

# CIRCULAR

FARMACÈUTICA

VOL. 71 N° 4 QUART TRIMESTRE 2013

## FARMACOTERÀPIA

**Amiodarona:**  
vigilar la disfunció tiroïdal

## FARMACOTERÀPIA

**Síndrome  
del budell  
irritable:**  
selecció de  
medicaments

## BEQUES COL·LEGIALS

**Medicaments  
IV en nens:**  
eines per millorar  
la seguretat





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](http://www.bancdelsaliments.org)

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



|                                                                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Editorial</b>                                                                                                                                         | <b>4</b>  |
| T. Casasín                                                                                                                                               |           |
| <b>Espigolant</b>                                                                                                                                        | <b>5</b>  |
| <b>Farmacoteràpia</b>                                                                                                                                    |           |
| <b>DISFUNCIÓ TIROÏDAL PER TRACTAMENT D'AMIODARONA:<br/>A PROPÒSIT DE DOS CASOS</b>                                                                       | <b>7</b>  |
| E. Esteve, P. Latorre, M.D. De La Peña, A. Ferrer, P. Llop                                                                                               |           |
| <b>SELECCIÓ DE FÀRMACS EN EL TRACTAMENT<br/>DE LA SÍNDROME DEL BUDELL IRRITABLE</b>                                                                      | <b>11</b> |
| C. Alerany, A. Coma, C. Ibáñez                                                                                                                           |           |
| <b>Beques Col·legials</b>                                                                                                                                |           |
| <b>ADMINISTRACIÓ ENDOVENOSA DE MEDICAMENTS EN PEDIATRIA:<br/>DISSENY I IMPLEMENTACIÓ D'UNA NOVA EINA INFORMÀTICA</b>                                     | <b>19</b> |
| M. Villaronga, R. Farré, A. Mas, J. Vinent, M. Goretti, C. Latre                                                                                         |           |
| <b>DESENVOLUPAMENT I VALIDACIÓ D'UN MÈTODE PER FER<br/>LA DETERMINACIÓ SIMULTÀNIA DELS CITOSTÀTICS MÉS<br/>PRESCRITS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVELL</b> | <b>24</b> |
| J. M. Guiu, E. Garcia, M. J. Carreras, J. Monterde, R. Martí                                                                                             |           |
| <b>Alimentació i Nutrició</b>                                                                                                                            |           |
| <b>IMMUNONUTRICIÓ: UNA MATÈRIA TRANSVERSAL I EMERGENT</b>                                                                                                | <b>35</b> |
| A. Prados                                                                                                                                                |           |
| <b>Salut Pública</b>                                                                                                                                     |           |
| <b>LA VIGILÀNCIA EPIDEMIOLÒGICA A CATALUNYA</b>                                                                                                          | <b>39</b> |
| F. Parrilla                                                                                                                                              |           |
| <b>Innovadors</b>                                                                                                                                        | <b>42</b> |
| <b>Vademecum Cultural</b>                                                                                                                                | <b>43</b> |
| <b>Índex Autors/Matèries 2013</b>                                                                                                                        | <b>46</b> |

Vol. 71, núm. 4, octubre-desembre 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 terceres persones. L'activitat del Col·legi com a prestador de serveis de la societat de la informació es regeix per la normativa espanyola i considera els jutjats i tribunals de la ciutat de Barcelona competents per entendre dels conflictes que sorgeixin a conseqüència de la utilització d'aquesta pàgina.

# Editorial

Tomàs Casasín i Edo

Segons la revista Science, la immunoteràpia aplicada al càncer ha estat la línia de recerca més rellevant d'aquest any 2013 i es dona el cas que, a més, aquest tipus de teràpia és aplicable a melanoma metastàtic entre d'altres tipus de tumors.

El mètode representa un canvi d'estratègia en el tractament del càncer ja que utilitza el sistema immunitari per combatre els tumors en lloc d'atacar-los directament amb medicaments quimioteràpics o radiacions. Ja no hi ha dubtes de la immensa esperança que obre la immunoteràpia contra el càncer. Els editors de la revista Science creuen que aquestes estratègies són prou encoratjadores per situar-les en els primers llocs dels descobriments científics més destacats de l'any.

Els nous tractaments impulsen les cèl·lules T i altres cèl·lules immunològiques a combatre el càncer. Però atès que aquest tractament només funciona en uns tipus específic de càncer i certs tipus de pacients, és important no exagerar els futurs beneficis immediats que pot aportar. No obstant això, diferents especialistes estan convençuts que estem vivint el naixement d'un nou important paradigma del tractament del càncer i haurem d'estar alerta quant a l'evolució d'aquesta nova estratègia terapèutica.

Un dels principals objectius del Col·legi és estimular la recerca entre els nostres professionals en qualsevol de les àrees en què exercim la professió. Aquest número publica les dues beques col·legials premiades durant l'exercici 2012-2013 que varen ser presentades fa poc a la seu del Col·legi.

Tot i la dificultat de compatibilitzar la recerca amb la tasca professional de cada dia, crec que cal incloure entre els nostres objectius a curt o mitjà termini, la realització d'algun estudi de recerca derivat de preguntes o dubtes sorgits de la nostra activitat professional.

La nostra professió únicament podrà créixer si som capaços, mitjançant la recerca, de plantejar hipòtesis realistes que permetin respondre als reptes que el nostre exercici de la farmàcia ens planteja. El Col·legi intentarà dotar de recursos i oferir els ajuts necessaris per a la realització dels projectes científics de qualitat que es presentin.

Aprofito aquest espai per desitjar-vos unes Bones Festes i expressar l'esperança que el 2014 vingui ple de nous projectes i us encoratgi a fer recerca, a investigar i plantejar-se estudis que facin créixer la nostra professió.

Feliç Any Nou.

# Espigolant

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

## Occurrence of the Synthetic Analgesic Tramadol in an African Medicinal Plant

Boumendjel A, Taiwe GS, Ngo Bum E, Chabrol T, Beney C, Sin-niger V i col·laboradors

Angewandte Chemie International Edition 2013; 52:1-6. DOI: 10.1002/anie.201305697

Un equip de recerca de l'Institut de Neurociències de Grenoble ha descobert que una planta medicinal africana produeix quantitats importants de tramadol, medicament de síntesi utilitzat com a analgèsic. Segons els investigadors és la primera vegada que un medicament de síntesi de la indústria farmacèutica s'ha localitzat en una font natural en quantitat important. Aquesta descoberta sorprenent és la que publiquen en l'article.

Els autors de l'estudi buscaven la identificació de les substàncies actives responsables de l'activitat farmacològica de *Nauclea latifolia*, un petit arbust de l'Àfrica subsahariana les arrels del qual s'utilitzen en medicina tradicional per tractar la febre, el paludisme i el dolor. Després de purificar-ne l'extracte, van identificar l'estructura de la molècula activa mitjançant ressonància magnètica nuclear i espectrometria de massa. L'esteroquímica de les molècules la van establir per difracció de raigs X. Per sorpresa de tots, el component actiu principal ja estava comercialit-

zat de manera sintètica i era el tramadol. Per assegurar el que havien trobat van confirmar la identificació de la substància per espectrometria isotòpica. També i per tal d'excloure qualsevol contaminació no intencionada van demanar de confirmar les anàlisis a tres laboratoris independents i ho van fer amb mostres de l'arbust en diversos moments de l'any.

Tots els resultats demostren la presència de tramadol a l'escorça de l'arrel, però en canvi no van trobar cap traça de la molècula a la part aèria de l'arbust com fulles, branques i tronc.

Des d'un punt de vista quantitatiu, la concentració dels extractes a l'escorça va anar des de 0,4 al 3,9% de principi actiu, és a dir unes xifres que els autors reconeixen com a altes.

El tramadol és una forma simplificada de la morfina que conserva l'activitat analgèsica i és la primera vegada que un medicament de síntesi investigat per la indústria farmacèutica és descobert en una font natural en quantitats elevades.

## The association between diet quality, dietary patterns and depression in adults: a systematic review.

Quirk SE, Lana J, Williams LJ, O'Neil A, Pasco JA, Jacka FN, Housden S, Berk M i Brennan SL  
BMC Psychiatry 2013, 13:175.  
doi:10.1186/1471-244X-13-175

Evidències recents suggereixen que l'alimentació modifica

factors biològics que intervenen en l'aparició d'estats depressius. Diversos estudis han relacionat la ingesta de determinats nutrients com el zinc, el magnesi, les vitamines del grup B o grups d'aliments com el peix, amb un risc menor de presentar depressió. Però aquests estudis de nutrients concrets per relacionar-los amb la malaltia tenen grans limitacions per a les combinacions i interaccions entre ingredients que fa difícil atribuir la prevalença o simptomatologia de diferents malalties a l'efecte d'un sol ingredient o d'un grup d'aliments.

A més, com que la ingesta dels nutrients normalment va associada a un tipus concret d'alimentació que també pot actuar a nivell d'associació d'aliments amb la presentació de les diverses malalties, els autors es van proposar fer una revisió del que s'havia publicat per avaluar si hi havia aquesta evidència.

Amb aquesta finalitat van buscar els estudis citats per Medline, PsycINFO i CINAHL des de gener de 1965 a 31 d'octubre de 2011, sempre que complissin els criteris definits d'inclusió i que no investiguessin nutrients concrets o aportació calòrica com a primera variable. Van identificar 3.826 articles dels quals van excloure els que eren duplicats i els que no complien els criteris establerts pels autors perquè examinaven nutrients individuals o bé el risc de malnutrició més que la qualitat de la dieta. Finalment, van deixar-ne



vint-i-cinc de nou països diferents que complien els criteris i que van ser examinats per dos revisors independents que van assegurar-ne la qualitat.

Els autors comenten haver trobat poc nivell d'evidència en l'associació entre dieta mediterrània, noruega i japonesa i la depressió per arribar a conclusions, però sí que durant la revisió van identificar una recerca emergent que examinava l'associació entre forma d'alimentació i depressió.

Les publicacions estudiades presentaven un nivell important d'heterogeneïtat, ja fos en la definició del que consideraven dieta saludable, en la complexitat dels mesuraments fets i en la varietat d'instruments per mesurar la depressió.

Qualsevol associació entre tipus d'alimentació i malalties mentals evidentment està influïda per un gran nombre de factors interrelacionats, des de comportament, genètica, posició social i econòmica, com factors ambientals i culturals. A més, la relació entre depressió i alimentació segurament és bidireccional i es fàcil que les persones amb depressió consumeixin dietes pobres o distorsionades.

Els autors entenen que és la primera revisió que explora de manera sistemàtica l'associació entre qualitat de la dieta i depressió i que donada la relativa novetat d'aquests estudis se n'hauran de fer més que ajudin a aclarir els pos-

sibles mecanismes causals.

**Protocol for assessing the hypotensive effect of evening administration of acetylsalicylic acid: study protocol for a randomized, cross-over controlled trial.**

**Ruíz-Arzalluz MV, Gómez Fernández MC, Burgos-Alonso N, Vinyoles E, San Vicente Blanco R i Grandes.**

**Trials 2013; 14:236**

Els autors comuniquen l'inici d'un estudi per avaluar els efectes antihipertensius de l'administració d'àcid acetilsalicílic abans d'anar a dormir a pacients d'alt risc cardiovascular que ja estan en tractament d'acetilsalicílic a dosis baixes i també en tractament antihipertensiu.

Comenten que durant la darrera dècada hi ha publicats estudis interessants que demostren un efecte hipotensor (7/4mmHg) de dosis baixes d'acetilsalicílic administrat al vespre, disminució que no es presenta si s'administren en altres moments del dia. A més s'ha observat que el 58% dels pacients hipertensos amb un patró no dipper (aquells amb una disminució de la pressió arterial inferior a un 10% a la nit) passen a un patró dipper (amb una disminució entre el 10 i el 20%) de millor pronòstic amb l'administració de l'àcid acetilsalicílic al vespre.

Els assajos publicats fins ara s'han dut a terme en persones sanes o pacients amb una hipertensió lleugera que no

prenien tractament per aquest problema de salut. Per tant, si l'efecte hipotensor d'administrar d'acetilsalicílic al vespre es confirma seria un avanç important perquè sense afegir cap medicament nou i pràcticament sense inconvenients afegits permetria millorar el control de la hipertensió i reduir el risc cardiovascular d'aquests pacients.

Amb aquesta finalitat els autors han dissenyat l'estudi amb la participació de sis centres d'atenció primària de Bizkaia, sis de Gipuzkoa i vuit de Barcelona. En el seguiment s'hi han inclòs els pacients que prenen com a mínim un fàrmac antihipertensiu sense que hagués canviat els darrers tres mesos, i amb historial de problema cardiovascular almenys de sis mesos, amb tres mesos com a mínim de tractament amb dosis baixes d'àcid acetilsalicílic (75-125 mg).

Els que complien els requisits d'inclusió van ser assignats de manera aleatòria a dues seqüències successives, al vespre i al matí, d'administració d'àcid acetilsalicílic. Durant dos mesos, un grup de pacients el prendrà al vespre i al matí placebo, i en el segon període passarà a prendre'l al matí i el placebo abans d'anar a dormir. L'altra grup farà la seqüència inversa. En total 258 pacients, 129 en cada grup.

La finalitat és assegurar l'eficàcia d'una intervenció que seria molt fàcil d'implantar.

## FARMACOTERÀPIA

# Disfunció tiroïdal per tractament d'amiodarona: a propòsit de dos casos

E. Esteve, P. Latorre, M.D. de la Peña, A. Ferrer, P. Llop, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge

L'amiodarona és un antiarítmic d'eficàcia demostrada que pot produir, entre altres, complicacions tiroïdals tant hipotiroïdisme com tirotoxicosi. La incidència d'aquests esdeveniments adversos està relacionada amb els antecedents de malaltia tiroïdal, la procedència i el sexe del pacient.

La incidència global de disfunció tiroïdal associada a la utilització d'amiodarona oscil·la entre el 14 i el 18%. A continuació exposem dos casos clínics d'alteracions tiroïdals en pacients amb tractament amb amiodarona.

El primer és el d'un home de 79 anys, que ingressa al servei de cardiologia el març de 2012 per quadre d'insuficiència cardíaca biventricular acompanyada d'astènia, intolerància al fred i augment de pes. El pacient refereix antecedents d'hipertensió arterial, dislipèmia i extabaquisme important, episodis de miocardiopatia valvular des de 2009, vasculopatia peririfèrica des de 2011 i fibril·lació auricular permanent tractada amb amiodarona de fa dos anys.

En els estudis de funció tiroïdal s'objectiva una TSH (hormona estimulant de la tiroïdes) = 153mU/L (v.n. 0.48-4.36), T4 (tiroxina) = 3.1pmol/L (v.n. 9.7-30.6) i mida de la tiroïdes normal que suggereix hipotiroïdisme primari probablement secundari al tractament amb amiodarona. Per aquest motiu, decidim suspendre l'amiodarona i iniciar tractament amb levotiroxina 50µg/dia. Després d'un mes de tractament, el pacient mostra un perfil tiroïdal de TSH=61mU/L (v.n. 0.48-4.36) i T4=13.13pmol/L (v.n. 9.7-30.6). Com que la resposta a la teràpia hormonal és positiva, la dosi augmenta a 75µg/dia. En els tres mesos posteriors s'aconsegueix la normalització tiroïdal: TSH=2.67mU/L (v.n. 0.48-4.36) i T4=20.67pmol/L (v.n. 9.7-30.6). Per tant, la decisió és mantenir el tractament amb levotiroxina 75µg/dia i fer el monitoratge de la

funció tiroïdal. El control al cap de quatre mesos mostra uns nivells de TSH (0.95mU/L) i T4 (25.3 pmol/L) dintre de la normalitat.

El segon cas és el d'un home de 61 anys que ingressa al servei de cardiologia el gener del 2012 per estudi de síndrome tòxica, refereix un empitjorament clar de l'estat general, dispnea al mínim esforç, astènia, hiporèxia, disfàgia i pèrdua de pes (6 kg en tres setmanes). Portador de DAI (desfibrilador automàtic implantable) tricameral i stent en subclàvia dreta, amb antecedents d'hipertensió arterial, dislipèmia, claudicació intermitent i múltiples ingressos hospitalaris per descompensació d'insuficiència cardíaca, objectivant flúter auricular en tractament amb AAS, dabigatran i amiodarona des de fa sis anys.

L'anàlítica de control mostra desequilibri de l'eix tiroïdal: TSH<0.01mU/L (v.n. 0.48-4.36) i T4 = 63.9pmol/L (v.n. 9.7-30.6). Davant de la sospita d'hipertiroïdisme, se suspèn l'amiodarona i s'instaura tractament antitiroïdal amb metimazole 15mg/8h associat a prednisona 30mg/dia.

Per determinar si es tracta de tirotoxicosi de tipus 1 o de tipus 2, es demana gammagrafia tiroïdal, gammagrafia paratiroïdal i perfil d'anticossos antitiroïdals. Els resultats, hipocaptació del radiofàrmac tecneci i absència d'anticossos, permeten diagnosticar tirotoxicosi de tipus 2 induïda per amiodarona.

### Característiques de l'amiodarona

L'amiodarona és un derivat iodat benzofurànic i presenta una semblança estructural significativa amb les hormones tiroïdals (fig.1). El iode representa el 37% del seu pes molecular ja que cada molècula d'amiodarona conté dos àtoms de iode. Una dosi habitual (200-600mg/dia) aporta 75 - 225mg de iode orgànic, que correspon a una aportació 50 - 100 vegades superior a la ingesta diària que recomana

l'Organització Mundial de la Salut (OMS) (0,15 – 0,3mg/dia). Quan l'amiodarona es metabolitza allibera a la circulació aproximadament un 10% de iode en forma lliure (7-22 mg)<sup>1</sup>.

S'utilitza en el tractament d'arítmies ventriculars i supraventriculars. La principal acció que té és prolongar el període refractari per bloqueig dels canals de potassi del miocardi. També disminueix el ritme nodal i és un supressor potent de l'automaticitat anormal. A més, té propietats vasodilatadores i antianginoses.

L'amiodarona es pot administrar per via oral o endovenosa. Té una biodisponibilitat oral del 50%, amb oscil·lacions entre 20-86%, i l'absorció és lenta i variable. El temps perquè aparegui l'acció és de 4 - 8 dies i la durada d'aquesta, després de la retirada, pot ser de 10 - 30 dies. Pel seu caràcter lipòfil, s'acumula en els teixits on arriba a concentracions superiors a les del plasma (p. ex. 20-60 vegades superior en miocardi). Aquest fet explica la llarga semivida biològica (22 - 100 dies) i que es pugui detectar en plasma fins a nou mesos després d'haver estat retirat. L'amiodarona es metabolitza a nivell hepàtic per un procés de desalquilació i dona lloc a un metabòlit ac-

tiu anomenat N-desetilamiodarona (DEA). La major part de l'amiodarona s'elimina per via biliar i fecal (66-75%) mentre que la via renal és minoritària. Per tant, no és necessari ajustar dosis en insuficiència renal i l'hemodiàlisi no és efectiva per eliminar-la<sup>2</sup>.

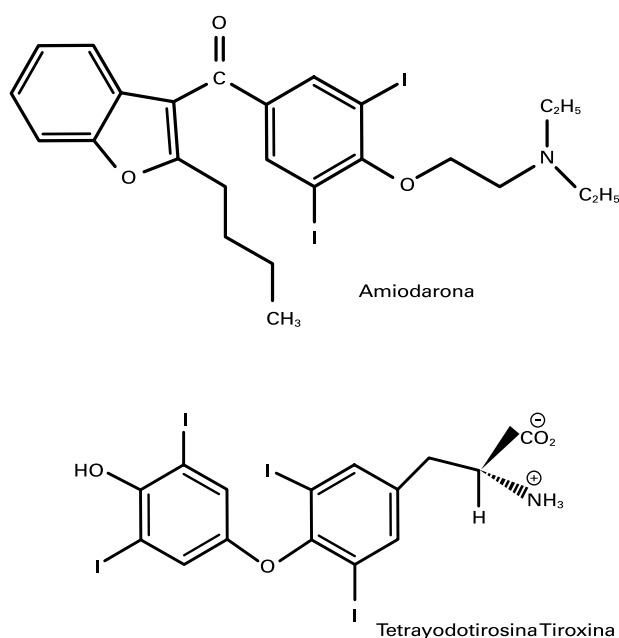
Tot i que es considera un antiarítmic d'eficàcia demostrada presenta moltes reaccions adverses a nivell cardíac, respiratori, ocular, hepàtic, dermatològic i endocrí. Al començament del tractament, la incidència d'efectes adversos és baixa però augmenta amb la durada de la teràpia i està relacionada amb la dosi total administrada. A nivell tiroïdal, encara que la majoria de pacients romanen eutiroidals, s'han descrit casos tant d'hipotiroïdisme com de tirotoxicosi, segons l'antecedent de malaltia tiroïdal, la procedència i el sexe del pacient. La incidència global de disfunció tiroïdal associada a la utilització d'amiodarona oscil·la entre 14-18%.

### Autoregulació tiroïdal

L'eix tiroïdal és un circuit de retroalimentació endocrí que formen l'hipotàlem, la hipòfisi i les glàndules tiroides. L'estímul per alliberar les hormones tiroïdals prové de la TSH hipofisiària, que està regulada per la TRH hipotalàmica (hormona alliberadora de tirotropina).

Les hormones tiroïdals T4 i T3 (triiodotironina) són sintetitzades a partir de tiroglobulina (TG) i iode i secretades per la glàndula tiroides, situada en la regió anterior del coll<sup>3</sup>.

La glàndula tiroides té la capacitat de regular la quantitat de iode que capta i la quantitat d'hormona que sintetitza, fins i tot en absència de TSH. L'administració aguda de iode redueix la formació d'AMPc en resposta a la TSH i disminueix tant la síntesi de TG com la seva iodació. Aquest efecte es coneix com a efecte Wolff- Chaikoff. En condicions normals, la glàndula pot escapar d'aquest efecte per revertir el bloqueig anterior i equilibrar els nivells d'hormones tiroïdals. És a dir, per l'efecte Wolff-Chaikoff, la glàndula s'autoregula i evita l'hipertiroïdisme inicial per un excés de iode, i pel mecanisme de fuga s'evita



**Fig.1. Estructura química de les hormones tiroïdals, amiodarona i el seu metabòlit actiu, desetilamiodarona**

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



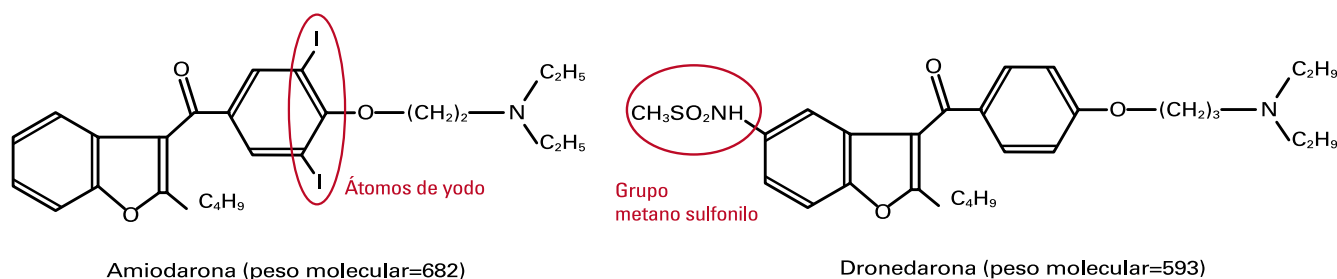


Fig. 2 Diferències estructurals entre amiodarona i dronedarona

l'hipotiroïdisme que podria resultar d'un bloqueig prolongat.

### Hipotiroidisme induït per amiodarona (HIA)

És més freqüent en zones riques en iode, en dones més grans de 60 anys i en persones amb anticossos antiperoxidasa tiroïdal (antiTPO) positius. Entre els pacients tractats crònicament amb amiodarona la prevalença és molt variable (entre 1 - 25%). L'hipotiroïdisme sol aparèixer en els primers 6 - 12 mesos després de l'inici del tractament amb amiodarona i és infreqüent després dels 18 mesos d'haver iniciat el tractament.

En el nostre cas, el pacient prové d'una zona iodesuficient, és home i els anticossos antiTPO estan dintre de la normalitat. Ara bé, l'hipotiroïdisme es desenvolupa passats dos anys del començament de la teràpia amb amiodarona. En l'HIA, la simptomatologia és inespecífica i inclou fatiga, pell seca, intolerància al fred i aparició de goll infreqüent.

El diagnòstic es confirma amb elevació de TSH i reducció de T4. El tractament d'elecció és la levotiroxina i es reserva a criteri mèdic la suspensió o no de l'amiodarona. Si l'amiodarona és retirada, el HIA remet als 2 - 4 mesos en el 60% dels pacients, especialment en aquells sense antecedents de tiroïditis de Hashimoto. En el nostre pacient, sense cap malaltia tiroïdal de base, la funció tiroïdal es restableix al cap d'un mes d'haver-li retirat l'amiodarona i iniciat tractament amb levotiroxina.

### Tirototoxicosi induïda per amiodarona

A diferència de l'HIA, la tirototoxicosi induïda per amiodarona (TIA) es dona principalment en àrees deficientes en iode, pacients joves i homes (relació

home : dona de 3 : 1). Igual que l'hipotiroïdisme, la prevalença continua sent variable (entre 1 - 23%).

L'aparició no és dosiddependent i pot ocórrer en qualsevol moment, encara que en la majoria dels casos apareix entre dos i tres anys de l'inici del tractament amb amiodarona. Fins i tot pot aparèixer mesos després d'haver-se retirat. Normalment, cursa de manera asimptomàtica encara que pot estar precedida d'un empitjorament de l'arítmia o insuficiència cardíaca. Així ho podem comprovar en el nostre pacient el qual va presentar ingressos hospitalaris consecutius per descompensació de la insuficiència cardíaca.

El diagnòstic de TIA pot ser difícil d'establir tot i que es consideren criteris diagnòstics la supressió de TSH juntament amb l'augment de T3 i T4 lliure i/o símptomes d'hipertiroïdisme. És important remarcar que hi ha dos tipus de TIA: TIA 1 i TIA 2.

La TIA 1 es coneix com a hipertiroïdisme induït per iode. És més freqüent en individus amb malaltia tiroïdal de base o positivitats d'anticossos antiTPO generats a causa de l'augment de la síntesi i alliberament d'hormones tiroïdes (efecte Jod-Basedow). Es caracteritza per augment de la tiroglobulina, normalitat en els nivells de interleucina-6 (IL-6), augment en la vascularització en ecografia doppler i hipercaptació de tecneci en gammagrafia tiroïdal.

El tractament de la TIA 1 són les tionamides, fàrmacs que inhibeixen la síntesi de T4 i T3 en interferir en l'organificació del iode. Normalment, la resposta a tionamides és lenta i les dosis requerides són elevades (30-45 mg/dia de metimazole). Encara que es recomana retirar l'amiodarona sempre que sigui possible, la continuïtat no repercuteix en la resposta

terapèutica a les tionamides. En els pacients en els quals no s'aconsegueix un control estricte de la funció tiroïdal amb tionamides, es pot associar perclorat potàssic (dosi habitual de 1g/dia durant 15 - 45 dies). Com a conseqüència de casos d'anèmia aplàstica descrits en pacients tractats amb perclorat potàssic, s'ha vist disminuïda la utilització i en el cas de ser necessari, s'aconsella una dosi diària de 600mg a 1g en 3/4 preses com a tractament inicial, i una dosi de manteniment de 200 - 500 mg/dia el menor temps possible<sup>4</sup>.

La TIA 2 és una tiroïditis destructiva induïda per fàrmacs, desenvolupada en individus amb absència de malaltia tiroïdal. A diferència de la TIA 1, es caracteritza per augment d'IL-6, vascularització en ecografia doppler disminuïda o nul·la i hipocaptació del radiofàrmac tecneci. Els glucocorticoides són el tractament d'elecció per l'efecte antiinflamatori i estabilitzador de membrana que tenen. La dosi habitual utilitzada és de 40 - 60 mg/dia de prednisona durant 1 - 3 mesos.

No obstant això, hi ha formes mixtes que comparteixen característiques d'ambdues i en les quals el diagnòstic diferencial és difícil d'establir. És per això que en la pràctica clínica s'aconsella iniciar teràpia combinada amb glucocorticoides i tionamides. Una vegada aconseguit l'eutiroïdisme es recomana monitoritzar la funció tiroïdal. En cas de persistència de la tirotoxicosi s'ha de fer la tiroïdectomia<sup>5</sup> (ablació de la glàndula tiroïdes), amb preparació prèvia amb àcid iopanoic. La tiroïdectomia és una opció terapèutica per ambdós tipus de tirotoxicosi, especialment quan l'amiodarona no pot ser retirada o ha de ser reintroduïda.

## Dronedarona

La dronedarona, antiarítmic estructuralment similar a l'amiodarona, va ser autoritzada a Europa el 2009 per prevenir recurrències de fibril·lació auricular (FA) o reducció de la freqüència ventricular en pacients adults i clínicament estables amb història de FA no permanent, o que en pateixen.

Amb relació a dades d'eficàcia hi ha diversos assajos clínics comparats amb placebo, però un únic assaig en comparació al comparador actiu amiodarona, l'assaig DIONYSOS, de set mesos de durada, en el qual la dronedarona fou menys eficaç que l'amiodarona en la reducció de recurrències d'FA. No tenim dades d'eficàcia en el tractament a llarg termini ni en d'altres tractaments de primera línia.

Quant a dades de seguretat, l'absència de iode en l'estructura química (fig. 2) fa que disminueixi la toxicitat sobre la tiroïdes i la presència del grup metilsulfonamida la fa menys liposoluble (el temps de semivida d'eliminació és d'aproximadament 25-30h), en canvi presenta major incidència d'efectes gastrointestinals i s'han notificat casos d'hepatotoxicitat greu que han estat motiu d'alerta de l'AEMPS al 2011<sup>6</sup>. No hi ha dades de seguretat a llarg termini.

Per altra banda, la dronedarona no significa un avantatge en la pauta d'administració (dues vegades al dia) comparat amb amiodarona (una vegada al dia) i el cost és molt superior.

Així, doncs, encara que la dronedarona fa disminuir la toxicitat tiroïdal, no sembla un gran avanç terapèutic sobre el tractament d'elecció de l'FA no permanent. És menys eficaç que l'amiodarona, presenta un perfil d'efectes adversos dubtós i no representa avantatges en la pauta d'administració i el cost<sup>7</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Iglesias P. Repercusiones del tratamiento con amiodarona sobre la función tiroidea y su manejo actual. *Endocrinol Nutr.* 2007;54(7):354-70
2. Amiodarona. Ficha técnica. <http://www.aemps.gob.es>
3. Branda N. Hormonas tiroideas. 1a Editorial Universidad del Noreste; 2010.
4. N. Arias. A propósito de tres casos. Respuesta a la terapia adyuvante con perclorato potásico en la tirotoxicosis inducida por amiodarona. *Endocr. Nutr.* 2011;58(3):121-126
5. Peinador Nuño MJ, et al. Postoperatorio inmediato en pacientes sometidos a tiroidectomía total en UCI. *Enferm Intensiva* 2002;13(2):78-84
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dronedarona (MULTAQ®): Riesgo de alteraciones hepáticas. MUH (FV) / 01 / 2011
7. Dronedarona (Multaq®). Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Euskadi. nº 174/2011

## FARMACOTERÀPIA

# Selecció de fàrmacs en el tractament de la síndrome del budell irritable

**C. Alerany**, farmacèutica, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron

**A. Coma**, farmacèutica, Direcció de Farmàcia, regió sanitària Barcelona

**C. Ibáñez**, farmacèutica, Direcció de Farmàcia, regió sanitària Barcelona

La síndrome del budell irritable (SBI) és un trastorn funcional digestiu que clínicament es caracteritza per l'associació de dolor/molèstia abdominal i alteracions en l'hàbit deposicional. Actualment, es creu que és causat per anomalies de la funció digestiva, especialment de la motilitat i de la sensibilitat, però cada vegada són més les dades que sustenten l'existència de fenòmens microinflamatoris.

En la majoria dels casos no hi ha un motiu conegut que origini l'SBI tot i que pot estar relacionada amb antecedents estressants o amb el fet d'haver patit una gastroenteritis aguda. També hi ha dades que donen suport a la influència tant de factors genètics com d'ambientals o familiars.

És una de les patologies gastrointestinals diagnosticades amb més freqüència i representa prop del 28% de les derivacions al metge especialista<sup>1</sup>. La prevalença varia molt en els diferents països i estudis ja que utilitzen diferents criteris diagnòstics. Afecta un 10-20% de la població, principalment pacients entre 30 i 50 anys i a partir dels 50 aquesta prevalença baixa<sup>2,3</sup>. En el nostre país, la prevalença varia entre el 3,3 i el 13,6%<sup>4</sup>. En principi es pensava que hi havia un clar predomini de dones en comparació a homes, però estudis recents assenyalen només una prevalença lleugera a favor del sexe femení<sup>5,6</sup>. S'ha observat que pot ser fins a vuit vegades més freqüent en pacients amb dispèpsia<sup>7</sup>.

Els factors que més fan decidir a consultar el metge són la intensitat del dolor abdominal i les variables psicològiques que conflueixen en molts dels pacients i que influeixen en la vivència de la malaltia: la qualitat de vida, la demanda de recursos sanitaris i la resposta als diferents tractaments.

### Etiologia

Se'n desconeix l'etiologia i es creu que és de causa multifactorial en la qual poden confluir diferents factors.

- **Genètics:** els estudis no han pogut determinar si es deu als factors genètics o ambientals de l'entorn familiar, però en el 33-42% dels pacients hi ha antece-

dents de primer grau d'SBI.

- **Alteracions en la secreció o la motilitat intestinal** en resposta a diferents estímuls: menjar, distensió, estrès emocional o inflamació en les quals intervé la serotonina.
- **Hipersensibilitat intestinal** amb una percepció visceral de dolor augmentada.
- **Alteració en la funció immune del tracte gastrointestinal.** Alguns estudis han demostrat la presència incrementada de cèl·lules i de mediadors inflamatoris com els mastòcits en la mucosa del còlon d'aquests pacients<sup>8</sup>.
- **Alteració en la innervació extrínseca autònoma** que es pot associar amb predomini de restrenyiment quan la disfunció és vagal o amb diarrea si és adrenèrgica.
- **Alteració en la regulació de l'eix cerebral-intestinal.** Pot ocasionar més reactivació davant de situacions estressants i modificar la percepció dels estímuls viscerals aferents a l'intestí.
- **Factors psicosocials.** Tenen un paper molt important en el comportament de la malaltia. Prop del 50% dels afectats d'SBI presenten depressió, ansietat, hipochondria o somatització i alguns tenen antecedents d'haver patit abusos en la infància<sup>2</sup>.
- **Alteració de la microflora fecal.** Alguns estudis mostren una colonització bacteriana en la femta de pacients amb SBI diferent als que no en tenen<sup>2</sup>.
- **Infecció bacteriana gastrointestinal prèvia.** S'ha demostrat que entre un 10 i un 30% dels pacients amb SBI, prèviament a l'aparició dels símptomes, havien patit diarrea causada per una infecció bacteriana gastrointestinal<sup>9</sup>. La durada i la gravetat dels símptomes de la infecció, el fet d'haver patit el trastorn de jove (entre 19 i 44 anys), ser dona o la presència de trastorns d'ansietat o depressió són factors de risc d'SBI. Un estudi assenjala que haver patit una infecció vírica gastrointestinal pot ser un possible factor de risc per al desenvolupament d'SBI<sup>10</sup>.

## Diagnòstic

El diagnòstic de l'SBI és clínic ja que no hi ha alteracions orgàniques ni cap prova que pugui establir-ne la presència de forma taxativa. Les exploracions complementàries serveixen per descartar altres malalties com malaltia celíaca o sensibilitat al gluten, intolerància a la lactosa, malaltia inflamàtoria intestinal, infeccions, síndromes de malabsorció o tumors i l'elecció depèn de la sospita diagnòstica i dels factors de risc del pacient.

Al llarg del temps s'han definit i utilitzat diversos criteris amb la intenció de establir un diagnòstic positiu d'SBI (criteris de Manning, Roma I, Roma II. Els criteris vigents actualment són els publicats el 2006 (Roma III)<sup>11</sup>, és a dir, presència de dolor o molèstia abdominal recurrent com a mínim tres dies al mes en els últims tres mesos, associat a dos o més dels següents:

- a) millora amb la defecació,
- b) començament associat a un canvi en la freqüència de les deposicions,
- c) començament associat a un canvi en la consistència de les deposicions.

A més, les molèsties han d'haver estat presents durant els últims tres mesos i haver començat un mínim de sis mesos abans del diagnòstic.

La presència de símptomes d'alarma és poc sensible i específica per diferenciar l'SBI de les malalties orgàniques. Tot i així, els símptomes o signes que condicionen les exploracions per descartar altres patologies són: alteracions en l'exploració física, diarrea continuada i/o líquida, presència de símptomes nocturns, febre, anèmia o pèrdua de pes no intencionada, presència de sang en femta i història familiar de càncer colorectal, malaltia inflamàtoria intestinal o malaltia celíaca.

Amb la finalitat de descartar altres patologies és recomanable fer una sèrie de determinacions com ara: hemograma, bioquímica sanguínia, velocitat d'eritrosedimentació, estudi de femtes

(ous, paràsits i sang oculta), hormones tiroïdals i anticossos per detectar malaltia celíaca (antitransglutaminasa), especialment en casos d'SBI amb diarrea o SBI mixta.

**“ No hi ha cap marcador biològic conegut per al diagnòstic específic de la malaltia. ”**

## Classificació

Seguint les recomanacions de Roma III, l'SBI es pot subdividir en diversos subtipus d'acord amb la consistència de les deposicions que s'avalua segons l'escala de Bristol (figures 1 i 2).

- *SBI amb restrenyiment*: en pacients amb més del 25% de deposicions de consistència dura o grumollosa (tipus 1 o 2) i menys del 25%, aquoses o desfetes (tipus 6 o 7).
- *SBI amb diarrea*: en pacients amb més del 25% de deposicions desfetes o aquoses (tipus 6 o 7) i menys del 25% de femtes dures o grumolloses (tipus 1 o 2).
- *SBI mixta*: quan més del 25% de les deposicions són de consistència dura o grumollosa (tipus 1 o 2) i també més del

25% són aquoses o desfetes (tipus 6 o 7).

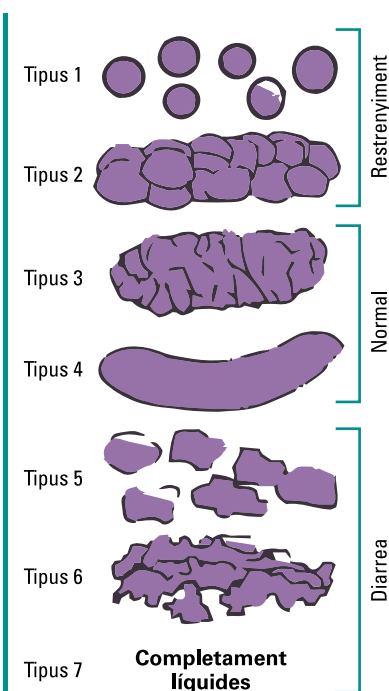
- Un 4% del total és inclassificable en els grups anteriors ja que no presenta prou anormalitats en la femta en més del 25% de les deposicions.

## Sintomatologia

Les manifestacions clíniques de l'SBI són molt variades i es poden produir diverses associacions de les diferents molèsties, a més, és habitual que els pacients presentin també símptomes propis d'altres trastorns funcionals tant digestius com extradigestius.

## Digestius

- *Dolor o molèstia abdominal*: és la més important i freqüent. Se sol descriure com una sensació de rampes d'intensitat variable desencadenada per la ingesta o per situacions estres-



**Figura 1. Escala de Bristol per avaluar la consistència de la femta**

sants, localitzada en la part inferior de l'abdomen i que s'alleuja després de la defecació. Si va acompanyada d'altres símptomes com anorèxia, astènia, pèrdua de pes o dolor progressiu que impedeix agafar el son o desperta el pacient, cal pensar en una causa orgànica.

- *Alteració en la consistència de la femta* (excrements durs o aquosos) o en la freqüència de les deposicions (menys de tres setmanals o més de tres diàries).

La forma de la femta és la que més bé reflecteix el temps de trànsit pel còlon i ajuda a caracteritzar els diferents patrons possibles de la malaltia.

- *SBI amb predomini de diarrea*: augment del nombre de deposicions amb excrements desfets o aquosos durant el dia, descàrregues de moc, precedides d'urgència, de vegades amb sensació de buidatge incomplet i menys freqüent d'incontinència.
- *SBI amb predomini de restrenyiment*: deposicions dures o grumolloses amb necessitat d'un esforç important en la defecació i sensació de buidatge incomplet.
- *SBI mixta*: el restrenyiment i la diarrea es poden alternar tant el mateix dia com en setmanes. És el tipus més freqüent i fins al 29% dels pacients evolucionen cap a alguna de les dues formes anteriors al cap d'un any.
- *Distensió abdominal*: present en el 96% dels pacients i més freqüent en dones. S'inicia després de la ingesta, augmenta al llarg del dia i acostuma a millorar durant el descans nocturn. Si va acompanyada de restrenyiment pot causar una distensió abdominal objectivable. És un dels símptomes més molestos.
- *Altres símptomes freqüents*: dispèpsia, nàusees i flatulència. La malaltia per reflux gastroesofàgic es pot presentar en el 30-39% dels pacients<sup>12</sup>.

S'ha observat una prevalença diferent dels símptomes gastrointestinals segons el gènere: les dones acostumen a presentar restrenyiment, dolor i distensió

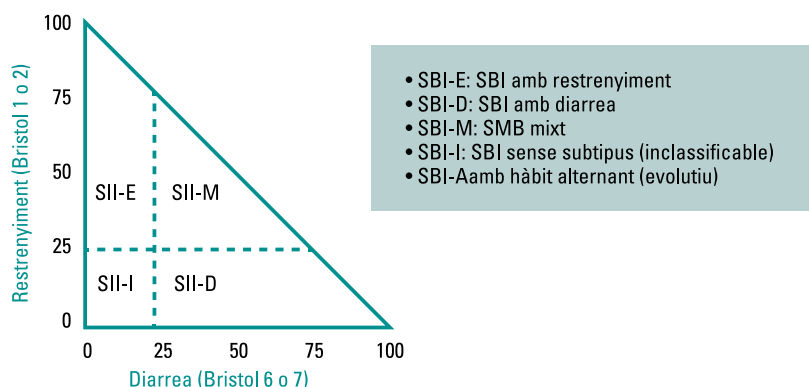


Figura 2. Subtipus de síndrome d'intestí irritable (SBI) d'acord amb l'escala de Bristol

abdominal amb més freqüència i els símptomes poden ser més greus durant la menstruació que en la resta del cicle. En els homes és més freqüent la diarrea<sup>5,6</sup>.

### Símptomes extradigestius

Sovint els pacients presenten símptomes extraintestinals que suggereixen la possibilitat d'un trastorn somatomorf com cefalea, somnolència, símptomes urinaris (nictúria, urgència o buidatge incomplet), dispareúnia i lumbàlgia. També poden anar associats a malalties reumàtiques com fibromiàlgia, síndrome de fatiga crònica, alteració de l'articulació temporalmandibular o dolor pelvià crònic. Els trastorns psiquiàtrics solen estar presents en prop de dos terços dels diagnosticats i la clínica d'aquests pacients acostuma a ser més greu<sup>2</sup>. Aquests símptomes es poden presentar amb més freqüència i gravetat en les dones que en els homes<sup>13</sup>.

### Pronòstic

Els pacients amb la síndrome de l'intestí irritable tenen un bon pronòstic en el sentit que tenen una esperança de vida normal i no hi ha complicacions de la malaltia a llarg termini i amb el temps el 30% es converteix en asimptomàtic. No obstant això, els símptomes de la malaltia tendeixen a repetir-se al llarg de la vida, sobretot en moments d'estrès, en situacions emocionals o transgressions dietètiques. Hi ha alguna evidència que els pacients amb síndrome de l'intestí irritable amb predomini de diarrea tenen un més gran risc de diverticulosi.

### Tractament

L'objectiu del tractament ha de ser reduir la gravetat i la freqüència dels símptomes i millorar la qualitat de vida dels pacients.



S'han de tenir en compte els aspectes següents:

- Explicar la malaltia clarament i amb un llenguatge intel·ligible.
- Escoltar atentament el pacient i determinar si comprèn la patologia que té i quins dubtes li presenta (per aclarir-los).
- Establir uns límits realistes i consistents del pronòstic.
- Recomana evitar factors que puguin agreujar la síndrome com alguns fàrmacs, alguns aliments com alcohol, greixos, picants, cafeïna, lleguminoses o l'estrès (taula 1).
- Promoure estils de vida saludables.
- Implicar el pacient en el tractament.

### Tractament no farmacològic

Pel que fa als canvis d'estil de vida, fer exercici físic, una dieta equilibrada i dedicar un temps adequat a la defecació poden millorar la qualitat de vida de determinats pacients, encara que no hi ha evidència científica sòlida sobre aquestes intervencions<sup>4</sup>.

Alguns pacients atribueixen els símptomes a factors dietètics, raó per la qual solen demanar recomanacions. Encara que no hi ha evidències fermes amb relació a la dieta més indicada, cal recomanar una alimentació saludable amb ingesta hídrica adequada per alleujar els símptomes predominants<sup>2,14</sup>.

**“ No hi ha evidències que hi hagi al·lèrgies o intoleràncies alimentàries específiques en el SBI, per tant no cal recomanar les dietes d'exclusió ”**

En pacients amb predomini de restrenyiment, es recomana revisar el consum de fibra en la dieta. La ingesta total recomanada és de 25-35 g/dia. En cas d'haver-la d'introduir, és preferible fer-ho de manera gradual i comprovar els efectes de manera periòdica. Ha d'anar acompanyada d'una ingesta d'almenys dos litres d'aigua al dia. La fibra soluble d'alguns aliments com la civada és preferible a la fibra insoluble de les farines i els aliments integrals o la dels cereals rics en sègol<sup>4</sup>.

En els pacients amb predomini de diarrea és important restringir el consum d'aliments i substàncies que puguin fer-la empitjorar com la ingesta excessiva de fruita, el sorbitol o el xilitol, presents en molts caramels, dolços sense

sucres, productes dietètics i begudes. Per a aquest tipus de pacients l'ús d'aliments rics en fibra és controvertit i no alleuja el dolor abdominal o fins i tot l'empitjora.

A pacients que refereixen flatulència o inflor com a símptoma més molest també els és recomanable evitar alguns aliments que fan que empitjori com llegum que, en el cas d'haver-ne de menjar hauria de ser en puré o passada pel colador "xinès"), verdura (col, coliflor, cols de Brussel·les, carxofes, naps, espinacs, bledes, enciam, espàrrecs, cogombre, pebrot), hortalisses, cereals, certa fruita (panses, albercoc, pinya, pruna), xocolata, begudes gasoses, refrescs de cola, cervesa.

### Tractament farmacològic

Els estudis disponibles amb relació als fàrmacs utilitzats de manera habitual en el tractament d'aquesta malaltia presenten limitacions metodològiques importants, per això es recomana tenir en compte els beneficis esperats i comparar-los amb els possibles danys per la freqüència d'efectes secundaris que poden provocar<sup>15</sup>.

El tractament farmacològic ha de començar quan les mesures generals no han estat suficients i les molèsties persisteixen.

És de summa importància reconèixer els símptomes predominants per aplicar els fàrmacs més adequats a cada cas, però tenint en compte que no n'hi ha cap que hagi demostrat eficàcia provada per curar o modificar el curs de la malaltia.

Tampoc s'ha determinat quina és la durada òptima ni la millor forma d'administració (contínua o a demanda) i es necessiten més dades sobre la tolerabilitat i la seguretat d'aquests fàrmacs a més llarg termini, raó per la qual l'ús crònic d'aquests medicaments hauria de ser restringit.

Els tipus, les indicacions i les dosis dels fàrmacs per combatre l'SBI es mostren a la taula 2

### Fibra

S'utilitza en SBI amb predomini de restrenyiment, augmenta la massa fecal i afavoreix el trànsit intestinal. Comercialitzada com ispaghula (també denominada plantago ovata), metilcel·lulosa o l'estercúlia.

Diversos estudis han avaluat els efectes dels diferents tipus de fibra (solubles i insolubles) en la millora global i simptomàtica dels pacients amb SBI que no milloren amb suplementes dietètics i s'ha observat que, en general, l'ús de fibra soluble millora la simptomatologia excepte el dolor abdominal.

La ingesta de fibra pot empitjorar el dolor abdominal, la distensió o la flatulència, motius pels quals no està indicada en pacients amb distensió com a símptoma més molest.

Es recomana iniciar el tractament de forma gradual per evitar els efectes adversos i l'efecte comença al cap de 24-48 hores o a vegades més tard<sup>14</sup>.

L'efecte beneficiós només és evident amb la fibra soluble (Ispaghula) i no amb la insoluble (segó de blat i fibra de blat de moro)<sup>4</sup>.

**“ La fibra soluble (Plantago ovata o Ispaghula) és apropiada per al tractament simptomàtic del restrenyiment per SBI, encara que no per la millora general de la síndrome. La fibra insoluble (segó de blat, fibra de blat de moro) no és apropiada per al tractament simptomàtic del restrenyiment relacionat amb l'SBI. ”**

### Laxants

Per SBI amb predomini de restrenyiment. Tot i que els laxants estimulants (bisacodil, fenolftaleïna, sen) han demostrat l'eficàcia en el tractament del restrenyiment, no hi ha assaigs clínics aleatoritzats que n'avaluin l'eficàcia en l'SBI amb predomini de restrenyiment<sup>4</sup>. Alteren l'absorció d'aigua i electròlits i modifiquen la motilitat intestinal. Se n'ha d'evitar l'ús perllongat.

En el cas que l'ús sigui imprescindible, per tractar el restrenyiment són preferibles els laxants osmòtics de sals inorgàniques com les de magnesi, el polietilenglicol i el sorbitol. En un assaig clínic fet a adolescents amb SBI, el polietilenglicol va millorar el restrenyiment però no el dolor abdominal. La lactulosa pot empitjorar els símptomes de distensió abdominal o la flatulència, raó per la qual no és recomanable. La durada del tractament depèn de la desaparició dels símptomes. No s'ha d'utilitzar de forma crònica.

### Antidiarreïcs

En l'SBI amb predomini de diarrea podem aconseguir una reducció del nombre de deposicions i de la urgència amb be-

nefici escàs en el dolor abdominal i altres símptomes.

Loperamida és un tractament efectiu per a la diarrea però sense diferències amb relació a placebo en la simptomatologia global de l'SBI o al dolor abdominal. Inhibeix el peristaltisme, no té efectes antimuscarínics ni genera eufòria, dependència o taquifilàxia<sup>4</sup>. La dosi s'ha d'ajustar en cada pacient fins que els excrements assoleixin una consistència acceptable, es recomanen de 2 a 4 mg, tres o quatre vegades al dia. Es pot administrar abans dels àpats, si el pacient refereix diarrea després de la ingesta o a demanda i com a profilàctic per anticipar-se a l'estrès<sup>14,16</sup>. És preferible a d'altres antidiarreïcs com codeïna i difenoxilat en produir menys efectes a nivell d'SNC (sedació, dependència).

No s'ha d'utilitzar en pacients amb SBI amb predomini de restrenyiment i aplicar-la amb precaució a pacients amb SBI que tenen un hàbit deposicional mixt o alternant.

A vegades s'utilitzen de manera empírica i fora d'indicació de fitxa tècnica les resines d'intercanvi aniònic (colestiramina, colestipol) encara que es consideren fàrmacs de segona línia<sup>4</sup>.

### Espasmolítics

La base farmacològica per a l'ús d'espasmolítics com a tractament per a l'SBI està relacionada amb l'efecte inhibidor de la motilitat intestinal.

D'aquest grup s'utilitzen els que afavoreixen la relaxació del múscul llis. Una revisió sistemàtica va analitzar l'eficàcia de sis fàrmacs (bromur de cimetropi, bromur de butilescopolam).

**Taula 1. Fàrmacs que poden agreujar l'SBI**

| Diarrea                        | Restrenyiment                 |
|--------------------------------|-------------------------------|
| Antiàcids que contenen magnesi | Antiàcids amb alumini o calci |
| Antibiòtics                    | Anticolinèrgics               |
| Colchicina                     | Anticonvulsivants             |
| Guanetidina                    | Diurètics                     |
| Laxants                        | Blocadors ganglionars         |
| Misoprostol                    | Suplements de ferro           |
| Propranolol                    | Analgèsics opiacis            |
| Quinidina                      | IMAO                          |
| Olsalazina                     | Fenotiazines                  |
| IECA                           | Fàrmacs antiparkinsonians     |
| Clofibrat                      | Antidepressius tricíclics     |
| Gemfibrozil                    | Sucralfat                     |
| Lovastatina                    | Antagonistes del calci        |
| Probucol                       |                               |
| Liti                           |                               |
| Fluoxetina                     |                               |
| Alprazolam                     |                               |
| Àcid valproic                  |                               |
| Etosuximida                    |                               |
| L-dopa                         |                               |
| AINE                           |                               |

polamina, mebeverina, bromur d'otiloni, bromur de pinaveri i trimebutina) i va demostrar una millora global d'un 38% en el grup placebo i d'un 56% en el grup tractat amb espasmolítics<sup>17</sup>. El percentatge de pacients amb millorament del dolor va ser del 41% en el grup placebo i del 53% en el grup de tractament i no hi va haver diferències significatives en relació amb els efectes adversos.

La mebeverina és el fàrmac més ben avaluat. S'ha d'administrar a demanda fins a tres vegades al dia quan aparegui el dolor o 20 minuts abans del menjar quan es presentin símptomes postprandials. Perd eficàcia en ús crònic. Encara que no està clara la durada de tractament s'aconsella un mes. Presenta pocs efectes adversos.

Entre els espasmolítics anticolinèrgics trobem la butilescopolamina, l'otiloni, el pinaveri i la trimebutina. S'han d'administrar a demanda tres cops al dia quan aparegui dolor o 20 minuts abans del menjar quan es presentin símptomes postprandials<sup>(14)</sup>. No hi ha dades concloents entre els diferents antiespasmòdics encara que comparats amb placebo, els millors resultats en l'alleujament del dolor els presenta l'otiloni i els pitjors la butilescopolamina.

Tanmateix, a dosis altes els espasmolítics amb més acció anticolinèrgica poden provocar alteracions visuals, retenció urinària, restrenyiment i/o sequedat de boca<sup>(4)</sup>. Encara no hi ha acord sobre el temps que s'han de mantenir, no és recomanable mantenir el tractament més de dos mesos.

**“ Els espasmolítics milloren el dolor abdominal de l'SBI, però s'hauria d'evitar l'ús d'espasmolítics anticolinèrgics en aquells pacients que presentin restrenyiment. ”**

#### **Fàrmacs que actuen sobre els receptors de serotonina**

##### **Agonistes dels receptors 5HT4**

Els agonistes 5HT4 estimulen el reflex peristàltic, augmenten el trànsit intestinal i semblen reduir la sensibilitat visceral. Fa uns anys es va desenvolupar i comercialitzar a diversos països (no a Espanya) el tegaserod, un agonista parcial dels

receptors 5HT4. Diversos estudis han confirmat una millora dels símptomes globals gastrointestinals en dones amb SBI, subtipus restrenyiment, però l'aparició d'efectes adversos cardiovasculars (coronaris i cerebrals) va fer que la Food and Drugs Administration (FDA) n'ordenés la retirada del mercat.

##### **Antagonistes dels receptors 5HT3**

Alosetrón és un fàrmac antagonista 5HT3 no comercialitzat a Espanya que alenteix el trànsit còlic i augmenta el llindar de percepció durant la distensió del còlon. La seva eficàcia va ser demostrada, però l'aparició d'efectes adversos greus, especialment de colitis isquèmica, va paralitzar-ne la comercialització en molts països. Mai va estar disponible a Espanya i ho està de forma restringida als EUA.

En el cas que els símptomes siguin greus i no hi hagi una resposta satisfactòria amb les mesures no farmacològiques i els fàrmacs abans mencionats es pot estudiar la utilització del següent tipus de fàrmacs.

##### **Antidepressius**

Els antidepressius tricíclics (ADT) i els inhibidors de la recaptació de serotonina (ISRS) han demostrat l'eficàcia en el tractament de pacients amb SBI ja que poden reduir els símptomes de la malaltia. S'ha estudiat en els casos en els quals el símptoma predominant és el dolor abdominal moderat o greu. S'han d'utilitzar en els casos amb símptomes recurrents o continus.

##### **Antidepressius tricíclics**

Alguns pacients amb SBI presenten hipersensibilitat visceral de manera que perceben dolor o malestar abdominal a llindars inferiors dels dels subjectes sans. Els ADT modifiquen la motilitat intestinal i la resposta visceral alterada i s'han utilitzat per disminuir la nocicepció en un intent de tractar el dolor crònic a dosis més baixes que si s'utilitzessin per l'acció antidepressiva, de manera que els efectes secundaris minvin<sup>4</sup>.

En produir restrenyiment s'han utilitzat especialment en SBI amb diarrea<sup>18</sup>. Els antidepressius més indicats per tolerabilitat són la nortriptilina i la imipramina a dosis baixes (equivalents a 5-10 mg d'amitriptilina i augmentar fins a 30 mg/dia). És aconsellable prendre'l abans d'anar a dormir ja que les dosis nocturnes proporcionen una resposta millor.

L'efecte que tenen sobre el dolor es pot aconseguir al cap d'una setmana d'iniciar el tractament i s'aconsella mantenir-lo de 6 a 12 mesos en pacients amb símptomes per-

Taula 2. Tractament farmacològic segons el símptoma predominant

| Síntoma predominant | Fàrmac                                                                                                 | Dosis                                                                 | Comentaris                                                                                                                          |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Restrenyiment       | <i>Laxants formadors de massa:</i> Plantago ovata o Ispaghula                                          | 7 – 10,5 g/dia<br>(2-3 sobres/dia)                                    | Començar a dosis baixes i anar augmentant progressivament.<br>Produeix menys efectes adversos que el segó de blat.                  |
|                     | <i>Laxants estimulants:</i><br>polietilenglicol,<br>picosulfat sòdic,<br>sen                           | 10-20 g/24 hores en dosi única matinal<br>5-15 mg/dia<br>18-36 mg/dia | Se n'ha d'evitar l'ús prolongat                                                                                                     |
| Diarrea             | <i>Inhibidors de la motilitat intestinal:</i> loperamida                                               | 4-12 mg/dia<br>Màxim: 16 mg/dia                                       | És preferible a altres antidiarreics com codeïna i difenoxilat ja que produeix menys efectes a nivell de SNC (sedació, dependència) |
|                     | <i>Resines d'intercanvi iònic:</i> colestiramina, colestipol                                           | 4-8 g/dia<br>5 g / dia                                                | Eficax en diarrea induïda per malabsorció de sals biliars (10% de pacients)                                                         |
| Dolor abdominal     | <i>Antiespasmòdics directes:</i> mebeverina                                                            | 135 mg / 8 hores                                                      | Perd eficàcia en ús crònic.<br>Durada de tractament: un mes.<br>Pocs efectes adversos.                                              |
|                     | <i>Antiespasmòdics anticolinèrgics:</i><br>butilescopolamina<br>otiloni<br>pinaveri<br>trimebutina     | 10 – 20mg/8 h<br>40 mg/ 8 h<br>50 mg/ 8 h<br>100 – 200 mg/ 8 h        | Durada de tractament:<br>no superior a dos mesos                                                                                    |
|                     | <i>Antidepressius tricíclics (ADT):</i><br>amitriptilina<br>imipramina<br>nortriptilina<br>desipramina | 10 – 25 mg / dia<br>50 mg / dia<br>10 -25 mg /dia<br>50-150 mg/dia    | Indicats en SBI amb diarrea.<br>Prendre a la nit.<br>La durada és de 6 a 12 mesos.                                                  |
|                     | <i>Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS):</i><br>paroxetina<br>citalopram         | 20 mg / dia<br>10-30 mg/dia                                           | Indicats en SBI amb restrenyiment.<br>Menys efectes secundaris que els ADT.                                                         |
|                     |                                                                                                        |                                                                       |                                                                                                                                     |

sistents o amb recurrències freqüents<sup>2</sup>.

Una revisió sistemàtica va concloure que els ADT són superiors al placebo en el tractament de l'SBI<sup>4</sup>.

### Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina

Els fàrmacs més utilitzats són: fluoxetina, sertralina, citalopram i paroxetina ja que tenen menys efectes secundaris.

Fluoxetina no sembla millorar la hipersensibilitat visceral a la distensió rectal ni el dolor abdominal en pacients amb SBI. Amb paroxetina, el benestar general va millorar un 63 % dels pacients en comparació d'un 26% dels tractats amb placebo. Una revisió sistemàtica que incloïa cinc assaigs clínics va concloure que aquest tipus de fàrmacs són superiors al placebo<sup>18</sup>. Estan indicats especialment en SBI amb restrenyiment<sup>19</sup>.

### Antibiòtics

Basat en l'existència d'un sobrecreixement bacterià de l'intestí prim en un cert nombre de pacients que explicaria part dels símptomes en l'SBI com la producció de gas per bacteris amb la consegüent distensió abdominal, s'ha assajat el tractament amb diversos antibiòtics: neomicina, metronidazole, claritromicina i rifaximina.

Encara que els estudis presenten limitacions metodològiques, les dades més concloents s'han obtingut amb ri-

faximina, un antibiòtic amb mínima absorció (inferior a l'1 %) i un bon perfil d'eficàcia i seguretat. S'ha comprovat que millora els símptomes globals i la inflor abdominal, especialment en pacients amb SBI i diarrea. Les dosis recomanades són de 1.200-1.600 mg/dia durant 10-14 dies i el benefici clínic sembla persistir fins a tres mesos, sobretot en els que presentaven distensió abdominal com a símptoma principal<sup>18</sup>. No hi ha estudis que demostrin l'efectivitat i la seguretat a llarg termini<sup>19</sup>.

### Probiòtics

Les dades sobre la utilitat de probiòtics a l'SBI són controvertides. És clar que no tots els probiòtics són eficaços ni que ho són en tots els casos. Diversos estudis han demostrat eficàcia terapèutica dels probiòtics (*Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium animalis* i VSL#3®) en comparació amb placebo per millorar els principals símptomes de persones amb síndrome del budell irritable. Els estudis publicats han constatat una reducció de la distensió abdominal i de la flatulència com a resultat del tractament amb probiòtics i la capacitat de millorar el dolor d'algunes soques (*Bifidobacterium infantis*).

La majoria de les revisions sistemàtiques han trobat el benefici de dosis baixes de probiòtics per millorar els símpto-

mes globals de l'SBI, sobretot el dolor abdominal i la flatulència. Calen més estudis, ben dissenyats i amb un nombre suficient de pacients que confirmen el paper que tenen en l'SBI.

No obstant això hi ha limitacions metodològiques importants i se'n desconeix l'efecte a llarg termini. En general es recomana esperar almenys quatre setmanes per avaluar-ne l'efecte<sup>20</sup>. Alguns autors els recomanen com a mesura de primera línia juntament amb els suplementes de la fibra soluble en pacients amb restrenyiment abans de recórrer a mesures farmacològiques.

### Altres tractaments

Un dels tractaments més utilitzats per l'SBI és l'oli de menta fabricat a partir d'extractes d'aquesta planta medicinal (*Mentha piperita*). L'oli de menta té propietats antiespasmòdiques, provoca la relaxació del múscul llis en bloquejar els canals del calci. Els estudis fets fins ara són de baixa qualitat metodològica, no obstant això, una metaanàlisi va mostrar una millora global en comparar amb placebo. Entre els possibles efectes adversos (11-36% dels pacients) hi ha piroisi, cremor perianal, visió borrosa, nàusees i vòmits<sup>18</sup>.

Les herbes medicinals xineses també s'han utilit-

zat i algun assaig clínic i una metanàlisi en suggereixen l'eficàcia però la multitud de components de les herbes, l'heterogeneïtat dels estudis i la modesta qualitat metodològica dificulten la interpretació dels resultats<sup>18</sup>.

No s'ha demostrat la utilitat de l'acupuntura mentre que el ioga sembla millorar la simptomatologia autonòmica, però la resposta simptomàtica en pacients amb SBI i diàrrea és semblant a l'obtinguda amb loperamida.

En conclusió, el tractament d'un pacient amb SBI pot variar amb dependència de diversos factors que inclouen bàsicament: la freqüència i la intensitat dels símptomes, la preocupació que provoquen en el malalt i la repercussió sobre la qualitat de vida del pacient mateix, el tipus de símptoma predominant i la possible existència de trastorns psicològics concomitants.

Totes aquestes variables influeixen en les decisions terapèutiques. Alguns pacients poden beneficiar-se de mesures terapèutiques senzilles que inclouen consells dietètics o canvis en l'estil de vida. Altres pacients requeriran tractament farmacològic per atenuar la intensitat dels símptomes en períodes d'exacerbació. Finalment, alguns pacients requeriran un tractament psiquiàtric.

### BIBLIOGRAFIA

1. Furman DL, Cash BD. The role of diagnostic testing in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011; 40(1):105-19.
2. Malone MA. Irritable bowel syndrome. *Prim Care*. 2011;38(3):433-47.
3. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(7):712-721.
4. Tort S, Balboa A, Marzo M, Carrillo R, Mínguez M, et al. Guía de práctica clínica sobre el síndrome del intestino irritable. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29(8):467-521.
5. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):991-1000.
6. Adeyemo MA, Spiegel BM, Chang L. Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men and women? *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32(6):738-55.
7. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):401-9.
8. Camilleri M, Katzka DA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Genetic epidemiology and pharmacogenetics in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(10):G1075-84.
9. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Panés J. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(4):465-9.
10. Zanini B, Ricci C, Bandera F, Caselani F, Magni A, Laronga AM, et al.; San Felice del Benaco Study/Investigators. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(6):891-9.
11. Mearin Manrique F. Síndrome del intestino irritable. Síndrome del intestino irritable: nuevos criterios de Roma III. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128(9):335-43.
12. Nastaskin I, Mehdikhani E, Conklin J, Park S, Pimentel M. Studying the overlap between IBS and GERD: a systematic review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2006; 51(12):2113-20.
13. Tang YR, Yang WW, Wang YL, Lin L. Sex differences in the symptoms and psychological factors that influence quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 24(6):702-7.
14. Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(10):565-81.
15. Shah E, Kim S, Chong K, Lembo A, Pimentel M. Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. *Am J Med*. 2012; 125(4):381-93.
16. Ford AC, Vandvik PO. Irritable bowel syndrome. *ClinEvid (Online)*. 2012; 2012. pii: 0410. PubMed PMID: 22296841.
17. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15:355-61.
18. Ford AC, Talley NJ. *BMJ*. 2012 Sep 4; 345:e5836. doi: 10.1136/bmj.e5836.
19. Sainsbury A, Ford AC. Treatment of irritable bowel syndrome: beyond fiber and antispasmodic agents. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011; 4(2):115-27.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Irritable Bowel Syndrome in Adults: Diagnosis and Management of Irritable Bowel Syndrome in Primary Care [Internet]. London: Royal College of Nursing (UK); 2008 [accés 18/10/2013]. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51953/>



## BEQUES COL·LEGIALS

# Administració endovenosa de medicaments en pediatria: disseny i implementació d'una nova eina informàtica

M. Villaronga, R. Farré, A. Mass, J. Vinent, M. G. López, C. Latre,

farmacèutics especialistes en farmàcia hospitalària, Servei de Farmàcia, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat.

L'Hospital Sant Joan de Déu és un hospital maternoinfantil amb una implicació especial en l'atenció farmacèutica al pacient pediàtric: prematurs, nounats, nens i adolescents. A l'hospital, aquests pacients reben una part important de la medicació per via endovenosa, fonamentalment el pacient crític, amb una problemàtica associada a una òptima forma d'administració individualitzada.

L'administració de medicaments per via endovenosa en el pacient pediàtric presenta unes peculiaritats especials que incrementen la complexitat per aconseguir una farmacoteràpia efectiva i segura<sup>1</sup>. Està descrit que en nens els errors de medicació són més freqüents que en adults<sup>2,3,4,5</sup> ja que cal adequar i manipular les presentacions de les especialitats farmacèutiques habitualment registrades per a dosis d'adults.

Cada medicament té unes condicions de preparació variables: tipus de diluent, límits de concentració, velocitat d'infusió, ..., que sovint estan molt ben establertes per a la població adulta. El pacient pediàtric té unes característiques pròpies que poden determinar no només el tipus de diluent més apropiat sinó, a més, el volum més acostat als requeriments segons l'edat del pacient i a la seva situació clínica. A les unitats de cures intensives és relativament freqüent tenir pacients amb compromís renal o patologia cardíaca que obliguen a una restricció hídrica i, per tant, a utilitzar un volum mínim. Sovint és difícil trobar aquesta informació, sobretot perquè els medicaments són dissenyats per a adults. També cal tenir en compte la presència d'excipients que poden donar problemes en el pacient pediàtric.<sup>6,7</sup>

A més, el malalt crític pot necessitar un perfil farmacoterapèutic molt ampli, si a això hi afegim el problema de disponibilitat de vies que sovint presenta el pacient pediàtric (per dificultat d'inserció de vies de diverses llums en nens petits), fan que amb certa freqüència no sigui possi-

ble l'administració adequada de tots els medicaments per separat. Això obliga a estudiar compatibilitats per associar en una mateixa administració diferents medicaments o bé administrar el medicament amb la nutrició parenteral. Són aspectes que cal tenir molt presents i que aporten dificultats afegides al tractament farmacològic del pacient crític pediàtric.

Per tot això, el personal assistencial necessita una informació actualitzada, d'accés fàcil i adequada a la situació clínica en què es pugui trobar cada malalt. Els farmacèutics d'hospital que treballem amb pacients pediàtrics, habitualment rebem consultes sobre quin sèrum és compatible, quin és el marge de concentració possible, compatibilitats amb altres fàrmacs o amb la nutrició parenteral. Amb els medicaments més habituals editem llistats, taules i tota mena d'informació per facilitar la tasca, però calia una eina més àgil i dinàmica.

Per donar una solució a aquesta problemàtica, accessible les 24 hores del dia, cada dia de la setmana i respondre a les necessitats assistencials, els farmacèutics de l'Hospital Sant Joan de Déu ens proposem crear una eina informàtica de consulta. Aquesta eina ha de tenir la informació necessària per preparar i administrar medicaments per via endovenosa: sèrums compatibles, límits de concentració, velocitats d'infusió segons l'edat del pacient, la compatibilitat entre medicaments i nutrició parenteral. A més, ha de ser una eina dinàmica que permeti incorporar qualsevol nova informació generada, incloue les novetats farmacològiques i tenir-lo en tot moment a peu de malalt. En definitiva, una eina que millori en seguretat, faciliti els càlculs per elaborar les solucions endovenoses dels medicaments i doni una resposta més uniforme al tractament del nen als diferents professionals que l'atenen.

Hi ha un text molt consultat pel farmacèutics d'hospital,

la "Guia de administració de medicaments via parenteral", elaborat pels farmacèutics del hospital de Son Espases, de Palma de Mallorca, però amb informació per a pacients adults. Aquest document ha servit de guia per al desenvolupament de la nostra eina, hi hem afegit informació rellevant per a una utilització òptima dels medicaments en el nen i li hem donat un suport informàtic que en permet l'actualització continuada.

### Objectius

L'objectiu d'aquest projecte és desenvolupar una eina informàtica en format Microsoft ACCESS® de fitxes de medicaments d'administració intravenosa a la població pediàtrica. Elaborat i actualitzat pel servei de farmàcia, consultable des de les unitats assistencials, amb informació de sèrums compatibles, límits de concentració i compatibilitats amb la nutrició parenteral. Aquesta eina ha de permetre millorar la seguretat de l'ús de medicaments.

### Material i mètode

El projecte es va dissenyar en tres fases:

#### Fase 1. Disseny de l'aplicació informàtica

Desenvolupament d'una aplicació informàtica en format Microsoft ACCESS® amb tots els camps necessaris per a cada medicament: nom genèric i comercial, reconstitució i dilució en sèrums compatibles, velocitats d'administració, concentracions màxima i mínima, compatibilitat amb nutrició parenteral, codi de colors per identificar els medicaments de risc. Cada fitxa té un sistema de càlcul associat que dona la dilució més adequada a la dosi prescrita en un malalt concret.

#### Fase 2. Selecció de la informació

Recollida d'informació de les fonts habituals de consulta (ressenya a la bibliografia). Fem una recopilació de la informació necessària per introduir a la base de dades de l'aplicació. Els medicaments que s'administren per via endovenosa seleccionats són els que formen part de la Guia Farmacoterapèutica de l'Hospital Sant Joan de Déu.

#### Fase 3. Desenvolupament i posada en marxa

- Introducció de la informació a l'aplicació.
- Validació creuada de la informació introduïda pels farmacèutics.
- Formació i difusió de l'eina. Difusió del nou recurs i formació del personal assistencial, fonamentalment infermeria.

- Valoració i acceptació per part del personal assistencial i recollida de les mesures de millora proposades.
- Instal·lació i posada en marxa del recurs que serà accessible des de la intranet de l'Hospital per tot el personal assistencial.

### Resultats

#### Fase 1. Disseny de la aplicació informàtica

La pantalla inicial presenta un desplegable amb tots els medicaments inclosos que es pot seleccionar de la llista que apareix o bé escriure el nom del fàrmac i d'aquesta manera s'accedeix a la fitxa.

La fitxa està formada per una sèrie de camps informatius textuais i un apartat de càlcul d'infermeria (figura 1). A continuació descrivim la informació que conté cada un dels camps.

##### 1. Presentacions, conservació i fitxa tècnica del medicament

Describeix les presentacions disponibles a l'Hospital de Sant Joan de Déu en el moment d'elaborar la fitxa i com s'han de conservar. Incorpora una imatge del medicament per facilitar-ne la identificació i quan fem clic al damunt obtenim la fitxa tècnica més actual disponible per consultar en format pdf.

##### 2. Reconstitució

La fitxa només apareix quan cal fer la reconstitució. Describeix el mètode de reconstitució dels vials que contenen el liofilitzat o pols estèril i la concentració final de la solució – suspensió reconstituïda.

##### 3. Administracions possibles

En cas de diferents possibilitats d'administració parenteral, queda ressaltada amb color blau de fons la que es considera més apropiada.

##### 3.1. EV directa

Es l'administració endovenosa directa del fàrmac en el punt d'injecció, especificant si cal un dilució mínima posterior i la velocitat d'administració que pot anar des de segons fins a 5 – 10 minuts.

##### 3.2. EV intermitent

El fàrmac s'administra diluït en sèrum compatibles i a una velocitat d'administració més lenta que la endovenosa directa. S'hi indiquen les concentracions màximes i mínimes, si cal, i el temps d'infusió recomanat, habi-

tualment 15 – 60 minuts.

### 3.3. EV CONTÍNUA

El fàrmac s'administra diluït en una quantitat de volum superior i la durada d'infusió és més llarga o en infusió contínua. S'hi indiquen les concentracions màximes i mínimes de la perfusió i les velocitats màximes d'infusió.

### 3.4. Altres

Encara que l'objectiu inicial del treball era l'administració endovenosa vam creure oportú afegir aquest apartat que preveu altres possibles administracions per via parenteral dels fàrmacs que s'administren per via endovenosa: intramuscular, subcutània, intraòssia, intratecal amb les corresponents particularitats de reconstitució, administració i estabilitat.

### 4. Sèrums compatibles

Tenim en compte els dos sèrums més importants que habitualment es fan servir a les unitats d'infermeria per diluir els fàrmacs: sèrum fisiològic i sèrum glucosat 5%. Excepcionalment hem inclòs, per formar part de protocols, altres sèrums com sèrum glucosat 10% o ringer lactat.

### 5. Conservació/estabilitat

Incloem els temps d'estabilitat tant del vial reconstituït com de les solucions diluïdes amb les condicions de conservació apropiades de temperatura i protecció de la llum.

### 6. Observacions

Punts d'informació addicionals amb relació a l'administració segura del fàrmac (compatibilitats, risc d'hipersensibilitat, extravasació,...) i la composició d'excipients que poden tenir especial risc en pediatria en relació amb l'administració o la seguretat.<sup>8</sup>

### 7. Compatibilitat 'en y' amb la nutrició parenteral

- En GENERAL NO ES RECOMANA l'administració de medicaments en Y amb la nutrició parenteral.
- Excepcionalment, en determinades circumstàncies, quan els accessos venosos són limitats, pot ser necessari administrar en Y els medicaments amb la nutrició parenteral.
- S'informa de la compatibilitat o incompatibilitat dels medicaments quan s'administren en Y amb la nutrició parenteral.

## Apartat de càlcul d'infermeria

Hem dissenyat un apartat de CÀLCUL D'INFERMERIA com a eina d'ajuda a l'hora de preparar les dilucions més adequades tenint en compte la dosi i la pauta d'administració triada.

Els fàrmacs que el Institute for Safe Medication Practice<sup>9</sup> (ISMP) considera d'elevat risc pi que en cas d'error poden produir un dany important en el pacient, quan accedim a la fitxa apareix l'apartat de CÀLCUL D'INFERMERIA amb un fons vermell.

### Funcionament general de l'apartat de càlcul

1. Hi ha dues opcions de preparació de les dilucions (figura 2):

- a) DILUCIONS ESTÀNDARD: en pacients amb una situació clínica que no requereix restricció de líquids, no cal anar al límit de concentracions de fàrmacs que sempre representen un risc afegit sobretot en la durada dels accessos venosos.
- b) RESTRICCIÓ de LÍQUIDS. Es tria aquesta opció de CÀLCULS D'INFERMERIA perquè ho requereix la situació clínica del pacient, especialment en els pacients crítics, renals, cardíopates ...

2. Introduïm la dosi prescrita.

3. Obrim el desplegable que permet seleccionar l'opció d'administració i la presentació del medicament que farem servir.

4. El sistema fa el càlcul dels volums de fàrmac i de diluent necessaris per preparar la solució a administrar. Aquest volum de diluent es pot ajustar sempre dins de l'interval de concentracions introduït al sistema, en cas contrari apareix un missatge d'avertiment que no es pot preparar la solució amb el volum canviat.

El volum final el podem ajustar per facilitar la preparació arrodonint-lo sempre en l'interval de concentracions permeses. Fora dels límits definits de seguretat l'aplicació mostra els següents missatges:

### AJUDES AL FUNCIONAMENT DE L'APLICACIÓ

L'aplicació presenta unes ajudes, marcades amb un interrogant que expliquen què significa cada camp i com utilitzar-lo.

### Fase 2. Selecció de la informació

Vam seleccionar 141 medicaments d'administració endovenosa que formen part de la Guia Farmacoterapèutica

de l'Hospital Sant Joan de Déu. Vam descartar medicaments de característiques especials com fàrmacs citotàtics, contrastos. Vam recopilar la informació necessària per introduir a la base de dades, a partir de les fonts habituals de consulta (ressenya a la bibliografia).

A partir de la consulta i la comparació de fonts bibliogràfiques vam seleccionar la informació adient. En cas de trobar discrepàncies entre les diferents fonts, vam consensuar entre els farmacèutics.

Tota la informació introduïda es pot extraure en format de taula resum en el qual, a més, estan marcats amb un símbol (HIGH ALERT), els medicaments considerats de risc pel ISMP<sup>8</sup> (figura 3).

### Fase 3. Desenvolupament i posada en marxa

Una vegada introduïda la informació a la base de dades vam iniciar la validació creuada dels farmacèutics.

Quant a la validació externa vam seleccionar una grup de infermers/es perquè en un futur validin l'eina i la utilitat de la informació introduïda.

Actualment, estem pendents de rebre la valoració i els suggeriments per part d'infermeria per passar de la fase

pilot a la implantació a tot l'hospital.

### 1. Conclusions

Hem desenvolupat una aplicació informàtica amb format Microsoft ACCESS® de fitxes de medicaments per administració intravenosa a la població pediàtrica.

Les fitxes presenten la informació necessària per a l'administració segura de 141 medicaments, actualitzable des del servei de farmàcia i consultable des de les unitats assistencials.

En cada medicament hi ha informació d'estabilitat i conservació, sèrums compatibles i una indicació de si és possible administrar-la amb la nutrició parenteral, o no.

Les fitxes inclouen una ajuda de càlculs per facilitar les tasques d'infermeria, que limiten els diluents amb les concentracions màxima i mínima recomanable.

### Agraïments

Agraïm la col·laboració del personal d'infermeria: José Manuel Blanco González i Maria Isabel Nova Martínez.

Al Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona per concedir la beca col·legial 2012-13 a aquest treball i que ha permès que comptés amb un suport econòmic.

**FITXA DEL MEDICAMENT**

**AMIODARONA**  
amp 150 mg/3 ml [50 mg/mL]

**TRANGOEX 150 mg/3 ml**  
solució injectable  
Amiodarona clorhidrat

VIA INTRAVENOSA  
Temperatura ambient

**EV directa:** Lenta en 3 minuts diluint la dosi amb SG5%. (No administrar una segona dosi fins passats 15 minuts de la primera).

**EV Intermitent:**  
- Diluir amb SG5% a concentració > 0,6 mg/mL.  
- Administrar en 30 - 60 minuts

**Continua:**  
- Diluir amb SG5% a concentració > 0,6 mg/mL.  
- Administrar en 24 h (intercalar un filtre de 0,22 micres en perfusions contínues).

**Altres:** No

**SÈRUMS COMPATIBLES:**  
Utilitzar SG5% [No diluir en SF, ni altres diluents]

**CONSERVACIÓ/ESTABILITAT:**  
- Estable 24 h a temperatura ambient.  
- No cal protegir de la llum.

**OBSERVACIONS:**  
- Solució irritant, evitar l'extravasació.  
- Conté alcohol benzilic. Vigilar l'administració a nou-nats.  
- Administrar via CENTRAL si és possible en infusions > 2 mg/mL i > 1 h.  
- Evitar l'ús de flecons de PVC.  
- Compatible amb infusió de dopamina, dobutamina, morfina, midazolam, noradrenalina i nitroglicerina. Incompatible amb nitroprusiat.

**COMPATIBILITAT EN Y AMB LA NUTRICIÓ PARENTERAL:**  
No hi ha dades

**DILUCIONS ESTÀNDAR RESTRICCIÓ LÍQUIDS**

**CÀLCULS INFERMERIA:**

**DOSIS PRESCRITA:** 40,0 mg

**Solució partida:** EV intermitent-continua: amp 150 mg/3 mL

**Preparació solució diluïda per administrar:**  
Agafar 0,80 mL de la solució de partida i diluir amb sèrum compatible fins un volum final de 50,0 mL

Figura 1. Model de fitxa a amb la informació que apareix en el quadre de càlculs d'infermeria quan es posa la dosi prescrita.

**DILUCIONS ESTÀNDAR RESTRICCIÓ LÍQUIDS**

**CÀLCULS INFERMERIA:**

**DOSIS PRESCRITA:** 350,0 mg

**Solució partida:** EV intermitent: Vial 500 mg reconstituït amb 5 mL d'API

**Preparació solució diluïda per administrar:**  
Agafar 3,50 mL de la solució de partida i diluir amb sèrum compatible fins un volum final de 17,5 mL

Figura 2. Requadre dels càlculs d'infermeria segons se seleccionen dilucions estàndard o restricció de líquids.



| MEDICAMENT                                                                 |  | Indovenosa directa                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  | Serums compatibles                                                                                                                                                                                                                                                                           |  | Pàgina 18 de 47                           |  |
|----------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------|--|
| Presentacions                                                              |  | Endovenosa intermitent                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  | Conservació / estabilitat                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | Compatible en "Y" amb nutrició parenteral |  |
| Conservació                                                                |  | Endovenosa contínua                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  | Observacions                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                           |  |
| Reconstitució                                                              |  | Altres                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |                                           |  |
| <b>DIAZEPAM</b><br>amp 10 mg/2 mL (5 mg/mL)<br>Temperatura ambient         |  | Valium® 10 mg/2 mL<br>- Administrar sense diluir<br>- Ritme màxim d'administració: ≤ 1 mg/minut<br>- Diluir en sèrum compatible a concentració <= 0,2 mg/mL<br>- Administrar en 15 - 30 minuts<br>No recomanable. Només per dosis elevades.<br>Diluir en sèrum compatible a concentració <= 0,2 mg/mL<br>IM profunda |  | SF, SG5%<br>És estable 24 h a temperatura ambient<br>Per preparar la dilució, carregar el disseny i després el client.<br>L'administració ràpida pot produir depressió respiratòria i hipotensió.<br>En cas d'intravascular pot produir necrosi tissular.<br>Conté alcohol benzilic i etanol |  |                                           |  |
| <b>DIGOXINA</b><br>amp 0,5 mg/2 mL (250 mcg/mL)<br>Temperatura ambient     |  | Digoxin® 0,5 mg/2 mL<br>- Sense diluir [dosis elevades] o bé diluir a <= 50 mcg/mL, en cas necessari<br>Administrar >= 5 minuts<br>- Diluir amb sèrum compatible a concentració <= 25 mcg/mL<br>- Administrar en 15 - 30 minuts<br>No<br>No                                                                          |  | SF, SG5%<br>És immediat, és estable 4-6 h<br>L'administració ràpida pot produir vasodilatació.<br>Conté etanol com excipient                                                                                                                                                                 |  |                                           |  |
| <b>DOBUTAMINA</b><br>amp 250 mcg/20 mL (12,5 mg/mL)<br>Temperatura ambient |  | Dobutamine® 250 mcg/20 mL<br>No<br>No<br>- Diluir en sèrum compatible a concentració <= 5 mcg/mL<br>- Administrar a una velocitat habitual de 2 - 10 mcg/kg/min (en titula segons resposta fins a un màxim 40 mcg/kg/min. En neonats <= 20 mcg/kg/min)                                                               |  | SF, SG5%<br>La solució diluïda és estable 24 h a temperatura ambient o menys.<br>És preferible administrar-la per una via central<br>És compatible en Y amb la dopamina, el trospiriat, el sèrum fisiològic, periclorat, fentanil, etanol, atropina, fentanyl, propofol, i fentanyl          |  |                                           |  |

Figura 3. Mostra de la taula resum de tota la informació introduïda a cada fitxa.

## BIBLIOGRAFIA

- Campino A, Santesteban E, Garcia M, Rueda M, Valls-i-Soler A. Errores en la preparació de fàrmacs intravenosos en una Unitat de Cuidados Intensivos Neonatal. Una potencial fuente de eventos adversos. An Pediat (Barc). 2013; 79(1): 21-25.
- Kaushal R, Bates DW. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA. 2001; 285(16): 2114-20.
- Raju TN, Kecskes S, Thornton JP, Perry M, Feldman S. Medication errors in neonatal and paediatric intensive-care units. Lancet 1989; 2(8659): 374-6.
- Chedoe I et al. Incidence and nature of medication errors in neonatal intensive care with strategies to improve safety: a review of the current literature. Drug Saf. 2007; 30(6): 503-13.
- Schneider MP, Cotting J, Pannatier A. Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. Pharm World Sci. 1998; 20(4): 178-82.
- Walsh J. Excipients for the Formulation of medicines for children. European Industrial Pharmacy 2012; 13: 14-16
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano. Circular 2/2008.
- www.ismp.org. ISMP's List of High-Alert Medications. Disponible a <http://www.ismp.org/Tools/institutionalhighAlert.asp>. Consultat setembre 2013.

## Fons de consulta

- BMJ grup, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. BNF for Children. Pharmaceutical Press, 2012-13.
- Fitxes tècniques de medicaments consultades a la AEMPS. Disponible a <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Quesada A, Lopez O, Jimenez E, Cabañas MJ. Guía de Administración de Fármacos en el Período Neonatal para Enfermería. Ed. Elsevier Doyma, Barcelona, 2009
- Alvarez L, Puigventós F, Delgado O. Guía de Administración de Medicamentos Vía Parenteral. Servei de Farmàcia Hospital Universitari Son Espases. 6ª Edició, Palma de Mallorca, 2011
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook. Ed. Lexi-Comp, American Pharmacist Association. 18th Edition, Ohio, 2011.
- Young TE, Mangum B. Neofax® Ed. Thomson Reuters. 23 Edition, New Jersey, 2010
- Manrique S, Martinez C, Sanchez A, Gonzalez L, Sanavia E, Gil-Ruiz M, Gil-Esparza. Nueva tabla de fármacos. Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos. Publimed, Madrid, 2013.
- Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust. Paediatric Formulary, King's College and University Lewisham Hospitals. 7th Edition, UK, 2005.
- Phelps SJ, Hak EB, Crill CM. Pediatric Injectable Drugs (The Teddy Bear Book). American Society of Health System Pharmacists. 9th Edition, Maryland, 2010
- Trissel's 2 Clinical Pharmaceuticals Database. A Thomson Micromedex Healthcare series.



## BEQUES COL·LEGIALS

# Desenvolupament i validació d'un mètode per fer la determinació simultània dels citostàtics més prescrits en un hospital de tercer nivell

**J. M. Guiu, E. Garcia, R. Martí**, Grup de recerca en Patologia Neuromuscular i Mitocondrial. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Universitat Autònoma de Barcelona

**M. J. Carreras, J. Monterde**, Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron

Encara avui, els fàrmacs citostàtics són els principals agents terapèutics en el tractament del càncer. Malgrat la introducció de noves teràpies més selectives com els anticossos monoclonals o les teràpies moleculars, els esquemes terapèutics que inclouen agents citostàtics continuen sent els més utilitzats<sup>1</sup>. El càncer representa una de les principals causes de mort a nivell mundial i la tendència és a continuar augmentant durant els pròxims anys, especialment en els països en vies de desenvolupament<sup>2</sup>. Afortunadament, cada any també s'incrementa el nombre de pacients que el sobreviuen gràcies sobretot a la recerca en tractaments nous i millors.

L'estret índex terapèutic dels citostàtics fa que petites modificacions en les dosis puguin reduir l'efecte antitumoral o provocar un augment de la toxicitat d'aquests fàrmacs i desencadenar una disminució de l'eficàcia<sup>3</sup>.

El tractament amb citostàtics pot comportar disfunció hematològica, lesions en el tracte gastrointestinal, pèrdua de cabell, nàusees o el desenvolupament de resistència clínica. Aquests efectes secundaris són conseqüència del fet que els agents citostàtics actuen tant sobre les cèl·lules tumorals com sobre les sanes<sup>4</sup>.

L'elevada variabilitat de les propietats farmacocinètiques dels agents antitumorals fa necessari establir-ne el monitoratge. En la pràctica clínica això pot representar un ús terapèutic més eficaç i segur dels citostàtics<sup>5-7</sup>. La quantificació de les concentracions dels fàrmacs en sang, sèrum o plasma, permetria establir el monitoratge terapèutic, maximitzar l'efecte

terapèutic i alhora minimitzar la toxicitat i els efectes secundaris<sup>8</sup>. Els fàrmacs que normalment es monitoritzen són aquells amb un índex terapèutic estret i pels quals es pot establir una relació entre la concentració circulat i l'efecte observat del fàrmac<sup>8</sup>; la majoria dels citostàtics es poden incloure en aquesta definició.

Durant els últims anys, la introducció de les tècniques de detecció per espectrometria de masses a l'anàlisi clínica ha revolucionat completament els procediments analítics en la determinació de fàrmacs ja que ha simplificat i reduït els passos de preparació de les mostres i ha augmentat significativament la sensibilitat i l'especificitat de la cromatografia líquida<sup>9,10</sup>. Un altre dels avantatges de la cromatografia líquida acoblada a l'espectrometria de masses en tàndem (LC-MS/MS) és la capacitat d'aquesta tècnica per fer anàlisi simultània de diferents compostos, fins i tot amb temps de retenció molt similars o idèntics. Aquestes característiques han permès el desenvolupament de mètodes cromatogràfics amb determinació simultània de diferents anàlits en el mateix procediment. Originalment, aquesta tecnologia va ser utilitzada per a l'anàlisi de residus de fàrmacs en l'estadi mediambiental<sup>11-14</sup> o en l'avaluació de l'exposició dels professionals sanitaris als citostàtics en l'entorn hospitalari<sup>15,16</sup>. En tots dos casos, és necessària una determinació com més extensiva millor i amb una elevada sensibilitat i especificitat.

Com a resultat d'aquests estudis i el desenvolupament previ d'aquests mètodes fa poc s'han descrit

nous mètodes d'anàlisi que inclouen la determinació simultània de fins a set citotòxics en plasma humà en un mateix mètode<sup>17</sup>. Incrementar el nombre de fàrmacs que és possible determinar simultàniament pot facilitar la implementació d'una metodologia d'anàlisi que permeti estalviar temps, feina i que sigui àmpliament aplicable. Aquestes característiques ajudarien també aplicar-la a la pràctica clínica.

En aquest context, aquest estudi pretén desenvolupar un mètode d'anàlisi mitjançant la tecnologia UPLC-MS/MS que inclogui un nombre elevat de fàrmacs de manera que puguem tenir un mètode ràpid, senzill i sòlid, de forma que sigui possible la implantació clínica. I representar una tecnologia útil per a poder establir el monitoratge farmacocinètic de citostàtics en un hospital de tercer nivell.

### Objectius

Desenvolupar i validar un sistema de separació en cromatografia líquida i detecció per espectrometria de masses en tàndem amb ionització d'electroesprai per a la detecció i la quantificació simultània en plasma d'almenys 20 dels citostàtics més utilitzats en un hospital terciari.

### Materials i mètodes

#### Principis actius i reactius

Aquest estudi s'ha desenvolupat utilitzant els fàrmacs citostàtics comercialment disponibles a partir del Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona utilitzats per preparar les infusions de quimioteràpia. Els citostàtics i els estàndards interns utilitzats es presenten a la figura 1. La descripció dels medicaments utilitzats, juntament amb els excipients que contenen els detalla la taula 1.

Els estàndards interns utilitzats, vinblastina (Vinblastina Mayne®, 1mg/ml) i azatioprina (Imurel® 50mg, 5 mg/ml), també foren obtinguts a partir de preparats farmacèutics comercials de Cell pharm

GmbH (Hannover, Alemanya) i GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. (Parma, Itàlia), respectivament.

L'acetonitril, qualitat HPLC, es va obtenir de JT Baker - Avantor® (Deventer, Països Baixos), el metanol i l'acetat d'etil, qualitat HPLC, es van obtenir de Sigma-Aldrich® (Steinheim, Estats Units d'Amèrica). L'aigua ultra pura va ser desionitzada i purificada *in situ* mitjançant un sistema de purificació d'aigua Milli-Q Plus water purification system (Millipore, Estats Units d'Amèrica). L'àcid fòrmic, qualitat d'espectrometria de masses, es va obtenir de Fluka® - Sigma-Aldrich® (Steinheim, Estats Units d'Amèrica). La resta de reactius utilitzats s'obtingueren a partir de reactius comercials de qualitat analítica. El plasma humà utilitzat s'obtingué a partir de donants sans a partir del Banc de Sang i Teixits® (Barcelona, Espanya).

Les anàlisis es van dur a terme amb un dispositiu Waters Acquity Ultra Performance LC system®, que té un sistema

### Condicions cromatogràfiques

de bombes binari equipat amb desgasificador en línia, un sistema de processament de mostres automàtic i una plataforma per a solvents.

Les mostres es van injectar per mitjà d'una columna Acquity UPLC® BEH C18 (2.1mm x 100mm, 1.7µm, Waters, Estats Units d'Amèrica), amb un filtre previ incorporat. La fase mòbil utilitzada va consistir en un gradient lineal d'acetonitril i aigua amb un 0,01% d'àcid fòrmic a un flux de 0,4ml/min. La temperatura de la columna es va mantenir a 50°C durant tot el procés, mentre que el compartiment de les mostres es mantenia a temperatura ambient.

El gradient utilitzat s'especifica a la taula 2. En aquestes condicions, els anàlits coelueixen juntament amb els estàndards interns en els primers vuit minuts.

**Espectrometria de masses**

En les condicions cromatogràfiques descrites,

**“L'estret índex terapèutic dels citostàtics fa que petites modificacions en les dosis puguin reduir l'efecte antitumoral o provocar un augment de la toxicitat d'aquests fàrmacs”**

l'eluat de la columna es va monitoritzar mitjançant un espectròmetre de masses Waters Xevo® TQ-S triple quadrupol amb una font d'ionització per electroesprai (ESI) funcionant en mode positiu i negatiu.

Per a la quantificació, es van adquirir els cromatogrames per monitoratge de reacció múltiple (MRM) amb el programari MassLynx® software versió 4.1 (Waters, Estats Units d'Amèrica).

Els paràmetres optimitzats per a l'espectròmetre de masses es detallen a la taula 3. Els anàlits es van quantificar mitjançant les transicions MRM que es detallen a la taula 4, juntament amb les seves energies de fragmentació i col·lisió.

#### **Preparació dels estàndards i controls de qualitat en plasma humà**

Les solucions estoc dels estàndards de tots els fàrmacs citotòxics es van preparar a partir dels vials comercials (en solució o reconstituïts) a una concentració final de 100 µg/l en aigua.

Les solucions de treball dels estàndards interns (azatioprina i vinblastina) es van preparar diluint els medicaments comercials en aigua per a injecció fins a una concentració de 4500 ng/ml. D'aquesta manera, la concentració de treball de l'estàndard intern fou de 900 ng/ml.

A causa de les diferències fisicoquímiques dels diferents anàlits i de la possible interacció química entre ells, vam dissenyar una estratègia d'extracció dels fàrmacs del plasma amb dos mètodes diferents que va implicar la preparació de dues solucions plasmàtiques de treball diferents

La solució de treball A consistí en la mescla de 16 anàlits (bortezomib, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etoposid, ifosfamida, irinotecan, metotrexat, mitoxantrona, paclitaxel, pemetrexed, raltitrexed, topotecan, vincristina i vinorelbina).

La solució de treball B inclogué els quatre anàlits restants, citarabina, dacarbazina, fluorouracil i gemcitabina.

Cada una de les solucions de treball es va preparar per dilució en sèrie a 10 concentracions diferents en plasma humà blanc de la mescla de fàrmacs indicada

en el rang de 1-1000 ng/ml (1, 2,5, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500 i 1000 ng/ml).

Els controls de qualitat (QC) es van preparar amb el mateix procediment que l'utilitzat per preparar els estàndards en plasma humà a les concentracions de 7,5, 75 i 750 ng/ml. Totes les solucions estoc i de treball i els QC van ser emmagatzemats a -20°C fins al moment de ser utilitzats. Les mostres de QC es van guardar a -20°C fins al moment del processament amb els estàndards utilitzats per al calibratge.

#### **Processament de les mostres de plasma**

De les mostres de plasma preparades a partir de la solució de treball A, se n'agafà una alíquota de 200 µl de plasma (mostres, controls o blancs), a la qual s'afegí 20 µl d'estàndard intern (4500 ng/ml) i 200 µl d'àcid ortofosfòric al 4% i vam fer un vòrtex de la solució resultant. Aquestes solucions es carregaren en cartutxos d'extracció de fase sòlida (Waters Oasis® HLB 10 mg), prèviament condicionats amb 1 ml de metanol. A continuació, els cartutxos es rentaren amb 1 ml d'aigua qualitat HPLC. Finalment, es van eluir els anàlits amb 1 ml de metanol, el qual va demostrar eluir òptimament tots els anàlits inclosos en la solució de treball A. El solvent fou recollit i evaporat a 45°C mitjançant un aparell de centrifugació en buit Speed-vac®. El residu es reconstituí en 100 µl d'aigua amb 1% d'àcid fòrmic. Després d'assegurar la reconstituïció del residu mitjançant vòrtex, els tubs es van centrifugar 10 minuts a 14.000 x g. En aquest moment, es van transferir els sobrenedants a vials de vidre per a auto-analitzador amb taps ranurats. S'injectà una alíquota de 10 µl de la solució resultant al sistema cromatogràfic.

Per al mètode de l'anàlisi de fàrmacs de la solució de treball B, una alíquota de 200 µl de plasma (mostres, controls o blancs) a la qual s'afegí 20 µl d'estàndard intern (4500 ng/ml) i 1,5 ml d'acetat d'etil, successivament. L'extracció es va dur a terme mitjançant agitació vigorosa en vòrtex durant tres minuts, seguida d'una centrifugació durant 10 minuts a 3.500 x g a temperatura ambient. Vam recollir-ne la part superior orgànica i la vam evaporar a 45°C mitjançant un aparell de cen-

trifugació en buit Speed-vac®. El residu es reconstituï i processar tal i com s'ha indicat prèviament. La figura 2 il·lustra esquemàticament la convergència dels dos mètodes d'extracció amb el mètode d'anàlisi cromatogràfic. A partir del ràtio de àrea de l'anàlit/àrea de l'estàndard intern es va calcular la corba de calibratge.

### Validació del mètode

La validació del mètode va consistir en el desenvolupament de l'anàlisi quantitativa del mètode d'acord amb les guies de la *Food and Drug Administration*, FDA (*Bioanalytical Method Guidance*)<sup>18</sup> i l'*European Medicines Agency*, EMA (*Validation of Bioanalytical Methods*)<sup>19</sup>, que determinen la linealitat, l'exactitud, la precisió, l'especificitat, la selectivitat, la interferència creuada anàlit/estàndard intern, la supressió iònica, l'acumulació (coneguda com *carry over*) i l'estabilitat.

Es van preparar sis corbes de calibratge tal com s'ha descrit prèviament que es van analitzar per triplicat en tres procediments analítics independents. Les corbes de calibratge (ràtio entre l'àrea de de l'anàlit dividida entre l'àrea de l'estàndard intern) que es van ajustar pel model de regressió lineal de mínims quadrats, procurant que el desviament del valor més baix i el del valor més alt de la recta s'ajustessin el màxim. Per avaluar la linealitat, les desviacions de les concentracions nominals s'havien d'ajustar als rangs 85-115%. En el límit inferior de quantificació (LLOQ), s'acceptà una desviació de fins al 20% amb relació al valor nominal. Els coeficients de variació (CV) dels valors es limitaren al 20% pel LLOQ i inferiors al 15% per a la resta de concentracions.

L'exactitud i la precisió de l'assaig es van establir analitzant sis replicats de cada una de les mostres de validació a les concentracions LLOQ, baixa, mitjana, alta i concentració més alta de quantificació (ULOQ) juntament amb la resta d'estàndards de calibratge en tres procediments analítics separats.

L'exactitud es va mesurar com el percentatge de la concentració estimada sobre la concentració nominal. La precisió intraassaig i interassaig (CV), s'establí amb un màxim del 15%, excepte per al LLOQ en què s'acceptà una desviació del 20%.

Per investigar si els components de la matriu endògena (plasma) interferien l'assaig, vam analitzar sis lots individuals de plasma sense fàrmacs ni estàndards interns (doble blanc), mostres només amb estàndards interns i mostres que contenien les concentracions de fàrmac a la LLOQ. Les mostres es van processar i analitzar amb els procediments descrits anteriorment. Les àrees dels pics dels compostos que coeluien amb l'anàlit o l'estàndard intern no havien de sobrepassar el 20% de l'àrea del pic a la concentració LLOQ o el 5% de l'àrea de l'estàndard intern. Les desviacions sobre les concentracions nominals havien de ser entre el  $\pm 20\%$ . Les mostres de plasma doble blanc es van injectar al sistema i vam comparar els senyals cromatogràfics dels anàlits i dels estàndards interns amb els doble blanc.

Per determinar l'efecte de supressió iònica, vam injectar tres mostres en les parts baixa, mitjana i alta del rang (7,5, 75 i 750ng/ml), que vam processar per triplicat. La supressió iònica (efecte matriu) es va determinar comparant la resposta analítica d'aquestes mostres amb les solucions que només contenien l'anàlit i l'estàndard intern a la mateixa concentració. La pèrdua de senyal de l'anàlit contingut en la matriu plasmàtica respecte al no contingut representa la supressió iònica.

L'estabilitat dels fàrmacs citotòxics durant els processament analític es va determinar en plasma amb anàlit, després de tres cicles de congelació/descongelació des de  $-20^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambient i es va comparar amb mostres control només congelades. Addicionalment, l'estabilitat de les mostres també es va testar comparant-les amb mostres sotmeses a  $2-8^{\circ}\text{C}$ , durant 24 hores i després de l'emmagatzematge de les mostres a  $-20^{\circ}\text{C}$  durant un mes. Tots els experiments es van fer per triplicat. Els anàlits es van considerar estables en la matriu plasmàtica si es recuperava una concentració d'entre el 85 i el 115% de la inicial. L'estabilitat de les solucions estoc i de treball es va testar per triplicat després de mantenir-les 6 hores a temperatura ambient i a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Els anàlits es van considerar estables en les solucions estoc si la recu-

peració de les concentracions inicials estava entre el 95-105% de la concentració inicial i els estàndards interns estava entre el 80-120%, d'acord amb les guies de validació citades<sup>18,19</sup>.

La validació va suposar la preparació en cada procés analític dels estàndards de calibratge, mostres control, solvents, rentat de la columna i dels sistema cromatogràfic, reinici del sistema cromatogràfic i rentat del con del sistema de detecció de l'espectròmetre de masses.

## Resultats i discussió

### Optimització de les condicions cromatogràfiques i de l'espectròmetre de masses

Per desenvolupar un mètode ràpid i sensible, vam provar dues columnes UPLC diferents, la columna Acquity UPLC® BEH C18 (2,1mm x 100mm, 1,7µm) i la columna Acquity UPLC® BEH C18 (2,1mm x 50mm, 1,7µm). També es van provar diferents gradients de fases mòbils diferents basades en acetonitril i aigua. L'elevat nombre de fàrmacs analitzats va comportar seleccionar la columna de 100mm ja que proporcionava millor retenció dels pics cromatogràfics per a cada compost.

### Pretractament de les mostres

Vam provar diferents mètodes de pretractament per poder optimitzar l'extracció dels fàrmacs de la matriu plasmàtica amb la perspectiva de cobrir tots els fàrmacs citostàtics proposats. Tanmateix, a causa de l'heterogeneïtat físicoquímica dels diferents compostos a determinar, van considerar la utilització de mètodes d'extracció diferents que poguessin convergir en el procés d'anàlisi cromatogràfica.

L'aproximació que va donar resultats millors va ser la utilització d'un mètode d'extracció en fase sòlida utilitzant cartutxos Oasis HLB preconditionats amb metanol que ja s'havia descrit prèviament per a 7 citostàtics simultàniament<sup>11,20</sup>. No obstant això, aquest mètode només va resultar òptim per a 16 dels 20 compostos (establerts en la solució de treball A), i fou molt més reproducible en el cas de l'extracció amb metanol que amb acetonitril, com ja s'havia descrit.

L'extracció líquid-líquid (LLE), un dels principals mètodes d'extracció juntament amb la precipitació proteica,

la vam provar amb tert-butilèter, dietilèter, acetat d'etil i diferents mescles en diferents proporcions d'aquests solvents. Prèviament, alguns autors<sup>17</sup> ja havien descrit que amb acetat d'etil obtenien la millor recuperació per a una mescla de ciclofosfamida, ifosfamida, irinotecan i etopòsid. A més, l'extracció amb acetat d'etil també havia mostrat una extracció òptima per a timina i fluorouracil<sup>21</sup>. En el nostre cas, després d'avaluar la recuperació i les interferències derivades de la matriu o de l'extracció, l'acetat d'etil va resultar ser el millor solvent per a l'extracció dels compostos que no oferien un bon comportament en l'extracció per fase sòlida i que es van incloure en la solució de treball A (fluorouracil, citarabina, dacarbazina i gemcitabina). L'extracció amb tert-butilèter oferia una extracció òptima per a fàrmacs com els taxols (docetaxel i paclitaxel), les vinques (vincristina i vinorelbina) o l'etopòsid; tots fàrmacs que alhora oferien una recuperació excel·lent mitjançant l'extracció en fase sòlida.

## Validació del mètode

### Selectivitat

La selectivitat del mètode es va confirmar examinant qualsevol interferència amb els pics dels anàlits i dels estàndards interns a les mateixes transicions i temps de retenció utilitzant sis extraccions individuals de plasma blanc (sense cap dels citostàtics) i comparant-los amb sis replicats de plasma als quals prèviament se'ls havia afegit els anàlits la concentració LLOQ. La selectivitat en els mostres amb citostàtics va resultar entre els criteris d'acceptabilitat i no es va observar cap pic endogen (provinent de les matrius plasmàtiques) que interferís amb els cromatogrames MRM dels fàrmacs en les mostres de plasma blanc. En aquestes condicions, es van registrar els temps de retenció (taula 4) de cada un dels anàlits. La figura 3 mostra els cromatogrames representatius del anàlits i els estàndards interns.

### Linealitat de les corbes de calibratge i límit inferior de quantificació

La linealitat del mètode es va avaluar analitzant la concentració dels deu estàndards de calibratge per triplicat sobre la concentració nominal. Aquests van complir els



criteris d'acceptació predefinitos [18, 19]. Les corbes es van construir correlacionant les ràtios de les àrees dels pics de cada anàlit amb els estàndards interns (segons el mètode d'extracció) versus la concentració nominal de cada anàlit. Vam utilitzar un factor de ponderació 1/x. La taula 5 mostra els rangs de linealitat i els límits de quantificació de cada un dels anàlits.

### **Precisió i exactitud**

La precisió i l'exactitud intradia es va determinar mitjançant l'extracció de tots els anàlits a tres concentracions control (n=3), tal com descriu l'apartat de preparació dels estàndards.

Els resultats de la precisió intradia van estar compresos entre 1,14 i 14,26%, i l'exactitud entre -4,80 i 9,36%. La precisió i l'exactitud interdia (mesurades en 3 dies no consecutius diferents), també es va determinar mitjançant l'extracció

de tots els anàlits a tres concentracions control (n = 3). Els resultats de la precisió intradia van estar compresos entre -2,84 i 13,24% i l'exactitud entre -4,67 i 9,22%. Resultats que compleixen els criteris d'acceptabilitat<sup>18,19</sup> a tots els nivells de concentracions control en plasma humà.

### **Recuperació dels fàrmacs**

#### **en el procés preanalític i efecte matriu**

L'efecte matriu absolut va ser expressat com les ràtios de les mitjanes de les àrees dels pics dels anàlits després de l'extracció a partir del plasma amb les concentracions corresponents dels fàrmacs purs en aigua, mètode recomanat en la literatura<sup>22-24</sup> per avaluar l'efecte matriu. Es va dur a terme comparant la resposta (àrea) de la solució pura amb la resposta de l'anàlit afegit en una matriu de plasma blanc i que posteriorment se sotmet al procés d'extracció.

Un valor del 100% indica que no hi ha efecte matriu en absolut, un valor <100% mostra un efecte de supressió iònica, mentre que si la ràtio obtinguda fos

100%, indicaria un efecte d'increment de la ionització dels compostos.

L'efecte matriu en les diferents concentracions control (baixa, mitjana i alta) va oscil·lar entre el 85 i el 114%. La recuperació dels anàlits i dels estàndards interns es va determinar calculant les ràtios de les mitjanes de les àrees dels controls preparats de forma habitual amb les àrees dels anàlits afegits a una matriu de plasma blanc postextracció. Els resultats mostren que el procés d'extracció sempre va ser inferior al 100%.

**“ La utilització d'un sistema d'anàlisi per cromatografia líquida d'ultraeficàcia amb detecció per espectrometria de masses en tàndem (UPLC-MS/MS) permet oferir un mètode ràpid, sensible, exacte, reproduïble i sòlid ”**

### **Estabilitat dels anàlits**

L'estabilitat de tots els anàlits es va analitzar en tres condicions diferents (congelació-descongelació, a 2-4°C durant 12 hores i 1 mes a -20°C). Els extractes de plasma de tots els anàlits van resultar ser

estables també durant 12 hores en el processador de mostres a temperatura ambient o, dit d'una altra manera, a la cua de mostres de l'espectròmetre de masses que esperaven ser injectades.

### **Conclusions**

El mètode descrit, basat en la combinació dels procediments preanalítics d'extracció en fase sòlida i extracció líquid - líquid, ofereix una solució eficient per a la quantificació d'una àmplia varietat de fàrmacs citostàtics en plasma humà. La utilització d'un sistema d'anàlisi per cromatografia líquida d'ultraeficàcia amb detecció per espectrometria de masses en tàndem (UPLC-MS/MS) permet oferir un mètode ràpid, sensible, exacte, reproduïble i sòlid per quantificar en plasma simultàniament de fins a 20 citostàtics (bortezomib, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, doxorubicina, docetacel, epirubicina, etopòsid, fluorouracil, gemcitabina, ifosfamida, irinotecan, metotrexat, mitoxantrona, paclitaxel, pemetrexed, raltitrexed, topotecan, vincristina i vinorelbina).

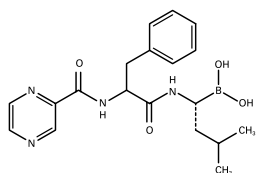
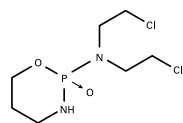
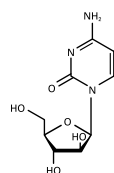
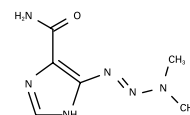
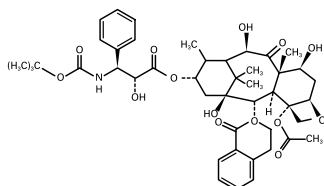
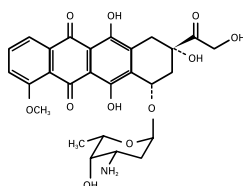
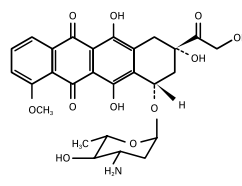
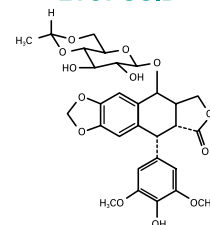
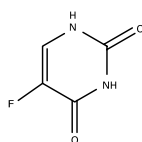
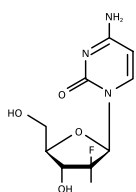
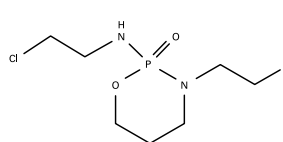
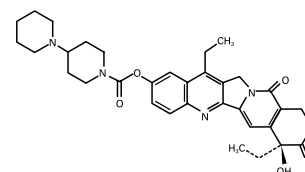
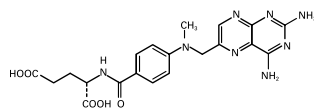
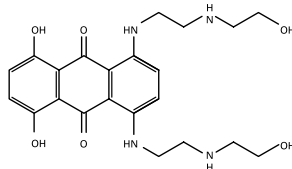
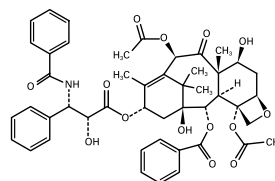
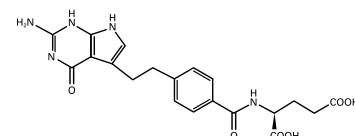
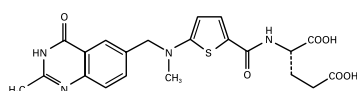
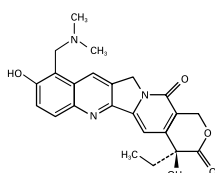
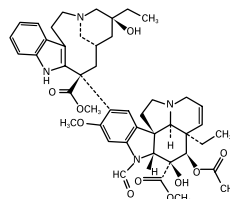
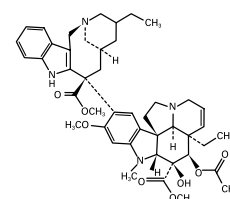
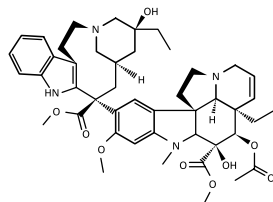
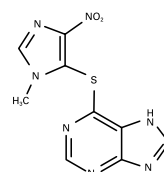
**BORTEZOMIB****CICLOFOSFAMIDA****CITARABINA****DACARBAZINA****DOCETAXEL****DOXORUBICINA****EPIRUBICINA****ETOPÒSID****FLUOROURACIL****GEMCITABINA****IFOSFAMIDA****IRINOTECAN****METOTREXAT****MITOXANTRONA****PACLITAXEL****PEMETREXED****RALTITREXED****TOPOTECAN****VINCRISTINA****VINORELBINA****IS 1 (VINBLASTINA)****IS 2 (AZATIOPRINA)**

Figura 1. Estructura química dels fàrmacs que es determinen amb aquest mètode. També inclou els dos estàndards interns utilitzats (vinblastina i azatioprina).

**Taula 1. Medicaments utilitzats per posar a punt el mètode. S'obtingueren en forma líquida (si la presentació farmacèutica era en solució o després de reconstituir amb aigua per a injecció).**

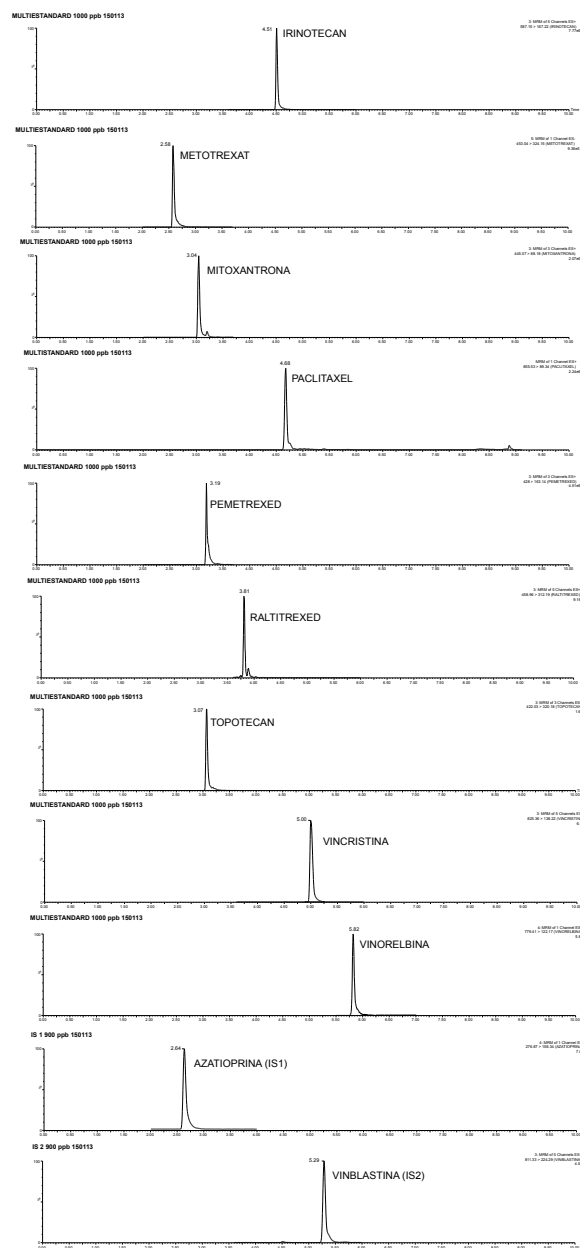
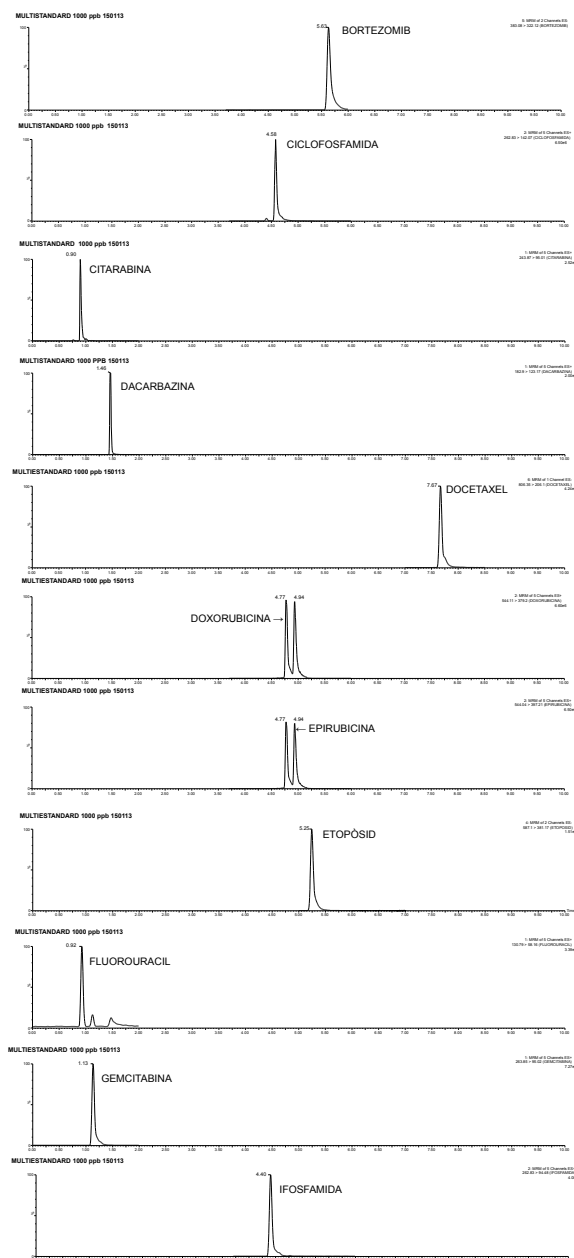
| Fàrmac                | Medicament                                                               | Fabricant                                                              | Concentració* (mg/ml) | Principi actiu                              | Excipients                                                                 |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bortezomib</b>     | VELCADE 3,5 mg polvo para solució inyectable                             | Janssen Pharmaceutica N.V. (Beerse, Belgium)                           | 1                     | Bortezomib (com a èster boronic de manitol) | manitol                                                                    |
| <b>Ciclofosfamida</b> | Genoxal® 1 g inyectable                                                  | Baxter Oncology GmbH (Halle/Westfalen, Germany)                        | 20                    | Ciclofosfamida                              | -                                                                          |
| <b>Citarabina</b>     | Citarabina Pfizer 500 mg                                                 | Pfizer Italia S.r.L. (Milano, Italy)                                   | 50                    | citarabina                                  | NaCl, aigua per a injecció                                                 |
| <b>Dacarbazina</b>    | Dacarbazina medac 500 mg polvo para solució para perfusión               | Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (Wedel, Germany) | 10                    | Dacarbazina citrate                         | Àcid cítric, manitol                                                       |
| <b>Docetaxel</b>      | Docetaxel Hospira 10 mg/ml concentrado para solució para perfusión       | Hospira UK Limited., (Royal Leamington Spa, United Kingdom)            | 10                    | Docetaxel                                   | Àcid cítric anhidre, etanol anhidre, Macrogol 300, Polisorbat 80           |
| <b>Doxorubicina</b>   | Doxorubicina Accord 2 mg/ml concentrado para solució para perfusión EFG  | Accord Healthcare Limited (Middlesex, United Kingdom)                  | 2                     | Doxorubicina hidrocloreur                   | NaCl, HCl, Aigua per a injecció                                            |
| <b>Epirubicina</b>    | Epirubicina Hospira 2 mg/ml solució inyectable                           | Hospira UK Limited., (Royal Leamington Spa, Regne Unit)                | 2                     | Epirubicina hidrocloreur                    | NaCl, HCl, aigua per a injecció                                            |
| <b>Etopòsid</b>       | Etopòsido Tevagen 20mg/ml, concentrado para solució para perfusión       | Pharmachemie B.V. (Haarlem, Netherlands)                               | 20                    | Etopòsid fosfat                             | Macrogol 300, Polisorbat 80, alcohol benzilic, etanol, àcid cítric anhidre |
| <b>Fluorouracil</b>   | Fluorouracilo Accord 50 mg/ml solució inyectable o para perfusión EFG    | Accord Healthcare Limited (Middlesex, United Kingdom)                  | 50                    | Fluorouracil sòdic                          | NaOH, HCl, aigua per a injecció                                            |
| <b>Gemcitabina</b>    | Gemzar 1.000 mg polvo para solució para perfusión                        | Lilly France S.A.S. (Fegersheim, France)                               | 40                    | Gemcitabina hidrocloreur                    | manitol, acetat sòdic, HCl, NaOH                                           |
| <b>Ifosfamida</b>     | Tronoxal 1 g inyectable                                                  | Baxter Oncology GmbH (Halle/Westfalen, Alemanya)                       | 40                    | ifosfamida                                  | -                                                                          |
| <b>Irinotecan</b>     | Irinotecan HOSPIRA 20 mg/ml concentrado para solució para perfusión      | Hospira UK Limited (Royal Leamington Spa, United Kingdom)              | 20                    | irinotecan hidrocloreur trihidrat           | sorbitol, àcid làctic, NaOH, HCl                                           |
| <b>Metotrexat</b>     | Metotrexato Pfizer 500mg/20 ml solució inyectable EFG                    | Pfizer Service Company bvba (Zaventem, Belgium)                        | 25                    | metotrexat sòdic                            | NaCl, NaOH, aigua per a injecció                                           |
| <b>Mitoxantrona</b>   | Mitoxantrona Ferrer Farma 2mg/ml concentrado para solució para perfusión | EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG (Unterach, Austria)                    | 2                     | mitoxantrona hidrocloreur                   | NaCl, acetat sòdic, àcid acètic, sulfat sòdic, HCl, aigua per a injecció   |
| <b>Paclitaxel</b>     | Paclitaxel Teva 6 mg/ml concentrado para solució para perfusión EFG      | Pharmachemie B.V. (Haarlem, Netherlands)                               | 6                     | Paclitaxel                                  | etanol anhidre, àcid cítric anhidre, macrogol, glicerol ricinoleat         |
| <b>Pemetrexed</b>     | Alimta 500 mg polvo para concentrado para solució para perfusión.        | Lilly France S.A.S. (Fegersheim, França)                               | 25                    | pemetrexed disòdic                          | manitol, HCl, NaOH                                                         |
| <b>Raltitrexed</b>    | Tomudex®                                                                 | Hospira UK Limited., (Royal Leamington Spa, United Kingdom)            | 0,5                   | raltitrexed                                 | manitol, fosfat sòdic, NaOH                                                |
| <b>Topotecan</b>      | Topotecán Teva 4 mg/4 ml concentrado para solució para perfusión EFG     | Pharmachemie B.V. (Haarlem, Holanda)                                   | 1                     | topotecan hidrocloreur                      | Àcid tartàric, HCl, NaOH, aigua per injecció                               |
| <b>Vincristina</b>    | Vincristina Teva 1 mg/ml solució inyectable EF                           | Pharmachemie B.V. (Haarlem, Netherlands)                               | 1                     | Vincristina sulfat                          | manitol, àcid sulfúric, NaOH, aigua per a injecció                         |
| <b>Vinorelbina</b>    | Navelbine 50 mg/5 ml concentrado para solució para perfusión.            | Pierre Fabre médicament production, (Boulogne Cedex, França)           | 10                    | vinorelbina tartrat                         | Aigua per injecció                                                         |

**Taula 2. Gradient cromatogràfic utilitzat per a l'elució dels 20 fàrmacs descrits.**

| Temps (min) | Flux (ml/min) | %A (Acetonitril) | %B (H <sub>2</sub> O + HCOOH 0,01 %) |
|-------------|---------------|------------------|--------------------------------------|
| Inicial     | 0,4           | 2                | 98                                   |
| 5           | 0,4           | 35               | 65                                   |
| 8           | 0,4           | 70               | 30                                   |
| 8,1         | 0,4           | 100              | 0                                    |
| 9,5         | 0,4           | 100              | 0                                    |
| 10          | 0,4           | 2                | 98                                   |

**Taula 3: Paràmetres del mètode de detecció per espectrometria de masses en tàndem (tune)**

|                                          | ESI positiu          | ESI negatiu |
|------------------------------------------|----------------------|-------------|
| Voltatge capil·lar (kV)                  | 3,5                  | 2           |
| Gas de dessolvatació                     | Nitrogen             |             |
| Flux de dessolvatació (l/h)              | 650                  |             |
| Temperatura de dessolvatació (°C)        | 450                  |             |
| Temperatura de la font (°C)              | 150                  |             |
| Gas de col·lisió                         | Argó                 |             |
| Flux de col·lisió (l/h)                  | 50                   |             |
| Pressió de la cambra de col·lisió (mbar) | $3.3 \times 10^{-3}$ |             |

**Figura 3. Cromatogrames representatius dels fàrmacs determinats. Es pot observar un sol pic per cromatograma a causa de l'elevada especificitat de l'espectrometria de masses, menys en dos casos: la doxorubicina i el seu 4-epimer, l'epirubicina (veure figura 1) en els quals s'observen dos pics tot i que en dos temps de retenció diferents.**



**Figura 2.** Esquema de processament de les mostres. El tractament preanalític (fase d'extracció) depèn del fàrmac a determinar, contingut en fàrmacs del grup A (l'extracció es fa per fase sòlida) o els fàrmacs del grup B (extracció líquid-líquid).

**Taula 4 :** Paràmetres optimitzats per l'espectròmetre de masses per a cada un dels citostàtics determinats. S'indica el pes molecular i les dues millors transicions identificades (en negreta la utilitzada per a la quantificació). A la columna de la dreta també s'indica el temps de retenció de cada compost.

| Fàrmac                   | Fòrmula molecular                                                              | Pes molecular (g/mol) | Íon precursor (m/z)     |   | Íon producte (m/z)      | Energia de fragmentació (V) | Energia de col·lisió (eV) | Mode d'electrosprai      | Temps de retenció (min) |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|---|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <b>Bortezomib</b>        | C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> BN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                 | 384.237               | <b>383.08</b><br>385.08 | ► | <b>322.12</b><br>103.19 | <b>36</b><br>18             | <b>22</b><br>16           | <b>ES-</b><br><b>ES+</b> | 5.63                    |
| <b>Ciclofosfamida</b>    | C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P | 261.086               | 262.83<br><b>262.83</b> | ► | 141.55<br><b>142.07</b> | 28<br><b>28</b>             | 20<br><b>22</b>           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 4.58                    |
| <b>Citarabina</b>        | C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>                   | 243.216               | 243.87<br><b>243.87</b> | ► | 112.17<br><b>95.01</b>  | 16<br><b>16</b>             | 14<br><b>34</b>           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 0.90                    |
| <b>Dacarbazina</b>       | C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O                                | 182.183               | 182.9<br><b>182.9</b>   | ► | 69.14<br><b>123.17</b>  | 12<br><b>12</b>             | 14<br><b>16</b>           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 1.46                    |
| <b>Docetaxel</b>         | C <sub>43</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>14</sub>                               | 807.879               | <b>806.35</b><br>806.35 | ► | <b>206.1</b><br>322.13  | <b>36</b><br>36             | <b>40</b><br>18           | <b>ES-</b><br><b>ES-</b> | 7.67                    |
| <b>Doxorubicina</b>      | C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>11</sub>                               | 543.519               | 544.11<br><b>544.11</b> | ► | 397.21<br><b>379.2</b>  | 16<br><b>16</b>             | 12<br><b>18</b>           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 4.77                    |
| <b>Epirubicina</b>       | C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>11</sub>                               | 543.519               | <b>544.04</b><br>544.04 | ► | <b>397.21</b><br>130.17 | <b>20</b><br>20             | <b>14</b><br>14           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 4.94                    |
| <b>Etopòsid</b>          | C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> O <sub>13</sub>                                | 588.556               | <b>587.1</b><br>587.1   | ► | <b>381.17</b><br>113.01 | <b>38</b><br>38             | <b>16</b><br>24           | <b>ES-</b><br><b>ES-</b> | 5.25                    |
| <b>Fluorouracil</b>      | C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>                   | 130.077               | 130.79<br><b>130.79</b> | ► | 57.45<br><b>58.16</b>   | 26<br><b>26</b>             | 22<br><b>24</b>           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 0.91                    |
| <b>Gemcitabina</b>       | C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>    | 263.198               | 263.85<br><b>263.85</b> | ► | 112.12<br><b>95.02</b>  | 26<br><b>26</b>             | 20<br><b>38</b>           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 1.13                    |
| <b>Ifosfamida</b>        | C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P | 261.086               | 262.83<br><b>262.83</b> | ► | 91.5<br><b>94.48</b>    | 32<br><b>32</b>             | 24<br><b>24</b>           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 4.40                    |
| <b>Irinotecan</b>        | C <sub>33</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>                  | 586.678               | 587.15<br><b>587.15</b> | ► | 124.19<br><b>167.22</b> | 46<br><b>46</b>             | 32<br><b>40</b>           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 4.51                    |
| <b>Metotrexat</b>        | C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>                  | 454.439               | <b>453.04</b><br>453.04 | ► | <b>324.15</b><br>174.11 | <b>40</b><br>49             | <b>20</b><br>30           | <b>ES-</b><br><b>ES-</b> | 2.58                    |
| <b>Mitoxantrona</b>      | C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>                  | 444.481               | <b>445.07</b><br>445.07 | ► | <b>88.18</b><br>358.23  | <b>32</b><br>32             | <b>22</b><br>18           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 3.04                    |
| <b>Paclitaxel</b>        | C <sub>47</sub> H <sub>51</sub> NO                                             | 853.906               | <b>855.53</b><br>855.53 | ► | <b>89.34</b><br>89.15   | <b>32</b><br>32             | <b>34</b><br>30           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 4.68                    |
| <b>Pemetrexed</b>        | C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>                  | 427.411               | 428<br><b>428</b>       | ► | 281.21<br><b>163.14</b> | 24<br><b>24</b>             | 20<br><b>30</b>           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 3.19                    |
| <b>Raltitrexed</b>       | C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S                | 458.488               | 458.96<br><b>458.96</b> | ► | 312.19<br><b>173.14</b> | 20<br><b>20</b>             | 14<br><b>26</b>           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 3.81                    |
| <b>Topotecan</b>         | C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>                  | 421.446               | <b>422.03</b><br>422.03 | ► | <b>320.18</b><br>348.32 | <b>26</b><br>26             | <b>34</b><br>32           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 3.07                    |
| <b>Vincristina</b>       | C <sub>46</sub> H <sub>56</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub>                 | 824.957               | <b>825.36</b><br>825.36 | ► | <b>138.22</b><br>122.11 | <b>70</b><br>70             | <b>64</b><br>44           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 5.00                    |
| <b>Vinorelbina</b>       | C <sub>45</sub> H <sub>54</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub>                  | 778.932               | 779.41<br><b>779.41</b> | ► | 122.17<br>510.44        | <b>60</b><br>60             | <b>46</b><br>36           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 5.82                    |
| <b>Azatioprina (IS1)</b> | C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S                  | 277.3                 | <b>276.87</b><br>276.87 | ► | <b>158.34</b><br>117.78 | <b>32</b><br>32             | <b>28</b><br>32           | <b>ES-</b><br><b>ES-</b> | 2,64                    |
| <b>Vinblastina (IS2)</b> | C <sub>46</sub> H <sub>58</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub>                  | 811                   | <b>811.33</b><br>811.33 | ► | <b>224.29</b><br>751.61 | <b>62</b><br>62             | <b>44</b><br>34           | <b>ES+</b><br><b>ES+</b> | 5,29                    |



Taula 5. Paràmetres de linealitat i límits de quantificació dels anàlits

| Anàlit         | Rang de linealitat (ng/mL) | LLOQ (ng/mL) |
|----------------|----------------------------|--------------|
| Bortezomib     | 1-1000                     | 0,7          |
| Ciclofosfamida | 2,5-1000                   | 0,9          |
| Citarabina     | 50-1000                    | 11,9         |
| Dacarbazina    | 5-1000                     | 4,3          |
| Docetaxel      | 5-1000                     | 4,7          |
| Doxorubicina   | 5-1000                     | 1,1          |
| Epirubicina    | 5-1000                     | 3,5          |
| Etoposid       | 1-1000                     | 0,5          |
| Fluorouracil   | 50-1000                    | 11,8         |
| Gemcitabina    | 5-1000                     | 2,8          |
| Ifosfamida     | 2,5-1000                   | 1,7          |
| Irinotecan     | 1-1000                     | 0,5          |
| Metotrexat     | 5-1000                     | 0,7          |
| Mitoxantrona   | 5-1000                     | 11,4         |
| Paclitaxel     | 25-1000                    | 7,3          |
| Pemetrexed     | 10-1000                    | 6,9          |
| Raltitrexed    | 10-1000                    | 9,1          |
| Topotecan      | 10-1000                    | 4,0          |
| Vincristina    | 5-1000                     | 3,2          |
| Vinorelbina    | 5-1000                     | 0,7          |

## BIBLIOGRAFIA

- Stover, D. and C. Achutan, Occupational exposures to antineoplastic drugs in an Oncology-Hematology Department. *J Occup Environ Hyg*, 2011. 8(1): p. D1-6.
- WHO. GLOBOCAN 2008 - Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. 2008 [cited 27/08/2013]; Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.
- Zandvliet, A.S., et al., Population pharmacokinetics and pharmacodynamics for treatment optimization in clinical oncology. *Clin Pharmacokinet*, 2008. 47(8): p. 487-513.
- Deeken, J.F., et al., Toward individualized treatment: prediction of anticancer drug disposition and toxicity with pharmacogenetics. *Anticancer Drugs*, 2007. 18(2): p. 111-26.
- McLeod, H.L., Therapeutic drug monitoring opportunities in cancer therapy. *Pharmacol Ther*, 1997. 74(1): p. 39-54.
- Galpin, A.J. and W.E. Evans, Therapeutic drug monitoring in cancer management. *Clin Chem*, 1993. 39(11 Pt 2): p. 2419-30.
- de Jonge, M.E., et al., Individualised cancer chemotherapy: strategies and performance of prospective studies on therapeutic drug monitoring with dose adaptation: a review. *Clin Pharmacokinet*, 2005. 44(2): p. 147-73.
- Saleem, M., et al., Target concentration intervention in oncology: where are we at? *Ther Drug Monit*, 2012. 34(3): p. 257-65.
- Stokvis, E., H. Rosing, and J.H. Beijnen, Liquid chromatography-mass spectrometry for the quantitative bioanalysis of anticancer drugs. *Mass Spectrom Rev*, 2005. 24(6): p. 887-917.
- Clarke, W., J.M. Rhea, and R. Molinaro, Challenges in implementing clinical liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods - seeing the light at the end of the tunnel. *J Mass Spectrom*, 2013. 48(7): p. 755-67.
- Yin, J., et al., Analysis of anticancer drugs in sewage water by selective SPE and UPLC-ESI-MS-MS. *J Chromatogr Sci*, 2010. 48(10): p. 781-9.
- Martin, J., et al., Simultaneous determination of a selected group of cytostatic drugs in water using high-performance liquid chromatography-triple-quadrupole mass spectrometry. *J Sep Sci*, 2011. 34(22): p. 3166-77.
- Pretty, J.R., et al., Sampling and mass spectrometric analytical methods for five antineoplastic drugs in the healthcare environment. *J Oncol Pharm Pract*, 2012. 18(1): p. 23-36.
- Negreira, N., M. Lopez de Alda, and D. Barcelo, On-line solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of 17 cytostatics and metabolites in waste, surface and ground water samples. *J Chromatogr A*, 2013. 1280: p. 64-74.
- Nussbaumer, S., et al., Simultaneous quantification of ten cytotoxic drugs by a validated LC-ESI-MS/MS method. *Anal Bioanal Chem*, 2010. 398(7-8): p. 3033-42.
- Nussbaumer, S., et al., Wipe sampling procedure coupled to LC-MS/MS analysis for the simultaneous determination of 10 cytotoxic drugs on different surfaces. *Anal Bioanal Chem*, 2010. 402(8): p. 2499-509.
- Zhou, J., et al., Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of seven commonly used anticancer drugs in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012. 906: p. 1-8.
- FDA. Guidance for Industry : Bioanalytical Method Validation. 2001 [cited; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070107.pdf>].
- CMPPH, E. Guideline on validation of bioanalytical methods. Committee for Medicinal Products for Human Use. 2011 [cited; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500109686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf)].
- Navarrete, A., et al., Simultaneous online SPE-HPLC-MS/MS analysis of docetaxel, temsirolimus and sirolimus in whole blood and human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013. 921-922: p. 35-42.
- Alsarra, I.A. and M.N. Alarifi, Validated liquid chromatographic determination of 5-fluorouracil in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2004. 804(2): p. 435-9.
- Matuszewski, B.K., M.L. Constanzer, and C.M. Chavez-Eng, Strategies for the assessment of matrix effect in quantitative bioanalytical methods based on HPLC-MS/MS. *Anal Chem*, 2003. 75(13): p. 3019-30.
- Singleton, C., Recent advances in bioanalytical sample preparation for LC-MS analysis. *Bioanalysis*, 2012. 4(9): p. 1123-40.
- Van Eeckhaut, A., et al., Validation of bioanalytical LC-MS/MS assays: evaluation of matrix effects. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2009. 877(23): p. 2198-207.

## ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

# Immunonutrició: una matèria transversal i emergent

A. Prados, farmacèutic, dietista-nutricionista, màster universitari en nutrició humana i qualitat dels aliments

La immunonutrició és la matèria que estudia les interaccions entre la nutrició i la immunitat en tota la seva extensió i comprèn el sistema immunitari, les infeccions, la inflamació i l'*injury* (de l'anglès) o lesió tissular. Per aquest motiu, molts cops l'anomenem la nutrició i les quatre "i".

La relació entre l'estat nutricional d'una persona i la seva resistència a tenir infeccions és un fet documentat de fa molt temps. Tradicionalment, l'estudi de la interacció entre nutrició i infecció (*la primera "i"*) ha entès el paper que té la nutrició per determinar els mecanismes de defensa de l'hoste<sup>1</sup>.

Paral·lelament, la comprensió progressiva que la malnutrició proteicoenergètica no és només d'un dèficit de proteïnes i energia sinó que també implica deficiències en l'aportació cel·lular de diversos micronutrients, ha servit per destacar la importància de micronutrients específics (vitamina A, ferro, zinc i coure) i les proteïnes transportadores que utilitza –proteïna d'unió al retinol, transferrina, albúmina i ceruloplasmina– sobre els components de la resposta immunitària específica i no específica. Aquest coneixement ha portat a la necessitat d'incloure la immunitat com a nexa d'unió en la interacció entre la nutrició i la infecció (*la segona "i"*)<sup>1</sup>.

D'altra banda, el fet que els àcids grassos essencials i els productes del seu metabolisme (àcids araquidònic, eicosapentaenoic i docosahexaenoic) siguin precursors dels intermediaris de la resposta immunitària i inflamatòria ha permès incloure la inflamació com *la tercera "i"* en la relació entre nutrició i infecció<sup>1</sup>.

Finalment, *la quarta "i"* s'ha definit a partir del fet que els nutrients també modulen l'*injury* (de l'anglès) o lesió tissular mitjançada per hipòxia o toxines. Aquesta afirmació es fonamenta en un estudi inicial

del paper dels tocoferols com a antioxidants que promouen les defenses normals de l'hoste, però que en excés comprometen la capacitat de les cèl·lules fagocítiques i dels leucòcits per eliminar els bacteris<sup>1</sup>.

A més, no podem oblidar que l'activitat física, l'equilibri neuroendocrí i l'estrès són altres factors que també influeixen sobre la interacció entre la nutrició i la immunitat.

El sistema immunitari és el sistema fisiològic de defensa contra l'atac d'agents patògens que, a més, assegura la tolerància del nostre propi organisme, dels aliments i altres components ambientals i dels bacteris comensals. El sistema immunitari de l'intestí, conegut com teixit limfoide associat a l'intestí (GALT, de l'anglès *gut-associated lymphoid tissue*), és responsable de fins a un 80% del sistema immunològic de la mucosa i no només té un paper essencial a l'hora de defensar l'hoste dels patògens del tracte gastrointestinal sinó que també genera respostes de tolerància als microorganismes comensals i als components de la dieta<sup>2</sup>. No obstant això, quan els mecanismes de tolerància fallen es poden originar processos inflamatoris que finalment són els que produeixen les diferents patologies. Actualment, és un fet conegut que hi ha nombroses malalties o condicions que impliquen una inflamació. Com a exemples podem citar

**“ El farmacèutic pot aplicar els coneixements de la immunonutrició recomanant al pacient l'ús de complements alimentosos en aquelles malalties relacionades amb la nutrició i el sistema immunitari.**

l'artritis reumatoide, la psoriasi, l'asma, les malalties al·lèrgiques i també les malalties cròniques no transmissibles relacionades amb la dieta (obesitat, malaltia cardiovascular, alguns càncers i malalties neurodegeneratives, entre altres).

En la protecció davant d'agents estranys (bacteris, virus, paràsits, fongs, toxines, cèl·lules cancerígenes, etc.) la primera línia de defensa la constitueix la immunitat innata (natural o inespecífica). Aquesta consta de mecanismes de defensa cel·lulars i bioquímics existents abans de la infecció que responen ràpidament (pocs minuts-hores) i d'una manera pràcticament idèntica en infeccions repetides. Els principals components de la immunitat innata són: 1) barreres físiques i químiques com la pell, les mucoses digestives i respiratòria i les substàncies químiques antimicrobianes produïdes a les superfícies

epiteliais; 2) cèl·lules fagocítiques (neutròfils i macròfags), cèl·lules dendrítiques i limfòcits citolítics naturals (*NK*, de l'anglès *natural killer*), proteïnes sanguínies incloent-hi membres del sistema del complement, altres mediadors de la inflamació i les proteïnes de fase aguda i 4) citocines, que són proteïnes que permeten la comunicació entre les cèl·lules. En segon lloc, la immunitat adquirida (adaptativa o específica) triga més temps a desenvolupar-se (dies) i augmenta en magnitud i capacitat de defensa amb cada exposició successiva a un microorganisme determinat. Els principals components de la immunitat adquirida són

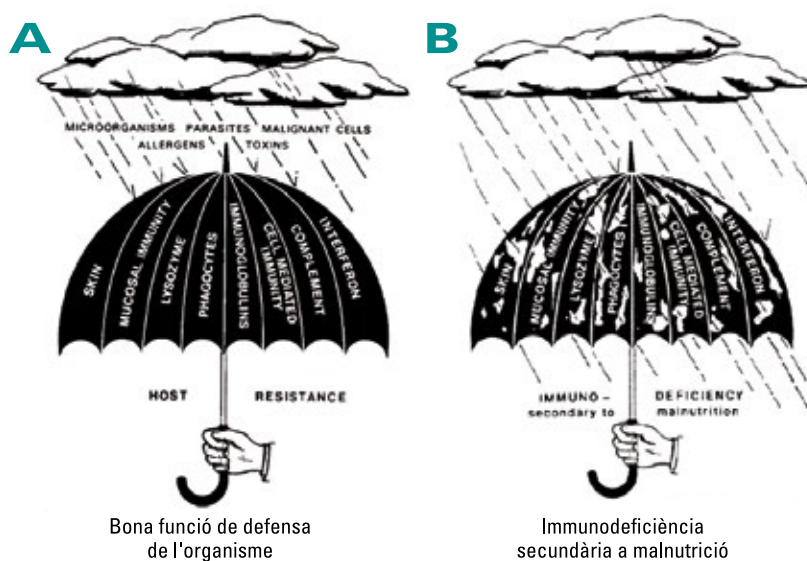
els limfòcits i els seus productes de secreció com els anticossos i les citocines. Els limfòcits T es divideixen alhora en col·laboradors (o *helper* –Th–, que es distingeixen per la presència de la molècula CD4 a la superfície) i citotòxics o supressors (caracteritzats per la molècula CD8 a la superfície); ambdós participen en la immunitat mitjançada per cèl·lules o immunitat cel·lular. D'altra banda, els limfòcits B sintetitzen les immunoglobulines o anticossos que formen part de la immunitat humoral<sup>3</sup>. Per tant, la protecció global de l'organisme la proporciona la interacció entre les diferents cèl·lules immunocompetents i la

gran varietat de molècules que constitueixen el sistema immunitari.

La resposta immunitària adaptativa presenta un equilibri entre les subpoblacions de limfòcits efectors Th1 i Th2. Les citocines Th1 (per exemple, la interleucina 2 –IL-2– i l'interferó  $\gamma$

–IFN- $\gamma$ –) activen la resposta inflamatòria i la immunitat cel·lular i principalment es generen en resposta a bacteris intracel·lulars o virus. Mentre que les citocines Th2 (per exemple, IL-4, IL-5 i IL-10) activen la resposta antiinflamatòria i la immunitat humoral i es generen en resposta a helmints, artròpodes o al·lèrgens<sup>3</sup>.

Una bona funció de defensa de l'organisme implica un estat nutricional adequat. De manera esquemàtica, el sistema immunitari pot ser considerat com un paraigua (figura 1) capaç de protegir l'organisme de l'atac de microorganismes, al·lèrgens, toxines,



**Figura 1. Situació del sistema immunitari en funció d'un estat nutricional adequat (A) o deteriorat (B). Adaptat de Chandra RK, 1997 (4).**

cèl·lules malignes, etc. i evitar el desenvolupament d'infeccions, al·lèrgies, toxicitat, càncer i processos inflamatoris.

Perquè la resposta immunitària es produeixi amb normalitat l'organisme requereix un nivell adequat de nutrients. Els nutrients són el substrat energètic de les cèl·lules immunitàries i, a més, són necessaris per a l'expansió clonal dels limfòcits específics davant d'un determinat antigen. L'activació de la resposta immunitària induïx la síntesi de proteïnes (immunoglobulines, citocines, receptors de citocines, molècules d'adhesió i proteïnes de fase aguda) i de mediadors derivats de lípids (prostaglandines i leucotriens). Un component important de la resposta immunitària és la generació de radicals lliures que fabricats en excés poden danyar els teixits de l'hoste i, per tant, són necessaris mecanismes antioxidants protectors. Entre aquests estan les vitamines antioxidants clàssiques (E i C), el glutatió, els enzims antioxidants superòxid dismutasa i catalasa i l'enzim glutatió reductasa encarregat de reciclar el glutatió. Alguns dels constituents cel·lulars dels mamífers no els poden sintetitzar i els ha d'aportar la dieta (per exemple, els àcids grassos essencials, els aminoàcids essencials i els minerals)<sup>2</sup>. D'altra banda, altres funcions en les quals està implicat el sistema immu-

nitari poden quedar afectades per desequilibris nutricionals. En aquest sentit, la malnutrició tant per excés (sobrepès o obesitat) com per defecte (anorèxia o bulímia nerviosa) afecta negativament la immuno-competència de l'individu de manera que el cos esdevé més vulnerable a la malaltia i a les infeccions<sup>5,6</sup>. Les deficiències de múltiples nutrients poden tenir un efecte més significatiu sobre la funció immunitària en comparació amb la deficiència d'un nutrient únic. L'addició del nutrient deficitari en la dieta pot restaurar la funció immunitària i la resistència a la infecció. No obstant això, quantitats excessives de determinats nutrients poden perjudicar la funció immunitària<sup>6</sup>.

S'ha identificat un gran nombre de nutrients dels aliments amb acció immunoreguladora. Tot i així, els mecanismes a través dels quals aquests nutrients poden afectar el sistema immunitari són diversos. Per exemple, alguns components de la dieta com els àcids grassos saturats, els àcids grassos *trans* i alguns àcids grassos poliinsaturats omega-6 (l'àcid araquidònic; 20:4n-6) tenen una acció proinflamàtòria, mentre que les vitamines antioxidants C i E, la vitamina D i els àcids grassos poliinsaturats omega-3 tenen una acció antiinflamatòria<sup>7</sup>.

Actualment, s'accepta que l'agressió antigènica in-

**Taula 1. Biomarcadors immunològics i tests de funció immunitària per avaluar l'estat nutricional.**  
Modificat a partir d'Albers R et al. 2005<sup>8</sup>.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Recompte cel·lular (en sang perifèrica): <ul style="list-style-type: none"> <li>Leucòcits totals i fórmula leucocitària</li> <li>Subpoblacions limfocitàries: CD3+ (limfòcits T totals), CD4+ (limfòcits T col·laboradors, CD8+ (limfòcits T citotòxics), CD3-CD16+CD56+ (cèl·lules NK), CD19+ (limfòcits B); quocient CD4+/CD8+</li> </ul> </li> </ul> |
| Fagocitosi i capacitat oxidativa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Proteïnes del sistema del complement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Proteïnes d'inflamació                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Proliferació limfocitària en resposta a antigens i mitògens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Assajos de citotoxicitat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Producció de citocines                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Test cutani d'hipersensibilitat retardada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Immunoglobulines                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

cideix sobre els mecanismes de defensa de l'hoste. Com a resultat, disminueix la capacitat de defensa global de l'organisme que actua juntament amb les alteracions metabòliques i afavoreix el desenvolupament de complicacions infeccioses i inflamatòries. Tenint en compte la relació entre la nutrició i la immunitat explicada anteriorment, l'estudi de la immunocompetència aporta indicadors sensibles de l'estat nutricional. Tenim un gran nombre de proves i paràmetres que reflecteixen l'estat immunològic de la persona i que es veuen afectats per alteracions nutricionals. Els més representatius s'enumeren a la taula 1.

Això no obstant, cal tenir present que els resultats obtinguts en experiments amb animals de laboratori no són extrapolables directament a éssers humans i, per tant, s'han de confirmar en experiments en humans. A més, hi ha múltiples factors que contribueixen de manera significativa a la variabilitat interindividual en les respostes immunitàries<sup>6</sup>.

L'ús de paràmetres immunològics per valorar l'estat nutricional en estudis epidemiològics no és habitual, si bé cada cop més es reconeix la utilitat de l'estudi de la immunocompetència com a eina per detectar desequilibris nutricionals a nivell subclínic, tant per excés com per defecte. Malgrat això, l'ús de paràmetres immunològics està limitat per la necessitat d'experts immunòlegs, un laboratori especialitzat i els elevats costos de les tècniques immunològiques.

En conclusió, la immunonutrició és una àrea de

coneixement i recerca emergent que d'una banda estudia l'efecte de nutrients i compostos bioactius dels aliments convencionals i funcionals sobre el sistema immunitari i, de l'altra, per mitjà de biomarcadors immunològics també avalua l'estat nutricional de poblacions amb risc de malnutrició i pacients amb malalties relacionades amb la nutrició i el sistema immunitari.

Pel que fa al farmacèutic, pot aplicar els coneixements de la immunonutrició bàsicament de dues maneres. En primer lloc, recomanant al pacient l'ús de complements alimentosos en aquelles malalties relacionades amb la nutri-

ció i el sistema immunitari entre les quals hi ha les al·lèrgies alimentàries, els trastorns de la conducta alimentària, l'obesitat, la síndrome metabòlica, la diabetis, les malalties cardiovasculars, diferents tipus de càncer i patologies autoimmunes, com el lupus eritematós, la fibromiàlgia, l'esclerosi múltiple i la malaltia d'Alzheimer, entre d'altres. En aquest sentit és important basar-se en l'evidència científica que recolzi l'ús dels complements nutricionals com a tractament coadjuvant segur i efectiu en les malalties inflamatòries i autoimmunes.

D'altra banda, tenint en compte que els paràmetres immunitaris són un marcador d'edat biològica i, conseqüentment, de longevitat, el farmacèutic adquireix un paper important en la interpretació del perfil leucocitari de les anàlisis clíniques; sobretot pel que fa a la funció dels neutròfils, dels limfòcits i l'activitat de les cèl·lules NK.

**“La malnutrició tant per excés com per defecte afecta negativament la immunocompetència de l'individu.”**

## BIBLIOGRAFIA

1. Uauy R. Academic-industry partnerships in addressing nutrition - [infection-immunity-inflammation] interactions. *Br J Nutr.* 2007;98(Suppl 1):S17-23.
2. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2013;72(3):299-309.
3. Abbas AK, Lichtman AH & Pillai S. Cellular and molecular immunology. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011.
4. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(2):460S-3S.
5. Marcos A, Nova E, Montero A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(Suppl 1):S66-9.
6. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr.* 2002;88(Suppl 2):S165-77.
7. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, Holgate ST, Jönsson LS, Latulippe ME, Marcos A, Moreines J, M'Rini C, Müller M, Pawelec G, van Neerven RJ, Watzl B, Zhao J. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr.* 2013;109(Suppl 1):S1-34.
8. Albers R, Antoine JM, Bourdet-Sicard R, Calder PC, Gleeson M, Lesourd B, Samartín S, Sanderson IR, Van Loo J, Vas Dias FW, Watzl B. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies. *Br J Nutr.* 2005;94(3):452-81.



## SALUT PÚBLICA

# La vigilància epidemiològica a Catalunya

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

### Conceptes epidemiològics

Fins no fa gaire les malalties infeccioses eren la primera causa de morbiditat i de mortalitat a Europa i un problema sanitari de primer ordre<sup>1</sup> (veure taula 1). Per encarar aquesta realitat van néixer l'epidemiologia com la ciència que estudia la distribució i els factors determinants de les malalties infeccioses en la població<sup>2</sup> i la vigilància epidemiològica com el sistema de recollida permanent i sistemàtica d'informació que permet conèixer la distribució i la tendència d'aquestes malalties<sup>3</sup>. Actualment, aquestes malalties infeccioses han passat a un segon pla en favor de les malalties cròniques i per això parlem de *vigilància de la salut i d'epidemiologia* per referir-nos no només a les malalties infeccioses sinó a qualsevol tipus de malaltia.

La lluita contra les infeccions ha estat una constant al llarg de la història, però no ha estat fins a temps més acostats que amb el desenvolupament de les vacunes d'una banda i l'adquisició d'un millor grau de coneixements de la cadena epidemiològica i de la història natural d'aquestes malalties, de l'altra, s'ha aconseguit mantenir-les a ratlla.

Les vacunes incorporen antígens vacunals a l'organisme que provoquen la producció d'anticossos del sistema immune. Si l'individu torna a entrar en contacte amb el microorganisme patògen, el sistema immune el reconeix i s'activa d'una manera més ràpida (té memòria) i a més selectiva (té especificitat) i evita que la malaltia es desenvolupi<sup>4</sup>. El calendari de vacunacions és un sistema eficaç de prevenció primària i abasta totes les etapes de la vida de l'individu (veure figura 1).

La cadena epidemiològica és el conjunt d'esdeveniments necessaris perquè una malaltia infecciosa es produeixi. Si s'actua sobre alguna de les anelles d'aquesta cadena, la ca-

dena es trenca i la malaltia no es pot desenvolupar<sup>2</sup> (veure taula 2). La història natural de la malaltia és el curs o procés que segueix des que es produeix l'exposició a l'agent causal fins que es dona el desenllaç: millora, curació, èxitus, immunitat o portador, i en permet conèixer la transmissibilitat i la patogenicitat dels agents causals<sup>2</sup> (veure taula 3).

Actualment, les malalties infeccioses encara són un problema important per a la salut pública ja que encara n'hi ha algunes que encara no estan controlades com pot ser la sida<sup>5</sup>, malalties emergent com la listeriosi<sup>6</sup> i l'aparició de brots en individus no vacunats com és el cas del xarampió<sup>7</sup>.

### La xarxa de vigilància epidemiològica a Catalunya

L'origen de la vigilància epidemiològica a Catalunya és el Decret 395/1996, de 12 de desembre, que establia els procediments de notificació de malalties de declaració obligatòries (MDO) i brots epidèmics al Departament de Salut i que va entrar en vigor l'1 de gener de 1997. Modificacions posteriors d'aquest Decret van introduir noves malalties de declaració obligatòria i modificacions en els circuits de notificació fins a arribar al Decret 67/2010, de 25 de maig, actualment en vigor. Les MDO es classifiquen en tres categories: de declaració numèrica, de declaració individualitzada i de declaració urgent<sup>8</sup> (veure taula 4)

A més del sistema MDO, la xarxa de vigilància epidemiològica compta amb altres sistemes d'informació com són els registres d'altres hospitalàries i de malalties, els programes de vigilància específica per a determinades malalties (grip i altres infeccions respiratòries), les enquestes seroepidemiològiques i el sistema de notificació microbiològica de Catalunya (SNMC)<sup>9</sup>, que recull informació dels microorganismes causants de malalties infeccioses que aporten els laboratoris i centres hospitalaris que de forma

**Taula 1. La mortalitat per malalties infeccioses a Europa en el període 1900-1905 (taxes per 100.00 habitants)**

| Països europeus | Verola | Xarampió | Febre tifoide | Tuberculosi |
|-----------------|--------|----------|---------------|-------------|
| Anglaterra      | 0,02   | 0,33     | 0,12          | 1,23        |
| Alemanya        | 0,001  | 0,24     | 0,08          | 1,80        |
| Bèlgica         | 0,09   | 0,37     | 0,19          | 1,26        |
| Itàlia          | 0,68   | 0,22     | 0,36          | 1,12        |
| Espanya         | 0,24   | 0,66     | 0,47          | 1,43        |

**Taula 2. Cadena epidemiològica**

| Esdeveniments                                                    | Classificació                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Agent causal<br>• Reservoiri (1)<br>• Font d'infecció (2)        |                                                                                                                                                                                                         |
| Mecanisme de transmissió<br>• Directe<br>• Indirecte             | Mossegada o esgarrapada<br>Contacte físic (sexual, transplacentari, mans, mucoses)<br>Per aire (saliva, tos)<br>Per vehicle comú (aigua i aliments)<br>Per aire (a distància)<br>Per vector (artròpode) |
| Hoste susceptible<br>• Exposició<br>• Edat, sexe, base genètica  |                                                                                                                                                                                                         |
| Medi ambient<br>• Físics<br>• Biològics<br>• Socials i econòmics |                                                                                                                                                                                                         |

(1) És la persona, animal, planta o material inanimat en el qual el microorganisme viu i es multiplica en condicions normals i del qual depèn la seva supervivència.  
 (2) És la persona, animal, objecte o substància des de la qual l'agent passa a l'hoste. És un hàbitat ocasional.

voluntària hi participen amb els objectius següents:

- Proporcionar informació a la xarxa de vigilància epidemiològica i programes específics.
- Vigilar i monitoritzar les tendències dels microorganismes i les resistències als antibiòtics d'elecció.
- Estudiar canvis en el patró epidemiològic de malalties infeccioses.

Les dades epidemiològiques de Catalunya es publiquen al Butlletí Epidemiològic de Catalunya (BEC).

El circuit de declaració de les MDO i brots epidèmics comença amb el metge declarant, ja sigui en exercici lliure, d'un centre d'atenció primària o d'un hospital, que fa la declaració a la Unitat de Vigilància Epidemiològica (UVE) del seu àmbit territorial o al Centre d'Estudis Epidemiològic sobre les ITS i la Sida de Catalunya (CEEISCAT) pel cas de la sida i les infeccions de transmissió sexual, que són les responsables de la investigació epidemiològica, la posada en marxa de les mesures de control adients i la realització dels preceptius informes. A nivell central, les tasques d'anàlisi i interpretació de les dades i informes, la recollida i difusió de les dades de l'SNMC i la tramesa de dades cap al BEC o altres publicacions oficials i al Centro Nacional de Epidemiologia (Madrid) les fa la Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública<sup>8</sup> (veure figura 2).

Les notificacions de les malalties de declaració urgent o de brots epidèmics que es produeixen fora de la jornada laboral s'han de fer al Sistema d'Urgències de Vigilància Epidemiològica de Catalunya (SUVEC).

**Taula 3. Períodes de temps de la història natural de les malalties**

| Línies evolutives de les malalties infeccioses |                                                       |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Infectivitat (1)                               | Període de latència (2)<br>Període de transmissió (3) |
| Patogenicitat (4)                              | Període d'incubació (5)<br>Manifestacions clíniques   |

(1) És la capacitat de l'agent infecciós per envair i multiplicar-se en l'hoste.  
 (2) És l'interval de temps transcorregut entre el moment de l'exposició i l'inici de la transmissibilitat. En aquest període l'individu no té capacitat d'infectar.  
 (3) És l'interval durant el qual un individu pot transmetre la infecció  
 (4) És la capacitat per produir malaltia  
 (5) És l'interval de temps entre l'exposició inicial a l'agent infecciós i l'aparició del primer signe o símptoma de la malaltia

**Taula 4. Malalties de declaració obligatòria**

| Malalties de declaració numèrica (1)        | Malalties de declaració individualitzada (2) | Malalties de declaració urgent (3)             |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Enteritis i diarrees (excepte disenteria)   | Amebosi                                      | Botulisme                                      |
| Escarlatina                                 | Brucel·losi                                  | Brots epidèmics de qualsevol etiologia         |
| Grip                                        | Carboncle                                    | Còlera                                         |
| Infecció genital per clamídies              | Diftèria                                     | Diftèria                                       |
| Condiloma acuminat                          | Febre botonosa                               | Febre groga                                    |
| Infecció per tricomones                     | Febre tifoide i paratifoide                  | Gastroenteritis per E. coli O157:H7            |
| Herpes genital (VHS1 i VHS2)                | Hepatitis A, B i C                           | Malaltia invasiva per Haemophilus influenzae b |
| Leptospirosi                                | Altres hepatitis                             | Malaltia meningocòccica                        |
| Altres infeccions de transmissió sexual (*) | Hidatidosi                                   | Parotiditis                                    |
| Oftàlmia neonatal                           | Infecció gonocòccica                         | Pesta                                          |
| Varicel·la                                  | Infecció pel VIH                             | Poliomielitis                                  |
|                                             | Legionel·losi                                | Pesta                                          |
|                                             | Leishmaniosi                                 | Poliomielitis                                  |
|                                             | Lepra                                        | Ràbia                                          |
|                                             | Limfogranuloma venèric (LGV)                 | Rubèola                                        |
|                                             | Meningitis tuberculosa                       | Síndrome hemolítica-urèmica                    |
|                                             | Paludisme                                    | Tífus exantemàtic                              |
|                                             | Rubèola congènita                            | Xarampió                                       |
|                                             | Shigel·losi                                  |                                                |
|                                             | Tètanus                                      |                                                |
|                                             | Tètanus neonatal                             |                                                |
|                                             | Tos ferina                                   |                                                |
|                                             | Triquinosi                                   |                                                |
|                                             | Tuberculosi pulmonar                         |                                                |
|                                             | Altres tuberculosi                           |                                                |

(1) Declaració setmanal

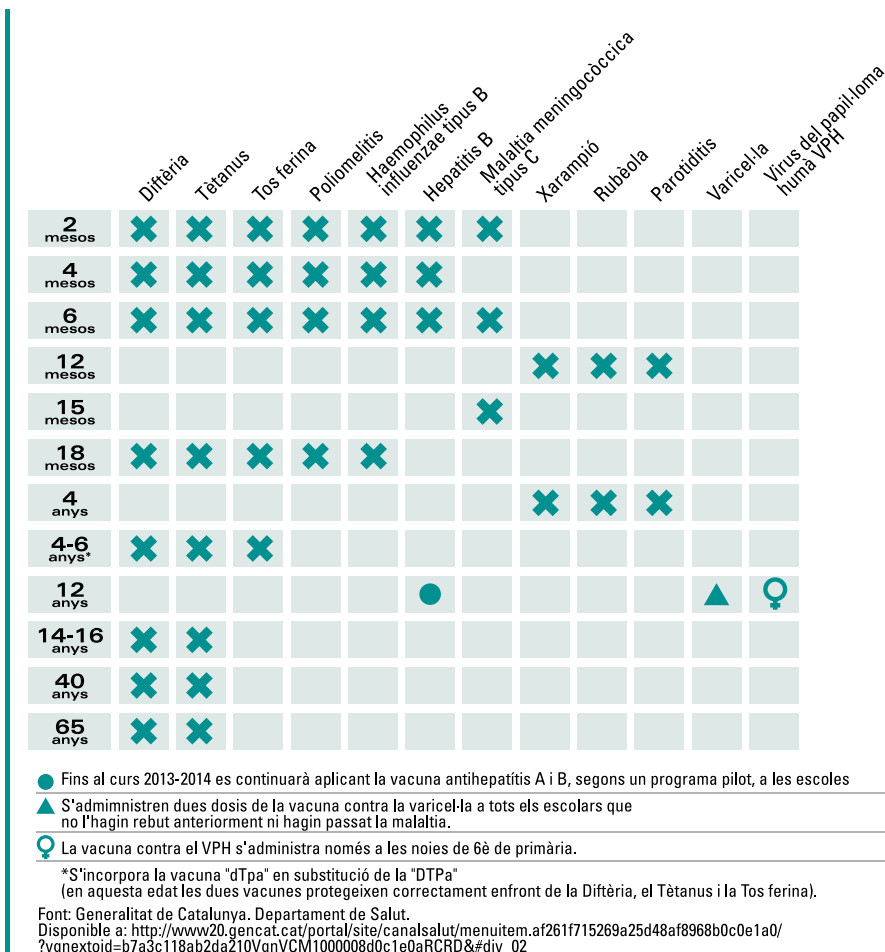
(2) Declaració en el moment que la malaltia és detectada

(3) Declaració de sospita, sense confirmació diagnòstica, en un temps < 24 hores

## Conclusions

La posada en marxa d'un sistema de vigilància epidemiològica té les funcions següents:

- Detectar epidèmies
- Detectar casos individuals de problemes especialment rellevants
- Detectar canvis de tendències
- Detectar canvis en els agents causals de malalties.
- Contribuir al coneixement de la història natural de la malaltia
- Facilitar la planificació i avaluació dels programes de salut pública
- Fer projeccions futures dels problemes de salut
- Identificar àrees d'interès per a recerques futures



Calendari de vacunacions sistemiques a Catalunya

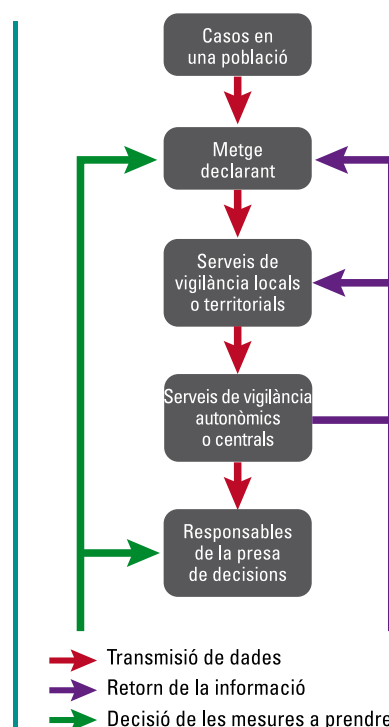


Figura 2. Cicle de la vigilància epidemiològica en l'administració autonòmica (adaptat)<sup>3</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- Rodríguez-Ocaña E, Martínez Navarro F. La salud Pública en España. De la edad media al siglo XXI. Serie Nueva Salud Pública número 1. Ed Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada 2008. 158p.
- Vaqué J, Domínguez A. Epidemiología general de las enfermedades transmisibles. A: Piédrola Gil. Medicina preventiva y Salud Pública. 11ed. Sierra et al. Barcelona Elsevier, 2008. 453-71.
- Vaqué J, Domínguez A. Vigilancia epidemiológica. Investigación de brotes epidémicos. A: Piédrola Gil. Medicina preventiva y Salud Pública. 11ed. Sierra et al. Barcelona Elsevier, 2008. 221-35.
- Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Quaderns de salut pública: Manual de vacunacions. 4ed. Barcelona, 2006. 154p.
- CEEISCAT. Informe de vigilància epidemiològica de la infecció pel VIH i la sida a Catalunya. Primer semestre 2013. Juny 2013. Disponible a: [http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/ObservatoriSalut/osscc\\_Dades\\_estadistiques/Estat\\_salut\\_estils\\_vida/Temes\\_especifics\\_salut/Malalties\\_infeccioses/VIH/Fitxers\\_estatics/Informe\\_semestral\\_vig\\_epi\\_vih\\_sida\\_2013\\_1sem.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/ObservatoriSalut/osscc_Dades_estadistiques/Estat_salut_estils_vida/Temes_especifics_salut/Malalties_infeccioses/VIH/Fitxers_estatics/Informe_semestral_vig_epi_vih_sida_2013_1sem.pdf).
- Agència de Salut Pública de Catalunya. Informe de les zoonosis transmeses pels aliments i de la resistència antimicrobiana a Catalunya. 2008-2010. 1ed. Barcelona, 2012. 120p.
- Agència de Salut Pública de Catalunya. Programa d'eliminació del xarampió a Catalunya. Informe anual 2012. Juny 2013. Disponible a: [http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/ObservatoriSalut/osscc\\_Dades\\_estadistiques/Estat\\_salut\\_estils\\_vida/Temes\\_especifics\\_salut/Malalties\\_infeccioses/Infeccions\\_respiratories/Fitxers\\_estatics/Informe\\_anual\\_xarxampio\\_2012.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/ObservatoriSalut/osscc_Dades_estadistiques/Estat_salut_estils_vida/Temes_especifics_salut/Malalties_infeccioses/Infeccions_respiratories/Fitxers_estatics/Informe_anual_xarxampio_2012.pdf).
- Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Manual de notificació de les malalties de declaració obligatòries per a l'any 2011. 4ed. Barcelona, 2010. 93p.
- Anàlisi dels microorganismes declarats al sistema de notificació microbiològica de Catalunya l'any 2007. BEC 2009; XXX: 90-5.

# FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de


SOCIETAT CATALANA  
D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

## Enrique Moles Ormella

(Gràcia, 1883 – Madrid, 1953)



**El personatge** Quart dels cinc fills dels matrimonis entre Pere, de la Seu d'Urgell, i Maria, de Balaguer, va estudiar al Col·legi Ibèric. La seva vida va estar fortament condicionada, d'una banda, per la ciència de la qual fou un brillant exponent a nivell internacional i, per l'altra, per les diverses realitats polítiques que visqué (monarquia, dictadura, república, nazisme, exili) que el van fer caure finalment en l'oblit i l'ostracisme. El 1939 passa la frontera del Pertús i inicia el seu exili i en retornar a Espanya, l'any 1941, sembla que gràcies a una fosca maniobra, fou detingut i sotmès a un consell de guerra i denunciat després fins i tot per alguns dels seus antics companys. En un nou consell de guerra, ara sumaríssim, se'l va condemnar finalment a reclusió perpètua, si bé el 1943 fou posat en llibertat provisional i finalment indultat, l'any 1950.

**El farmacèutic** Moles està considerat un brillant representant de la química espanyola. L'any 1905 es va llicenciar en Farmàcia a la Universitat de Barcelona i el 1906 va obtenir el grau de doctor. Atret per la química, va desenvolupar la tasca de professor auxiliar a la Facultat fins que poc després va obtenir diferents ajudes de la Junta para la Ampliació de Estudios i es traslladà a Alemanya on va treballar amb destacats investigadors com

Ostwald i després a Ginebra, amb Guye. Més tard, va guanyar la càtedra de química inorgànica a Madrid (1927-1939). Ell va iniciar i estendre la física química a Espanya, va col·laborar amb diferents institucions de recerca nacionals i estrangeres (Real Academia de Ciencias, CNRS, vicepresident de la IUPAC). L'any 1936 va exercir el càrrec de vicerector de la universitat de Madrid i a finals de 1937 fou nomenat director general de Pólvoras y Explosivos. Els últims anys de la seva vida, desposseït de la càtedra, marginat i apartat de tota activitat pública, va treballar com a director tècnic d'IBYS.

**La innovació** Moles va publicar un gran nombre de treballs de recerca (més de 250) sobre diferents àmbits de la química ( propietats físiques de compostos, magnetoquímica, metodologies per a la determinació de pesos atòmics i moleculars, propietats de compostos inorgànics hidratats i, finalment, alguns treballs d'història i aplicacions farmacèutiques de diferents compostos. Sens dubte, les aportacions més destacades giren al voltant de la comprovació de pesos atòmics (brom, fluor, nitrogen, iode, sodi, etc.). Aquestes determinacions tingueren un important reconeixement de la comunitat científica internacional, fins i tot de diferents premis Nobel de l'època.

### Per saber-ne més

- Moles E. (2013) Determinació de pesos moleculars de gasos pel mètode de les densitats límit. J. Sales, A. Nieto-Galan. Clàssics de la Química nº 7. Societat Catalana de Química. IEC. Barcelona.

Josep Boatella, Universitat de Barcelona

## Louis-Claude Cadet (de Gassicourt) (París, 1731 – París, 1799)

## Antoine Alexis Cadet (de Vaux) (París 1743 – Nogent-les-Vierges 1828)

**Els personatges** Juntament amb onze germans més, va ser fill del matrimoni entre Claude, cirurgià parisenc i Marie-Madeleine Godefroy. La mort de Claude va comportar que els fills grans haguessin de créixer i formar-se en el si d'altres famílies amigues. Així, Louis-Claude va passar la seva joventut a Gassicourt. Es va casar amb Marie Thérèse Boisselet i va adoptar un infant, Charles Louis (que també seria farmacèutic), fruit d'una relació haguda entre ella i Lluís XV. Per la seva banda, a la mort del pare, Antoine va ser educat en el si de la família d'un forner a Vaux que hauria de marcar fortament el seu futur. El 1773 es va casar amb Louis-Victoire Delaplace amb la qual va tenir tres fills, Benjamin (porcellaner), Charles-Antoine i Marcellin.

**El farmacèutic** Louis va aprendre química i farmàcia a les oficines de Piarron i després, de Geoffroy. El 1753 fou nomenat "*premier garçon*" a la farmàcia de l'Hôtel des Invalides de la qual el 1759 es convertí en "*maître en pharmacie*". Fou també farmacèutic en cap de l'exèrcit francès a Alemanya i Espanya i responsable de l'organització de la farmàcia militar, després de la guerra dels set anys. També fou professor de química a l'*Académie des Sciences*. El 1764 va adquirir la farmàcia Chachignon, a la rue Saint-Honoré de París, que amb la seva direcció va adquirir un gran renom. Fou membre de nombroses institucions científiques com l'*Académie Royale des Sciences*, l'*Académie Impériale de Curieux de la Nature*, la *Société de Médecine of Bruxelles*, etc.

Antoine va ser nomenat apotecari major a l'Hotel Royal des Invalides en substitució del seu germà, però el seu lloc fou ocupat un any més tard per Parmentier. El 1769 també va obrir una oficina a París, a la rue de Saint Antoine. La seva relació amb Parmentier i la seva vocació científica i filan-

tròpica l'orientaren cap a la salut pública en general i l'estudi i promoció de la qualitat del pa i les farines, en particular. Fou membre de diferents institucions com ara la *Société académique des Sciences* i la *Société royale d'agriculture*, de París.

**Les innovacions** Pel que fa a Louis-Claude, cal destacar la seves aportacions en l'àmbit de la química plasmades en una cinquantena de publicacions. Juntament amb diferents col·legues seus (entre ells Lavoisier), va fer nombrosos treballs com ara l'estudi del bòrax, de les laves del Vesuvi, de la bilis, la preparació de mercuri metàl·lic, de tinta invisible, d'èter, l'obtenció de carbonat sòdic, la purificació de la plata, etc., però la seva aportació més important fou (sense saber-ho) la primera preparació de compostos organometàl·lics (cacaodilat).

Antoine va lluitar per aplicar la ciència a les professions artesanals d'acord amb els principis de l'Encyclopedie. Sensibilitzat per la mala qualitat del pa que distribuïen els hospitals i les presons, va dedicar-se intensament a millorar la qualitat de les farines (mouture economique) per obtenir la màxima quantitat de farina amb pèrdues mínimes i va crear una primera escola de forners a París i, més tard en altres capitals. També va fundar el Journal de Paris que va tenir un gran impacte polític

### Per saber-ne més

Wisniak J. (2011) Louis-Claude Cadet de Gassicourt. Revista CENIC de Ciencias Químicas, 42, 2-3, 1-11.

Adrian J. (1994) Les pionniers français de la science alimentaire. Tec&Doc. Lavoisier. París.

Josep Boatella, Universitat de Barcelona



## VADEMECUM CULTURAL

# “A cop d’ull” al Palau de la Virreina

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

Des del 4 de desembre i fins al 14 de maig del 2014, el Palau de la Virreina de Barcelona, institució que acull el Centre de la Imatge, presenta l'exposició “A cop d’ull”, una magnífica mostra que aplega més de cinc-centes obres que al llarg del últims deu anys han contribuït a fomentar la cultura visual fotogràfica de Barcelona.

cultural, de casa i de l'exterior. Són fotografies que van de les més elaborades a partir de tècniques clàssiques i convencionals fins a les més innovadores i creatives.

Alex Brahim i Manuel Segade, els comissaris, van seguir un extens pla d'investigació per arribar a la selecció de peces, amb l'assessorament de David Balsells, Pepe Font de Mora i Juan Naranjo, amb qui plegats han fet possible l'exposició.

Els comissaris han distribuït les imatges per crear onze blocs temàtics i una introducció: “Memòria i consciència”, “La ciutat com a imatge: iconografia i iconoclàstia”, “Present perfecte: actius crítics de la



Més de vuitanta fotògrafs, molts imprescindibles per a la història del nostre país i reconeguts internacionalment, omplen amb els seus treballs les parets del bell palau barroc situat a la Rambla de Barcelona al costat dels de creadors més actuals i contemporanis. La mostra és un important document fotogràfic que fa un recorregut pel temps i a través de mirades múltiples ens dona visions d'un món polític, social i







imatge fotogràfica”, “Derives mediàtiques: la veu del fotògraf”, “Cerimònies comunes, fites col·lectives”, “Dramatis personae: retrats en l’esfera pública”, “Ritus privats: la intimitat socialitzada”, “La imatge-document: de l’arxiu a la prova”, “Els contractes civils de la imatge”, “El paisatge i el seu doble: fotografia versus realitat”, “Explicar amb la imatge: inscripcions narratives performativitat fotogràfica”, “La promiscuïtat de la imatge aplicada: fotografia editorial i modes de socialització”.

Noms com els de Francesc Català-Roca, Xavier Miserachs, Oriol Maspons, Colita, Toni Catany, Jordi Esteva, Joan Fontcuberta, Paco Elvira, Manuel Úbeda, Rosa Puig, Eulàlia Valldosera, Kim Manresa, Fran-



cesc Torres, Francesc Abad, Miguel Trillo, Roc Herms, etc. són alguns dels més representatius que anem trobant en l’extens recorregut de la mostra que ocupa totes les sales del Centre de la Imatge.

“A cop d’ull”, una exposició impressionant tant per als amants del sector fotogràfic com per al públic en general que ningú no es pot perdre, i que Lluçia Homs, director de La Virreina Centre de la Imatge, defineix com “*un estímul creatiu i un mapa per ubicar els autors que marquen la imatge fixa. A més, espero que avanci alguns dels noms que seran referència internacional de la fotografia en els pròxims anys i pugui presentar de forma global l’escena creativa de la ciutat en el context internacional*”.



1. **Paco Elvira.** Bellvitge, Barcelona, 1970-2005. **De la serie 30 años después.** Cortesía de Galería Valid Foto BCN.
2. **Pepe Encinas.** *Ella y sus ojos*, 2009-2013. Passeig de Gràcia
3. **Francesc Torres.** *Oscura es la habitación donde dormimos*, 2007.
4. **Toni Catany.** Venècia, 2011. Cortesía de Galería Valid Foto BCN.

5. **Eulàlia Valldosera.** *Vínculo Materno (Serie Lazos Familiares #1)*, 2012. Cortesía de la Galería Maior.
6. **Jordi Esteva.** Socotra, 2007-2009. *Descanso al pie de un árbol de la sangre del dragón.* Socotra.
7. **Manel Esclusa.** *El jardí d’humus VI*, 1994-2006. Cortesía de la Galería Carles Taché.

# 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.

### Bibliografia:

- La bibliografia anirà al final de l'article, s'inclourà en l'ordre que se citi en el treball i numerada, seguint les normes del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Biomèdiques ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](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/revi2a.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.

CIRCULAR



## ÍNDIX D'AUTORS 2013

|                   |                              |                 |                             |                |                               |
|-------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------|-------------------------------|
| AGUAS, M.         | 1; 15                        | FERRER, A.      | 4; 7                        | MERINO, R.     | 3; 27                         |
| ALERANY, C.       | 1; 7 / 2; 13 / 3; 7 / 4; 11  | FONT-QUER, RAÜL | 03:43                       | MONTERDE, J.M. | 4; 24                         |
| ANTUORI, A.       | 3; 20                        | GARCÍA, E.      | 4; 24                       | MORLÀ, G.      | 1; 15                         |
| ARRANZ, M.        | 1; 20                        | GARCÍA, G.      | 1; 15                       | MURGADELLA, A. | 3; 27                         |
| BADIA, J.C.       | 2; 38                        | GASOL, M.       | 2; 35                       | PADULLES, A.   | 3; 16                         |
| BALLESTEROS, G.I. | 1; 15                        | GIMÉNEZ, J.     | 3; 37                       | PADULLÉS, N.   | 2; 7                          |
| BARRANTES, M.     | 3; 31                        | GINER, M.       | 3; 31                       | PARRILLA, F.   | 1; 29 / 2; 38 / 4; 39         |
| BOATELLA, J.      | 1; 32 / 2; 41 / 4; 42        | GUIU, J.M.      | 4; 24                       | PI, N.         | 1; 15                         |
| CAMACHO, A.       | 2; 27                        | IBÁÑEZ, C.      | 1; 7 / 2; 13 / 3; 7 / 4; 11 | PINEDA, M.     | 2; 35                         |
| CARRASCO, N.      | 1; 20                        | JAVIER, I.      | 1; 24                       | PONS, M.       | 1; 15 / 3; 20                 |
| CARRERAS, M.J.    | 4; 24                        | JÓDAR, R.       | 3; 16                       | PORTÚS, M.     | 2; 41                         |
| CASAMITJANA, N.   | 1; 5 / 2; 5 / 3; 5 / 4; 5    | LATORRE, P.     | 4; 7                        | PRADOS, A.     | 4; 35                         |
| CASASÍN, T.       | 1; 4-20 / 2; 4 / 3; 4 / 4; 4 | LATRE, C.       | 4; 19                       | RAMIÓ, E.      | 1; 24                         |
| COBO, S.          | 3; 16                        | LLOP, J.M.      | 2; 7                        | RAMONEDA, M.   | 1; 33 / 2; 42 / 3; 44 / 4; 43 |
| COMA, A.          | 1; 7 / 2; 13 / 3; 7 / 4; 11  | LLOP, P.        | 4; 7                        | REVILLA, M.J.  | 1; 20                         |
| DE LA PEÑA, M.D.  | 4; 7                         | LÓPEZ, M.G.     | 4; 19                       | ROSSINYOL, T.  | 3; 20                         |
| DÍAZ-MUNÍO, E.    | 1; 20                        | MACHI, J.J.     | 1; 20                       | SANTACANA, E.  | 2; 7                          |
| ESTAPÉ, E.        | 1; 20                        | MARIÑO, E.L.    | 3; 43                       | SANTULARIO, L. | 3; 16                         |
| ESTEVE, E.        | 4; 7                         | MARTÍ, R.       | 4; 24                       | VILLARONGA, M. | 4; 19                         |
| FARRÉ, R.         | 4; 19                        | MARTÍNEZ, N.    | 3; 37                       | VINENT, J.     | 4; 19                         |
| FERRÁNDEZ, D.     | 2; 27                        | MAS, A.         | 4; 19                       |                |                               |

## ÍNDIX DE MATÈRIES 2013

|                                                                             |                       |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| ACTUALITZACIÓ DEL TRACTAMENT DE LES INFECCIONS PER HERPES VIRUS             | 1; 7                  |
| ACTUALITZACIÓ DEL TRACTAMENT DE L'HEPATITIS CRÒNICA                         | 3; 7                  |
| ADMINISTRACIÓ ENDOVENOSA DE MEDICAMENTS EN PEDIATRIA:                       |                       |
| DISSENY I IMPLEMENTACIÓ D'UNA NOVA EINA INFORMÀTICA                         | 4; 19                 |
| AIGÜA MARINA.- VEURE: INSTAL·LACIÓ                                          | 2; 38                 |
| ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ                                                      | 3; 37 / 4; 35         |
| AMIODARONA.- VEURE: DISFUNCIÓ TIROÏDAL                                      | 4; 7                  |
| ANÀLISI DE LA UTILITZACIÓ DE CARBAPENEMS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVELL    | 1; 15                 |
| BEQUES COL·LEGIALS                                                          | 4; 19                 |
| BETALACTAMASES D'AMPLI ESPECTRE.- VEURE: ESPONDILITIS                       | 3; 31                 |
| BROTS DE TOXIINFECCIÓ ALIMENTÀRIA A CATALUNYA                               | 1; 29                 |
| BUDELL IRRITABLE.- VEURE: SELECCIÓ DE FÀRMACS                               | 4; 11                 |
| CADET (DE GASSICOURT), LOUIS-CLAUDE                                         | 4; 42                 |
| CADET (DE VAUX), ANTOINE ALEXIS                                             | 4; 42                 |
| CARBAPENEMS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVELL.- VEURE: ANÀLISI                | 1 15                  |
| CASOS CLÍNICS                                                               | 1; 24 / 2; 27 / 3; 27 |
| CATALUNYA.- VEURE: ESTUDI                                                   | 1; 29                 |
| CATALUNYA.- VEURE: VIGILÀNCIA EPIDEMIOLÒGICA                                | 4; 39                 |
| CICLOSTÀTICS.- VEURE: DESENVOLUPAMENT I VALIDACIÓ                           | 4; 24                 |
| CLOSTRIDIUM DIFFICILE.- VEURE: FIDAXOMICINA                                 | 1; 20                 |
| DESCOMPENSACIÓ ASCÍTICA.- VEURE: TRACTAMENT                                 | 2; 27                 |
| DESENVOLUPAMENT I VALIDACIÓ D'UN MÈTODE PER FER LA DETERMINACIÓ             |                       |
| SIMULTÀNIA DELS CITOSTÀTICS MÉS PRESCRITS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVELL   | 4; 24                 |
| DETERMINACIÓ SIMULTÀNIA DE CITOSTÀTICS.- VEURE: DESENVOLUPAMENT I VALIDACIÓ | 4; 24                 |
| DISFUNCIÓ TIROÏDAL PEL TRACTAMENT D'AMIODARONA: A PROPÒSIT DE DOS CASOS     | 4; 7                  |





|                                                                                 |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| EDITORIAL                                                                       | 1, 4 / 2; 4 / 3; 4 / 4; 4     |
| EDULCORANT ACALÒRIC.-VEURE: ESTÈVIA                                             | 3; 37                         |
| EL PRAT DE LLOBREGAT.-VEURE: INSTAL·LACIÓ                                       | 2; 38                         |
| ENCEFALOPÍA HEPÀTICA.-VEURE: TRACTAMENT                                         | 2; 27                         |
| ESCHERICHIA COLI.-VEURE: ESPONDILITIS                                           | 3; 31                         |
| ESPIGOLANT                                                                      | 1; 5 / 2; 5 / 3; 5 / 4; 5     |
| ESPONDILITIS PER ESCRERICHIA COLI PRODUCTORA DE BETALACTAMASES D'AMPLI ESPECTRE | 3; 31                         |
| ESTÈVIA REBAUDIANA BERTOLI, L'EDULCORANT ACALÒRIC                               | 3; 37                         |
| ESTUDI DE L'ADEQUACIÓ DE LA PROFILAXI QUIRÚRGICA DEL TROMBOEMBOLISME VENÓS      | 3; 20                         |
| ESTUDI DELS BROTS DE TOXIINFECCIÓ ALIMENTÀRIA A CATALUNYA                       | 1; 29                         |
| FARMACOTERÀPIA                                                                  | 1; 7 / 2; 7 / 3; 7 / 4; 7     |
| FIBROSI PULMONAR IDIOPÀTICA                                                     | 2; 7                          |
| FIDAXOMICINA EN EL TRACTAMENT DE LA INFECCIÓ PER CLOSTRIDIUM DIFFICILE          | 1; 20                         |
| GALLEGO BERENGUER, JAUME                                                        | 2; 41                         |
| GESTIÓ D'UN CAS DE PACIENT AMB ESTATUS EPILÈPTIC                                | 2; 35                         |
| GESTIÓ TERAPÈUTICA DE LA INFECCIÓ FÚNGICA INVASIVA EN EL PACIENT ADULT          | 3; 16                         |
| HEMOPTISI.-VEURE: INFECCIÓ PULMONAR                                             | 3; 27                         |
| HEPATITIS CRÒNICA.-VEURE: ACTUALITZACIÓ DEL TRACTAMENT                          | 3; 7                          |
| HERPES VIRUS.-VEURE: ACTUALITZACIÓ                                              | 1; 7                          |
| HOSPITAL DE TERCER NIVELL.-VEURE: ANÀLISI                                       | 1, 15                         |
| HOSPITAL DE TERCER NIVELL.-VEURE: DESENVOLUPAMENT                               | 4; 24                         |
| IMMUNONUTRICIÓ: UNA MATÈRIA TRANSVERSAL I EMERGENT                              | 4; 35                         |
| INFECCIÓ FÚNGICA INVASIVA EN EL PACIENT ADULT.-VEURE: GESTIÓ                    | 3; 16                         |
| INFECCIÓ PULMONAR ACOMPANYADA D'HEMOPTISI                                       | 3; 27                         |
| INNOVADORS                                                                      | 1; 32 / 2; 41 / 3; 43 / 4; 42 |
| INSOMNI.-VEURE: TRACTAMENT                                                      | 2; 13                         |
| INSTAL·LACIÓ DE TRACTAMENT D'AIGÜA MARINA (ITAM) DEL PRAT DE LLOBREGAT          | 2; 38                         |
| LESIONS CUTÀNIES MALIGNES EN UN PACIENT INFECTAT PEL VIH                        | 1; 24                         |
| MOLES ORMELLA, ENRIQUE                                                          | 4; 42                         |
| PACIENT AMB ESTATUS EPILÈPTIC                                                   | 2; 35                         |
| PACIENT CRÒNIC HEPÀTIC .-VEURE: TRACTAMENT                                      | 02; 27                        |
| PAUL FREDERIK PARKER                                                            | 3; 43                         |
| PEDIATRIA.-VEURE: ADMINISTRACIÓ ENDOVENOSA                                      | 4; 19                         |
| PIUS FONT QUER                                                                  | 3; 43                         |
| PROFILAXI QUIRÚRGICA DEL TROMBOEMBOLISME VENÓS.-VEURE: ESTUDI DE L'ADEQUACIÓ    | 3; 20                         |
| RUBIÓ TUDURI, FERNANDO                                                          | 2; 41                         |
| SALUT PÚBLICA                                                                   | 1; 29 / 2; 38 / 4; 39         |
| SELECCIÓ DE FÀRMACS EN EL TRACTAMENT DE LA SÍNDROME DEL BUDELL IRRITABLE        | 4; 11                         |
| SÍNDROME DEL BUDELL IRRITABLE.-VEURE: SELECCIÓ DE FÀRMACS                       | 4; 11                         |
| TOXIINFECCIÓ ALIMENTÀRIA A CATALUNYA.-VEURE: ESTUDI                             | 1; 29                         |
| TRACTAMENT D'AIGÜA MARINA (ITAM).-VEURE: INSTAL·LACIÓ                           | 2; 38                         |
| TRACTAMENT D'AMIODARONA.-VEURE: DISFUNCIÓ TIROÏDAL                              | 4; 7                          |
| TRACTAMENT DE LES INFECCIONS PER HERPES VIRUS.-VEURE: ACTUALITZACIÓ             | 1, 7                          |
| TRACTAMENT DE L'HEPATITIS CRÒNICA. VEURE: ACTUALITZACIÓ DEL TRACTAMENT          | 3; 7                          |
| TRACTAMENT DE L'INSOMNI                                                         | 2, 13                         |
| TRACTAMENT DEL PACIENT CRÒNIC HEPÀTIC AMB                                       |                               |
| DESCOMPENSACIÓ ASCÍTICA I ENCEFALOPATIA HEPÀTICA                                | 02; 27                        |
| TROMBOEMBOLISME VENÓS.-VEURE: ESTUDI DE L'ADEQUACIÓ                             | 3; 20                         |
| VADEMECUM CULTURAL                                                              | 1; 33 / 2; 42 / 3; 44 / 4; 43 |
| VIGILÀNCIA EPIDEMIOLÒGICA A CATALUNYA                                           | 4; 39                         |
| VIH.-VEURE: LESIONS CUTÀNIES                                                    | 1; 24                         |

# 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](mailto:info@agorasanitaria.com)
- 93 244 07 13

[www.agorasanitaria.com](http://www.agorasanitaria.com)