% dels casos en genotips 2-3) i que es manté fins al final del tractament; la resposta virològica precoç (RVP), detecció d'RNA-VHC a la setmana 4 però indetectable a la setmana 12, i que es manté indetectable fins al final. Si s'aconsegueix una RVP, la probabilitat de RVS és del 65-72% dels pacients, mentre que si no hi ha RVP, les taxes de RVS són del 0-3%³². Aquests perfils determinen la teràpia individualitzada guiada per resposta i les regles de parada de tractament per als diferents genotips del VHC, per oferir dosis més baixes i durades més curtes de tractament, reduir els esdeveniments adversos i minimitzar els costos del tractament: es pot plantejar un esquema abreujat en aquells pacients que aconseguixen una RVR a la setmana 4, mentre que cal suspendre el tractament en tots aquells que a la setmana 12 no aconseguixen reduir l'RNA-VHC més de dos logaritmes la càrrega inicial (definits com

ja s'ha comentat. La investigació s'ha enfocat al desenvolupament de noves dianes de teràpies per a aquest genotip amb la comercialització recent, l'any 2011, dels primers fàrmacs antivirals d'acció directa (AAD) sobre el VHC. Boceprevir i telaprevir són dos inhibidors de la proteasa (IP) de primera generació contra l'enzim viral NS3/4A, autoritzats per l'EMA i l'FDA per al tractament de la infecció crònica pel genotip 1 del VHC en combinació amb PegIFN/RBV (conegut com a triple teràpia), en pacients adults amb malaltia hepàtica compensada que no han estat mai tractats o que han fracassat a la teràpia prèvia amb interferó (pegil·lat o no) amb ribavirina.

“ La pirfenidona és un fàrmac amb propietats antiinflamatòries i antifibròtiques que inhibeix la proliferació fibroblàstica i la síntesi de proteïnes profibrogèniques i citocines.

Figura 2. Predictors de resposta relacionats amb la resposta del virus de l'hepatitis C al tractament



a pacients amb resposta nul·la) o que a la setmana 24 encara és detectable (responedors parcials). La recidiva es defineix com la reaparició d'RNA-VHC en sang després d'haver estat eliminat i d'haver finalitzat el tractament; entre un 32-53% dels pacients amb recidiva que es tornen a tractar amb Peg-IFN/RBV responen al segon tractament¹² (figura 2).

El genotip 1 del VHC és el més difícil de tractar com

En els assaigs clínics en pacients no tractats prèviament, la triple teràpia amb boceprevir (estudi SPRINT³³) o telaprevir (estudi ADVANCE³⁴) va augmentar les taxes d'RVS aproximadament un 20-25% en comparació amb la teràpia estàndard de PegIFN/RBV: boceprevir 67% versus control 40% ($p < 0,001$) i telaprevir 79% vs control 46% ($p < 0,001$). També s'han estudiat en pacients tractats prèviament: boceprevir a l'estudi RESPOND³⁵ en pacients recidivants (66% vs 21% d'RVS) i telaprevir a l'estudi REALIZE³⁶, en pacients recidivants (84% vs 22%), que havien respost parcialment (61% vs 15%) i amb resposta nul·la (31% vs 5%). El nombre de pacients inclosos és baix (300 o menys) i les respostes són variables, però hi ha una millora global de l'RVS del 40%³⁷. Boceprevir es va estudiar en combinació amb PegIFN- α -2b i telaprevir amb PegIFN- α -2a, però no hi ha estudis comparatius directes; és destacable que la magnitud del benefici és similar per a qualsevol dels dos règims, motiu pel qual els dos IP s'han definit com a intercanviables en alguns documents de consens com el del Regne Unit³⁷. No obstant això, hi ha diferen-

cies en els règims posològics d'administració i en els efectes adversos que poden donar lloc a un ús diferent en certes circumstàncies. Boceprevir s'administra sempre després d'un període de quatre setmanes de tractament amb PegIFN/RBV (anomenat *lead-in*), aquest permet identificar els pacients que aconseguixen una RVR i continuar així amb l'IP, i sinó, suspendre el tractament. Telaprevir sempre s'administra durant dotze setmanes i les regles de parada, que són diferents de les de boceprevir, poden permetre escurçar-ne la durada (figura 1).

Malgrat les grans expectatives dipositades en aquests nous fàrmacs en la triple teràpia, les dades de la pràctica real en diferents cohorts de pacients mostren resultats més modestos. Les dades d'RVS a les dotze setmanes són similars entre els dos IP, aproximadament un 40% dels pacients, en una cohort francesa³⁸.

Un gran nombre d'AAD de segona generació orals (daclatasvir, sofosbuvir i asunaprevir, simeprevir i d'altres) amb diferents dianes virals estan en fases avançades de desenvolupament, tant en combinació amb PegIFN/RBV com en teràpies orals combinades lliures d'interferó, amb millors resultats en termes d'RVS i de seguretat, i millor pauta posològica^{39,40,41,42}.

El tractament de l'HCC en pacients coinfectats amb VIH també és un aspecte important i controvertit pel que fa a l'ús de la triple teràpia. La coinfecció és un factor que

accelera la progressió de l'HCC, per la qual cosa la utilització dels nous AAD en pacients amb genotip 1 representa una gran esperança en aquest grup de pacients, tot i que l'ús de boceprevir o telaprevir no ha estat avaluat per les agències reguladores en aquesta indicació. Els resultats preliminars dels assajos clínics indiquen un possible benefici clínic i per aquest motiu algunes agències n'han regulat l'ús de forma excepcional⁴³, d'altres no accepten aquest ús fora de l'entorn d'investigació³⁷.

Seguretat

La combinació de Peg-IFN/RBV provoca símptomes similars a la grip, fatiga, anèmia, neutropènia i depressió. L'aparició d'anèmia (< 10g/dl) durant les primeres setmanes de tractament s'ha relacionat amb millors taxes d'RVS⁴⁴, però en alguns casos és limitant i cal fer reduccions de dosis de ribavirina (però mantenint un mínim del 80% de la dosi inicial) i/o utilitzar eritropoetines tot i que es tracta d'una experiència clínic i no d'assajos clínics controlats.

La triple teràpia s'ha associat a un increment significatiu dels efectes secundaris; en assajos clínics, boceprevir s'associa principalment a disgèusia (37-43%), anèmia (43-49%) i neutropènia (19-24%) i telaprevir s'associa amb anèmia (30-39%), erupció cutània i rash (35-37%) i símptomes anorectals (malestar i pruija, 45-52%)^{33,34,35,36}. La gestió de l'anèmia en els assajos clínics amb IP va ser diferent (l'ús d'eritropoetines es va estimular en els assajos clínics amb boceprevir, mentre que amb telaprevir només les transfusions de sang estaven permeses). Novament, les dades de la pràctica clínic real indiquen una major incidència d'efectes adversos de l'IP en relació amb l'observada en assajos clínics, amb un elevat ús d'eritropoetines (50,7%) i de transfusions (12,1%)⁴⁶.

La incidència de neutropènia causada pel Peg-IFN està incrementada pel boceprevir. La utilització de factors estimulants de colònies no ha demostrat reduir la incidència d'infeccions durant el tractament o millorar les RVS, per la qual cosa no se'n recomana l'ús rutinari^{47,48}.

L'aparició de *rash* cutani lleu-moderat (fins a un 50% de la superfície corporal) és freqüent amb telaprevir i pot ser alleujat amb emol·lients i corticosteroi-

Taula 2. Factors predictors de resposta al tractament de l'HCC identificats

Abans del tractament	Durant el tractament
*Dependents del virus: - genotip - càrrega viral inicial (RNA-VHC) *Dependents de l'hoste: - presència i grau de fibrosi, esteatosi, cirrosi - resistència a la insulina - índex massa corporal > 30kg/m² - edat, ètnia, sexe - polimorfisme IL28B - coinfecció amb VIH i altres virus hepatotòpics	*Cinètica de desaparició del virus (resposta viral ràpida, precoç, resposta parcial/nul·la, recidiva)

des tòpics, però en un 5% dels casos pot ser greu⁴⁹. El desembre del 2012, l'FDA va publicar una alerta de seguretat per reaccions cutànies greus causades per telaprevir, algunes mortals, i que requerien suspendre immediatament la triple teràpia⁵⁰. Cal recordar que la dosi dels IP no s'ha de reduir mai a causa del risc de desenvolupar mutacions amb el consegüent fracàs del tractament actual i de futures opcions. En cas d'efectes adversos greus cal suspendre tot el tractament.

El desenvolupament de símptomes depressius i fatiga és força freqüent (entre un 20 i un 40% dels pacients tractats), principalment a causa del Peg-IFN, però també als IP. Pot requerir l'ajustament de dosi del Peg-IFN o l'administració d'antidepressius. És important detectar i iniciar el tractament antidepressiu de forma precoç per millorar la qualitat de vida del pacient i l'adherència al tractament. La teràpia de l'HCC està contraindicada en pacients amb malaltia psiquiàtrica greu i depressió major no controlada.

Les interaccions farmacològiques, especialment aquelles en què estan implicats el boceprevir o el telaprevir, també són un aspecte clau de seguretat. Ambdós IP són substrats i inhibidors de la glicoproteïna-P i del citocrom P450 isoenzim 3A4 per la qual cosa el risc d'interaccions farmacocinètiques en els dos sentits en aquest nivell és alt i cal identificar les situacions de risc i ajustar dosis o buscar alternatives de tractament. Els IP poden fer augmentar les concentracions d'algunes estatines, antagonistes del calci, antiarítmics, immunosupressors, antidepressius i benzodiazepines, i poden reduir les dels anticonceptius orals per diferents mecanismes, mentre que les concentracions d'IP poden ser reduïdes per interacció amb barbitúrics i hipèric^{51,52,53}.

Algunes d'aquestes interaccions s'han identificat fora dels assajos clínics i en poblacions especials com, per exemple, en pacients coinfectats amb VIH. Boceprevir i telaprevir poden interaccionar amb els inhibidors de la proteasa potenciats amb ritonavir i amb els inhibidors transcriptasa inversa no nucleòsics (principalment efavirenz, i no se sap si etravirina), a nivell cinètic i a causa de la toxicitat additiva hematològica

i neuropsiquiàtrica⁵⁴ fet que ha donat lloc a l'emissió d'alertes de seguretat llançades per les agències reguladores⁵⁵ i a emprendre altres estudis d'interaccions específics que ampliïn la informació disponible. Podeu consultar la informació més actualitzada sobre interaccions en els següents recursos: Medinteract (castellà www.medinteract.net), Liverpool Pharmacology Group (anglès www.hep-druginteractions.org), Toronto General Hospital Immunodeficiency Clinic (anglès www.hivclinic.ca).

Atenció farmacèutica

L'adherència al tractament és un tema crucial en la infecció pel VHC. Dues revisions sistemàtiques recents mostren que l'adhesió mitjana al tractament amb Peg-IFN/RBV variava entre un 27 i un 97% i que la manca d'adherència al tractament s'associava amb un major risc de fracàs virològic^{56,57}. La causa principal de manca d'adherència és l'aparició d'efectes adversos de gravetat diversa que es relacionen amb la disminució de la qualitat de vida dels pacients tractats amb Peg-IFN/RBV^{58,59}. Pel que fa als símptomes pseudogripals, aquests tendeixen a reduir-se amb les dosis successives, però és important mantenir una bona hidratació i fer exercici físic moderat supervisat^{60,61,62}. L'administració de paracetamol (fins a 2 grams/dia) també pot ser útil. Els símptomes neuropsiquiàtrics (pèrdua de concentració, irritabilitat i depressió) són freqüents i tenen un alt impacte en la qualitat de vida del pacient i sovint són causa d'abandonament⁶³ per això cal informar el pacient i en alguns casos pot ser necessària l'administració d'antidepressius. La utilització d'eritropoetines en la gestió de l'anèmia també augmenta la complexitat del tractament de l'HCC.

Una revisió recent ha avaluat l'impacte que tenen diferents programes d'intervenció sobre l'adherència al tractament dels pacients amb HCC. Malgrat les diferències en la metodologia i la mida de la mostra, la tendència observada és que augmenten la qualitat de vida d'aquests pacients i les RVS⁶⁴. Altres experiències de telemedicina també s'han demostrat útils en els programes de seguiment⁶⁵.

La triple teràpia incrementa la importància i la ne-

cessitat d'assegurar l'adherència al tractament ja que la complexitat dels esquemes, els efectes adversos i el risc d'interaccions farmacològiques són més importants com ja s'ha dit i requereixen més intervenció farmacèutica^{47,58}. No obstant això, els estudis disponibles indiquen que tant el perfil de seguretat com d'interaccions i la pauta posològica dels futurs AAD són molt millors que les opcions actuals de tractament^{39,40,41}.

Finalment, cal insistir en el seguiment de les regles de parada definides per evitar l'aparició de resistències i d'efectes adversos innecessaris, i per evitar el malbaratament de recursos. Un estudi recent en pràctica clínica real mostra que un 86,1% dels pacients tractats amb Peg-IFN/RBV que no aconseguen una RVP continuaven tractament amb la biteràpia; un 67,5% dels pacients que continuaven amb RNA-VHC positiu a la setmana 24 i entre un 77,5 i un 95,3% dels metges no seguien les recomanacions de reduir dosis en cas d'alteracions hematològiques importants⁶⁶.

L'impacte social, sanitari i econòmic de l'HCC és molt alt i l'objectiu del tractament és evitar la progressió i curar la malaltia. Els avenços en aquest camp en les darreres dècades han estat importants, especialment en els darrers anys amb l'aparició de la triple teràpia amb IP pel virus genotip 1, tot i que les dades d'eficàcia en pràctica real són inferiors a la dels assajos clínics. L'impacte pressupostari d'aquests tractaments (11.775-21.267 € de cost incremental per pacient comparat amb la biteràpia), associat a un entorn econòmic de crisi mundial, han motivat l'establiment de criteris d'ús d'acord amb les característiques dels pacients que, a priori, més es poden beneficiar del tractament^{37,67,68,69}. S'espera que la propera comercialització dels nous AAD serà un canvi de paradigma en la teràpia de l'HCC, però seran els sistemes de farmacovigilància i els estudis i registres de pràctica clínica real els que proporcionaran dades reals d'eficàcia i seguretat, com passa amb qualsevol fàrmac nou.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Hepatitis C. Fact sheet N 164. July 2012. Disponible a: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> [juny 2013].
2. Riestra S, Fernández E, Leiva P, Garcia S, Ocio G, Rodrigo L. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(5):477-81.
3. Sola R, Cruz De Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(3):90-5.
4. Liu GG, DiBonaventura Md, Yuan Y, Wagner JS, L'Italien GJ, et al. The burden of illness for patients with viral hepatitis C: evidence from a national survey in Japan. *Value Health*. 2012;15(1 Supple):S65-71.
5. Ramos JM, Pastor C, Masia MM, Cascales E, Royo G, Gutierrez-Rodero F. Health in the immigrant population: prevalence of latent tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus and syphilis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21(10):540-2.
6. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin* 2006;127(3):113-7.
7. Thomas DL, Villano SA, Riestra KA, Hershow RC, Mofenson LM, et al. Perinatal transmission of hepatitis of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mother. *J Infect Dis*. 1998;177:1480-8.
8. Santana Rodríguez OE, Male Gil ML, Fernandez Santana JF, Limiana Canal JM, Martín Sanchez AM. Prevalence of serologic markers of HBV, HDV, HCV and HIV in non-injection drug users compared to injection drug users in Gran Canaria, Spain. *Eur J Epidemiol*. 1998;14(6):555-61.
9. Jimenez Fabrega X, Carballo Almeida A, Batalla Martinez C, Comin Bertran E, Cuenca Oliva AM, et al. The prevalence of infection by the hepatitis B, C and Human Immunodeficiency viruses in drug users. *Aten Primaria*. 1999;24(6):368-71.
10. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42:962-73.
11. Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int* 2010;30:342-55.
12. EASL. Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:245-64.
13. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49(4):1335-74.
14. Kobayashi S, Takeda T, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, et al. Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had sustained virological response to interferon therapy: multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients. *Liver Int*. 2007; 27:186-91.
15. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology*. 1996; 24(4):778-89.
16. Schalm SW, Hansen BE, Chemello L, Bellobuono A, Brouwer JT,

- et al. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patient data from European centers. *J Hepatol.* 1997; 26(5):961-6.
17. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1485-92.
 18. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet.* 1998; 352(9138):1426-32.
 19. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2001; 34(2):395-403.
 20. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958-65.
 21. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347:975-82.
 22. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, et al. Peginterferon alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004; 140:346-55.
 23. D'Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(7):1509-15.
 24. Romero-Gomez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 2005; 128(3):636-41.
 25. Wu YJ, Chen LS, Qiang WG. Effects of fatty liver and related factors on the efficacy of combination antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2006; 26(2):166-72.
 26. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut.* 2006;55:1350-9.
 27. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(23):2839-48.
 28. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med.* 2004; 351(5):451-9.
 29. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009; 461(7265):798-801.
 30. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology.* 2010; 138(4):1338-45.
 31. Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, García-Álvarez M, Resino S. Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Med.* 2013;11:6.
 32. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(3):645-52.
 33. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(13):1195-206.
 34. Jacobson IM, McHutchinson JC, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(25):2405-16.
 35. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(13):1207-17.
 36. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(25):2417-28.
 37. Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, Austin A, Brown A, et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35(6):647-62.
 38. Fontaine H, Hezode C, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, et al. SVR rates and safety of triple therapy including telaprevir or boceprevir in 221 cirrhotic non responders treated in the French Early Access Program (ANRSC020-CUPIC). *EASL, April 2013.* Disponible a: http://www.chronicliverdisease.org/disease_focus/ppts/ch/HCV_Highlights_from_EASL_2013_Lim.pdf [juny 2013].
 39. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodríguez-Torres M, Hassanein T, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013; 368(2):1878-87.
 40. Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, Martorell C, Everson GT, et al. Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(9):671-7.
 41. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology.* 2012; 55(3):741-8.
 42. Lawitz E, Poordad F, Kowdley KV, Cohen DE, Podsadecki T, et al. A phase 2a trial of 12-week interferon-free therapy with two direct-acting antivirals (ABT-450/r, ABT-072) and ribavirin in IL28B C/C patients with chronic hepatitis C genotype 1. *J Hepatol.* 2013; 59(1):18-23.
 43. Agencia Española del Medicamento (AEMPS). Recomendaciones de uso de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH, en trasplantados de hígado y en población pediátrica. Ref. RU/V2/20072012.2. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criterios-VHC-off-label.pdf> [juny 2013].

44. Sievert W, Dore GJ, McCaughan GW, Yoshihara M, Crawford DH, et al. Virological response is associated with decline in hemoglobin concentration during pegylated interferon and ribavirin therapy in hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology*. 2011; 53(4):1109-17.
45. Hynicka LM, Heil EL. Anemia management in patients with chronic viral hepatitis C. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(2):228-36.
46. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larry D, Zoulim F, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*. 2013. May 10. [Epub ahead of print].
47. Myers RP, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(6):359-75.
48. Tandon P, Doucette K, Fassbender K, Vandermeer B, Durec T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for hepatitis C therapy-associated neutropenia: Systematic review and economic evaluation. *J Viral Hepat*. 2011; 18(7):e381-93.
49. Hézode C. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis: safety management in clinical practice. *Liver Int*. 2012; 32 Suppl. 1:32-8.
50. FDA Drug Safety Communication: Serious skin reactions after combination treatment with the Hepatitis C drugs Incivek (telaprevir), peginterferon alfa, and ribavirin. Update 12-19-2012. Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332731.htm> [juny 2013].
51. Kiang TK, Wilby KJ, Ensom MH. Telaprevir: clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52(7):487-510.
52. Hulskotte EG, Feng HP, Xuan F, Gupta S, van Zutven MG, et al. Pharmacokinetic evaluation of the interaction between hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and pravastatin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(6):2582-8.
53. Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, Taburet AM. Drug-drug interactions between HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and antiviral protease inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 20013 May 24. [Epub ahead of print].
54. Hulskotte EG, Feng HP, Xuan F, van Zutven MG, Treitel MA, et al. Pharmacokinetic interactions between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, darunavir, and lopinavir. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(5):718-26.
55. FDA Drug Safety Communication: Important drug interactions between Victrelis (boceprevir) and ritonavir-boosted human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitor drugs. Update 2-8-2012. Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm291119.htm> [juny 2013].
56. Lieveld FI, van Vlerken LG, Siersema PD, van Erpecum KJ. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review. *Ann Hepatol*. 2013;12(3):380-91.
57. Redulla R, Dudley-Brown S. Adherence and completion in hepatitis C management: a systematic review. *Gastroenterol Nurs*. 2013;36(1):53-8.
58. Gao X, Stephens JM, Carter JA, Haider S, Rustgi VK. Impacte of adverse events on costs and quality of life in protease inhibitor-based combination therapy for hepatitis C. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012; 12(3):335-43.
59. Vera-Llonch M, Martin M, Aggarwal J, Donepudi M, Bayliss M, et al. Health-related quality of life in genotype 1 treatment-naïve chronic hepatitis C patients receiving telaprevir combination treatment in the ADVANCE study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):124-33.
60. Shiffman ML. Side effects of medical therapy for chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2004; 3 (1): 5-10.
61. Payen JL, Pillard F, Mascarell V, Rivière D, Couzigou P, et al. Is physical activity possible and beneficial for patients with hepatitis C receiving pegylated interferon and ribavirin therapy? *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33(1 Pt1):8-14.
62. McKenna O, Cunningham C, Gissane C, Blake C. Management of the extrahepatic symptoms of chronic hepatitis C: feasibility of a randomized controlled trial of exercise. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92(6):504-12.
63. Ogawa E, Furusyo N, Kajiura E, Takahashi K, Nomura H, et al. Evaluation of the adverse effect of premature discontinuation of pegylated interferon $\alpha 2b$ and ribavirin treatment for chronic hepatitis C virus infection: results from Kyushu University Liver Disease Study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27(7):1233-40.
64. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Effective Health Program. Interventions To Improve Patient Adherence to Hepatitis C Treatment: Comparative Effectiveness. AHRQ Publication No. 13-EHC009-EF. December 2012. Disponible a: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=1364&pageaction=displayproduct> [juny 2013].
65. Dehghan Nayeri N, Asadi Noghabi AA, Molaei S. The effect of telephone consultation on the quality of life of patients receiving interferon therapy: a quasi-experimental study. *Telemed J E Health*. 2012; 18(6):459-63.
66. Niederau C, Mauss S, Böker K, Lutz T, Heyne R, et al. Noncompliance with guidelines for the treatment of hepatitis C is frequent in daily practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun 11. [Epub ahead of print].
67. Servei Català de la Salut. Programa d'harmonització terapèutica de la medicació hospitalària de dispensació ambulatoria (PHF-MHDA). Informes i dictàmens. Telaprevir. Boceprevir. Disponible a: <http://www20.gencat.cat/portal/site/salut/menuitem.6c4bc79d4-38cb6ec3bfd8a10b0c0e1a0/?vgnnextoid=13a648432c80b310VgnVCM1000008d0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=13a648432c80b310VgnVCM1000008d0c1e0aRCRD> [juny 2013].
68. Agencia Española del Medicamento (AEMPS). Informes de posicionamiento terapéutico. Infección por el virus de la hepatitis C. UT/V1/28022012. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm> [juny 2013].
69. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. New Protease Inhibitor Therapies. Disponible a: <http://www.cadth.ca/priorities/-infectious-diseases/hepatitis-c> [juny 2013].

FARMACOTERÀPIA

Gestió terapèutica de la infecció fúngica invasiva en el pacient adult

L. Santulario, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL

A. Padullés, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL

S. Cobo, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL

R. Jódar, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL

INTRODUCCIÓ

La infecció fúngica invasiva (IFI) és la causa d'una elevada morbiditat i mortalitat i malgrat les millores introduïdes en els mètodes diagnòstics i l'arsenal terapèutic existent, en els darrers anys la incidència ha augmentat en pacients immunodeprimits i hospitalitzats. En l'estudi epidemiològic espanyol multicèntric FUNGEMYCA en el qual van participar 43 hospitals i va incloure 1.357 episodis de fungèmia, la incidència global d'IFI va ser de 0,925 episodis per cada 1.000 admissions¹. Entre les IFI de caràcter oportunista destaquen la candidiasi invasiva (CI) i l'aspergil·losi invasiva (AI) tant per la freqüència com per la gravetat que presenten. En la majoria de sèries de grups de malalts amb IFI la taxa mitjana de mortalitat relacionada amb CI és superior al 30% i la d'AI, superior al 50% a causa, en part, a la dificultat de diagnòstic precoç d'aquest tipus d'infeccions¹. Per aquest motiu, la revisió de l'article següent se centrarà en aquests dos gèneres fúngics.

Etiopatogènia i epidemiologia

La distribució dels agents patògens causants de les IFI oportunistes varia en funció de les condicions prèvies dels pacients. Les infeccions per *Candida spp.* són les més freqüents però en els darrers anys els fongs filamentosos com *Aspergillus* han incrementat la prevalença i han afectat sobretot pacients immunodeprimits, neutropènics, VIH o trasplantats. Generalment, la infecció per *Candida spp.* és endògena a causa d'un desequilibri entre la flora bacteriana normal, el llevat que n'afavoreix la proliferació descontrolada i l'accés a la sang mitjançant processos de translocació^{1,2,3}. Hi ha més de 150 espècies de *Candida* malgrat que únicament n'hi ha cinc que són responsables del 95-97% de les IFI produïdes per llevats que, ordenades segons la prevalença, a

l'Estat espanyol⁴ són: *Candida albicans* (44,66%), *Candida parapsilosis* (26,58%), *Candida glabrata* (11,47%), *Candida tropicalis* (8,21%) i *Candida krusei* (1,96%). A l'últim estudi prospectiu poblacional sobre candidèmia fet a 29 hospitals espanyols (CANDIPOP)¹ es va fer una estimació d'incidència de 10,4 episodis per cada 10.000 habitants.

La via d'entrada habitual per a *Aspergillus* és l'aèria, així les espores, de mida petita, accedeixen sense problemes a l'arbre bronquial i la infecció és més fàcil en els individus immunodeprimits. Actualment, es coneixen més de 300 espècies d'*Aspergillus*, però només 20 són de caràcter patògen amb *A. fumigatus* com a la més freqüent (90%), seguida de *A. flavus*, *A. niger* i *A. terreus*⁴.

Segons l'estudi PATH Alliance⁵, la CI va ser la principal IFI en pacients mèdics (n = 3.713; 79,8%), quirúrgics (sense trasplantament) (n = 2.111; 90,7%) i els que presentaven tumors sòlids (n = 983; 89,2%), mentre que l'AI va ser més freqüent en receptors de trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) (n = 274, 49,5%) i en pacients oncohematològics (n = 475; 35,2%). En els últims anys la incidència de CI en pacients sotmesos a trasplantament d'òrgan sòlid (TOS) s'ha reduït d'un 4% a un 2%⁶. L'AI, però, ha incrementat la incidència i segons un estudi del grup RESITRA està entre el 0,2 i el 3,9%, en funció del tipus de TOS, i la mortalitat és superior al 60%⁷. Darrerament, un estudi retrospectiu⁸ d'una cohort de 744 pacients receptors de TOS, va mostrar que el 2,7% van desenvolupar una IFI, amb un AI més freqüent (40%) que la CI (35%).

FACTORS DE RISC

Els pacients amb més risc de desenvolupar una IFI són els immunodeprimits per tractament quimioteràpic, els tractats amb altes dosis de corticoides, immu-

nosupressors o teràpies biològiques, receptors de TOS o TPH, VIH en situació avançada, pacients amb cirurgia major gastrointestinal i pacients crítics. La taula 1 resumeixen els principals factors de risc que afavoreixen el desenvolupament de l'IFI segons el pacient.

Taula 1. Factors de risc de desenvolupament d'IFI segons la patologia basal del pacient (adaptat de diverses referències ^{4,6-13})

FACTORS DE RISC	CANDIDIASI INVASIVA	ASPERGIL·LOSI INVASIVA
Pacient oncohematològic	-Colonització prèvia per <i>Candida</i> -Presència de neutropènia -Portador de catèter venós central (CVC) -Nutrició parenteral -Cirurgia abdominal -Ús de corticosteroides -Malaltia d'empelt contra hoste -Infecció per citomegalovirus (CMV)	-Neutropènia >14 dies -Leucèmia mieloide aguda (LMA) -Síndrome mielodisplàstica en tractament inicial o refractari -Receptors d'alo-TPH amb malaltia de l'empelt contra l'hoste -Ús prolongat de corticosteroides (> 2 setmanes) i a dosis elevades (> 2mg/kg) -Anàlegs de purines -Tractament amb alentuzumab -La disminució de cèl·lules T també augmenta el risc de patir AI
Pacient trasplantat d'òrgan sòlid	Depèn del tipus de trasplantament: -fegte > pàncrees > budell -Hepàtic: retrasplantament, insuficiència renal, coledocojejunostomia, ús intraoperatori de > 40 U d'hemoderivats, intervenció de llarga durada (> 1h), colonització fúngica detectada dos dies abans del trasplantament o tres dies després -Pancreàtic: edat del donant, drenatge entèric; diàlisi peritoneal prèvia a la IQ; retrasplantament pancreàtic; trasplantament de pàncrees posterior a trasplantament renal, trombosi vascular -Intestinal: rebuig de l'empelt, immunosupressió elevada, dehiscència de l'anastomosi, relQ abdominal	Depèn del tipus de trasplantament: -pulmó > cor > budell > fegte > ronyó -Hepàtic: retrasplantament, insuficiència renal, trasplantament per insuficiència hepàtica fulminant i cirurgia complicada. -Pulmonar: isquèmia de l'anastomosi bronquial, infecció per CMV, rebuig agut, trasplantament, colonització prèvia per <i>Aspergillus</i> i hipogammaglobulinèmia. -Cardíac: malaltia per CMV, aïllament de <i>Aspergillus spp.</i> En cultius del tracte respiratori, hemodiàlisi posttrasplantament -Renal: pèrdua de l'empelt, hemodiàlisi i dosis altes i prolongades de corticosteroides. -Coinfecció pel virus influenza A (H1N1)⁸
Pacient crític	-Immunosupressió greu -Inflamació crònica dels teixits (pancreatitis necrohemorràgica, peritonitis terciàries, cirurgia abdominal complicada...) -Manipulació de dispositius invasius (CVC, sonda uretral, hemodiàlisi, nutrició parenteral...) -Alteracions de les barreres naturals que afavoreixen la translocació bacteriana i el pas de diversos patògens al torrent circulatori. -Presència de neutropènia -Portador de catèter venós central (CVC) -Nutrició parenteral	-MPOC -Ús d'esteroides a dosis elevades i prolongadament -Ventilació mecànica -Dispositius invasors (CVC o catèter urinari)

TRACTAMENT

En la gestió de les infeccions fúngiques l'objectiu principal és optimitzar el tractament per disminuir l'elevada taxa de mortalitat. Amb aquest objectiu s'han proposat quatre estratègies a seguir²:

- tractament profilàctic: administració d'antifúngics als pacients de risc elevat,
- tractament empíric: administració d'antifúngics a pacients amb risc elevat de desenvolupar una IFI (neutropènia entre altres) que presenten signes i símptomes que indiquen infecció. Altres criteris emprats per seleccionar els candidats a tractament empíric inclouen presència de febre amb signes de compromís respiratori, encefàlic i abdominal¹⁴,
- tractament anticipat: administració d'antifúngics a pacients en els quals l'evidència de tenir una IFI és bastant probable, però encara no presenten simptomatologia,
- tractament dirigit: la teràpia antifúngica s'administra un cop s'ha identificat l'agent patògen.

Altres aspectes a considerar en el tractament de les infeccions fúngiques serien la teràpia combinada, administrar dos antifúngics amb mecanismes d'acció complementaris i amb sinèrgia i l'anomenada *desescalada* terapèutica, definida com el canvi, un cop identificat el fong, d'un tractament d'ampli espectre, més actiu i més ben tolerat, a un tractament selectiu.

D'acord amb el grau i el nivell d'evidència (taules 2 i 3) obtingut a partir de nombrosos estudis, s'han publicat diverses recomanacions a les guies IDSA^{6,7} i SEIMC^{8,9} agrupades en funció del tipus d'infecció i de la patologia basal del pacient que estan recopilades a les taules 4 i 5.

Pel que fa al mecanisme d'acció dels antifúngics, els derivats azòlics i l'amfotericina actuen sobre la síntesi de l'ergosterol, component principal de la membrana cel·lular, i les equinocandines sobre la síntesi del D-glucà. Els azoles inhibeixen els enzims del sistema citocrom P-450 que intervenen en la síntesi de l'ergosterol i tenen activitat fungistàtica contra *Candida spp.* i fungicida davant d'*Aspergillus spp.* L'amfotericina s'uneix a l'ergosterol i forma porus que provoquen l'alteració de

la permeabilitat de la membrana i la consegüent sortida d'ions intracel·lulars. Atès aquest mecanisme, s'ha postulat el possible antagonisme en administracions conjuntes amb azoles si bé en la clínica aquest efecte no s'ha demostrat. Les equinocandines actuen sobre la paret cel·lular, inhibeixen la síntesi de l'1,3- β -D-glucà, component essencial de la paret fúngica, i tenen activitat fungicida contra *Candida spp.* i fungistàtica davant d'*Aspergillus spp.*

Per al tractament de la CI no es recomana la teràpia

combinada d'antifúngics. S'escolliria aquesta opció només en pacients neutropènics amb mala evolució i si la candidèmia persistia.

En el cas de l'AI només es recomana tractament combinat d'antifúngics en aquells pacients amb afectació de l'SNC o amb infecció disseminada.

La taula 6 mostra les dosis corresponents a cada antifúngic.

D'altra banda, cal tenir en compte l'elevat nombre d'interaccions farmacològiques amb altres fàrmacs

Taula 2. Nivells d'evidència científica

Grau	Tipus d'evidència científica
I	Evidència científica de ≥ 1 assaig clínic aleatoritzat i controlat
II	Evidència científica de ≥ 1 assaig clínic no aleatoritzat o estudi de cohorts o casos-control, preferiblement multicèntric.
III	L'evidència científica prové de documents o opinions de comitès d'experts i/o experiències clíniques d'autoritats de prestigi

Taula 3. Graus de recomanació

Categoria	Tipus d'evidència científica
A	Bona evidència per recomanar-ne l'ús.
B	Evidència moderada per recomanar-ne l'ús.
C	Pobre evidència per recomanar-ne l'ús.
D	Evidència moderada per desaconsellar-ne l'ús.
E	Bona evidència per desaconsellar-ne l'ús.

Taula 4. Recomanacions per al tractament de la CI en funció del tipus de pacient

CANDIDIASI INVASIVA	
Tipus de pacient	Recomanació
Pacient oncohematològic	1. Si neutropènia o exposició prèvia a azoles: equinocandines (caspofungina (A-II); micafungina (A-II); anidulafungina, (A-III)). Alternativa: amfotericina B liposomal (A-II). Si espècie aïllada sensible a fluconazole, substituir l'antifúngic per aquest. 2. Si pacient no crític i no exposició prèvia a azoles: fluconazole (A-II) o voriconazole (A-II) si a més es vol cobrir fongs filamentosos. 3. Tractament empíric: amfotericina B liposomal (A-I), caspofungina (A-I) o voriconazole (B-I). Alternatives: fluconazole, itraconazole o micafungina (B-I).
Pacient sotmès a TOS	1. Si pacient no neutropènic, no consum previ d'azols, no presència de dany hepàtic: fluconazole (A-III). 2. Si pacient tractat prèviament amb azoles, intolerant o resistent a fongs en aquest grup terapèutic: qualsevol equinocandina (A-III); com a alternativa: amfotericina B liposomal (B-III). 3. Si pacient neutropènic: amfotericina B liposomal; i com a alternativa una candina o voriconazole. 4. Si l'espècie de <i>Candida</i> aïllada és sensible a fluconazole substituir per aquest.
Pacient ingressat a UCI	1. Si sèpsia greu: equinocandina (A-I) i retirada del catèter venós. Si bona evolució, considerar canvi a fluconazole. 2. Si sòca aïllada resistent a fluconazole, tractar amb equinocandina o voriconazole (A-II).

Taula 5. Recomanacions per al tractament de l'AI en funció del tipus de pacient.

ASPERGIL·LOSI INVASIVA	
Tipus de pacient	Recomanació
Pacient oncohematològic	1. Tractament d'elecció: voriconazole (A-I). Alternativa: formes lipídiques d'amfotericina o caspofungina.
Pacient sotmès a TOS	1. Tractament d'elecció: voriconazole. Si fracàs terapèutic: amfotericina B liposomal o caspofungina. 2. Durada fins a la desaparició dels signes radiològics (mínim de 6 a 12 setmanes). 3. Reduir dosi d'immunosupressors per evitar interaccions farmacològiques.
Pacient ingressat a UCI	1. Tractament d'elecció: voriconazole. Alternativa: formes lipídiques d'amfotericina o caspofungina.

Taula 6. Dosis d'antifúngics. *D > 3mg/kg/d no mostren més eficàcia i sí més toxicitat¹⁶

		Dosi càrrega	Dosi manteniment
Azoles	Fluconazole	800mg (12mg/kg/d) (1a dosi)	400mg/d (6mg/kg/d)
	Voriconazole	(I.V.) 6mg/kg/12h (1r dia) (V.O.) 400mg/12h (1r dia)	(I.V.) 3mg/kg/d (V.O.) 200mg/12h
	Itraconazole	---	(V.O.) 200mg/12h
Poliens	Amfotericina B liposomal	---	3-5mg/kg/d*
	Amfotericina C compl. lipídic		5 mg/kg/d
Equinocandina	Caspofungina	70mg (1a dosi)	50mg/d
	Micafungina	---	100mg/d
	Anidulafungina	200mg (1a dosi)	100mg/d

que presenten els antifúngics. Els que més gran potencial d'interaccions presenten són els azòlics, principalment a causa del metabolisme hepàtic que presenten a través del sistema microsomal CYP450. Itraconazole i voriconazole inhibeixen considerablement l'isoenzim CYP3A4, a més voriconazole inhibeix la CYP2C9 i la CYP2C19. Així, quan un azole s'administri al mateix temps que un fàrmac substrat d'algun isoenzim d'aquest complex com ara immunosupressors, inhibidors del HMG-CoA reductasa, anticomicials (fenitoïna i carbamazepina) o cumarínics, es produirà un augment dels nivells sèrics del fàrmac coadministrat amb l'azole i donarà lloc a un major risc de toxicitat.

La inducció del metabolisme dels azoles per altres fàrmacs com rifampicina també és freqüent fet que comporta una disminució de la concentració plasmàtica dels azoles, sobretot dels que tenen una més gran taxa

del metabolisme hepàtica, i consegüentment una reducció de l'efecte de l'antifúngic¹⁷.

Voriconazole presenta un marge terapèutic estret (2-6 mg/L) i se'n recomana el monitoratge per evitar l'aparició de toxicitat com la neurològica, i augmentar l'eficàcia. Un estudi recent¹⁸ va demostrar que el monitoratge reduïa significativament la proporció de pacients que feien un tractament discontinu a causa de reaccions adverses a més d'incrementar la resposta contra la IFI.

Actualment, hi ha diverses alternatives farmacoterapèutiques per al tractament de l'IFI. En tractar-se d'una entitat de morbiditat i mortalitat elevada és fonamental escollir el tractament idoni. És imprescindible tenir en compte el tipus de fong, la sensibilitat, les característiques del pacient, tècniques de depuració renal com ara l'hemofiltració, si cal ajustant dosi, els fàrmacs concomitants, avaluant possibles interaccions, i els tractaments previs amb antifúngics.

BIBLIOGRAFIA

1. Pemán J, Salavert M. Epidemiología y prevención de las infecciones nosocomiales causadas por especies de hongos filamentosos y levaduras. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013.
2. N. Tuite et al. Louis O'Connor and Barry Glynn (eds.) Fungal diagnostics: Methods and protocols, methods in molecular biology, vol 968. Springer Science + Business Media New York. 2013. Chapter 1: Overview of invasive fungal infections.
3. García-Vidal C, Carratalà J. Patogenia de la infección fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30(3):151-158
4. J. Pemán et al. Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(2):90-98
5. N. Azie et al. The PATH (Prospective Antifungal Therapy) Alliance® registry and invasive fungal infections: update 2012. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 73 (2012) 293-300.
6. J.M Aguado et al. (Grupo GEMICOMED). Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2011; 29: 345 - 361.
7. J. Fortún et al. (Grupo GEMICOMED). Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. Y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2011; 29: 435 - 454.
8. Bodro et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2012; 44: 2682-2685.
9. P. G. Pappas et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by Infectious Diseases Society of America. *IDSA GUIDELINES. Clinical Infectious diseases* 2009; 48: 503-535.
10. T. J. Walsh et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46: 327 - 360.
11. J. Garnacho-Montero et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Critical Care* 2005, 9:R191-R199
12. Benedetti E et al. Intra-abdominal fungal infections after pancreatic transplantation: incidence, treatment, and outcome. *J Am Coll Surg*. 199;183(4):307-16
13. P.G. Pappas et al. Candida in Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (4): 173-179.
14. Cisneros JM et al. Tratamiento antifúngico empírico en pacientes seleccionados con fiebre persistente y neutropenia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (10): 609 - 614.
15. J. Garnacho-Montero et al. Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en áreas de críticos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2012; 30: 338 - 343.
16. O. Cornely et al. Liposomal Amphotericin B as Initial Therapy for Invasive Mold Infection: A Randomized Trial Comparing a High-Loading Dose Regimen with Standard Dosing (AmBiLoad Trial). *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:1289- 97.
17. Azanza JR et al. Farmacología de los azoles. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 223-227
18. W.B. Park et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: A randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 55(8):1080-7.

FARMACOTERÀPIA

Estudi de l'adequació de la profilaxi quirúrgica del tromboembolisme venós

A. Antuori, Servei de Farmàcia, idcsalud Hospital Universitari Sagrat Cor

T. Rossinyol, Servei de Farmàcia, idcsalud Hospital Universitari Sagrat Cor

M. Pons, Servei de Farmàcia, idcsalud Hospital Universitari Sagrat Cor

INTRODUCCIÓ

Prevalença i factors de risc del tromboembolisme venós

El tromboembolisme venós (TEV) és una patologia d'etiologia diversa que és causa d'una morbiditat i d'una mortalitat elevades en pacients hospitalitzats, sobretot en aquells que presenten factors de risc associats (FR)¹.

La incidència del tromboembolisme venós profund (TVP) a Espanya és d'uns 600.000 casos anuals, mentre que en el tromboembolisme pulmonar (TEP) és d'uns 60.000 casos. Sense una profilaxi correcta, la incidència hospitalària de TEV està entre el 10 i el 40%¹.

Bona part d'aquests casos es produeixen després d'una cirurgia. Les dades recollides en el *Registro Informatizado sobre la Enfermedad Tromboembólica en España* indiquen que aquesta xifra és d'un 14%, comptant únicament els detectats durant les primeres vuit setmanes després de la intervenció^{2,3}. Segons el tipus de cirurgia, les dades poden variar: en cirurgia general la incidència és aproximadament d'un 25% mentre que en cirurgia traumatològica la xifra pot oscil·lar entre el 40 i el 80%^{2,3,4}.

Una gran part dels casos de TEV són asimptomàtics i resulta crucial la detecció precoç per evitar un desenllaç fatal^{2,3}. Tanmateix, la major part de casos simptomàtics no es detecten fins després de l'alta hospitalària¹.

Els factors de risc (FR) es poden classificar segons si els pacients són:

- **No quirúrgics.** Els FR són embaràs i puerperi, teràpia hormonal substitutiva, immobilització de més de quatre dies, edat avançada, antecedents de TVP o TEP, obesitat, trombofília, neoplàsties, insuficiència cardíaca congestiva, infart agut de miocardi, infecció aguda greu, MPOC greu, síndrome

nefròtica, cremats greus, malaltia inflammatòria intestinal i hiperhomocisteïnèmia³.

- **Quirúrgics.** Els factors de risc es classifiquen segons l'OR (probabilitat de desenvolupar un TEV).

- Els FR amb una OR ≥ 10 són: fractura de maluc, de fèmur o de tibia, artroplastia de maluc o de genoll, politraumatisme greu, lesió medullar aguda, transfusions preoperatòries i cirurgia major (intervencions intraabdominals de més de 30 minuts amb anestèsia general i no abdominals de més de 45 minuts).
- Els FR que tenen una OR entre 2 i 9 són: edat > 60 anys, vies venoses centrals, neoplàstia, tractament antineoplàstic, insuficiència cardiorespiratòria, teràpia hormonal substitutiva, malaltia inflammatòria intestinal, puerperi, antecedents de TEV, trombofília congènita o adquirida i immobilització postoperatòria > 6 dies, obesitat (IMC > 29).
- Els FR associats a una OR < 2 són: repòs absolut al llit previ de més de tres dies, edat entre 40 i 60 anys, varices en membres inferiors i cirurgia laparoscòpica.³

Profilaxi del TEV

Els mètodes que s'han mostrat útils en la profilaxi del TEV són de tipus **mecànic i farmacològic**. En qualsevol cas, sempre s'aconsella una mobilització precoç del pacient^{2,3,4}.

Entre els de tipus mecànic s'inclouen les mitges de compressió gradual, la compressió mecànica intermitent i la bomba venosa plantar. Tot i no ser tan efectius com els mètodes farmacològics, no incrementen el risc hemorràgic^{1,2,4}.

Els farmacològics són les heparines (heparines de baix pes molecular [HBPM] i heparines no fraccionades [HNF]), el fondaparinux, les hirudines, els antagonistes

de la vitamina K i els nous anticoagulants orals^{1,4}.

L'heparina és el tractament més usat en la profilaxi del TEV i del que se'n té més experiència³. Segons la font consultada es considera que l'eficàcia de les HBPM és similar o lleugerament superior a la de les HNF⁴. Les HBPM tenen una semivida més prolongada, fet que en permet l'administració en una o dues dosis diàries^{1,2,3,4}.

Altres avantatges sobre les HNF són una major biodisponibilitat per via subcutània, una resposta més previsible i una menor incidència de trombocitopènia i osteoporosi^{2,3}. Per aquests motius, les HBPM són el tractament considerat d'elecció per a la profilaxi del TEV^{1,2,4}.

Actualment, les HBPM comercialitzades a Espanya són: bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina i

Taula 1. Full de recollida de dades

NHC: Edat: Sexe:
 Servei: Data intervenció: Durada d'intervenció:
 Diagnòstic: Tipus d'intervenció:
 Tipus cirurgia ☐ C. menor ☐ C. major ☐ C. ortopèdica
 Pes: Alçada:
 Antecedents TVP/TEP ☐ SÍ ☐ NO
 Trombofília ☐ SÍ ☐ NO
 Malaltia neoplàstica ☐ SÍ ☐ NO
 Politraumatisme greu ☐ SÍ ☐ NO
 Fractura de maluc, fèmur o tibia ☐ SÍ ☐ NO
 Artroplàstia de maluc o genoll ☐ SÍ ☐ NO
 Lesió medul·lar aguda ☐ SÍ ☐ NO
 Transfusions preoperatòries ☐ SÍ ☐ NO
 Vies venoses centrals ☐ SÍ ☐ NO
 Insuficiència cardiorespiratòria ☐ SÍ ☐ NO
 Teràpia hormonal substitutiva ☐ SÍ ☐ NO
 Tractament antineoplàstic ☐ SÍ ☐ NO
 Obesitat ☐ SÍ ☐ NO
 Varius en membres inferiors ☐ SÍ ☐ NO
 Immobilització > 3 dies ☐ SÍ ☐ NO
 Malaltia inflamatòria intestinal crònica ☐ SÍ ☐ NO
 Risc de TEV: ☐ Lleu ☐ Moderat ☐ Elevat ☐ Molt elevat
 HBPM prescrita:
 Dosi: Pauta:
 Data inici: Durada:
 HBPM prescrita:
 Dosi: Pauta:
 Data inici: Durada:
 Motiu fi tractament: ☐ Alta ☐ Centre sociosanitari ☐ Exitus ☐ Canvi
 tractament Data Alta:
 Adequació HBPM a recomanacions: ☐ SÍ ☐ NO

tinzaparina. Tot i les diferències en el mètode de fraccionament i en el pes molecular, es consideren terapèuticament equivalents⁴.

L'HBPM que utilitza el nostre hospital en la profilaxi quirúrgica és la bemiparina sòdica (Hibor®).

L'elecció de la dosi depèn del grau de risc que varia en funció del tipus de cirurgia, l'edat i els FR³.

- Si el risc és baix, no es recomana la prescripció de tractament farmacològic i es limita únicament al tractament mecànic^{2,3}.
- Si el risc és moderat, les mesures a prendre poden variar segons la font consultada, però en general es recomana iniciar el tractament farmacològic. En el cas de bemiparina, la dosi adequada és de 2.500 UI^{2,3,5,6}. Es recomana començar el tractament dues hores abans de la intervenció o bé sis hores després d'aquesta. La durada recomanada és entre set i deu dies o fins a la plena deambulació del pacient^{2,3,6}.
- Si el risc és elevat o molt elevat, la dosi adequada de bemiparina és de 3.500 UI^{2,3,5,6}. En aquest cas, les indicacions de la fitxa tècnica recomanen començar tractament dues hores abans de la intervenció o sis hores després⁶. Tot i així, una de les fonts consultades recomana iniciar el tractament entre 10 i 12 hores abans per reduir el risc hemorràgic³. Es recomana una durada mínima de 10 dies per a la majoria de casos. En el cas d'intervencions quirúrgiques de pròtesi de maluc i de genoll i en cirurgia oncològica abdominal, la durada recomanada és de 28 a 35 dies o fins a la plena deambulació del pacient^{2,3}.
- Si el risc d'hemorràgia és excessivament elevat, es recomana evitar la prescripció de fàrmacs i fer servir únicament mètodes mecànics. Quan el risc disminueix, es pot introduir el tractament farmacològic^{4,5,7}.

En aquest context i tenint en compte l'impacte que poden representar tant el TEV postoperatori com les hemorràgies, el servei de farmàcia es va proposar analitzar si al nostre hospital la utilització de les HBPM en profilaxi quirúrgica s'ajustava a les recomanacions que proposa l'*American College of Chest Physician* en les quals es basen la major part de guies de prevenció del trom-

boembolisme de les societats mèdiques espanyoles.

MÈTODE

Estudi transversal i observacional dut a terme durant un període de 15 dies dels pacients més grans de 18 anys intervinguts al nostre hospital i que hi van estar ingressats durant més de 24 hores.

Durant el període de l'estudi vam registrar dades corresponents a 158 pacients dels quals se'n van excloure 31 per haver rebut tractament farmacològic anticoagulant abans de la intervenció i nou perquè no en teníem totes les dades.

Críteris d'inclusió

- Pacients sotmesos a una intervenció quirúrgica
- Pacients més grans de 18 anys

Críteris d'exclusió

- Pacients menors de 18 anys
- Tractament amb altres anticoagulants o antiagregants (àcid acetilsalicílic, clopidogrel...)

Per classificar els pacients en els diversos grups de risc, vam fer servir la classificació proposada per la sessena conferència de consens de l'*American College of Chest Physician* que estableix quatre categories³ de risc.

- **Baix** (sense tractament farmacològic)
 - o Cirurgia menor en pacients menors de 40 anys sense altres FR
- **Moderat** (tractament amb bemiparina 2.500 UI, durada mínima de set a deu dies):
 - o Cirurgia major en pacients menors de 40 anys sense altres FR*
 - o Cirurgia menor en pacients menors de 40 anys amb FR associats*
 - o Cirurgia menor en pacients entre 40 i 60 anys
- **Elevat** (tractament amb bemiparina 3.500 UI, durada mínima de set a deu dies)
 - o Cirurgia menor en pacients de més grans de 60 anys
 - o Cirurgia major en pacients més grans de 40 anys
 - o Cirurgia major en pacients amb FR associats*
 - o Cirurgia ortopèdica major de pelvis, maluc o extremitats inferior
- **Molt elevat** (tractament amb bemiparina 3.500 UI)

*Els FR són els descrits a la introducció per als pacients quirúrgics.

- o Cirurgia major en pacients més grans de 40 anys amb antecedents de TEV
- o Pacients amb neoplàstia
- o Pacients amb propensió a trombosi
- o Politraumatismes greus

Definicions

• Tipus de cirurgia

- o **Cirurgia menor.** Es consideren cirurgia menor: intervencions intraabdominals de menys de 30 minuts, no abdominals de menys de 45 minuts i cirurgia de traumatologia de menys de 30 minuts.
- o **Cirurgia major.** Es consideren cirurgia major: intervencions intraabdominals de més de 30 minuts amb anestèsia general i no abdominals de més de 45 minuts i cirurgia de traumatologia de més de 30 min.

• Grups d'edat

- o 18-40 anys
- o 41-60 anys
- o Més de 60 anys

La localització dels pacients es va fer a partir de la llista de persones intervingudes diàriament a l'hospital.

A més dels FR i de les dades relacionades amb el tractament, també vam registrar dades relacionades amb el pacient: edat, sexe, servei que havia fet la intervenció, paràmetres antropomètrics, diagnòstic, tipus d'intervenció, data de la intervenció, durada, tipus de cirurgia, temps d'estada hospitalària i motiu de la fi de tractament (alta, canvi de tractament, trasllat a un centre sociosanitari o exitus) (taula 1).

Vam fer un estudi descriptiu de les variable registrades i un estudi comparatiu entre les variables més rellevants mitjançant la prova del khi quadrat. Les dades van ser processades pel programa **SPSS versió 15.0**.

RESULTATS

La mitjana d'edat dels 118 pacients inclosos a l'estudi era de 60 anys (DE 16). Un 61 % eren dones (taula 2) i un 82,2% dels pacients van ser tractats amb bemiparina. L'adequació global de l'estudi segons les recomanacions proposades per l'*American College of Chest Physician* va ser del 68%.

El 63% dels pacients van ser sotmesos a cirurgia (C.)

major i el 37% a C. menor. El 48% van ser intervinguts per metges dels servei de C. general i digestiva (CGD), un 30,5% per traumatologia i C. ortopèdica (COT), un 5,1% per otorinolaringologia, un 4,2% per urologia i un 4,2% per ginecologia (taula 2).

El 24,6% dels pacients tenien un factor de risc, el 2,5%, dos i el 1,7%, tres. El 4% dels pacients tenien un risc de tromboembolisme baix, el 16% moderat, el 70% elevat i el 10% molt elevat.

En un 21,2% dels pacients el diagnòstic principal va ser càlculs a la vesícula biliar, un 14%, hèrnia inguinal, un 13% artrosi i un 6,8% trencament de menisc (taula 3).

Dels pacients tractats amb bemiparina, el 91,7% van rebre la dosi de 3.500 UI i el 8,3% restant la de 2.500 UI (taula 4), amb una duració mitjana de tractament de 2.8 dies (DE 3,3) durant l'ingrés (una vegada donada l'alta el seguiment del tractament no va continuar). La causa més freqüent de finalització del tractament va ser l'alta hospitalària.

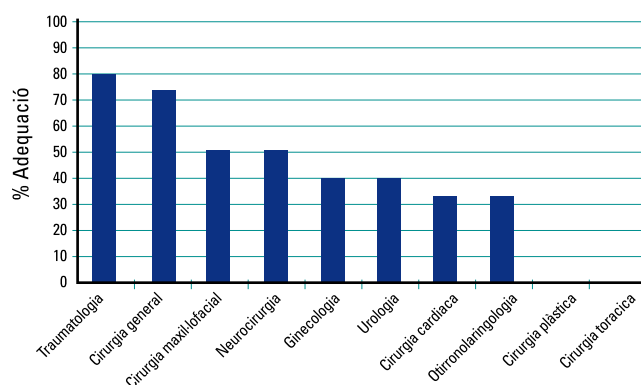
Adequació de la prescripció per servei

A CGD l'adequació va ser del 74% i a COT del 81%. En els serveis amb un nombre menor d'intervencions, la tendència està invertida: a ginecologia i a urologia (cinc pacients a cada un) va ser del 40% i a otorinolaringologia (sis pacients), del 33% (figura 1).

Adequació de la prescripció segons el risc

Segons el risc tromboembòlic, l'adequació de la profilaxi va ser del 100% en pacients amb risc baix (en

Figura 1. Adequació per servei

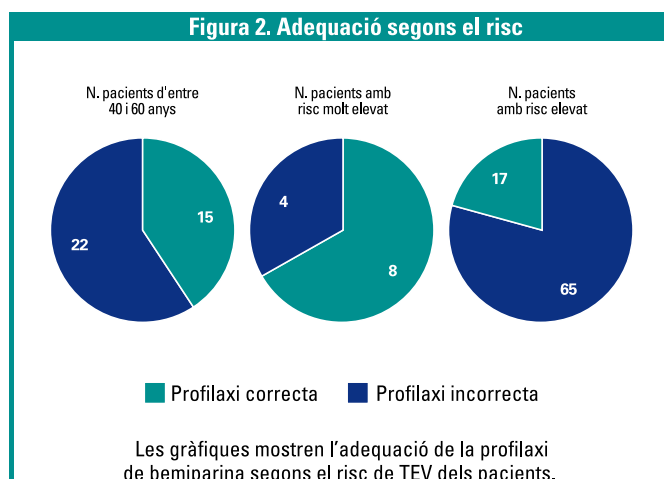


La figura mostra el percentatge de l'adequació del tromboembolisme venós en els diferents servei.

aquest no cal tractament amb HBPM). En els de risc moderat, un 89,5% no va rebre una profilaxi adequada (el 73,7 % va rebre la dosi de 3.500 i el 15,8% no va rebre profilaxi). En els de risc elevat, la profilaxi no va ser adequada en un 20,8% (el 5,9% va rebre la dosi de 2.500 i el 14,9% no va rebre profilaxi). En els de risc molt alt, un 33,4% no va rebre una profilaxi adequada (el 16,7% va rebre la dosi de 2.500 i el 16,7% no va rebre profilaxi). Es van observar diferències estadísticament significatives entre serveis ($\chi^2 = 35,868$ $p < 0.0005$) (figura 2).

Adequació de la prescripció per tipus de cirurgia

Per tipus de cirurgia, l'adequació en els pacients sotmesos a C. menor va ser del 57%, i en C. major del



74%, amb diferències estadísticament significatives ($\chi^2 = 8,635$ $p = 0,013$) (figura 3).

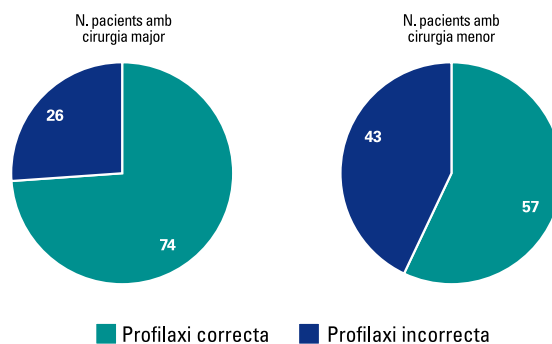
Adequació de la prescripció per edat

Per edat, l'adequació en els pacients de menys de 40 anys va ser del 50%, en el grup de 40 a 60 anys del 40,5% i en la resta del 87,7%, i es van observar diferències estadísticament significatives ($\chi^2 = 26,696$ $p < 0,0005$) (Figura 4).

DISCUSSIÓ

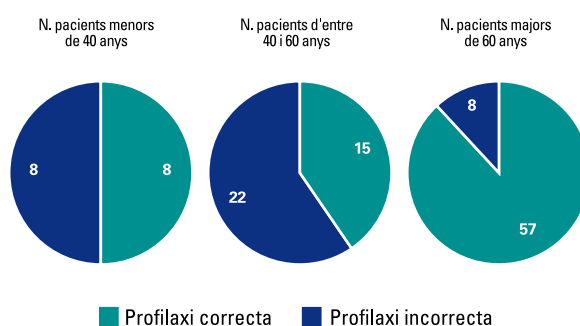
La prevalença de la prescripció de HBPM varia segons l'estudi analitzat. En un estudi transversal dut a terme a l'hospital de Huelva⁸, la prevalença va ser del 84,2% i en un altre fet per la **Sociedad Española de Farmacología Clínica**⁹ en set hospitals, va ser del 53%, en aquest cas malgrat que la dada correspon només a

Figura 3. Adequació segons el tipus de cirurgia



Les gràfiques mostren l'adequació de la profilaxi de bempirina segons el tipus de cirurgia realitzada als pacients.

Figura 4. Adequació per grups d'edat



Les gràfiques mostren l'adequació de la profilaxi de bempirina per grups d'edat.

pacients intervinguts en cirurgia major. La prevalença de prescripció d'HBPM d'aquest estudi és del 82,2%, dada comparable a l'obtinguda pel grup de Huelva, que encara que és una mica elevada és comprensible si tenim en compte que la majoria dels pacients inclosos eren més grans de 65 anys i, per tant, gairebé sempre necessiten una profilaxi tromboembòlica en un procés quirúrgic.

Si tenim en compte l'adequació a l'hora de prescriure aquest tipus de profilaxi, també s'observen diferències significatives segons l'estudi analitzat. En l'estudi multicèntric *ENDORSE*¹⁰, l'adequació de la prescripció en pacients quirúrgics va ser del 58,5%, malgrat que aquest va ser fet en diferents països i hi ha una gran variabilitat en la prescripció de profilaxi entre uns i altres. L'adequació en un estudi dut a terme a l'**Hospital Universitari Carlos Haya** va ser del 72,7%¹¹. En aquest estudi, els pacients als quals se'ls va prescriure una profilaxi correcta del TEV van representar el 68%, dada similar a l'últim estudi esmentat.

TAULA 2. Característiques de la mostra

Variables	Total (N=118)	Percentatge
Sexe		
Homes	46	39
Dones	72	61
Tipus de cirurgia		
Major	74	37,3
Menor	44	62,7
Servei		
Cardiologia	1	0,8
Cirurgia cardíaca	2	1,7
Cirurgia general	57	48,3
Cirurgia maxil·lofacial	2	1,7
Cirurgia plàstica	1	0,8
Cirurgia toràctica	1	0,8
Ginecologia	5	4,2
Neurocirurgia	2	1,7
Otorinolaringologia	6	5,1
Traumatologia	36	30,5
Urologia	5	4,2

La taula mostra els percentatges dels pacients segons el sexe, el tipus de cirurgia i el servei.

TAULA 4 Característiques del tractament

Variables	Total (N=118)	Percentatge
HBPM prescrita		
Sense bemparina	21	17,8
Amb bemparina	97	82,2
	Total (N=97)	Percentatge
Dosi bemparina		
Bemparina 2500 U.I	8	8,3
Bemparina 3500 U.I	89	91,7
Freqüència		
Cada 24 hores	96	99
Cada 12 hores	1	1

La taula mostra el percentatge del tipus de bemparina, la dosi i la posologia.

Els estudis publicats fins ara ha documentat una gran diferència pel que fa a l'adequació de la prescripció segons el risc. En l'estudi de l'hospital de Huelva⁸ (correspon

TAULA 3 Tipus de diagnòstic

Variables	Total (N=118)	Percentatge
Diagnòstic		
Esquinçament menisc	8	6,8
Desviació septa nasal	5	4,2
Neoplàstia benigna	4	3,4
Hèrnia	17	14,4
Càlcul vesícula biliar	25	21,2
Pòlip cos uterí	2	1,7
Cistorectoceles	2	1,7
Neoplàstia	8	6,8
Alteracions erupció dental	2	1,7
Obesitat mòrbida	3	2,5
Fractura	5	4,2
Pancreatitis aguda	1	0,8
Artrosi	13	11,0
Hemorroides	1	0,8
Complicació mecànica pròtesi	2	1,7
Ruptura lligament anterior	1	0,8
Contractura fàscia palmar	1	0,8
Desp. disc intervert. lumbar	1	0,8
Complicacions marca-passos	1	0,8
Abscés	1	0,8
Manegot rotatoris	3	2,5
Fístula anal/perianal	3	2,5
Estenosi raquídia	1	0,8
Reconstrucció mama	1	0,8
Apendicitis	1	0,8
Hipertròfia cornets nasals	1	0,8
Fibril·lació auricular	1	0,8
Condromalàcia de ròtula	1	0,8
Luxació articular	1	0,8
Hallux valgus	2	1,7

La taula mostra els diferents diagnòstics en els pacients de l'estudi.

a pacients quirúrgics i mèdics) els pacients amb risc moderat-elevat que van rebre profilaxi adequada van representar el 69,4%, mentre que en pacients amb un risc trom-

boembòlic baix l'adequació va ser del 82,4%. Si bé aquesta última dada coincideix amb el nostre estudi, és difícil comparar els pacients amb risc moderat i elevat ja que en l'estudi citat estan classificats en un mateix grup.

A l'estudi de la Sociedad Española de Farmacología Clínica⁹, el 88% dels pacients amb risc baix va rebre profilaxi adequada (dada similar a la del nostre estudi) mentre que en els pacients amb risc moderat, alt i molt alt va ser del 44%, el 57% i el 34%. Aquests percentatges difereixen dels obtinguts en el nostre estudi en el qual l'adequació va ser molt més alta en pacients amb risc alt que en els de risc moderat. Probablement les diferències es deuen al fet que els pacients inclosos a l'estudi esmentat són mèdics i quirúrgics i el nostre només inclouen els quirúrgics. Els nostres resultats mostren que l'adequació de la profilaxi va ser del 100% en pacients amb risc tromboembòlic baix, mentre que en pacients amb risc moderat, alt i molt alt l'adequació va ser del 10,5%, el 79% i el 67%, respectivament.

L'adequació de la prescripció en cirurgia major (74%) és superior que la que correspon a cirurgia menor (57%). Aquesta dada reflecteix el fet que els pacients menors de 40 anys sense factors de risc addicionals sotmesos a una cirurgia menor poden prescindir d'una profilaxi tromboembòlica amb HBPM. La tendència observada en l'estudi és a una sobreprescripció de la be-

miparina, raó per la qual segurament l'adequació de la prescripció és més alta en cirurgia major que en cirurgia menor.

En l'anàlisi de l'adequació per serveis, l'estudi de l'hospital de Huelva⁸ presenta un nivell d'adequació del 89% en el servei de COT que coincideix amb el nostre resultat (81%). En canvi, l'adequació a CGD de l'estudi citat, representa el 55%, molt diferent a l'observada en el nostre hospital en el qual l'adequació va ser del 74%. Aquesta diferència pot ser deguda a la gran proporció de pacients de menys de 40 anys sense factors de risc addicionals de l'estudi de l'hospital de Huelva, que, malgrat no requerir-ne, són tractats amb HBPM.

En altres tipus de cirurgia, l'adequació de la prescripció és molt menor. En urologia és d'un 40%, en otorinolaringologia, del 33% i en ginecologia, del 40%. Aquest fet es podria explicar pel menor hàbit de prescriure profilaxi tromboembòlica en aquests serveis i també pel fet que en la majoria de casos es tracta de cirurgies menors, que majoritàriament no necessiten profilaxi amb HBPM.

Per últim, s'observa un adequació de la profilaxi millor en pacients més grans de 60 anys (un 87,7 %) que en els altres grups (l'adequació és del 40,5% en pacients de 40 a 60 anys i del 50% en pacients de menys de 40 anys). De la mateixa manera que en estudis anteriors, la diferència d'adequació entre els diferents grups pot ser deguda al fet que, en un procés quirúrgic, el grup de més de 60 anys sempre necessita tractament profilàctic mentre que en pacients amb una edat menor, s'ha de tenir en compte els factors de risc addicionals, circumstància que incrementa la dificultat a l'hora de prescriure la profilaxi.

CONCLUSIONS

- S'observa una adequació millor en serveis amb més gran nombre d'intervencions (CGD i COT) i en cirurgies de major complexitat.
- La profilaxi del TEV és millor en pacients de més de 60 anys que en la resta.
- Seria convenient difondre el protocol de la profilaxi del TEV a fi de millorar l'adequació en els diferents serveis.

BIBLIOGRAFIA

1. Comisión de terapéutica antitrombótica del Hospital Universitario Central de Asturias. Protocolo de profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en cirugía. [Monografía a Internet] Edición: 1ª. Asturias: Hospital Universitario central de Asturias. Diciembre 2010. [Citado el 10/12/12]. Disponible a: <http://es.scribd.com/doc/60495174/ProtocolNormProfilaxisETEVMar11>
2. Toquero de la Torre F, coordinador. Evidencia científica en profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso. [Libro a Internet] Madrid: IM&C, S.A. Març 2007 [Citado el 10/12/12] Disponible a: http://www.comalbate.net/documentos/publicaciones/137GUIA_PROFILAXIS.pdf
3. Rocha Hernando, E., Martínez Brotons, F., Monreal Bosch, M., editors. Manejo práctico y pautas de actuación en la enfermedad tromboembólica venosa. Madrid: Acción Médica S.A 2004. pg. 61-98
4. Lalueza MP, Bosch M, Bóveda JL, Casellas M, Castellet E, Felip E, et al. Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes adultos. [Internet] Centre d'informació de medicaments de Catalunya. Actualitzat el 16/3/11 [citado el 10/12/12] Disponible a: <http://www.cedimcat.info/html/es/dir2471/doc26986.html#Bloc5>
5. Juarez Alonso S Utilización de Bemiparina en los servicios de urgencias hospitalarios: tratamiento y profilaxis. Emergencias 2004 feb. [Citado el 10/12/12] 15:S5-S10. Disponible a: http://www.semes.org/revista/vol16_1/S5-S10.pdf
6. Fitxa tècnica Bemiparina (Hibor® 2500 U.I. i Hibor® 3500). Novembre 2011. [Internet]. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61908&formato=pdf&formato=FICHAS&file=ficha.pdf>
7. Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Roger Chou, MD; Linda L. Humphrey, MD, MPH; Melissa Starkey, PhD; Paul Shekelle, MD, PhD; and for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Patients: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 1 November 2011; 155(9):625-632. [Citado el 10/12/12] Disponible a: <http://annals.org/article.aspx?articleid=1033137#ComparativeEffectivenessofMechanicalDevicesVersusNoMechanicalDevices>
8. Garrido MT, Aguado M, Herrera J, Chaparro I, Ynfante M, de la Rosa JA y col. Adecuación de la utilización de heparinas de bajo peso molecular en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. Farm Hosp. 2008;32:261-73. [Citado el 03/04/13] Disponible a: http://www.sefh.es/fh/95_v32n05pdf002.pdf
9. Antoni J, Vallano A, Torres F, Arnau JM, Laporte JR. Multicentre hospital drug utilization study on the prophylaxis of venous thromboembolism. Br J Clin Pharmacol 1994; 37: 255-259. [Citado el 03/04/13] Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1364756/>
10. Cohen AT, Tapson VF, Bergman JF, Goldhaber SZ, Kakkatar AK, Deslandes B et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet. 2008;371:387-94.
11. Gallardo Jiménez P, Guijarro Merino R, Vallejo Herrera V, Sánchez Morales D, Villalobos Sánchez A, Perelló González-Moreno JI, Gómez-Huelgas R. Assessment of venous thromboembolism risk in hospitalized medical patients. Concordance between PRETEMED guide and the recommendations of the VIII conference of the American College of Chest Physicians. Med Clin (Barc). 2012 Nov 3;139(11):467-72.

CASOS CLÍNICS

Infecció pulmonar acompanyada d'hemoptisi

A. Murgadella, Hospital Dos de Maig

R. Merino, Hospital de Mataró

Dona de 77 anys, oriünda de Perú que resideix a Barcelona fa més de 10 anys (durant aquest temps ha fet visites freqüents als seu país d'origen). No té hàbits tòxics i és intolerant a la lactosa.

Motiu d'ingrés

Pacient que acut a urgències per un quadre de malestar general amb tos persistent i expectoració groguenca acompanyada d'hemoptisi i sensació dispneica de tres dies d'evolució. En els últims tres mesos la pacient ha anat dos cops més a urgències amb una clínica semblant a la d'aquest últim episodi. Les altres vegades se li va prescriure tractament antibiòtic amb amoxicil·lina-à.clavulànic i levofloxacina.

Història mèdica rellevant

- Hipertensió arterial en tractament amb IECA
- Anèmia crònica multifactorial
- Hipoacúsia neurosensorial bilateral de 6 anys d'evolució
- *Antecedents pneumològic*
 - Tuberculosi pulmonar als 15 anys tractada durant 5 (en no haver-hi informes es desconeix els tuberculosístics que va rebre).
- Lowenstein seriat en esput sempre negatiu (últim: octubre 2011)
 - Diversos episodis de pneumònia per *S. pneumoniae* tractats amb amoxicil·lina-à.clavulànic (2000 i 2009)
 - Hemoptisi de repetició des dels 30 anys
 - Bronquièctasi d'anys d'evolució amb limitació crònica del flux aeri (LCFA)
 - Primer aïllament de *Pseudomonas aeruginosa* el 1995
 - Colonització per *Pseudomonas aeruginosa* des del 2000. Tres ingressos per sobreinfecció de bronquièctasi per *P. aeruginosa*: el 2008 es van tractar amb ceftazidima i trobamicina intravenosa, el 2009, amb levofloxacina intravenosa i el 2010 amb cefepima i tobramicina intravenosa. En aquest episodi la pacient va presentar una reacció cutània a cefepima que va

requerir canviar l'antibiòtic a colistina inhalada. Es va descartar al·lèrgia a cefalosporines i penicil·lines: proves de reacció cutània amb penicil·lina i cefepima negatives, exposició controlada a cefepima intravenosa (octubre 2010 i juliol 2011) sense objectivar reaccions adverses durant el període d'observació, IgE específica negativa per penicil·lines i prova de tolerància intramuscular amb cefepima negativa.

- Primer aïllament de *Nocardia* en esput de control amb la pacient asimptomàtica el 17/6/2010. Cotrimoxazole durant 15 dies. Se suspèn per erupció cutània compatible amb exantema fix pigmentari. Els cultius posteriors van ser negatius (9/9/2010; 22/9/2010, 14/10/2010 i 18/1/2011). Segon aïllament el 22/3/2011 en el context de canvis clínics (hemoptisi + febre + progressió radiològica)

Diagnòstic

- Hipertensió arterial
- Anèmia crònica multifactorial
- Hipoacúsia neurosensorial bilateral des de fa 6 anys
- Hemoptisi de repetició i bronquièctasi amb LCFA d'anys d'evolució (post tuberculosi)
- Colonització bronquial per *Pseudomonas aeruginosa*
- *Nocardiosi pulmonar*

NOTA SOAP

Subjectiu

- Dispnea i malestar general
- Objectiu
- Tos persistent
 - Esput mucopurulent
 - Febre (38°C)
 - Hemoptisi

Proves complementàries

- RX toràcica (juny 2010): patró intersticial difús de predomini al lòbul inferior esquerre amb desdibuixament de

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DEL PACIENT	
Farmacoteràpia	Comentaris
Juny 2010 Cotrimoxazole 800/160 mg, cada 8h per via intravenosa (iv)	Als 15 dies d'haver iniciat el tractament amb cotrimoxazole, la pacient presenta un eritema fix pigmentari. Se suspèn. Els cultius posteriors són negatius
Abril 2011 Minociclina 200 mg/12h per via oral (vo) + amikacina 780 mg/dia iv	Segon aïllament de <i>Nocardia otitidiscaviarum</i> . La pacient refereix intolerància digestiva a minociclina motiu pel qual se'n disminueix la dosi
Abril 2011 Minociclina 100 mg/12h vo + Amikacina 780 mg/dia iv	Després de 20 dies amb aquests pauta antibiòtica la pacient empijora clínicament. Cultius d'esput amb un patró de sensibilitat igual que l'inicial
Maig 2011 Minociclina 100 mg/12h vo + linezolid 600 mg/12h vo	La pacient refereix intolerància digestiva al linezolid motiu pel qual es passa a administrar per via iv
Juliol 2011 Minociclina 100 mg/12h vo + linezolid 600 mg/12h iv	Als dos mesos d'haver començat aquesta doble teràpia la pacient experimenta leucopènia, anèmia i trombocitopènia
Octubre 2011 Desensibilització ràpida a cotrimoxazole (Gluckteins i cols. (1995))	A la tercera administració de cotrimoxazole la pacient torna a presentar eritema fix pigmentari motiu pel qual es decideix no tornar a utilitzar cotrimoxazole
Novembre 2011 Tobramicina 150 mg/12h iv + tigeciclina 50 mg/12h (dosis de càrrega 100 mg)	Després de mes i mig, la pacient ha empijorat clínicament, radiològicament i analíticament. Cultius d'esput amb un patró de sensibilitat igual a la inicial.
Gener 2012 Tobramicina 100 mg/12h per via inhalada + minociclina 100 mg/12h vo + linezolid 600 mg/12h vo	Davant de la complexitat de la pacient es decideix fer triple teràpia durant sis mesos. Al cap de sis mesos de tractament la pacient es manté asimptomàtica, amb millora del patró radiològic i cultius negatius

LLISTA DE PROBLEMES	
MÈDIC	FARMACÈUTIC
Optimitzar el tractament antibiòtic	Seleccionar el tractament antibiòtic més adequat segons la informació microbiològica de cada moment

la silueta cardíaca. A les radiografies prèvies, s'observa una més gran afectació del parènquima i pèrdua de volum pulmonar bilateral.

- TAC toràcica (juny 2010): presència d'algun nòdul, signes d'inflamació i engruiment de l'interstici peribroncovascular i dels septes interlobulars.
- Fibrobroncoscòpia (juny 2010): faringe normal i abundant secreció mucopurulenta.
 - Broncoaspirat: inflamació aguda greu i abundant flora bacteriana i polimorfonuclears
 - Tinció d'auramina: no s'observen bacils acidoalcohol resistents
 - Cultiu de *Legionella*: negatiu
 - Cultiu aerobi: no s'observen microorganismes
 - Cultiu de fongs i llevats positiu per *Nocardia otitidiscaviarum* amb el següent patró de sensibilitat:

ampicil·lina R, amoxicil·lina - à.clavulànic R, cefotaxima R, imipenem R, eritromicina R, gentamicina S, tobramicina S, amikacina S, vancomicina R, rifampicina R, ciprofloxacina R, cotrimoxazole S, tetraciclina S, linezolid S, tigeciclina S, (tots els que s'han fet han estat positius per al mateix microorganisme i amb el mateix patró de sensibilitat)

- TAC toràcica i fibrobroncoscòpia (abril 2011): bronquiectasi i bronquiectasis bilaterals de predomini a ambdós lòbuls superiors (LS), àrees de condensació del parènquima biapicals i a LS amb disposició subpleural acompanyat de bronquiectasis i imatges compatibles amb micetoma.
- TAC cranial (novembre 2011): absència de troballes patològiques d'interès.
- Estudi immunològic, marcadors tumorals i VIH negatius
- Immunoglobulines i subpoblacions limfocitàries dintre de la normalitat

Anàlisi

La nocardiosi és una malaltia invasora causada per actinomicets del gènere *Nocardia*. Els actinomicets són bacteris grampositius aerobis que formen hifes ramificades. La nocardiosi es considera una infecció oportunista encara que una tercera part dels infectats són immunocompetents. Produeix diferents quadres clínics amb la pneumònia i la malaltia disseminada (sobretot amb afectació del SNC) entre els més freqüents. La malaltia s'origina principalment per la inhalació de micelis fragmentats. Els neutròfils fagociten els microorganismes i en limiten el creixement, però no els poden eliminar de forma eficaç motiu pel qual la immunitat cel·lular juga un paper molt important en el control definitiu de la *Nocardia*. Els factors de risc per desenvolupar aquesta patologia són: presència de limfoma, trasplantament, corticoteràpia i SIDA entre d'altres (tuberculosi, alcoholisme, tractament amb anti-TNF, etc). Les bronquiectasis també són un factor de risc important per a la colonització i la infecció per *Nocardia*. El complex *Nocardia asteroides* és el responsable de la major part de patologia al nostre medi. L'aïllament de *Nocardia otitidiscaviarum* és excepcional.

La nocardiosi pulmonar cursa amb tos, poca quantitat d'esput (dens i purulent però no purulent), febre, anorèxia,

pèrdua de pes i malestar general. S'acostumen a produir remissions i exacerbacions al llarg de diverses setmanes. Quant al patró radiològic cal destacar que és freqüent que apareguin infiltrats i nòduls de diferents mides i densitats que acostumen a formar cavitats.

El tractament de primera línia d'aquesta patologia és el cotrimoxazole (trimetopim 10-20 mg/Kg/dia). S'administra per via intravenosa el primer mes i es manté per via oral fins a completar 4-6 mesos (12 mesos en cas d'afectació central o malaltia disseminada). Aquest tractament es pot combinar amb amikacina o amb un betalactàmic (cefotaxima 6g/dia, ceftriaxona 1-2g/dia o imipenem 2g/dia) en pacients que presentin una immunosupressió greu. En casos més greus i sense disposar d'antibiograma es pot fer triple teràpia amb cotrimoxazole, amikacina i un betalactàmic. Aquests fàrmacs, però, també estan indicats en cas d'al·lèrgia a cotrimoxazole. Les cefalosporines de tercera generació es poden utilitzar en cas d'aparició de nefrotoxicitat i ototoxicitat associada a amikacina. El que passa és que aquestes cefalosporines presenten una activitat poc significativa *in vitro* contra *N. otitidiscaviarum*. Cal tenir en compte que els carbapenems, en concret, l'imipenem es mostra altament efectiu contra totes les espècies de *Nocardia*. Es pot administrar de forma concomitant amb cotrimoxazole o amikacina. Meropenem és una molt bona alternativa a l'imipenem en casos de nocardiosi cerebral i l'ertapenem no mostra activitat. Com a alternatives, tenim minociclina (dosis: 100-200 mg/12h), linezolid (dosis: 600 mg/12h tant per via intravenosa com per via oral) i tigeciclina (dosis inicial de 100 mg seguida de 50 mg/12h).

En aquest cas i tenint en compte el que hem dit anteriorment, el tractament es va iniciar amb la següent pauta antimicrobiana: cotrimoxazole 800/160 mg/8h per via intravenosa. Després de 15 dies de tractament, la pacient va experimentar una erupció cutània compatible amb exantema fix pigmentari que va requerir de l'administració de dexclorfeniramina 2 mg/8h per via oral, crema tòpica amb corticoides i suspensió del tractament antibiòtic. Els cultius posteriors van ser negatius. Al cap d'uns mesos, en el context de canvis clínics (hemoptisi + febre + progressió radiològica), es va aïllar de nou el mateix microorganisme. El tractament antimicrobià instaurat va ser minociclina 100

mg/12h, per via oral (en un principi la dosi va ser de 200 mg/12h, però atès que la pacient havia referit intolerància digestiva a aquest antibiòtic es va haver de disminuir) i amikacina 780 mg/dia per via intravenosa. Després de 20 dies de tractament, la pacient va presentar empitjorament de la clínica (febrícula nocturna i esput més mucopurulent) motiu pel qual es va fer una fibrobroncoscòpia i cultius d'esput. Aquests van ser positius per al mateix microorganisme i el patró de sensibilitat va ser igual al que havia sortit en el primer cultiu. El nou tractament va consistir en una teràpia combinada amb minociclina 100 mg/12h i linezolid 600 mg/12h per via oral. La pacient va experimentar intolerància digestiva al linezolid raó per la qual es va haver d'administrar per via intravenosa. Dos mesos després, es van començar a fer palesos els efectes adversos hematològics que pot induir el linezolid (anèmia (Hb = 108 g/l), leucopènia (leucòcits = $1,89 \cdot 10^9/l$) i trombocitopènia (plaquetes = $110 \cdot 10^9/l$)). Aquest va ser el motiu pel qual es va decidir fer una reunió multidisciplinària (servei de microbiologia, de pneumologia, de medicina interna i de farmàcia) per fer un replanteig de la situació. Vist que els 15 dies inicials de tractament amb cotrimoxazole havien resultat ser efectius des d'un punt de vista clínic, es va decidir fer una desensibilització a cotrimoxazole seguint el protocol de Gluckteins i cols. (1995). Aquest protocol és un dels més ràpids (duració: 5h) i còmodes dels que s'utilitzen en la pràctica clínica diària, i presenta igual eficàcia i més factibilitat (es pot dur a terme dintre d'un mateix torn mèdic i d'infermeria) que els de via intravenosa o de llarga durada. Desafortunadament, a la tercera administració de cotrimoxazole va tornar a aparèixer el mateix eritema fix pigmentari que la pacient ja havia experimentat amb la primera administració. Davant d'aquest nou fracàs amb cotrimoxazole la decisió va ser no utilitzar més aquest antibiòtic.

Un dels altres replantejaments que es va acordar a la reunió multidisciplinària va ser, que en cas de manca d'eficàcia de cotrimoxazole s'instauraria una pauta amb tobramicina 150 mg/12h per via intravenosa (ajustada segons nivells) i tigeciclina 50 mg/12h, per via intravenosa, després d'una dosi de càrrega de 100 mg. Després d'un mes i mig de seguiment clínic, la pacient referia molt malestar general, més secrecions hemoptoïques, febrícula i astènia important. Se

li va practicar una TAC toràctica que va mostrar noves àrees d'infiltrats a l'arbre bronquial i en els camps pulmonars que eren compatibles amb activitat infecciosa. Vam demanar una nova fibrobroncoscòpia en la qual al lòbul superior dret s'entreveia una imatge d'aspecte blanc i textura cotonosa d'aspecte similar a un micetoma on va créixer al mateix microorganisme. L'absència de troballes patològiques d'interès a la TAC cranial va permetre descartar disseminació de la patologia. Davant de tota aquesta situació i tenint en compte la sensibilitat del microorganisme i els antibiòtics amb què la pacient havia presentat millor resposta clínica, es va decidir, com a última alternativa, fer una triple teràpia antimicrobiana amb tobramicina 100 mg/12h per via inhalada (bona penetració pulmonar), amb minociclina 100 mg/12h per via oral (bona activitat contra *Nocardia*) i amb linezolid 600 mg/12h per via oral (bona activitat contra *Nocardia*) durant sis mesos. El primer cop que es va fer tractament amb linezolid, la pacient va experimentar efectes adversos hematològics, però arribats en aquest punt i tenint en compte la manca d'arsenal terapèutic que l'equip tenia per afrontar aquesta *Nocardia*, es va considerar la possibilitat de fer tractament simptomàtic amb factors estimulants de colònies i eritropoetina en cas de nova aparició de toxicitat hematològica. Amb aquesta nova pauta, al cap de sis mesos la pacient estava asimptomàtica, els cultius seriats eren negatius (ja van ser-ho després de dos mesos amb aquest tractament) i el patró radiològic havia millorat.

Anàlisi del tractament antimicrobià utilitzat

- Cotrimoxazole: és una sulfonamida amb activitat contra els microorganismes grampositius, gramnegatius, *Actinomyces*, *Nocardia*, *Chlamydia*, *Plasmodium* i *Toxoplasma*.
- Minociclina: és una de les tetraciclins amb millor penetració pulmonar.
- Amikacina: és un aminoglucòsid amb activitat contra bacils gramnegatius (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*...) i contra *Staphylococcus aureus* sensible a meticil·lina, *Mycobacterium* i algunes espècies de *Nocardia* (excepte *N. transvalensis*). Es recomana utilitzar-lo en combinació.

Linezolid: és una oxazolidinona amb activitat contra microorganismes grampositius, tant si són cocs (incloent-hi soques resistents a penicil·lina, meticil·lina i vancomicina) com bacils. A més, és actiu contra *Nocardia*, *Mycobacterium tuberculosis*, i *M. avium* complex entre d'altres.

- Tigeciclina: és una glicilciclina amb activitat contra cocs grampositius aerobis, alguns enterobacteris *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, micobacteris de creixement ràpid i *Nocardia* entre altres. Té bona penetració en el sistema pulmonar (concentracions pulmonars 8.6 vegades més elevades que les sèriques).
- Tobramicina: és un aminoglucòsid amb activitat contra enterobacteris, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensible a meticil·lina, *Vibrio vulnificus* i algunes soques d'*Acinetobacter spp.*

Pla

- Adequar el tractament antibiòtic en funció dels resultats dels cultius microbiològics.
- Monitoritzar la funció renal del pacient i optimitzar les dosis del tractament antimicrobià en cas necessari.
- Fer el seguiment dels valors analítics de leucòcits per valorar l'evolució de la malaltia i l'eficàcia del tractament antibiòtic.
- Fer el seguiment dels resultats de l'hemograma per valorar l'aparició d'efectes adversos relacionats amb l'administració a llarg termini de determinats antimicrobians (linezolid i cotrimoxazole).

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

BIBLIOGRAFIA

1. Bryce R. Smith, Jack L. LeFrock. Bronchial Tree Penetration of Antibiotics. Chest 1983; 83:904-908
2. Crowson AN, Magro CM. Recent advances in the pathology of cutaneous drug eruptions. Dermatol Clin 1999;17:537-58
3. Gotfried MH, Rodvold KA, Cwik M et al. An open-label clinical evaluation of tigecycline (TGC) concentration in selected tissues and fluids (abstract Clin Pharmacol Ther. 2005;77:98
4. Harrison Tinsley R., Harrison Principios de Medicina Interna. 16th edition. Ed. Mc Graw Hill. Méjico, 2006
5. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennetts principles and practice of infectious diseases. Philadelphia 2010
6. Mensa J., Gatell J.M., García-Sánchez J.E., Letang E., López- Suñé. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2009. Ed. Antares. Barcelona, 2011

CASOS CLÍNIC

Espondilitis per *Escherichia coli* productora de betalactamases d'ampli espectre

M. Barrantes, Hospital del Mar, Barcelona

M. Giner, Hospital del Mar, Barcelona

El cas clínic que presentem està se centra en una pacient que va ser diagnosticada d'espondilodiscitis per *Escherichia coli*, productora de betalactamases d'espectre extens (BLEE) tractada amb carbapenems, i va presentar diverses toxicitats a aquest grup d'antibiòtics.

Es tracta d'una dona de 88 anys, independent pel que fa a les activitats bàsiques de la vida diària, que el setembre del 2011 acut a urgències de l'hospital ja que des de fa cinc dies té dolor persistent després d'haver caigut en la rampa d'un autobús.

Com a antecedents mèdics d'interès presenta: hipertensió arterial, diabetis mellitus tipus 2 controlada, hiperuricèmia, insuficiència cardíaca crònica, insuficiència renal crònica. Rep tractament farmacològic per totes aquestes patologies. No té cap al·lèrgia coneguda.

A l'exploració física destaca algun hematoma i dolor a les extremitats inferiors. Les constants a l'ingrés estan dintre de la normalitat i destaca un dolor de 8 a l'escala EVA.

En l'anàlisi a l'ingrés s'observa agudització de la insuficiència renal crònica de base i augment de reactants de fase aguda, indicatius d'infecció (PCR augmentada i leucocitosi).

Als pocs dies d'arribar a urgències, és traslladada a un centre de convallescència i llarga estada per iniciar rehabilitació.

Durant l'estada va presentar infeccions del tracte urinari (ITU) recurrents per enterobacteris BLEE i sospita d'espondilodiscitis per afectació lumbar. Es va tractar amb carbapenems, i va presentar rash cutani i crisis comicials relacionades amb aquest grup d'antibiòtics.

Al nostre cas destaquen quatre problemes farmacoterapèutics importants a desenvolupar:

PROBLEMES MÈDICS	PROBLEMES FARMACÈUTICS
ITU recurrents per diversos bacils gram-negatius resistents a diverses famílies d'antibiòtic	Optimitzar el tractament antibiòtic i fer el monitoratge de possibles efectes adversos
Rash cutani secundari a carbapenems	Optimitzar el tractament i fer el monitoratge dels efectes adversos
Espondilodiscitis per <i>E coli</i> BLEE	Optimitzar el tractament antibiòtic i fer el monitoratge de possibles efectes adversos
Crisis comicials secundàries a imipenem	Optimitzar el tractament i fer el monitoratge dels efectes adversos

NOTES SOAP

PROBLEMA FARMACÈUTIC: infeccions del tracte urinari recurrents per diversos BGN resistents a diverses famílies d'antibiòtics.

Subjectiu

Simptomatologia indicativa d'infecció urinària.

Objectiu

- Síndrome febril
- Leucocitosi i desviació a l'esquerra, PCR elevada
- Insuficiència renal aguda
- Urinocultius positius per *E coli* BLEE a l'ingrés, per *Proteus mirabilis* resistent a aminopenicil·lines, quinolones i cotrimoxazole un mes més tard, *Klebsiella pneumoniae* BLEE transcorreguts quatre mesos.

Anàlisi

a) Optimització del tractament antibiòtic

En arribar al centre se li va prendre una mostra per fer un urinocultiu en el qual es va observar creixement d'*E coli* BLEE i vam començar tractament amb imipenem 500 mg/12h (ajustat a la funció renal que en aquell moment presentava la pacient; FG = 25-30 mL/min).

Als pocs dies es va decidir canviar l'imipenem per ertapenem 1g/24h (FG = 32 mL/min), per preservar els carbapenems antipseudomonials (antibiograma 1).

Si s'hagués tractat només d'una ITU, el tractament antibiòtic d'elecció segons l'antibiograma hauria estat fosfomicina trometamol, però el tractament d'elecció va ser un carbapenem perquè la pacient presentava, juntament amb la clínica a nivell urinari, clínica compatible amb diagnòstic d'espondilodiscitis, motiu pel qual es va mantenir el tractament amb ertapenem durant dos mesos.

Un mes més tard, davant la persistència de simptomatologia urinària i la presència de síndrome febril, es va tornar a fer un urinocultiu en el qual es va aïllar *P. mirabilis* resistent a aminopenicil·lines, quinolones i cotrimoxazole (antibiograma 2). Es tracta de la selecció d'una soca durant el tractament amb ertapenem. Després de dos mesos de tractament amb ertapenem va presentar rash cutani de caràcter generalitzat motiu pel qual es va interrompre el tractament. El gener, uns dies després d'haver aturat el tractament, la pacient torna a presentar febre i clínica a nivell urinari motiu pel qual es tornen a demanar urinocultius i també hemocultius. En orina s'aïlla una *K. pneumoniae* BLEE resistent a ertapenem (antibiograma 3) i en sang una *E. coli* BLEE (antibiograma 4). Aleshores es torna a iniciar tractament amb imipenem 500 mg/8h (ajustat a la funció renal que la pacient presentava en aquell moment: FGe > 60 mL/min).

b) Diversos aïllaments de microorganismes productors de BLEE

Les β -lactamases d'ampli espectre són un grup d'enzims que hidrolitzen i causen resistències a tots els β -lactàmics excepte carbapenems i cefamicines. Han estat identificades en enterobacteris, majoritàriament *Klebsiella spp.*, *E. coli*, però també en *Pseudomonas spp.* i *Acinetobacter spp.* N'hi ha de molts tipus diferents i l'aparició és més freqüent si hi ha presents alguns factors de risc com els que la nostra pacient presentava: patologia renal subjacent, edat avançada, diabetis mellitus, estada llarga en un centre hospitalari, ús previ d'antibiòtics...^{1,2}

Les BLEE es poden transmetre mitjançant plàsmids entre diferents espècies d'enterobacteris no només dins d'una mateixa espècie. En un mateix pacient, produei-

xen infeccions en diverses localitzacions.³

La nostra pacient va presentar diverses infeccions per BGN productors de BLEE o resistents a diverses famílies d'antibiòtics:

- UC (set. 2011): *E. coli* BLEE
- UC (oct. 2011): *P. mirabilis* resistent a tres famílies d'antibiòtics
- UC (gener 2012): *K. pneumoniae* BLEE resistent a ertapenem
- HC (gener 2012): *E. coli* BLEE

Pla

Optimitzar el tractament antibiòtic d'acord amb la clínica, els resultats de l'antibiograma, els paràmetres analítics indicatius d'infecció i la funció renal de la pacient.

El tractament antibiòtic es preveu de llarga durada per poder tractar l'espondilodiscitis.

Atès que parlem d'un tractament antibiòtic enfocat a cobrir microorganismes productors de BLEE, tenim poques alternatives per triar en l'arsenal terapèutic.

S'aïlla una *K. pneumoniae* BLEE resistent només a ertapenem, resistència intermèdia a imipenem i sensible a cotrimoxazole. El tractament més adient hauria estat cotrimoxazole ja que es tracta d'una soca VIM- BLEE o KPC- BLEE. El laboratori no va investigar aquesta via.

PROBLEMA FARMACÈUTIC:

Rash cutani secundari a ertapenem

Subjectiu

Picor generalitzada

Objectiu

Signes de dermatitis, pell envermellida, borradura

Anàlisi

Després de més de dos mesos de tractament amb ertapenem va presentar rash cutani generalitzat. A l'exploració física va presentar sequedat cutània generalitzada, diversos hematomes en braços amb fragilitat cutània, presència d'eritrodèrmia descamativa a nivell de cara, tòrax i cames. Després de descartar altres possibles causes, l'equip mèdic responsable de la pacient va atribuir aquest rash al tractament amb ertapenem i vam decidir fer el qüestionari de l'algoritme de Naranjo⁴ per veure si realment es podia atribuir al carbapenem.

Després de respondre a les deu preguntes de què consta aquest algoritme, vam obtenir una puntuació de 3, que cataloga la reacció d'hipersensibilitat per ertapenem com a "Possible".

Inicialment, vam parar el tractament amb ertapenem i vam iniciar tractament per via oral amb l'antihistamínic dexclorfeniramina.

Quan ja havien passat més de dos mesos de l'aparició del *rash* cutani, l'equip mèdic va decidir fer una interconsulta al servei de dermatologia, que va orientar la reacció d'hipersensibilitat com una possible toxicodèrmia a carbapenems, malgrat que no es va confirmar mitjançant proves de provocació cutània ni determinació d'IgE. Es va recomanar continuar el tractament antihistamínic i afegir corticoides per via oral i emol·lients tòpics.

Hi ha poca informació de les reaccions d'hipersensibilitat a carbapenems. La majoria d'estudis parlen de reactivitat encreuada en pacients al·lèrgics a penicil·lines. En general, parlen d'una prevalença de 0.8-0.9% d'hipersensibilitat a carbapenèmics en pacients al·lèrgics a penicil·lines.^{5,6}

La nostra pacient no tenia cap al·lèrgia documentada.

Pla

Seguiment dels signes i símptomes indicatius d'hipersensibilitat i tractament adequat per a *rash* cutani.

La toxicodèrmia per carbapenems no es va confirmar mai mitjançant proves immunològiques.

Es va parar el tractament amb ertapenem, però després se li va administrar imipenem i meropenem a pesar de la reacció d'hipersensibilitat cutània apareguda amb el primer ja que hi havia molt poques alternatives anti-biòtiques ja que va ser un microorganisme productor de BLEE el que va produir l'espondilodiscitis.

Va ser administrat amb moltes condicions de seguiment (carro d'aturades...) i per un equip mèdic expert.

PROBLEMA FARMACÈUTIC:

espondilodiscitis per BLEE

Subjectiu

Dolor lumbar

Objectiu

Ressonància magnètica nuclear (RMN), biòpsia, TAC, gammagrafia òssia

Anàlisi

a) Optimització del tractament antibiòtic

La pacient va presentar diverses infeccions urinàries per enterobacteris BLEE i afectació lumbar.

Davant de la sospita d'espondilodiscitis se li va fer una RMN i una biòpsia. Encara que els resultats no van confirmar el diagnòstic d'espondilodiscitis a causa de la clínica que presentava la pacient es va decidir continuar amb ertapenem. Al cap de dos mesos de tractament la pacient va presentar *rash* cutani associat a ertapenem i el tractament va quedar aturat. Es va iniciar tractament amb imipenem 500 mg/8h (FG_e>60 mL/min). Es va fer una gammagrafia òssia que finalment va confirmar el diagnòstic. Traumatologia va recomanar tractament ortopèdic i conservador, no intervenció quirúrgica. Després de dues setmanes de tractament amb imipenem la pacient va presentar crisis comicials que van obligar a aturar la pauta d'imipenem. Davant de la sensibilitat que va mostrar l'antibiograma, es va iniciar tractament amb tigeciclina, amb una dosi de càrrega de 100 mg i 50 mg/12h de manteniment (antibiograma 4). Davant de la dubtosa eficàcia de tigeciclina, després de tres dies el tractament es va parar i es va iniciar meropenem 1g/8h (FG_e >60 mL/min).

Després de dos mesos de tractament amb meropenem vam tornar a fer una RMN de control per avaluar la necessitat de continuar. A l'RMN es va observar una millora de les lesions vertebrals T11-12 i L2-3, no es van observar col·leccions paravertebrals ni epidurals. Davant de la millora de les lesions es va decidir continuar el tractament amb meropenem.

b) Tractament d'espondilodiscitis per enterobacteris BLEE

L'espondilodiscitis, espondilitis infecciosa o osteomielitis vertebral és una infecció de columna i disc vertebral que té tres formes clíniques:

1. hematògena, secundària a infeccions extraespinals,
2. postquirúrgica,
3. per extensió a la columna d'infeccions pròximes.

I molts casos secundaris a infeccions d'altres zones el més freqüent dels quals és el tracte genitourinari. Però també per infeccions de la pell, teixits tous, respira-

tori, gastrointestinal i cavitat oral.

El més freqüent és el monomicrobià, ***Staphylococcus aureus***, el patogen més freqüent, en segon lloc són els bacils gramnegatius: *E coli*, *Proteus spp* i *Pseudomonas spp*, en tercer lloc *Streptococcus spp/Enterococcus spp*. Les infeccions fúngiques representen l'1% i el patogen més freqüent és *Candida albicans*. Infeccions per *Brucella* tenen una incidència alta, incloent-hi la zona del Mediterrani.^{7,8,9}

Quant al tractament, no hi ha assajos clínics.

Tractament antimicrobià i quirúrgic (drenatge i desbridament) basat en la sensibilitat del microorganisme i és molt important l'antibiograma basat en el focus primari d'infecció i en l'habilitat de penetració de l'antimicrobià a l'os i el teixit discal. La durada del tractament és molt variable, però pot ser molt llarga (mesos) fins al millorament clínic.^{7,8,9}

Quant a la penetració dels antibiòtics en os i teixit discal (disc intervertebral) s'ha de tenir en compte diferents factors: percentatge d'unió a proteïnes plasmàtiques, liposolubilitat de l'antibiòtic, vascularització del teixit i característiques àcid-base de l'antibiòtic. Hi ha una penetració diferent en l'os i en el disc intervertebral en funció de les càrregues de l'antibiòtic i del teixit.^{8,10,11}

Penetració a l'os

- Fluorquinolones, clindamicina, rifampicina i metronidazole assoleixen nivells elevats
- β -lactàmics i glicopèptids, nivells intermedis
- Aminoglicòsids, poca penetració

Penetració disc intervertebral

- Aminoglicòsids, bona penetració
- Quinolones i glicopèptids, nivells intermedis
- β -lactàmics, poca penetració

A la literatura hi ha pocs casos descrits d'espondilodiscitis per enterobacteris BLEE^{12,13}. El tractament d'elecció són els carbapenems¹⁴. Hi ha estudis sobre la penetració a l'os de diferents antibiòtics que mostren que els carbapenems tenen una penetració bona¹⁰. Hi ha pocs casos descrits a la literatura d'espondilodiscitis tractada amb tigeciclina^{13,15,16,17}. La tigeciclina és un antibiòtic d'ampli espectre, presenta activitat davant d'enterobacteris BLEE.

S'ha estudiat la penetració de tigeciclina en l'os i el disc intervertebral¹⁰. En un estudi en humans, les concentracions de tigeciclina en l'os van ser menors que les observades en models animals. S'especula que serien necessàries dosis més elevades o administració més freqüent per aconseguir acumulació en l'os.^{18,19}

Pla

Optimitzar la teràpia antimicrobiana i fer el seguiment de cultius. Fer el monitoratge de possibles efectes adversos relacionats amb la farmacoteràpia. Es tracta d'una infecció de difícil tractament a causa de la poca evidència en la literatura i amb la controvèrsia de la penetració en l'os dels diferents antibiòtics. Cal afegir la dificultat d'una pacient que va presentar reaccions adverses al tractament d'elecció, els carbapenems.

PROBLEMA FARMACÈUTIC:

crisis comicials secundàries a imipenem

Subjectiu

Convulsions

Objectiu

Convulsions

Anàlisi

Després de dues setmanes de tractament, la pacient va presentar crisis comicials, motiu que va fer aturar la pauta d'imipenem i iniciar levetiracetam. Vam fer el test de causa-imputabilitat de Naranjo⁴ que va obtenir una puntuació de 6, que categoritza l'efecte advers com a "Probable". Va presentar insuficiència renal associada al tractament amb imipenem que podria haver produït acumulació de l'antibiòtic i aparició de les crisis comicials secundàries.²⁰ Inicialment, les crisis comicials van ser controlades amb levetiracetam, un cop iniciat el tractament amb meropenem vam suspendre el levetiracetam i les crisis no es van tornar a produir.

El mecanisme de crisis comicials induïdes per carbapenems està directament relacionat amb la similitud de l'anell $\beta\gamma$ -lactàmic amb neurotransmissors del GABA (àcid γ -aminobutíric). Es produeix un antagonisme al receptor GABA que provoca un augment del potencial de membrana i un estat d'excitació. La capacitat epilèptogena dels carbapenems està relacionada amb la més

gran basicitat dels radicals a la cadena C2: imipenem > ertapenem > doripenem (menor afinitat pel receptor GABA) > meropenem.²⁰

És dosiddependent. Els factors de risc associats són l'existència d'alteracions neurològiques prèvies (història d'epilèpsia, ictus, dany cerebral, tumors...) i concentracions plasmàtiques elevades. En pacients amb disminució de CL Cr s'ha observat una tendència a l'augment de l'AUC dels β -lactàmics.²¹

Pel que fa al tractament, en primer lloc es recomana retirar el carbapenem, el tractament de primera elecció són les benzodiazepines, també estan indicats els barbitúrics; la fenitoïna, la carbamazepina i l'oxcarbazepina no actuen sobre el GABA, així que no estarien indicades, l'àcid valproic està contraindicat a causa de la interacció que implica una disminució dels nivells de valproic, levetiracetam és una possible opció terapèutica, però no hi ha dades sobre eficàcia en convulsions induïdes per carbapenems.²⁰

Pla

Optimitzar el tractament i fer el monitoratge d'efectes adversos. La nostra pacient presenta diversos efectes adversos secundaris al tractament d'elecció, tenim poques alternatives per triar en l'arsenal terapèutic, i és per això que cal un monitoratge estricte davant la possible aparició d'efectes adversos a aquest grup terapèutic.

RESUM DELS ESDEVENIMENTS

MÉS SIGNIFICATIU

ITU recurrents per diferents enterobacteris. Les BLEE es poden transmetre mitjançant plàsmides entre diferents espècies d'enterobacteris. A més, en un mateix pacient, es poden trobar en focus diferents.

Rash cutani secundari a carbapenems i que continua present amb meropenem. Possible toxicodèrmia per carbapenems?

Recordem que només s'han descrit reaccions d'hipersensibilitat a carbapenems en pacients amb al·lèrgia confirmada a penicil·lines, i amb una freqüència molt baixa (<1%).

Espondilodiscitis per BLEE. Importància de la sensibilitat del microorganisme i de la capacitat de penetra-

ció dels antibiòtics en l'os i el disc intervertebral

Meropenem sembla efectiu en la nostra pacient.

Crisis comicials secundàries a imipenem que no es donen amb meropenem.

Imipenem té més capacitat proconvulsivament.

Meropenem té menys capacitat proconvulsivament.

Levetiracetam possible opció terapèutica per al tractament de crisis comicials induïdes per carbapenems.

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

Antibiograma 1		
	Escherichia coli	
Amikacina	Intermedi	
Ampicil·lina	Resistent	>16
Amox/Clavulat K	Resistent	>16/8
Ceftazidima	Betalactamasa d'espectre ampliat	>16
Cefalotina	Resistent	>16
Cefotaxima	Betalactamasa d'espectre ampliat	4
Cefoxitina	Sensible	<=8
Cefazolina	Resistent	>16
Ciprofloxacina	Resistent	>2
Cefepime	Resistent	8
Cefuroxima	Resistent	16
Ertapenem	Sensible	
Nitrofurantoïna	Sensible	<=32
Fosfomicina	Sensible	<=16
Gentamicina	Resistent	>8
Imipenem	Sensible	<=1
Àcid nalidíxic	Resistent	>16
Piperacil·lina tazobactam	Intermedi	64
Trimet/Sulfa	Resistent	>4/76
Tobramicina	Resistent	>8

Antibiograma 2		
	Proteus mirabilis	
Ampicil·lina	Resistent	>16
Amox/Clavulat K	Sensible	<=8/4
Ceftazidima	Sensible	<=1
Cefalotina	Sensible	<=8
Cefotaxima	Sensible	<=1
Cefoxitina	Sensible	<=8
Cefazolina	Sensible	<=8
Ciprofloxacina	Intermedi	2
Cefepime	Sensible	<=1
Cefuroxima	Sensible	<=4
Fosfomicina	Sensible	<=16
Gentamicina	Sensible	<=2
Imipenem	Sensible	<=1
Àcid nalidíxic	Resistent	>16
Piperacil·lina tazobactam	Sensible	<=8
Trimet/Sulfa	Resistent	>4/76
Tobramicina	Sensible	>8

Antibiograma 3		
	Klebsiella pneumoniae	
Amox/Clavulat K	Resistent	>16/8
Ceftazidima	Resistent	>16
Cefalotina	Resistent	>16
Cefotaxima	Resistent	>32
Cefoxitina	Resistent	>16
Cefazolina	Resistent	>16
Ciprofloxacina	Intermedi	1
Cefepime	Sensible	<=1
Cefuroxima	Resistent	>16
Ertapenem	Resistent	
Nitrofurantoïna	Intermedi	64
Fosfomicina	Sensible	<=16
Gentamicina	Sensible	<=2
Imipenem	Intermedi	4
Piperacil·lina tazobactam	Intermedi	64
Trimet/Sulfa	Sensible	<=2/38
Tobramicina	Sensible	<=2

Antibiograma 4		
	Escherichia coli	
Amikacina	Sensible	<=8
Ampicil·lina	Resistent	>16
Amox/Clavulat K	Resistent	>16/8
Aztreonam	Betalactamasa d'espectre ampliat	>16
Ceftazidima	Betalactamasa d'espectre ampliat	>16
Cefalotina	Resistent	>16
Cefotaxima	Betalactamasa d'espectre ampliat	>32
Cefoxitina	Intermedi	<=8
Cefazolina	Resistent	>16
Ciprofloxacina	Resistent	>2
Cefepime	Resistent	>16
Cefuroxima	Resistent	>16
Gentamicina	Intermedi	8
Imipenem	Sensible	<=1
Piperacil·lina tazobactam	Resistent	>64
Trimet/Sulfa	Resistent	>2/38
Tigeciclina	Sensible	<=1
Tobramicina	Intermedi	8

BIBLIOGRAFIA

- Pitout JD. Infections with Extended-Spectrum β -Lactamase Producing Enterobacteriaceae. *Drugs* 2010;70(3):313-333.
- Falagas ME. Extended-spectrum β -Lactamase-producing organisms. *Journal of Hospital Infection* 2009;73:345-354
- Coque TM. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Eurosurveillance* 2008;13(47)
- Naranjo CA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-245
- Romano A et al. Brief communication: Tolerability of meropenem in patients with Ig-E mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med.* 2007;146:266-269
- Goto M et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to carbapenem antibiotics. *Journal of Dermatology* 2010;37:374-377
- Gouliouris T et al. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *JAC* 2010;65(3):11-24
- Cottle L et al. Infectious spondylodiscitis. *Journal of Infection* 2008;56:401-412. Review
- Pintado-García V. Espondilitis infecciosa. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(8):510-7. Revisión
- Landersdorfer et al. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:89-124. Review
- Lee H et al. Tissue Distribution of Antibiotics in the Intervertebral Disc. *SPINE* 1994;19(23):2619-2625
- Lee CH et al. Refractory vertebral osteomyelitis due to CTX-M-14-producing *Escherichia coli* at ertapenem treatment in a patient with a coexisting urinary tract infection caused by the same pathogen. *International Journal of Infectious Diseases* 2010 Sep;14 Suppl 3:e183-6. Epub 2009 Oct 1.
- Chen P et al. Salvage therapy with tigecycline for recurrent infection caused by ertapenem-resistant extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 2010;68:312-314.
- Zimmerli W et al. Clinical practice Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med* 2010;362(11):1022-9.
- Schafer JJ, Mangino JE. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* osteomyelitis from Iraq. *Emerg Infect Dis.* 2008 Mar;14(3):512-4.
- Stanzani M et al. Successful treatment of multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis after allogeneic bone marrow transplantation with a combination of colistin and tigecycline. *J Med Microbiol.* 2007 Dec;56(Pt 12):1692-5.
- Reid GE et al. Rapid development of *Acinetobacter baumannii* resistance to tigecycline. *Pharmacotherapy* 2007 Aug;27(8):1198-201.
- Rodvold KA et al. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicro Chemother* 2006;58:1221-1229
- Ji AJ et al. A sensitive human bone assay for quantitation of tigecycline using LC/MS/MS. *J Pharm Biomed Anal* 2008;48(3):866-875.
- April D et al. Epileptogenic Potential of Carbapenem Agents: Mechanism of Action, Seizure Rates, and Clinical Considerations. *Pharmacotherapy* 2011;31(4):408-423
- Charles R et al. Differences in antimicrobial drug exposure in patients with various degrees of renal function based on recommendations from dosing references. *Pharmacotherapy* 2002;22(9):1097-1104

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Estèvia rebaudiana Bertoni, l'edulcorant acalòric

J Giménez, màster en nutrició a l'activitat física i a l'esport, Universitat de Barcelona,

màster nutrició i salut, UOC (Universitat Oberta de Catalunya), assessorament nutricional, nutritional coaching, Barcelona

N. Martínez, màster en nutrició i salut, Universitat Oberta de Catalunya (UOC), llicenciada en ciències químiques per la Universitat Rovira i Virgili (URV), formadora freelance per l'editorial Elsevier

L'*Stevia rebaudiana Bertoni* és un arbust ramificat de la família de les asteràcies. És una planta originària del nord-est del Paraguai. També creix en zones properes al Brasil i a l'Argentina i és típica de climes tropicals. Actualment, el cultiu s'ha estès a altres zones més llunyanes com el Canadà i països d'Àsia i Europa. En els últims anys, a Europa, l'estèvia s'ha posat de moda a partir de l'acceptació d'organismes oficials com l'EFSA¹. Se la coneix principalment pel poder edulcorant que té i que prové dels glucòsids que conté². N'hi ha unes 230 espècies de les quals només la *rebaudiana* posseeix aquesta acció edulcorant. La denominació *Bertoni* li ve de Moisés Santiago Bertoni que va ser qui la va classificar l'any 1899 i qui li va donar el nom, que va passar a ser definitiu el 1909. No va ser fins al 1931 que es va poder obtenir l'extracte purificat de la planta per produir esteviòsid. L'estructura química de l'esteviòsid està formada per tres molècules unides a una glicona, la primera és un dels glucòsids de l'estèvia amb un poder edulcorant 300 vegades superior a la sacarosa (sucre de taula). Durant la dècada dels 70, altres compostos van ser aïllats incloent-hi el rebaudiòsid A, amb una potència edulcorant fins i tot més alta que l'esteviòsid³, encara que avui en dia són els glucòsids d'esteviol els utilitzats pel poder edulcorant que presenten. Aquestes propietats l'han fet un producte interessant per a aquelles persones que tenen diferents problemes de salut com sobrepès, obesitat, diabetis, problemes cardiovasculars o fins i tot càries dental⁴.

Durant segles, les tribus dels guaranís de Paraguai i Brasil van utilitzar aquesta planta per les seves bondats, l'anomenaven *Ka'a-He'e* que és sinònim d'herba dolça i va ser el Japó el primer país de l'Àsia que va introduir l'esteviòsid com a edulcorant. A l'estèvia també se li assignen altres beneficis terapèutics com els de ser antihipertensiva, antitumoral, antidiarreica, etc.⁵.

Els estudis sobre efectes adversos han estat negatius, l'estèvia i en particular els esteviòsids no tenen efectes mutagènics, teratogènics o cancerígens com ho reconeix a nivell europeu l'EFSA en la seva última revisió del 2011.

En aquest article de revisió, detallarem tots els aspectes beneficiosos que l'estèvia presenta per a la salut humana. Hem dut a terme una revisió bibliogràfica àmplia de la literatura científica publicada sobre l'*Stevia rebaudiana Bertoni*. Vam fer recerques bibliogràfiques en bases de dades com PubMed, Scopus, revistes científiques (FoodChemistry, Global Journal of Biotechnology & Biochemistry, Journal of Human Ecology, etc.) i en organitzacions encarregades de seguretat alimentària com l'EFSA, per recopilar informació sobre els components de la planta, els beneficis com a antioxidant que té, la seguretat alimentària, etc. Per assegurar la qualitat d'aquesta revisió hem utilitzat articles basats en l'evidència científica.

BOTÀNICA

L'*Stevia* és un gènere de prop de 200 espècies de la família *Asteraceae*. L'arrel és fibrosa, filiforme i perenne, forma una soca abundant que amb prou feines ramifica, no aprofundeix i es distribueix a prop de la superfície; és l'únic òrgan de la planta que no conté esteviòsid⁶. La tija és anual, subllenyo-sa, més o menys pubescent, amb tendència a inclinar-se, pot ser més o menys ramificada. Durant el desenvolupament inicial no presenta ramificacions, es torna multicaule després del primer cicle vegetatiu i arriba a produir fins a 20 tiges en 3 o 4 anys. En condicions òptimes, la tija pot arribar fins a un metre i mig d'alçada. Les fulles són el·líptiques, ovalades o lanceolades, petites, simples, amb vora o marge dentat, de vegades en verticils, una mica velloses. La fulla és l'òrgan amb més contingut en edulcorant.

Una planta triga més d'un mes a produir totes les flors.

La flor és hermafrodita petita i blanquinosa, en capítols petits terminals o axil·lars, agrupats en panícules corimboses.

El fruit és un aqueni que és disseminat pel vent. Es classifica en: clar estèril, fosc fèril i fosc estèril. A Paraguai és coneguda amb la seva denominació: *Ka'a-He'e*, que significa herba dolça.

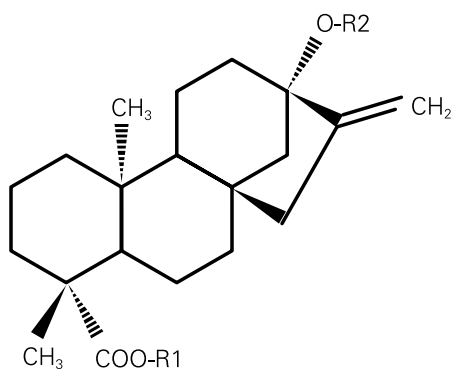
EXTRACCIÓ I DETERMINACIÓ DELS GLUCÒSIDS D'ESTEVIOL

Definició

El producte s'obté a partir de les fulles de l'*Stevia rebaudiana Bertonii*. Es fa una extracció de les fulles amb aigua calenta i l'extracte aquós es fa passar a través d'una resina per recollir i concentrar el component glucòsid d'esteviol (figura 1). La resina es renta amb un dissolvent alcohòlic per alliberar els glucòsids i el producte es recristalitza en metanol o etanol aquós. En el procés de purificació es pot utilitzar una resina d'intercanvi iònic, i el producte final pot ser assecat per polvorització.

L'esteviòsid i el rebaudiòsid A són els components principals, d'interès per les propietats edulcorants que tenen. Associats als glucòsids hi ha també el rebaudiòsid B, rebaudiòsid C, rebaudiòsid D, rebaudiòsid F, dulcòsid A, rubusòsid i esteviolbisiòsid que generalment estan presents en les preparacions dels glucòsids d'esteviol a nivells menors que l'esteviòsid i el rebaudiòsid A. El producte obtingut conté no menys del 95% del total dels nou glucòsids d'esteviol a la substància seca. I l'anàlisi organolèptic i sensorial el defineix com una pols blanca o groguenca a la llum, inodora i amb un poder edulcorant de 200-300 vegades més que la sacarosa.

TOXICOLOGIA I SEGURETAT ALIMENTÀRIA DE



Fórmula estructural del glucòsid d'esteviol.

L'ESTÈVIA

Reglaments de salut alimentària

Els estudis d'efectes adversos han estat negatius, l'estèvia i en particular els esteviòsids no tenen efectes mutagènics, teratogènics o cancerígens com reconeix l'EFSA a nivell europeu en l'última revisió del 2011⁷.

Segons l'annex II del reglament CE núm. 1333/2008⁸ del Parlament Europeu i del Consell, del 16 de desembre del 2008, sobre additius alimentaris aprovat mitjançant el Reglament (UE) núm. 1129/2011⁹, que unifica els additius alimentaris amb utilització en aliments permesa, d'acord amb la Directiva 94/35/CE¹⁰, del Parlament Europeu i del Consell, del 30 de juny de 1994, relativa als edulcorants utilitzats en els productes alimentaris.

Conjuntament a aquests reglaments s'ha publicat el Reglament (UE) núm. 1131/2011 de la Comissió, de l'11 de novembre 2011¹¹ que modifica l'annex II del Reglament (CE) núm. 1333/2008 del Parlament Europeu i del Consell pel que fa als glucòsids d'esteviol.

L'EFSA va avaluar la seguretat dels glucòsids d'esteviol extrets de les fulles de la planta d'*Stevia rebaudiana Bertonii* com a edulcorant i va emetre un dictamen el 10 de març del 2010, a l'EFSA Journal 2010¹, el qual arriba a la conclusió que l'exposició als glucòsids d'esteviol, tant en adults com en nens, podia superar la quantitat diària recomanada, dada que va portar els sol·licitants dels usos a revisar les quantitats i a l'EFSA a emetre el gener del 2011, una nova opinió¹².

L'EFSA estableix la ingesta diària d'estèvia en 4 mg/kg de pes corporal, que mesura com a equivalents d'esteviol¹. Aquesta xifra ha estat establerta amb un ampli marge de seguretat¹³.

ASPECTES BIOQUÍMICS I NUTRICIONALS DE L'ESTÈVIA

Savita, Sheela, Sunanda, Shankar i Ramakrishna van analitzar les fulles d'estèvia i van calcular-ne el valor energètic en 2,7 kcal.g⁻¹¹⁴. Això permet que hagi guanyat en l'estatus d'endolcidor baix en calories. La dolçor que té és intensa i comparable a la d'altres edulcorants comercials tals com acesulfam K, aspartam, sacarina i sucralosa¹⁴. Segons Mishra et al. la dolçor d'1,0g d'estèvia en 100 ml d'aigua equival a una solució de 20g de sacarosa⁶. Aquesta propietat ha convertit l'estèvia en un edulcorant baix en calories que pot

ser de gran ajuda en el control de la ingesta de calories en la dieta, procedent de carbohidrats.

Carbohidrats

A l'arrel i les fulles de l'*Stevia rebaudiana* hi ha fructooligosacàrids, un polisacàrid amb propietats funcionals com a prebiòtic que ajuda a millorar la qualitat del colonòcit, també és una bona font de fibra i ajuda a regular el trànsit intestinal, també ajuda al control del metabolisme dels lípids ja que en regula l'absorció i a l'absorció de glúcids a l'intestí i així ajuda a millorar el control de la diabetis¹⁵.

Proteïnes

Mohammad et al. van identificar nou aminoàcids en les fulles d'estèvia: àcid glutàmic, àcid aspàrtic, lisina, serina, isoleucina, alanina, prolina, tirosina i metionina¹⁶.

Un estudi posterior va arribar a identificar fins a 17 aminoàcids i els va classificar com a essencials i no essencials¹⁷.

Segons la FAO/WHO/UNU¹⁸ els aminoàcids indispensables són leucina, isoleucina, valina, lisina, treonina, triptòfan, metionina, fenilalanina i histidina. Revisant les quantitats diàries requerides¹⁸ observem que les fulles d'estèvia contenen la majoria dels aminoàcids essencials incloent-hi la tirosina i la cisteïna, l'únic que no apareix és el triptòfan. Això demostra que l'estèvia a més pot ser una bona font de aminoàcids essencials.

Lípids

A l'oli de les fulles de l'estèvia, s'hi van identificar sis àcids grassos amb èster metílic: palmític, palmitoleic, esteàric, oleic, linoleic¹⁹. Els dos àcids grassos que es van trobar a més alts nivells van ser el palmític seguit de l'àcid linoleic de la família dels omega 6, considerat un àcid gras essencial.

Vitamines

Les vitamines són substàncies presents en petites quantitats en els aliments, necessàries per a un funcionament correcte de l'organisme. Hi ha 13 vitamines: quatre solubles en greix (A, D, E, K) i nou solubles en aigua (vuit vitamines del grup B i vitamina C). Es va determinar que el contingut en àcid fòlic, vitamina C i vitamina B2 en els extractes de fulles van ser significativament superior que en els extractes dels cal·lus (massa de cèl·lules vegetals). Als extractes de les fulles es va trobar com a compost principal l'àcid fòlic seguit de la vitamina C²⁰.

Minerals

L'estèvia conté quantitats importants d'aquests nutrients necessaris per protegir l'organisme, regular i mantenir els diversos processos metabòlics. A les fulles de l'estèvia hi ha potassi, calci i sodi en quantitats raonables. El calci és un nutrient que actua com a remineralitzant entre altres funcions; el potassi és en part responsable de l'efecte diürètic de l'estèvia i juntament amb el sodi, està involucrat en l'equilibri osmòtic de les cèl·lules i d'aquesta manera ajuda a regular la pressió arterial, com han informat algunes publicacions²¹.

Un altre mineral important i present a l'estèvia és el ferro la principal funció biològica del qual és ajudar l'hemoglobina a transportar correctament l'oxigen per l'organisme. Una falta d'aquest mineral produeix una malaltia anomenada anèmia microcítica ferropènica. L'alta quantitat de ferro a les fulles d'estèvia serveix per contribuir al manteniment adequat dels nivells d'hemoglobina en l'organisme. Les fulles d'estèvia podrien ser utilitzades per combatre la deficiència de ferro en l'anèmia, trastorn nutricional important en països en vies de desenvolupament¹⁵. Alguns autors han trobat també quantitats interessants de magnesi i zinc.

CONSTITUENTS FITOQUÍMICS

Els compostos fitoquímics són substàncies que estan en els aliments d'origen vegetal i que són biològicament actius. Encara que no són nutrients essencials per a la vida, tenen efectes positius en la salut. L'*Stevia rebaudiana* és rica en terpens i flavonoides. Els fitoquímics presents a l'estèvia són austroinulina, β -carotè, dulcòsid, rebaudiòsids, riboflavines, esteviol, esteviòsid i tiamina²².

Glucòsids

Els glucòsids són molècules formades per un glúcid i un compost no glucídic. El glúcid es coneix com glicona i el compost no glucídic com aglicona. La glicona pot consistir en un sol monosacàrid o diversos units entre si (oligosacàrid). Els edulcorants naturals, aïllats i identificats de les fulles d'estèvia són els esteviòsids, esteviolbiòsid, rebaudiòsid A, B, C, D, E, F i dulcòsid²³.

L'esteviòsid és el glucòsid d'estèvia més abundant trobat a les fulles de la planta i és ben conegut per la seva intensa dolçor (250-300 vegades més que una solució que conté 0.4% de sacarosa) seguit del rebaudiòsid, rebaudiòsid C i dulcòsid A. L'estevibiòsid, el rebaudiòsid B, D, E i F també han estat

identificats en els extractes de les fulles [23]. La dolçor de qualsevol compost de l'estèvia és major que el de la sacarosa: rebaudiòsid A (250-450 vegades més), rebaudiòsid B (300-350 vegades), rebaudiòsid C (50-120 vegades), rebaudiòsid D (250-450 vegades), rebaudiòsid E i (150-300 vegades), dulcòsid A (50-120 vegades) i stevilbìosid (100-125 vegades).

De mitjana, la dolçor dels glucòsids d'esteviol és unes 250-300 vegades superior a la de la sacarosa, amb baixa solubilitat en aigua i un alt punt de fusió.

ALTRES CONSTITUENTS

La presència d'altres compostos secundaris contribueix al valor medicinal de l'estèvia. Aquests compostos secundaris inclouen labdans, flavonoides, esterols, triterpenoides, clorofil·les, àcids orgànics, monosacàrids i disacàrids inorgànics, esterebions A-H, components volàtils, pigments i compostos inorgànics¹⁹. L'extracte de la fulla va mostrar que els compostos més abundants són els tanins i els alcaloides¹⁴, seguits de saponines, esterols i triterpens. De tots aquests compostos bioactius els més importants són els alcaloides, flavonoides, tanins i els compostos fenòlics.

Els tanins tenen propietats espasmolítiques, de captació de radicals lliures i activitat antioxidant²⁴. Les saponines poden estimular el creixement muscular i elevar els nivells de testosterona. També mostren propietats antibacterianes, immunològiques i antidiabètiques²⁵.

PROPIETATS FUNCIONALS DE LES FULLES D'ESTÈVIA

Activitat com a edulcorant

L'edulcorant esteviòsid que se n'extreu és aproximadament unes 300 vegades més dolç que la sacarosa (sucre de taula). La fulla conté glucòsids de gust dolç però que no són metabolitzables i tampoc contenen moltes calories²⁶. El consum excessiu de begudes edulcorades és la causa de desordres metabòlics com el sobrepès o l'obesitat. Substituir aquestes begudes per altres amb edulcorants baixos en calories pot ser una bona estratègia de control d'aquests desordres. S'ha provat l'efecte que tenen l'estèvia, l'aspartam i la sacarosa en la ingesta d'aliments, sacietat, glucosa postprandial i en els nivells d'insulina, amb resultats satisfactoris per a l'estèvia²⁷.

A part d'actuar com a edulcorant, els extractes d'estèvia augmenten la palatabilitat i l'atractiu del menjar ja que mi-

lloren les olors i els sabors²⁸. L'estèvia ofereix una combinació de dos atributs: alta intensitat i poques calories. Hi ha mercats diferents on és utilitzada: per a pacients diabètics, com edulcorant baix en calories o bé com un edulcorant alternatiu a la fructosa, glucosa, sacarosa, xarop de blat de moro, etc. L'ús primari de l'estèvia és com endolcidor, per augmentar la palatabilitat de menjars i begudes. A diferència de l'aspartam, l'estèvia és estable a altes temperatures condició que la fa ideal per a la preparació d'aliments cuits o al forn²⁹. A la taula 1 es pot veure una comparació de l'estèvia amb altres edulcorants d'ús habitual.

Mishra et al.⁶ van fer un estudi que mostra una propietat molt interessant de l'estèvia en l'àmbit culinari i és la seva alta capacitat de retenció de l'aigua, que pot ser deguda principalment a l'alt contingut proteic. Les proteïnes incrementarien la capacitat de retenció hídrica i així millorarien la capacitat d'inflament, una funció de les proteïnes interessant per a la preparació d'aliments viscosos com sopes, salses, masses i productes fornejats.

La capacitat de les proteïnes per ajudar a la formació i l'estabilització d'emulsions és interessant també en la preparació de diferents aliments (llets, postres congelats, etc.) i es converteix en un producte molt interessant per a l'elaboració de plats i en particular de rebosteria a causa d'aquesta propietat. A més una altra propietat molt interessant és que l'estèvia és termostable a temperatures de fins a 200°¹⁷ cosa que la converteix en una veritable revolució culinària ja que aquesta propietat no la tenen altres edulcorants sintètics com l'aspartam²⁹.

Beneficis per a la salut

Nombrosos estudis suggereixen que a part del poder edulcorant, l'esteviòsid, juntament amb els altres components de les fulles d'estèvia entre els quals s'inclouen el rebaudiòsid A (el segon component majoritari de les fulles d'estèvia rebaudiana), esteviol i isoesteviol (components metabòlics de l'esteviòsid) també ofereixen beneficis terapèutics com antihiperglicèmic, antihipertensiu²¹, antiinflamatori²², antitumoral, antidiarrèic³⁰, diürètic i accions immunomoduladores. És d'especial interès observar els efectes en els nivells de glucosa en plasma i en la pressió sanguínia quan aquests paràmetres són superiors als normals³⁰. El consum regular de glucòsids

d'esteviol, també millora la regeneració cel·lular i enforteix els vasos sanguinis^{3,21}.

Antidiabètic

Una àrea interessant d'aplicació de l'esteviòsid és sobre el metabolisme dels carbohidrats. Sobre la base de l'activitat hipoglicèmica dels extractes d'estèvia, les fulles, les flors i les tiges són utilitzades en la medicina popular al Paraguai com a remei per a la diabetis. L'esteviòsid estimula la secreció d'insulina, i té efectes antihiperglicèmics importants en el tractament de la diabetis tipus 2. L'esteviòsid i l'esteviol semblen tenir avantatge sobre els fàrmacs com les sulfonilurees. A més, pot reduir o eliminar el risc d'hipoglucèmia^{21,3}.

En conclusió, l'esteviòsid redueix els nivells de glucosa postprandial en sang en pacients amb diabetis tipus 2 i proporciona efectes beneficiosos en el metabolisme de la glucosa³¹.

Activitat antimicrobiana

Moltes fulles de plantes tenen principis antimicrobians com els tanins, l'oli essencial i altres compostos aromàtics. Les plantes tenen capacitat de sintetitzar substàncies aromàtiques la majoria de les quals són fenols o derivats de fenols. Aquests compostos protegeixen la planta de la infecció microbiana i del deteriorament. L'estèvia ajuda a prevenir els refredats i la grip per la capacitat d'inhibir el creixement de certs bacteris i certs microorganismes infecciosos. S'ha demostrat que l'extracte de les fulles de l'estèvia rebaudiana en diferents solvents com ara aigua, acetona, cloroform, metanol, etc. és un bon agent antimicrobià^{22,32,33}. Ha estat investigat l'efecte que té contra diferents microorganismes com *Salmonella typhi*, *Aeromonas hydrophyla*, *Vibrio Cholerae*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*^{32,22,33} i s'ha conclòs que tant in vivo com in vitro mostra activitat antimicrobiana.

Activitat antioxidant

És ben sabut que l'estrès oxidatiu causat per una excessiva producció de radicals lliures pot ser la causa de diverses malalties. S'ha demostrat que en els extractes de l'estèvia

rebaudiana hi ha nivells alts d'àcid fòlic i un alt contingut en compostos fenòlics i flavonoides. Els extractes de la fulla de l'estèvia rebaudiana mostren una activitat antioxidant relativament alta mitjançant la inhibició del DPPH, del radical hidròxid i l'anió superòxid^{20,34,35}.

Activitat cariogènica

Hi ha uns requeriments essencials que han de complir els substituïts de la sacarosa: que siguin nutritivament apropiats i que no siguin perjudicials per a la salut. Diferents estudis han demostrat que les fulles d'estèvia i els seus components principals l'esteviòsid i el rebaudiòsid A són no cariogènics. Es conclou que no hi ha grans diferències entre l'esteviòsid i el rebaudiòsid A³⁶. L'estèvia sense refinar s'utilitza com a bactericida ja que inhibeix el creixement de bacteris, sobretot els que produeixen càries i problemes de genives i també per alleujar problemes lleus de coll com irritació i sagnat de genives³⁷.

CONCLUSIONS

L'estèvia rebaudiana Bertoni és una planta amb un poder edulcorant natural alt. A causa de la seva composició és una bona matèria primera per a l'extracció i producció d'ingredients alimentaris funcionals i una excel·lent font d'hidrats de carboni, proteïna, fibra, minerals i aminoàcids essencials com ha quedat acreditat. Els compostos edulcorants estan principalment a les fulles de la planta amb dos de majoritaris: l'esteviòsid i el rebaudiòsid A, que respectivament tenen un poder edulcorant 300 vegades superior a la sacarosa i entre 250-450 superior també a la sacarosa i poden ser refinats amb una puresa del 97%. La planta presenta una versatilitat enorme (es comercialitza en forma de líquid, com a pols o en comprimits, les fulles poden ser utilitzades en l'estat natural o cuinades ja que són termoestables i resisteixen temperatures de 180 a 200° C. És un edulcorant baix en calories, no tòxic i no teratogènic⁷. El consum d'estèvia ha estat habitual durant molts anys sense produir cap efecte negatiu per a la salut i últimament se n'ha aprovat l'ús a Europa.

Taula 1. Taula de comparació dels edulcorants més utilitzats vs estèvia^{1,38}

Edulcorant	Obtenció	Poder edulcorant	Calories per gram	Estabilitat a altes temperatures	Ingesta diària admissible (mg/kg de pes corporal)
Sacarosa	De la canya de sucre	1	4	Es descompon	No especificada
Sacarina sòdica	Síntesi química	300-400	0	Sí. Termestable	2,5
Aspartam	Síntesi química	150-200	4	Es descompon. No es pot utilitzar a temperatures altes	0-40
Glicòsids d'esteviol	Extracció de les fulles de la Stevia rebaudiana	200-300	0	Sí. Termestable	4

BIBLIOGRAFIA

1. EFSA, 2010. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food on a request from the Commission on the safety in use of steviol glycosides as a food additive. The EFSA Journal 1537, 1-84.
2. Crammer B, & Ikan R. 1986. Sweet glycosides from the Stevia plant. Chemistry in Britain 1986;22:915-917
3. Barriocanal L, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez J, Jimenez N, et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans, a pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in type 1 and type 2 diabetics. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2008;51:37-41
4. Ghanta S, Banerjee A, Poddar A, Chattopadhyay S. Oxidative DNA damage preventive activity and antioxidant potential of Stevia rebaudiana (Bertoni) Bertoni, a natural sweetener. Journal of Agricultural Food Chemistry 2007; 55(26): 10962-10967.
5. Chatsudthipong V, Muanprasat C. Stevioside and related compounds: Therapeutic benefits beyond sweetness. Pharmacology & Therapeutics 2009; 121: 41-54
6. Mishra PK, Singh R, Kumar U, Prakash V. Stevia Rebaudiana- A Magical Sweetener. Global Journal of Biotechnology & Biochemistry 2010;5(1):62-74
7. EFSA, 2011. Revised exposure assessment for steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. The EFSA Journal 9(1), 1972
8. Reglamento (CE) nº 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre aditivos alimentarios
9. Reglamento (UE) nº 1129/2011 de la Comisión de 11 de noviembre de 2011 por el que se modifica el anexo II del Reglamento (CE) nº 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo para establecer una lista de aditivos alimentarios de la Unión.
10. Directiva 95/2/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de febrero de 1995 relativa a aditivos alimentarios distintos de los colorantes y edulcorantes
11. Reglamento (UE) nº 1131/2011 de la Comisión de 11 de noviembre de 2011 por el que se modifica el anexo II del Reglamento nº 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a los glucósidos de esteviol.
12. EFSA. 2011. Statement of EFSA. Revised exposure assessment for steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. The EFSA Journal 1972, 1-19
13. Caracostas MC, Curry LL, Boileau AC, Brusick DJ. Overview: The history, technical function and safety of rebaudioside A, a natural occurring steviol glycoside, for use in food beverages. Food and Chemical Toxicology 2008; 46 (7):S1-S10
14. Savita SM, Sheela K, Sunanda S, Shankar AG, Ramakrishna P. Stevia Rebaudiana-A Functional Component for Food Industry. Journal of Human Ecology 2004;15(4):261-264
15. Braz de Oliveira AJ, Correia Gonçalves RA, Cantuaria Chierri TP, Müller dos Santos M, Mera de Souza L, Gorin PAJ, et al. Structure and degree of polymerization of fructooligosaccharides present in roots and leaves of Stevia rebaudiana (Bert.) Bertoni. Food Chemistry 2011;129:305-311
16. Muhammad M, Muhammad UD, Sher MM, Habib AN, Iqbal AQ. In vitro clonal propagation and biochemical analysis of field established Stevia rebaudiana Bertoni. Pakistan Journal of Botany 2007;39 (7):2467-2474
17. Abou-Arab AE, Abou-Arab AA, Abu-Salem MF. Physico-chemical assessment of natural sweetener steviosides produced from Stevia rebaudiana Bertoni plant. African Journal of Food Science 2010;4(5):269-281
18. WHO. 2007. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation on Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition. WHO Technical Report Series. 935
19. Tadhani M, Subhash R. Preliminary Studies on Stevia rebaudiana Leaves: Proximal Composition, Mineral Analysis and Phytochemical Screening. Journal of Medical Sciences 2006;6(3): 321-326.
20. Kim I, Yang M, Lee O, Kang S. The antioxidant activity and the bioactive compound content of Stevia rebaudiana water extracts. LWT-Food Science and Technology 2011;44:1328-1332
21. Jeppesen PB, Gregersen S, Poulsen CR, Hermansen K. Stevioside acts directly on pancreatic β cells to secrete insulin: Actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitive K^+ -channel activity. Metabolism 2000;49 (2):208-214
22. Jayaraman S, Manoharan MS, Illanchezian S. In-vitro antimicrobial and antitumor activities of Stevia rebaudiana (Asteraceae) leaf extracts. Tropical Journal of Pharmaceutical Research 2008; 7(4):1143-1149
23. Geuns JMC. Stevioside. Phytochemistry 2003;64 (5): 913-921
24. Bharani A, Ganguly A, Bhargava KD. Salutary effect of Terminalia Arjuna in patients with severe refractory heart failure. International Journal of Cardiology 1995 ;49(3): 191-199
25. Bernal J, Mendiola J, Ibáñez E, Cifuentes A. Advanced analysis of nutraceuticals. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2011; 55: 758-774
26. Prakash I, Dubois GE, Clos JF, Wilkens, KL, Fosdick LE. Development of rebiana, a natural, non-caloric sweetener. Food and Chemical Toxicology. 2008;46 (Suppl. 7): S75-82
27. Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P, [et al.]. Effects of stevia, aspartame and sucrose on food intake, satiety and postprandial glucose and insulin levels. Appetite 2010; 55: 37-43
28. Midmore DJ, Rank AH. A new rural industry-Stevia-to replace imported chemical sweeteners. RIRDC report .2002.1-55
29. Puri M, Sharma D, Tiwari AK. Downstream processing of stevioside and its potential applications. Biotechnology Advances 2011;29:781-791
30. Chatsudthipong V, Muanprasat C. Stevioside and related compounds: Therapeutic benefits beyond sweetness. Pharmacology & Therapeutics 2009;121:41-54
31. Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic Effects of Stevioside in Type 2 Diabetic Subjects. Metabolism. 2004;53 (1): 73-76
32. Debnath M. Clonal propagation and antimicrobial activity of an endemic medicinal plant Stevia rebaudiana. Journal of Medicinal Plants Research 2008;2:45-51
33. Tadhani MB, Subhash R. In Vitro Antimicrobial Activity of Stevia Rebaudiana Bertoni Leaves. Tropical Journal of Pharmaceutical Research 2006;5 (1): 557-560
34. Tadhani MB, Patel VH, Subhash R. In vitro antioxidant activities of Stevia rebaudiana leaves and callus. Journal of Food Composition and Analysis 2007; 20: 323-329
35. Thomas JE, Glade MJ. Stevia: It's Not Just About Calories. The Open Obesity Journal 2010;2 :101-109
36. Matsukubo T, Takazoe I. Sucrose substitutes and their role in caries prevention. International Dental Journal 2006; 56 (3):119-130
37. Andrés Gonzalo-Moralejo, S. Aproximación a la comprensión de un endulzante natural alternativo, la Stevia rebaudiana Bertoni: Producción, Consumo y Demanda Potencial. Agroalimentaria 2011;17 (32): 57-69
38. EUFIC-European Food Information Council. (acces octubre 2013) Disponible a http://www.eufic.org/article/es/expid/Ventajas_seguridad_edulcorantes_bajos_calorias/

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de

SOCIETAT CATALANA
D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

Paul Frederik Parker

(1919, Grand Chain IL – 1998, Lexington KY)



El personatge Fill de Thomas Irving Parker i Josie Lee Burlingame, propietaris d'una farmàcia a Ohio River. El 1939 es va casar amb Addie Catherine Hurst a Vermont ML i el matrimoni va tenir dos fills. Va servir a la Marina dels USA de 1943 a 1946.

El farmacèutic L'any 1949 va obtenir el grau de *Bachelor* en farmàcia a la Universitat de Michigan. El 1951 va completar els estudis cursant un màster en Farmàcia d'Hospital i el 1952 es va iniciar com a farmacèutic clínic a la Universitat de Chicago. El 1960 es va incorporar com a responsable del servei de farmàcia en el *Chandler Medical Center/University of Kentucky*, a Lexington on va desenvolupar la seva tasca professional durant 24 anys i va ser pioner en l'organització d'un centre d'informació de medicaments (CIM) i també de serveis de farmàcia descentralitzats que va situar farmacèutics en àrees clíniques de l'hospital.

La innovació Els inicis de la farmàcia clínica es remunten als anys 40 amb el mestratge del prof. Rising de la Universitat de Washington en la qual va organitzar unes estades semblants a les actuals "pràctiques tutelades", que ben aviat es van suprimir tal com assenyala Youngken

(1953). A partir d'aleshores i durant un període d'aproximadament vint anys, la farmàcia clínica va restar "dorment" fins que diferents professionals de l'àmbit hospitalari i de forma molt especial Paul F. Parker, en van reprendre la implantació. Des de la seva posició a l'hospital i a la universitat, Parker va crear un pla d'entrenament i formació, que feia un èmfasi especial en l'ús apropiat i segur dels medicaments, és a dir, amb una concepció que s'allunyava del concepte de medicament com a producte de consum i s'aproximava al pacient. L'any 1967, va publicar una definició de farmàcia clínica que fou adoptada de forma general com ho foren també els punts sobre els quals el farmacèutic havia de sustentar la seva actuació professional en aquesta especialització funcional.

Per saber-ne més

- Parker PF. (1967). Drugs and the People. Am. J. Hosp. Pharm. 24: 350-355
- Rising LW. (1945). Theory and Practice Can Be Combined. Am. J. Phar. Educ. 9: 557-559
- Worthen DB. (2009). Paul Frederick Parker 1919-1998: A visionary innovator. JAPhA. 49, 1: 117-121
- Youngken W. (1953). The Washington Experiment. Am. J. Phar. Educ. 17: 64-70

E.L. Mariño,

Universitat de Barcelona

Pius Font Quer

(Lleida, 1888 – Barcelona, 1964)



El personatge Fill de Manuel, propietari d'una oficina de farmàcia al carrer Major de Lleida i de Sofia, molt aviat la família es va traslladar a Manresa ciutat de la qual Pius posteriorment seria nomenat fill adoptiu i on ara compta amb un institut de batxillerat que porta el seu nom. Casà amb Emilia Civit amb la qual va tenir cinc fills. Enguany, s'ha celebrat el 125è aniversari del seu naixement i l'any que ve es rememorà el 50è aniversari del traspàs d'aquest il·lustre personatge sovint distingit com al millor botànic de l'Estat al segle XX.

El farmacèutic Pius va cursar la llicenciatura de ciències químiques i a continuació la de farmàcia ja que es va sentir atret per la matèria de la botànica que en aquella època només es cursava en aquesta Facultat. El 1911 va obtenir el doctorat. Aquesta vocació havia de marcar el seu futur professional atès que més tard fou professor de botànica farmacèutica, de botànica la Universitat Autònoma dels anys 30 i a l'Escola Superior d'Agricultura on escrigué el text *Iniciació a la Botànica*. Va ser el fundador de l'Institut Botànic i del Jardí Botànic de Barcelona, president de la Institució Catalana d'Història Natural, doctor Honoris Causa per la Universitat de Montpel·ler, etc. També va ser farmacèutic militar i en l'exèrcit va aconseguir el nivell de tinent coronel, circumstància que li permeté explorar botànicament el nord d'Àfrica i les Canàries, les Balears, les Pitiüses i bona part de la península ibèrica. De la seva biografia és menys conegut el fet que va estar col·legiat a Tarragona a finals

del 62 va demanar una oficina de farmàcia i que aquesta, durant pràcticament un any, fins que va morir, va ser administrada pel seu fill Raül. Passats més de 50 anys, aquesta farmàcia continua donant servei.

La innovació Com a home de ciència destaca el fet de ser el catalitzador de l'Escola Botànica Catalana, amb deixebles com Ramon Margalef, Oriol de Bolòs, Josep Vigo, Creu Casas o els doctors Montserrat i Cuatrecasas, entre altres. Probablement va ser el primer "ecòleg" del país: promotor del Parc Natural del Montseny, introductor de la fitogeografia amb el geobotànic suís Braün-Blanquet, impulsor de la micologia amb el pla quinquennal micològic, etc.

En matèria lingüística, va ser el coordinador de tota la nomenclatura botànica del Diccionari de la Llengua catalana de Pompeu Fabra i el redactor de l'Editorial Labor on dirigí, escrigué i traduí diverses publicacions farmacèutiques (Diccionario de Botánica, Plantas medicinales: El Dioscórides renovado, etc.).

L'any 58 esdevingué president de l'Institut d'Estudis Catalans i un cop mort ha rebut diferents reconeixements (Generalitat, Facultat de Farmàcia, Universitat de Lleida, etc.) i nombrosos municipis l'hi han dedicat noms de carrers. La Facultat de Farmàcia va plantar un rebrot d'un exemplar de margalló (*Chamaerops humilis*) que ell havia lliurat personalment al Jardí Botànic, a l'entrada del recinte que porta incorporada una placa-recordatori del centenari del seu naixement.

Per saber-ne més

De Bolós, O. (2000) Pius Font i Quer. Semblança biogràfica. Institut d'Estudis Catalans. Barcelona

Raül Font-Quer

VADEMECUM CULTURAL

Tàpies. Des de l'interior

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques



Tàpies. Des de l'interior, és la magnífica mostra que el Museu Nacional d'Art de Catalunya (MNAC) organitza conjuntament amb la Fundació Antoni Tàpies.

L'organització ha seleccionat més de 140 peces de diversos períodes de l'artista, des de l'any 1945 quan Tàpies encara era un jove estudiant de dret que abandonava la universitat per dedicar-se a la pintura fins als últims treballs que els fa poc abans de la seva mort, el febrer del 2012.

Vicent Todolí, el comissari de l'exposició, ens presenta un Tàpies diferenciat en els dos espais expositius, el del MNAC i el de la Fundació, una exposició que no prioritza el procés cronològic de l'obra sinó que mostra la influència que l'artista rep dels diversos entorns en què es mou, el taller, l'habitatge familiar i la Fundació, llocs propers en els quals s'acumulen les obres de les diferents etapes. Per aquesta ocasió ha triat un conjunt de peces inèdites que formen part de la col·lecció personal de l'artista i que mai

no han estat vistes per l'espectador, són obres emblemàtiques que ens mostren la visió particular de l'univers de Tàpies, la manera com l'expressava plàsticament per mitjà de signes, de múltiples objectes quotidians reciclats, de la gama cromàtica i sobretot de les infinites expressions de la matèria per les quals sentia veritable devoció.

Per a Antoni Tàpies, el Museu Nacional d'Art de Catalunya representava un dels llocs extraordinaris de la ciutat de Barcelona. En molts dels seus treballs s'hi veu la influència de l'art romànic, i és precisament al MNAC on es mostren els seus murals i les pintures del període que va dels anys quaranta al 2011. Obres majestuoses de gran format que evolucionen segons la dècada en què han estat fetes i que denoten l'interès de Tàpies per la recerca de materials nous: vernissos, làtex, planxes de metall i l'aprofundiment en el llenguatge iconogràfic i simbolista.





4

Són obres d'art matèriques diametralment oposades a les normes establertes en aquell moment, però que als anys 50 el van fer mereixedor del reconeixement internacional.

Paral·lelament, a les sales de la Fundació Antoni Tàpies, es poden visitar els treballs del mestre de 1946 al 2009. Són les primeres composicions executades amb materials pobres: fils, cordills, cartrons i, sobretot, la incorporació d'objectes, fulls de diari, safates, plats trencats, mantes i llençols, mobles etc., materials vinculats al seu entorn vital i que des de finals dels 60 fins al 2000 magnificarà i continuarà incorporant progressivament a les seves creacions.

L'exposició està oberta fins al 3 de novembre i mentre duri, a l'Auditori es projecta el documental *Tàpies*, del realitzador Clovis Prévost, produït per Maeght, amb música de Carles Santos i la col·laboració de Joan Brossa.

Visitar *Tàpies. Des de l'interior*, és una bona proposta per descobrir una mica més aquest singular artista català, un dels més importats i representatius de l'avantguarda abstracta del segle XX.

1. **Zoom, 1946.** Oli i blanc d'Espanya sobre tela. 65 x 54 cm. © Fundació Antoni Tàpies, Barcelona / Vegap. De la fotografia: © Gasull Fotografia, [any edició]
2. **Ocre-gris sobre marró, 1962.** Procediment mixt sobre tela. 260 x 195 cm. © Fundació Antoni Tàpies, Barcelona / Vegap. De la fotografia: © Gasull Fotografia, [any edició]
3. **Roig i negre amb zones arrencades, 1963-1965.** Procediment mixt sobre tela. 162,5 x 162,5 cm. © Fundació Antoni Tàpies, Barcelona / Vegap. De la fotografia: © Gasull Fotografia, [any edició]
4. **Parla, parla, 1992.** Procediment mixt sobre fusta. 200 x 300 cm. © Fundació Antoni Tàpies, Barcelona / Vegap. De la fotografia: © Gasull Fotografia, [any edició]
5. **Cos i filferros, 1996.** Pintura i assemblatge sobre fusta. 162,5 x 260,5 cm. © Fundació Antoni Tàpies, Barcelona / Vegap. De la fotografia: © Gasull Fotografia, [any edició]



3



5

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 gal·lerades.

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.

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: metanálisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005; 124(16):606-12.

• Capítol 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 capítol. 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 septiembre-diciembre. [accés 20 d'octubre de 2006]. Disponible 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 Office 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 gal·lerades 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.

El farmacèuticonline sempre al seu costat

www.farmacuticonline.com



... i molt més

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