CIRCULAR FARMACÈUTICA

VOL. 72 Nº 1 PRIMER TRIMESTRE 2014

SALUT PÚBLICA

L'eliminació del xarampió a Catalunya: a punt?

FARMACOTERÀPIA

Gaxilosa: prova de diagnòstic quantitatiu d'intolerància a la lactosa

DOCÈNCIA

Informe Almagro 30 anys després: ha canviat alguna cosa?

FUNDACIÓ
BANC DELS ALIMENTS
BARCELONA

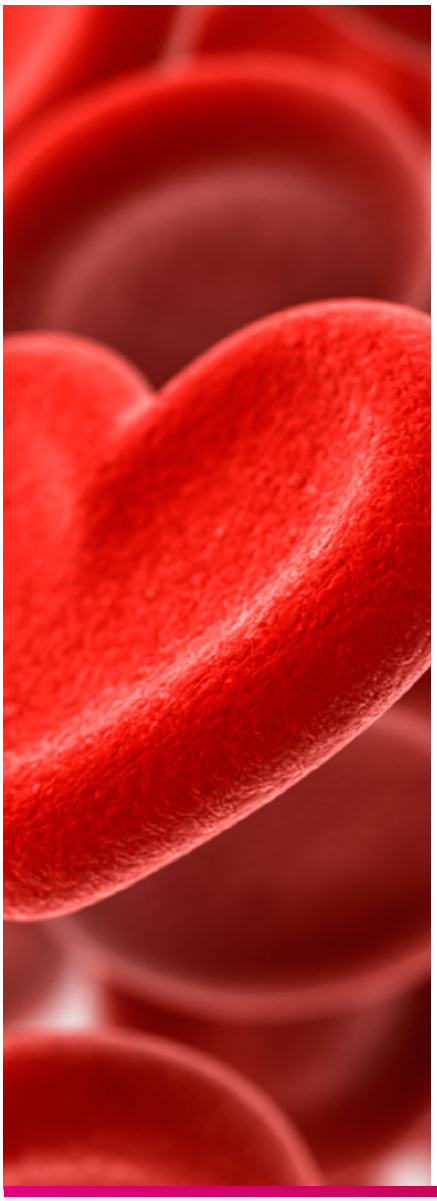
ho donem tot
contra la fam d'aquí

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

www.bancdelsaliments.org

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

SUMARI



Editorial 4
T. Casasín

Farmacoteràpia
TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE LA HIPERPLÀSIA BENIGNA DE PRÒSTATA 5
A. Coma, C. Ibáñez, C. Alerany

Farmassistència
INSUFICIÈNCIA RENAL ASSOCIADA A VIH 14
A. Camacho, R. M. Parés, A. Perelló

GAXILOSA EN EL DIAGNÒSTIC D'HIPOLACTÀSIA 20
T. Casasín, A. Cortés, N. Carrasco, E. Díaz-Munío, M. Arranz, M. J. Revilla

Espigolant 25

Casos Clínics
SÍNDROME DE TAKO-TSUBO ASSOCIAT A TIROTOXICOSI 26
M. Gómez-Valent, A. Montero Leno, MQ. Gorgas Torner

Docència
L'INFORME ALMAGRO 30 ANYS DESPRÉS 28
J. Boatella

Alimentació i Nutrició
PASSAT, PRESENT I FUTUR DELS COMPLEMENTS ALIMENTOSOS 33
M.J. Alonso, L. Arranz, M. Blanco

Salut Pública
L'ELIMINACIÓ DEL XARAMPIÓ A CATALUNYA 36
F. Parrilla

Innovadors 39

Vademecum Cultural 40

Vol. 72, núm. 1, gener-març 2014

Director i Director científic: Tomás Casasín Edo. **Consell de redacció:** Mercè Barau Germes, Carme Capdevila Prim, Núria Casamitjana Cucurella, Mònica Gallach Patau, Rafel Guayta Escolies, Montserrat Ponsa Roca. **Coordinació editorial:** Cristina Rodríguez Caba. **Secretària del Consell de redacció:** Maribel Gómez Gómez. **Comitè científic:** Francesc Llambí Mateos, Mercè Barau Germes, Marian Carretero Colomer, Josep Manel Llop Talaverón, Xavier Prat Borrell, Anna Bach Faig, Lluïsa Juan Pereira, Roser Vallés Fernandez, Núria Bosch Sagrera, Montserrat Amorós Sedó, Ramon Bonet Miralbes, Pilar Gascón Lecha, Francisca Aranzana Martinez, Montserrat Gironès Saderra, M. José Alonso Osorio, Núria Oliva Salart, Carme Alerany Pardo. **Col·laboradors:** M. Teresa Arenas Gou, Pilar Domingo Gómez, Anna Calopa Cusí, Maria Estrada Campmany, Elisabet Leiva Badosa, Anna Ramírez Murillo, Maria Perelló Casadó. **Correcció lingüística:** Glòria Llopart Sala. **Edició i publicitat:** Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. C/ Girona, 64-66. 08009 BARCELONA. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. E-mail: cofb@cofb.net **Disseny i maquetació:** Àlex Requena - www.reke.es **Impressió:** Eivissa&Associats.
Dipòsit legal: GI 97-1960 ISSN 0009-7314.
La redacció de CIRCULAR FARMACÈUTICA no subscriu necessàriament tots els punts de vista que els autors reflecteixen en els treballs que signen.

Circular Farmacèutica és una revista que edita el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. El Col·legi és una corporació de dret públic subjecte a la Llei de col·legis professionals, amb domicili al carrer Girona num. 64, 08009, de Barcelona, CIF Q0866002I.
Qualsevol persona que accedeix a aquesta web accepta les condicions d'ús i les prohibicions que es descriuen a continuació i es compromet a no fer res que pugui produir alteració o malmetre'n el funcionament normal.
El Col·legi és propietari del software, dels dissenys gràfics, dels dibuixos, les fotografies i de part dels continguts, exerceix els drets d'edició i té l'autorització dels autors dels articles per publicar-los i difondre'ls.
Tots els drets reservats. Queden expressament prohibides totes aquelles activitats que impliquin la reproducció total o parcial dels continguts editats, la distribució, la comunicació pública, la modificació, l'alteració o la descompilació, incloent-hi la forma i l'estructura en les quals es presenten, especialment la simple reproducció i/o la comunicació en forma de resum, ressenya o reproducció en revistes de premsa amb finalitats oneroses o gratuïtes sense haver obtingut l'autorització prèvia del Col·legi. No obstant això, l'usuari pot imprimir, emmagatzemar en un disc del seu ordinador tots els elements, per fer-ne un ús particular.
El Col·legi no es responsabilitza del contingut dels articles publicats i no respondrà les reclamacions que es puguin derivar de la qualitat, la fiabilitat o l'exactitud que presenten.
Tampoc garanteix que la web estigui lliure de virus informàtics i no es fa responsable dels danys i perjudicis en els sistemes informàtics per anomalies de funcionament per causes alienes a la seva voluntat, fortuïtes o de força major.
El Col·legi es reserva el dret de fer les modificacions de continguts, estructura, condicions d'accés i qualsevol altra de qualsevol índole sense avis previ.
El Col·legi instarà qualsevol reclamació i/o acció judicial pels danys i perjudicis que un ús inadequat de l'usuari provoqui a la pàgina i per qualsevol actuació il·legítima que conculqui drets de terceres persones.
L'activitat del Col·legi com a prestador de serveis de la societat de la informació es regeix per la normativa espanyola i considera els jutjats i tribunals de la ciutat de Barcelona competents per entendre dels conflictes que sorgeixin a conseqüència de la utilització d'aquesta pàgina.

Editorial

Tomàs Casasín i Edo

Fa poc, en unes declaracions als mitjans de comunicació, el nostre president Jordi de Dalmases assenyalava el fet que la universalització de la sanitat pública ha introduït canvis progressius per fer econòmicament viables les expectatives més ambicioses en benefici de la salut i de la sanitat dels ciutadans. Sistemes de preus de referència, polítiques de genèrics, direcció per objectius són moltes de les mesures aplicades al món de la farmàcia. Si a aquestes mesures hi afegim la profunda crisi econòmica que viu el món occidental, sumem una preocupació més al farmacèutic comunitari com és la de cobrar a final de mes per la feina feta. Igualment, el farmacèutic que treballa a l'atenció primària, a hospitals i al sector públic en general, ha vist reduïda la nòmina de manera considerable i els interins i eventuals contractats pateixen cada mes per la renovació.

Ens agradi o no, el paper del farmacèutic a l'oficina de farmàcia ha canviat i encara ha de canviar més. Segur que no serà el mateix i segur que a ningú l'interessa que sigui el mateix ni que les retribucions depenguin exclusivament del preu del medicament dispensat. Per això, la proposta és un sistema mixt associat al cost del fàrmac i a la gestió del coneixement que representa la dispensació.

Aquest número de la Circular Farmacèutica inclou un article que tracta de l'informe Almagro, publicat fa 30 anys, elaborat per un grup de farmacèutics de diferents àmbits de la professió, convidats pel Col·legi de Farmacèutics de Ciudad Real per debatre els problemes que, a parer seu, afectaven la farmàcia d'aleshores i en especial els aspectes més relacionats amb les aspiracions i el desenvolupament dels professionals sobre el present i el futur de la farmàcia espanyola. Els reunits es van plantejar el paper del farmacèutic en el sistema sanitari, van qüestionar el nivell de formació continuada deficient que arrossegava la professió i va proposar potenciar el paper de la farmàcia clínica als hospitals, crear centres d'informació de medicaments. A més, el paper de la farmàcia assistencial orientada al pacient i exercida a la farmàcia comunitària, farmàcia especialitzada en els serveis hospitalaris, recerca i investigació.

Si bé l'exercici de la farmàcia, els plans d'estudi i la formació continuada han canviat entre aquests dos períodes, passats 30 anys novament ens plantegem el paper i l'encaix del farmacèutic assistencial en el sistema sanitari i, en el cas de la farmàcia comunitària, fins i tot el sistema de remuneració mitjançant l'ampliació de la cartera de serveis i com donar prioritat a activitats que facilitin la sostenibilitat del sistema sanitari en conjunt.

FARMACOTERÀPIA

Tractament farmacològic de la hiperplàsia benigna de pròstata

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

La hiperplàsia benigna de pròstata (HBP) es defineix com un creixement histològic de la glàndula prostàtica que, d'una banda, provoca l'obstrucció de la uretra i dificulta el flux urinari i el buidament vesical, i de l'altra, altera el to muscular del coll de la bufeta urinària i de la musculatura llisa de la pròstata i produeix un efecte irritant. Clínicament es manifesta pels símptomes del tracte urinari inferior (STUI)[1].

La pròstata és una glàndula sexual de l'home, localitzada a la pelvis anatòmica. La funció principal que té és la producció del líquid prostàtic que intervé en la fertilitat masculina ja que afavoreix el transport dels espermatozous i la supervivència. També sosté la base de la bufeta i participa en la continència de la micció[2]. El pes de la pròstata normal és de 10-15 g i es considera hiperplàsia quan el pes és superior a 30 g[3].

Prevalença i etiologia

És el tumor benigne més freqüent en l'home de més de 50 anys. La prevalença depèn de l'edat i comença a partir dels 40 anys. Als 60 ja afecta més del 50% dels homes, i als 85 el percentatge és superior al 90%. En conseqüència, l'envelliment progressiu de la població farà que sigui una patologia cada vegada més prevalent[1,3].

La glàndula prostàtica és una estructura que depèn de la testosterona per desenvolupar-se i funcionar. Dins de la cèl·lula prostàtica, l'enzim 5-alfa-reductasa transforma la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), que és el metabòlit actiu mediador del creixement prostàtic.

L'etiologia és multifactorial. Actualment, l'únic factor del qual hi ha prou evidència per relacionar-lo amb la HPB és l'edat. També s'ha relacionat amb l'estat hormonal del pacient o l'obesitat[1,4].

L'HBP és la patologia urològica per la qual els homes consulten més el metge a partir dels 40 anys[3]. En diferents estudis s'ha vist, però, que en molts casos està infradiagnosticada i infratractada[4]. En un estudi a Itàlia van veure que menys del 50% dels homes simptomàtics consultava el metge i els motius eren, principalment, considerar-los símptomes normals de l'edat (70%), l'escepticisme sobre l'eficàcia del tractament (50%) o la por de la cirurgia (25%)[5].

Taula 1. Patologies que també poden cursar amb STUI[3]

PATOLOGIES
• Diabetis
• Insuficiència cardíaca
• Parkinson
• Esclerosi múltiple
• Antecedents de malalties de transmissió sexual
• Malaltia vesical
• Orquitis
• Malaltia rectal

Taula 2. Fàrmacs amb efecte sobre el tracte urinari[3]

GRUP DE FÀRMACS
• Diürètics (augmenten la freqüència de la micció)
• Antagonistes del calci (disminueixen la contractilitat vesical)
• Antidepressius tricíclics (augmenten el to prostàtic)
• Antihistamínics de primera generació (disminueixen la contractilitat vesical)

Diagnòstic

El pacient diagnosticat d'HBP sol consultar per primera vegada el metge a causa d'algun símptoma del tracte urinari inferior. Els STUI, però, no són només característics de l'HBP sinó que també es presenten en altres patologies (taula 1) i, per tant, cal dur a terme un diagnòstic diferencial[1,3].

No hi ha unanimitat entre les diferents guies pel que fa a la recomanació de diferents proves a fer per al diagnòstic. Les que es consideren imprescindibles són[1,6,7]:

- Una anamnesi que inclogui l'índex internacional de

símptomes prostàtics (IPSS)
- Una exploració física completa que inclogui tacte rectal
- Una analítica d'orina

Anamnesi

L'anamnesi valorarà els antecedents de malaltia prostàtica i la presència d'altres malalties que poden presentar els STUI com a símptomes. Per altra banda, serà important preguntar també si el pacient pren algun fàrmac que pugui afectar el funcionament del sistema urinari (taula 2) i per l'estil de vida que porta (consum de cafeïna, alcohol o la quantitat de líquids) [1,3,4].

La taula 3 presenta una llista dels STUI que es classifiquen en dos tipus: obstructius o de buidament i irritatius o d'ompliment. Els símptomes irritatius són els que interfereixen més en la vida diària del pacient i en la qualitat de vida[3].

Per valorar la gravetat dels STUI s'utilitzen escales internacionals com l'AUA (American Urological Association Symptoms Index) o, en el nostre entorn, l'escala IPSS (International Prostate Symptom Score) (taula 4). És un qüestionari autoadministrat pel pacient que consta de dues parts[4,8]:

- Determinació del grau de gravetat: set preguntes puntuades del 0 al 5.
  - lleu: IPSS < 8 punts
  - moderada: IPSS entre 8-19 punts
  - greu: IPSS > 20 punts

La puntuació de la gravetat de la simptomatologia va de 0 a 35 punts i com més alta, més greu és.

- Determinació del grau d' afectació de la qualitat de vida: una pregunta
  - lleu: 0-2 punts
  - moderada: 3 punts
  - greu: IPSS 4-6 punts

No sempre hi ha una relació directa entre la gravetat dels símptomes i el grau d'afectació de la qualitat de vida. Aquest factor por variar segons el pacient[1,4].

Exploració física i proves analítiques

Les principals proves que es duen a terme són[3,9]:

- *Exploració física general amb palpació abdominal:* per descartar infecció urinària o altres signes d'afectació renal.
- *Valoració de la freqüència i del volum miccionals.*
- *Tira reactiva d'orina:* per identificar les complicacions de l'HBP i per descartar malalties que cursen amb clínica similar. Si és normal i el pacient presenta STUI cal continuar l'estudi de l'HBP.
- *Tacte rectal:* és imprescindible fer-lo correctament. És molt simple, fàcil i ràpid. Cal, però, explicar la prova al pacient amb delicadesa i dur-la a terme amb la bufeta buida.

El tacte rectal és molt útil per determinar la mida, però també la forma, l'heterogeneïtat, la consistència i la sensibilitat de la pròstata. Permet fer un diagnòstic diferencial amb relació al carcinoma prostàtic (CaP) i la prostatitis. La pròstata normal té la mida d'una castanya, sense nòduls, amb vores llises ben delimitades, és mòbil i indolora[1,3].

Tot i això, un tacte rectal normal no descarta un CaP ja que en fase precoç es considera que mitjançant el tacte rectal només és detecten un 10% dels casos. L'ús conjunt del tacte rectal i el resultat de la determinació de l'antigen prostàtic específic, prostate specific antigen (PSA), permeten excloure la presència de CaP entre altres[6].

Taula 3: Relació dels tipus de STUI que es presenten en la HBP[1,3]

SÍMPTOMES OBSTRUCTIUS	SÍMPTOMES IRRITANTS
• Retard de l'inici de la micció	• Pol·laciúria
• Disminució del calibre i de la força del doll	• Nictúria
• Micció intermitent o prolongada	• Micció imperiosa
• Degoteig postmiccional	• Incontinència d'urgència
• Sensació de micció incompleta	• Dolor suprapúbic
• Retenció urinària	
• Incontinència per sobreeiximent	

El PSA és un marcador de teixit prostàtic que es pot presentar de forma elevada en CaP, però no n'és específic ja que també està elevat en HBP o prostatitis. A més, és un marcador que varia amb l'edat i que augmenta en els homes d'edat més avançada.

Conseqüentment, hi ha certa controvèrsia sobre si cal fer la determinació del PSA a tots els pacients amb STUI. Actualment, es recomana fer-la principalment al pacient que presenta simptomatologia i l'exploració amb tacte rectal és sospitosa de neoplàsia. No es considera adequada la determinació en més grans de 75 anys o a pacients amb una esperança de vida menor de 10 anys ja que el temps de latència mitjana en el cas d'una neoplàsia de pròstata supera aquesta durada[1,3,9,10].

En els pacients simptomàtics però sense tacte rectal alterat i en els asimptomàtics, la recomanació de diferents entitats és compartir la decisió i la responsabilitat de determinar el PSA amb el pacient, el qual, prèviament, ha estat informat de manera objectiva dels beneficis i els riscos de la prova a causa de la seva inespecificitat per si sola[1,3,9,10].

A partir de 60 anys es consideren valors normals si el PSA < 4ng/ml, si bé un 25% dels pacients poden presentar CaP. Per altra banda, valors de PSA > 10ng/ml obliguen a dur a terme una biòpsia guiada per ecografia ja que pot significar unes probabilitats d'entre un 43 i un 65% de carcinoma, però no confirma la presència de càncer[9,11].

Generalment, el diagnòstic i el seguiment de l'HBP els fa l'atenció primària. Els motius més freqüents referits per a la derivació a l'uròleg són la confirmació del diagnòstic, resultats anòmals del tacte rectal o el PSA o, posteriorment, per falta de resposta al tractament[12]. Si el pacient presenta incontinència urinària, retenció, hematúria, disúria o canvis aguts en la simptomatologia s'aconsella derivar a l'uròleg[4].

Pronòstic

L'HBP és una patologia crònica i progressiva. El creixement progressiu de la pròstata, però, no sempre es correlaciona amb la progressió dels símptomes. Generalment, van incrementant a mesura que progressa la malaltia, però tenen un curs fluctuant.

Taula 4. Índex IPSS. Valoració de la gravetat dels STUI i de la qualitat de vida relacionada

GRAVETAT DELS SÍMPTOMES						
Durant l'últim mes....	**Mai**	**1 de 5**	**1 de 3**	**1 de 2**	**2 de 3**	**Gairebé sempre**
Quants cops ha notat que no buidava la bufeta del tot?	0	1	2	3	4	5
Quants cops ha orinat més d'una vegada en menys de dues hores?	0	1	2	3	4	5
Quant cops se li ha interromput o tallat el doll mentre orinava?	0	1	2	3	4	5
Quantes vegades li ha costat aguantar les ganes d'orinar?	0	1	2	3	4	5
Quants cops ha tret un doll fluix?	0	1	2	3	4	5
Quants cops ha hagut estrènyer o fer força per començar a orinar?	0	1	2	3	4	5
Quants cop ha hagut d'orinar cada nit?	0	1	2	3	4	5
QUALITAT DE VIDA						
	Encantat	**Content**	**Satisfet**	**Indiferent**	**Insatisfet**	**Malament**
Si hagués de passar la resta de la seva vida amb els problemes urinaris actuals, com estaria?	0	1	2	3	4	5

Es considera que un pacient presenta un risc de progressió elevat quan té[7,13]:

- simptomatologia moderada-greu (IPSS 8-20)
- pròstata augmentada (volum prostàtic > 40ml)
- PSA > 1,4-1,6 ng/ml

Normalment, no comporta risc per a la vida, però sí una alteració important en la qualitat. Aproximadament, un 14% dels homes amb simptomatologia moderada-greu patiran un empitjorament de símptomes en els primers cinc anys de seguiment[14]. Són menys freqüents, però en un 1-3% de casos es poden produir complicacions com retenció aguda d'orina (RAO), infeccions, insuficiència renal (IR) o es pot necessitar cirurgia[4].

Per altra banda, s'ha demostrat, que la incidència de CaP en pacients amb HBP no varia comparada amb la dels pacients que no tenen hiperplàsia[10].

Tractament

El tractament no té com a fita curar sinó millorar els símptomes i evitar el risc de complicacions urinàries com la RAO o la cirurgia amb l'objectiu final de millorar

la qualitat de vida del pacient. L'abordatge terapèutic pot variar segons l'edat, el tipus de simptomatologia, les complicacions que té el pacient i l'afectació de la qualitat de vida[1,6,15].

Es considera com a llindar de milloria clínicament significatiu i perceptible quan, amb el tractament, l'escala IPSS millora un mínim de tres punts amb relació al punt basal del diagnòstic[15,16].

Hi ha tres opcions terapèutiques possibles que depenen de factors diferents:

- Consells sobre estil de vida
- Tractament farmacològic
- Tractament quirúrgic

Consells d'estil de vida

La taula 5 recull les recomanacions que es donen als pacients amb HBP per millorar els símptomes i la qualitat de vida.

Una revisió va mostrar que després d'un seguiment d'entre 2.6 i 5 anys, un 16% dels homes mantenien els símptomes estables i un 38% van millorar[17].

Tractament farmacològic

Quan les mesures d'estil de vida no són suficients, és pot optar pel tractament farmacològic.

Els tractaments farmacològics no són tan eficaços com els quirúrgics, però aporten prou millora simptomàtica amb pocs efectes secundaris. Al voltant del 60% dels pacients tractats milloren els símptomes de manera clínicament significativa[13,15].

Els dos grups farmacològics amb indicació per al tractament dels STUI en pacients amb HBP són:

- Blocadors alfa- adrenèrgics(α- blocadors)
- Inhibidors de la 5-alfa-reductasa (5-ARI)

Per raó del mecanisme d'acció els α-blocadors serveixen únicament per reduir la simptomatologia i, en canvi, els 5-ARI actuen també reduint el volum prostàtic. Durant el primer any de tractament els α-blocadors són més efectius que els 5-ARI en la millora dels símptomes[13,15].

D'altra banda, a vegades també s'utilitzen extractes de plantes tot i que l'evidència de l'eficàcia és limitada.

Fa poc s'ha estudiat el paper que poden tenir altres grups farmacològics com els anticolinèrgics o els inhibidors de la fosfodiesterasa-5 (inhibidors 5-PDE) en el tractament de l'HBP.

S'ha vist que els fàrmacs anticolinèrgics milloren els STUI i estan indicats en el tractament de bufeta hiperactiva o problemes de buidatge, tant en homes com en dones. L'ús en monoteràpia, però, està contraindicat per al tractament de l'HBP a causa de la possibilitat d'un buidatge incomplet de la bufeta o de desenvolupar retenció urinària (13). Les últimes recomanacions indiquen que en HBP podrien ser útils en combinació amb un α-blocador en pacients amb simptomatologia especialment irritant que presentin també síndrome de bufeta hiperactiva, residu postmiccional menor a 200ml i que no hagin millorat amb monoteràpia amb el α-blocador. Cal precaució, però, si hi ha símptomes obstructius[13,17,18].

Els inhibidors 5-PDE estan indicats en la disfunció erèctil i han demostrat també una millora dels STUI comparats amb placebo ja que han reduït l'IPSS entre un 17% i un 35%[9,13,19]. Encara que no hi ha prou evidència de l'efecte a llarg termini, sembla que podrien ser útils en pacients amb disfunció erèctil que paral·lelament pateixen STUI, com en el cas de l'HBP[18,19]. Tampoc no hi ha prou evidència per recomanar-los en combinació[20]. Últimament han rebut la indicació per al tractament dels STUI en HBP en diferents països, però encara no a Espanya.

Encara no hi ha prou evidència sobre el paper que poden jugar els fàrmacs ß-3-agonistes(18).

Blocadors α-adrenèrgics

Actuen blocant els receptors α-1 adrenèrgics que estan en el coll vesical, la uretra prostàtica i la pròstata. Aquest bloqueig permet una relaxació de la fibra muscular llisa, disminueix la resistència uretral a la sortida de l'orina i facilita la micció. Hi ha diferents subtipus de receptor α-1 adrenèrgics (A, B, D, L) i el predominant en la pròstata és el subtipus α-1A en un 98%[21].

Els primers fàrmacs que es van utilitzar eren α-blocadors no selectius que actuen tant sobre el receptor α-1 com en l'α-2, però presenten importants

efectes adversos (fentolamina, fenoxibenzamina) i actualment no estan comercialitzats. A continuació van aparèixer els blocadors selectius α-1 (alfuzosina[22], doxazosina[23], prazosina[24], terazosina[25]) i, posteriorment, els blocadors α-1A (silodosina[26], tamsulosina[27]) que en ser més uroselectius, tenen una millor tolerabilitat. Prazosina no s'inclou en moltes guies i revisions de la patologia[9,13] ja que és un dels menys utilitzats degut als seus efectes adversos.

Els diferents estudis mostren que redueixen els STUI i la qualitat de vida comparats amb placebo, fet que demostra una millora entre 4 i 6 punts en l'escala IPSS però no modifiquen el volum prostàtic ni les xifres de PSA, ni el risc de RAO. Sí que sembla que, independentment de l'edat, l'eficàcia és més gran en pacients amb un volum prostàtic més petit (<40ml) que en pacients amb volum de pròstata més grans. L'eficàcia es veu a la primera setmana de tractament i l'eficàcia màxima s'assoleix aproximadament després d'un mes de tractament. Tot i que la patologia va progressant, es considera que l'efecte es manté durant aproximadament uns quatre anys[6,13,15].

Actualment, no hi ha evidència que hi hagi diferències entre els diversos α-blocadors amb relació a l'eficàcia[9,13]. Sí que mostren, però, algunes diferències en la farmacocinètica i en el perfil d'efectes adversos (taula 5).

Taula 5. Recomanacions d'estil de vida en el pacient amb HBP[3,13]

MESURES PER CANVIAR L'ESTIL DE VIDA
• Evitar el sedentarisme
• Entrenament de la bufeta: orinar cada cert temps i aguantar la urgència sensorial d'orinar
• Reduir la ingesta de fluids per reduir la freqüència d'orinar
• Evitar beure líquids a la nit
• Evitar beure cafè i alcohol per l'efecte irritant
• Tècniques de relaxació i de distracció per evitar pensar en les ganes d'anar al lavabo
• Evitar medicaments que afecten a la musculatura llisa (neurolèptics, anticolinèrgics..)
• Tractament del restrenyiment

En general, són fàrmacs ben tolerats. Els efectes adversos més freqüents són: mareig, hipotensió ortostàtica, fatiga, astènia, mal de cap, congestió nasal, síncope, somnolència.

Produeixen un marcat efecte hipotensor de primera dosi, motiu pel qual cal extremar precaucions en començar el tractament, especialment en ancians. Els efectes adversos es redueixen si s'administra el fàrmac a la nit i es comença amb una pauta creixent amb dosis baixes.

En canvi, els uroselectius no tenen efectes clínics significatius sobre la pressió arterial i també presenten menys efectes adversos. Alfuzosina, tot i no ser uroselectiu, presenta un perfil d'efectes adversos semblant a tamsulosina.

A causa de l'efecte que tenen sobre la pressió arterial, durant molts anys han estat utilitzats com a fàrmacs d'elecció en els pacients amb HBP i HTA. Actualment, però, no estan recomanades per al tractament de l'HTA en monoteràpia i l'abordatge de les dues patologies s'ha de fer per separat[3].

Per altra banda, cal destacar que s'ha vist que, especialment en pacients tractats amb tamsulosina, durant cirurgia de cataractes, pateixen la síndrome d'iris flàccid intraoperatori (IFIS) que pot ocasiona complicacions durant l'operació. Es recomana, que tots els pacients tractats amb α-blocadors ho comuniquin a l'oftalmòleg per poder valorar-ne la retirada uns dies abans de la intervenció.

A nivell d'interaccions farmacològiques cal tenir precaució en cas de pacients tractats amb antihipertensius o inhibidors 5-PDE pel possible efecte hipotensor que es pot minimitzar ajustant la dosi. Alfuzosina, tamsulosina i silodosina interaccionen també amb els inhibidors potents del CYP3A4 que augmenta els nivells en sang i no se'n recomana l'ús concomitant. Està contraindicada l'administració d'alfuzosina amb inhibidors de la proteasa i cal anar amb precaució en l'administració conjunta d'inhibidors del CYP2D6 amb tamsulosina.

Inhibidors de la 5-alfa-reductasa(5-ARI)

Els principis actius comercialitzats d'aquest grup són la finasterida[28] i la dutasterida[29].

Taula 6. Característiques del diferents α-blocador[22,23,24,25,26,27]

Fàrmac	Dosificació	Situacions especials	Eliminació	Efectes secundaris
Doxazosina	Ràpida: 2-8 mg / 24 h. Retard: 4-8/24h Titulació a l'inici (2mg/dia)	IH: ajustar dosi IR greu: precaució	femtes	Mareig Astènia Cefalea Congestió nasal Hipotensió ortostàtica (sobretot els no uroselectius). Donar la dosi a la nit Ejaculació retrògrada (tamsulosina i silodosina) IFIS (sobretot tamsulosina) Retirar uns dies abans intervenció
Prazosina	2mg/12h Titulació a l'inici	IH: ajustar dosi	femtes	
Terazosina	5-10 mg/24 h Titulació a l'inici (1-2mg/dia) Ajustar en gent gran (0,5mg/dia)	IH: precaució IR: precaució	40% femta 60% orina	
Alfuzosina	Ràpida: 2.5 mg/8 h; màxim de 10mg/24h Retard 5 mg/12 h (o 10mg /24 h) Titulació a l'inici. Ajust en gent gran (1mg/12h o 5mg/24h retard).	IH: ajustar dosi (ràpida), contraindicat retard IH greu: contraindicat IR: ajust dosi IR greu: precaució	femtes	
Silodosina	4-8mg/24h	IR: ajustar dosi	55% femta 35% orina	
Tamsulosina	0,4 mg/24 h	IH greu: contraindicat IR greu: precaució	orina	

L'enzim 5-alfa-reductasa presenta dos isoenzims. El tipus 1 expressat principalment a la pròstata i el tipus 2 amb més expressió en altres teixits. La finasterida inhibeix l'isoenzim tipus 2 i la dutasterida el tipus 1 i el 2.

A diferència dels α-blocadors, a més de reduir els STUI i millorar la qualitat de vida, els 5-ARI redueixen el volum prostàtic entre un 20 i un 30% i el nivell de PSA un 50%, especialment en pacients amb un volum de pròstata >40ml[29]. La reducció dels símptomes, però, és menor que la dels α-blocadors i l'efecte terapèutic tarda entre 3 i 6 mesos a aparèixer tot i que després es manté més temps[9,17].

Cal tenir en compte el fet que redueix els nivells de PSA a la meitat quan es vol fer el seguiment. A l'hora d'interpretar els resultats d'un PSA en un pacient tractat amb 5-ARI més de 6 mesos s'han de doblar els valors de PSA per poder-los comparar amb els valors inicials o amb valors normals d'homes no tractats[28,29]. Un estudi recent indica que una altra opció seria establir un nou PSA basal sis mesos després d'iniciar el tractament. A partir d'aquí monitorar de forma regular i considerar que, a partir d'aquest, qualsevol augment del PSA pot indicar presència de càncer de pròstata o falta d'adherència al tractament farmacològic i cal avaluar la situació[30].

La finasterida redueix els nivells de DHT al voltant del 70%, millora els símptomes i redueix el risc de RAO un 57% i de cirurgia un 55%[3,28]. La dutasterida ha mostrat reduccions de la DHT superiors al 90%, millora dels símptomes, reducció del volum prostàtic un 23% el primer any i reducció del risc de RAO un 57% i el de cirurgia un 48% als 2 anys[29,31,32].

La dosi de finasterida és de 5mg/24h i la de dutasterida de 0,5mg/24h, independent dels aliments i no cal ajustar la dosi en gent gran ni en IR. Cal anar amb precaució en pacients amb IH i estan contraindicats en IH greu. Es metabolitzen pel citocrom P450 - 3A4 i 3A5. Cal tenir precaució a l'hora de combinar-los amb fàrmacs inhibidors potents del CYP3A4 ja que poden augmentar-ne les concentracions[28,29].

A nivell d'efectes adversos, els més freqüents són els de tipus sexual com la disfunció erèctil, la reducció de la libido, trastorns d'ejaculació i ginecomàstia. Després del primer any de tractament, la freqüència dels efectes adversos es redueix fins a valors de l'1-2%[28,29].

Al juny del 2011 l'FDA va emetre una alerta per avisar que podien augmentar el risc de càncer de pròstata d'alt grau[33]. En aquests últims temps, però, un estudi de casos i control de base poblacional a partir de registres nacionals suecs, ha demostrat que, en conjunt, l'ús d'aquests fàrmacs va associat a una reducció del risc de

càncer de pròstata i es mostra significativa en casos de càncer de grau baix i no va mostrar associació en els de grau elevat[34]. Per altra banda, tot i que la informació sobre el risc de càncer de mama en homes en tractament amb finasterida no és concloent, diferents països han inclòs aquesta alerta a la fitxa tècnica[17,28].

Tractament combinat

Atès que la diana terapèutica dels dos grups farmacològics és diferent, una opció de tractament és utilitzar l'associació. Es poden combinar dos fàrmacs en monoteràpia o administrar una presentació amb combinació a dosis fixes. Actualment, només està comercialitzada la combinació de tamsulosina (TA) + dutasterida (DU) amb indicació per al tractament dels STUI moderats-greus i la reducció del risc de RAO i de cirurgia. La dosi recomanada és d'una càpsula cada 24h de tamsulosina (0,4mg) + dutasterida(0,5mg)[29].

De les diferents combinacions possibles hi ha estudis sobre la de finasterida amb diferents α-blocadors, principalment doxazosina, com en el MTOPS[14] i de dutasterida amb tamsulosina com l'estudi CombAT(35,36). No s'han trobat diferències en la farmacocinètica i la farmacodinàmica de la combinació amb relació a la dels productes per separat[13]. Per altra banda, no hi ha evidència que justifiqui que l'associació de TA + DU sigui millor que la de finasterida amb qualsevol blocador α-1 adrenèrgic[13, 37].

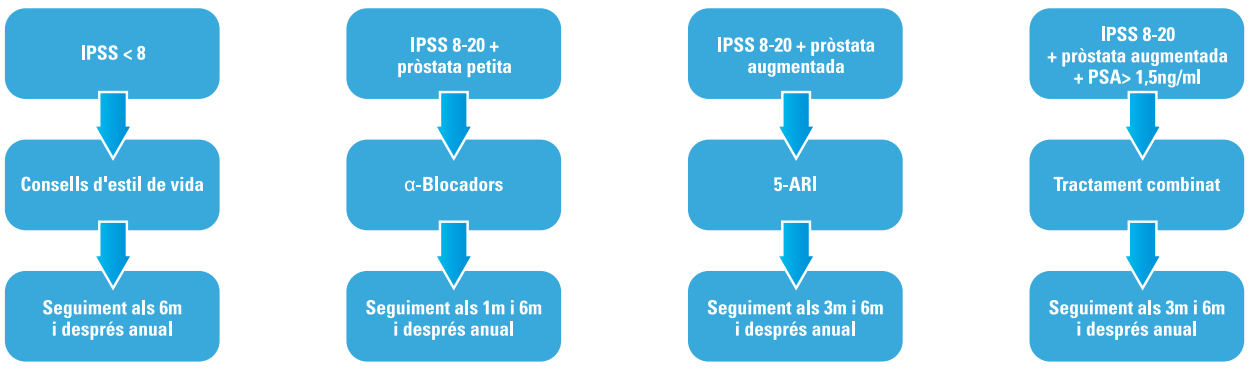
L'estudi i l'anàlisi dels resultats del MTOPS i del CombAT demostren que en el primer any o any i mig de tractament la combinació té la mateixa eficàcia que els α-blocadors en monoteràpia. A llarg termini (2-4 anys) en l'IPSS hi ha diferències estadísticament significatives entre la combinació i la monoteràpia però no és clínicament significativa basant-se en la reducció mínima de tres punts. Sí que es va veure en els pacients amb pròstata >40nl/ml una reducció del risc de RAO i cirurgia amb relació a la monoteràpia amb α-blocadors, però no a la monoteràpia amb 5-ARI[14,35,36,37].

Les reaccions adverses de la combinació són superiors que en monoteràpia tant en l' MTOPS com en el CombAT (ex: 28% en comparació al 21% amb DU i 19% amb TA), per causa sobretot dels trastorns de la funció sexual. Tot i així, en el estudi CombAT, els abandonaments per reaccions adverses van ser similars en tots els grups. Sí que es va observar una més gran incidència de insuficiència cardíaca amb la combinació i amb TA sola en comparació amb la DU(29,34). A l'estudi a quatre anys s'observa que la incidència d'efectes adversos disminueix amb el temps de tractament tant en la combinació com en monoteràpia[29,36].

S'ha considerat que en mostrar els dos grups farmacològics resultats en temps diferents, l'ús de combinacions a dosis fixes pot no ser d'utilitat especialment a l'inici del tractament[17,37]. Un altre motiu per no utilitzar la combinació a dosis fixes és que alguns estudis han mostrat que es possible la retirada del blocador α-1 adrenèrgic als 6-12 mesos del tractament combinat, sense recurrència en els símptomes[9,13,17,37].

Fitoteràpia

Els extractes de plantes medicinals constitueixen una opció terapèutica popular per raó del perfil favorable de seguretat que ofereixen ja que entre d'altres avantatges



Gràfic 1: Recomanació de tractament[7,9,13,17]

no produeixen efectes adversos en la funció sexual[38].

Els productes més utilitzats en el nostre entorn són la Serenoa repens, 160mg/12h, preferentment amb aliments i el Pygeum africanum, 50mg/12 h (una hora abans o dues després dels àpats). A més, s'han emprat llavors de carbassa (Cucurbitapepo), extractes de pol·len, arrels de Echinacea purpura, herbes i arrels d'ortiga[38].

No se sap exactament el mecanisme d'acció. Estudis in vitro han demostrat acció antiinflamatòria i inhibitòria de la 5-α reductasa a causa dels flavonoides, esterols i àcids grassos lliures que contenen[38]. Un revisió sistemàtica duta a terme l'any 2011 va concloure, però, que els diferents estudis mostren uns resultats inconsistents sobre la reducció de la simptomatologia ja que apleguen un nombre de pacients molt reduït, sense grup control o la durada és molt curta. Conseqüentment, en aquest moment no se'n recomana la utilització en el tractament dels símptomes de l'HBP[39,40]. Per altra banda, no hi ha estudis que n'estableixin el paper en la progressió de la malaltia i redueixin el risc de RAO o de cirurgia[38].

Abordatge terapèutic

El gràfic 1 recull les recomanacions segons les guies[1,3,6,7,9,13,17]. La recomanació del tractament ha d'estar basada en els factors clínics de progressió:

- la valoració dels STUI i la qualitat de vida amb l'escala IPSS
- el volum de la pròstata en base al tacte rectal
- el PSA

Pacient amb simptomatologia lleu-moderada i poca afectació de la qualitat de vida

En aquest pacients es recomana una vigilància expectant. L'estratègia consisteix a dur a terme accions d'educació al pacient per informar-lo de la patologia, tranquil·litzar-lo perquè entengui que els símptomes no es deuen a un càncer o a una altra patologia greu i recomanar una millora de l'estil de vida. S'estableix també un seguiment periòdic de l'evolució dels símptomes.

Aproximadament un 85% dels homes es mantindran estables després d'un any de seguiment expectant, es deterioraran progressivament i baixaran a un 65% al cap de cinc anys. No se sap la raó per la qual uns pacients es deterioren i altres no. Els factors determinants que la conducta expectant no ha funcionat és un empitjorament dels símptomes i un augment del volum prostàtic.

Pacient amb simptomatologia moderada-greu i/o afectació de la qualitat de vida

El fàrmac d'elecció en primera instància seria un α-blocador. Atès que el tractament és simptomàtic i la simptomatologia fluctuant i el perfil d'acció ràpid, és adequat per utilitzar-lo de forma intermitent segons la clínica del pacient.

Pacient amb simptomatologia moderada-greu i amb pròstata augmentada (>40ml)

En aquests pacients són d'elecció els 5-ARI ja que redueixen la mida de la pròstata, poden prevenir la progressió de la malaltia i reduir el risc de complicacions com la RAO o la cirurgia.

Pacient amb simptomatologia moderada-greu i amb risc important de progressió

En aquests pacients es recomana iniciar la teràpia combinada. Aquest tractament està recomanat si es manté un mínim d'un any perquè resulti efectiu. Tal com alguns estudis han indicat, tant amb dutasterida com amb finasterida, posteriorment es pot valorar la retirada de l'α-blocador i mantenir la monoteràpia amb el 5-ARI i no afectar la millora dels símptomes aconseguida amb la combinació.

Pacient amb complicacions de l'HBP

En aquests pacients cal valorar el tractament quirúrgic. Hi ha diferents tècniques que extirpen només l'adenoma que provoca l'obstrucció de la uretra. Últimament s'han desenvolupat tècniques no invasives que permeten extirpar l'adenoma prostàtic a través de la uretra sense necessitat de practicar una incisió i reduir el risc de sagnat i de complicacions.

Estaria indicat només en pacients amb HBP moderada–greu que no han respost al tractament farmacològic i que presenten alguna de les complicacions següents: insuficiència renal, litiasi vesical, retenció urinària refractària, infecció d'orina recurrent o hematúria recurrent refractària al tractament amb 5-ARI.

BIBLIOGRAFIA

1. Casajuana J, Aragonès R. Hiperplasia benigna de próstata. Guías Clínicas Fisterra. 2010.Disponible a: http://www.fisterra.com/guias-clinicas/hiperplasia-benigna-prostata/#1026
2. Bobé F, Milozzi J, Pérez D i el Grupo de Urología de la Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria (CAMFiC). La hiperplasia benigna de próstata en las consultas de atención primaria. JANO 2007;1654:23-29
3. Criterios de derivación en hiperplasia benigna de próstata para atención primaria. J Castiñeiras Fernández, J.M. Cozar Olmo, A. Fernández-Pro, J.A. Martín, F.J. Brenes Bermúdez, E. Naval Pulido, J.M. Molero, D. Pérez Morales. Actas Urol Esp. 2010;34(1):24-34
4. Wilt TJ, N'Dow J. Benign prostatic hyperplasia. Part 1- diagnosis. BMJ. 2008 Jan 19;336(7636):146-9
5. Spatafora S, Conti G, Perachino M, Casarico A, Mazzi G, Papagayo LP. Evidence-based guidelines for the management of lower urinary tract symptoms related to uncomplicated benign prostatic hyperplasia in Italy: updated summary. Curr Med Res Opin. 2007; 23 (7):1715-32.
6. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, De la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). Eur Urol. 2004; 46:547-54.
7. Cózar JM, Castiñeiras J. Criterios de derivación de la hiperplasia benigna de próstata para atención pimaria. Versión 2011. Actas Urol Esp. 2012 Mar;36(3):203-4
8. Badia X, Garcia M, Dal Re R. Ten language translation and harmonization of International Prostate Symptom Score: developing a methodology for multinational clinical trials. Eur Urol. 1997; 31:129-40.
9. The management of lower urinary tract symptoms in men. NICE clinical guideline 97 (2010). Disponible a: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12984/48557/48557.pdf
10. US. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern med. 2008; 3 (149):185-91.
11. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA. 1993;270:860-4
12. Cozar JM, Solsona E, Brenes F, Fernández-Pro A, León F, Molero JM, Pérez JF, Rodríguez MP, Huerta A, Pérez-Escolano I. Manejo asistencial del paciente con hiperplasia benigna de próstata en España. Actas Urol Esp. 2011 Nov-Dec;35(10):580-8.
13. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'Dow J, Nordling J, de la Rosette JJ. Guidelines on Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology. 2012. Disponible a: http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_LUTS_LR.pdf
14. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med. 2003;349:2387-8.
15. Wilt T J, N'Dow J. Benign prostatic hyperplasia. Part 2- Management. BMJ. 2008;336:206-210.
16. Barry MJ, Williford WO, Chang Y, Machi M, Jones KM, Walker-Corkery E et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: How much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? J Urol. 1995;154:1770-4.
17. Manejo de la Hiperplasia Benigna de próstata (HBP).INFAC. 2012; 20(3). Disponible a: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_20_n_3.pdf
18. Strittmatter F, Gratzke C, Stief CG, Hedlund P. Current pharmacological treatment options for male lower urinary tract symptoms. Expert Opin Pharmacother. 2013 Jun;14(8):1043-54
19. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, Roehrborn CG, Serni S, Mirone V, Carini M, Maggi M. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with αblockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2012 May;61(5):994-1003
20. Füllhase C, Chapple C, Cornu JN, De Nunzio C, Gratzke C, Kaplan SA, Marberger M, Montorsi F, Novara G, Oelke M, Porst H, Roehrborn C, Stief C, McVary KT. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. Eur Urol. 2013 Aug;64(2):228-43.
21. Debruyne FM. Alphablockers: Are all created equal? Urology. 2000;56:20-2.
22. Fitxa tècnica d'alfuzosina. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60031/FT_60031.pdf
23. Fitxa tècnica de doxazosina. Disponible a:http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62656/FT_62656.pdf
24. Fitxa tècnica de prazosina. Disponible a:http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/55064/FT_55064.pdf
25. Fitxa tècnica de terazosina. Disponible a:http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65140/FT_65140.pdf
26. Fitxa tècnica de silodosina. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001209/WC500074185.pdf
27. Fitxa tècnica de tamsulosina. Disponible a:http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67339/FT_67339.pdf
28. Fitxa tècnica de finasterida. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59830/FT_59830.pdf
29. Fitxa tècnica de dutasterida. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65178/FT_65178.pdf
30. Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL, Emberton M, Pettaway C, Montorsi F, Teloken C, Rittmaster RS, Somerville MC, Castro R.Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. BJU Int. 2012 Apr; 109(8):1162-9
31. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2003;44:82-8.
32. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology. 2002;60:434-41.
33. FDA Drug Safety Communication: 5-alpha reductase inhibitors (5-ARIs) may increase the risk of a more serious form of prostate cancer. 2011. Drug Safety Update Disponible a: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm258314.htm
34. Robinson D, Garmo H, Bill-Axelson A, Mucci L, Holmberg L, Stattin P. Use of 5αreductase inhibitors for lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer in Swedish men: nationwide, population based case-control study.BMJ. 2013 Jun 18;346:f3406
35. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. J Urol. 2008;179:616-21.
36. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol. 2010 Jan;57(1):123-31.
37. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Navarra. Nuevo medicamento a examen: Dutasterida/Tamsulosina. 2011. Disponible a:http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/3F4E064D-2263-4714-AE3E-F78516A79A21/197699/FET_2011_9_I.pdf
38. Fitoterapia en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata.. Bol Ter Andal. 2009; 25 (4). Disponible a:http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA2009_25_4.pdf
39. Morán E, Budía A, Broseta E, Boronat F. Fitoterapia en Urología. Evidencia científica actual de su aplicación en hiperplasia benigna de próstata y adenocarcinoma de próstata. Actas Urol Esp. 2013 Feb;37(2):114-9.
40. Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD001423

FARMASSISTÈNCIA

Insuficiència renal associada a VIH

A. Camacho, resident de farmàcia, Servei de Farmàcia, Hospital d'Igualada, Consorci Sanitari de l'Anoia.
R. M. Parés, farmacèutica adjunta, Servei de Farmàcia. Hospital d'Igualada, Consorci Sanitari de l'Anoia.
A. Perelló , cap de servei de farmàcia, Servei de Farmàcia, Hospital d'Igualada, Consorci Sanitari de l'Anoia.

La primera associació entre infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) tipus 1 i malaltia renal apareix en un estudi publicat l'any 1984 que destacava la relació de la síndrome d'immunodeficiència adquirida amb la glomeruloesclerosi focal i segmental com a principal dany renal[1].

Actualment, l'afectació de la funció renal és una complicació relativament freqüent en pacients amb infecció VIH[2]. El deteriorament renal en pacients en tractament antiretroviral no el produeix exclusivament la toxicitat del tractament sinó que hi ha una interacció complexa entre factors de risc individuals, efectes relacionats amb el virus i la toxicitat intrínseca del tractament antiretroviral.

L'aparició del tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA), principalment en l'última dècada, ha donat com a resultat una reducció de la morbiditat i la mortalitat d'individus infectats per VIH[3], no obstant això, amb una esperança de vida de la població infectada cada cop més alta, en aquests últims anys la perspectiva del pacient ha canviat i l'aparició d'afeccions comunes i cròniques que poden desencadenar una malaltia renal crònica (MRC) augmenta. En la població general, l'MRC té una transcendència multiorgànica considerable que podria tenir connotacions especials en pacients infectats pel virus.

Epidemiologia

Últimament, diferents estudis de cohorts han posat de relleu la importància de les complicacions renals en pacients amb infecció VIH tipus 1 com una causa de morbimortalitat[4-8], motiu pel qual cal saber els antecedents i com aquestes s'han distribuït en el temps.

Un primer estudi[4] que examinava les tendències a les malalties consignades en certificats de defunció que mencionaven pacients amb infecció per VIH, va evidenciar un canvi en el període comprés entre 1995 i 1999 amb un descens de la proporció de malaltia per citomegalovirus, anorèxia/caquèxia i demència o encefalopatia, mentre que per septicèmia, malaltia hepàtica, renal i cardíaca van mostrar un increment de la prevalença.

Un altre estudi[5] molt similar i més pròxim en el temps examinà les causes de mort que constaven als certificats de defunció de persones infectades per VIH en l'era inicial amb TARGA i la conclusió va ser que la mort no pròpiament per SIDA havia reemplaçat la mort per malaltia SIDA (incidència de tumors i infeccions oportunistes) als Estats Units, i la malaltia renal apareixia com a primera causa en un 12,2% de casos.

Vist el canvi de tendència en les causes de mort del pacient VIH i com s'ha produït un augment progressiu d'altres malalties no associades directament a la immunodeficiència, sorgeix un interès creixent per estudiar les raons de l'increment en la prevalença d'MRC en aquest grup de pacients.

Un estudi[6] de cohorts multicèntric fet amb 2.057 dones infectades pel virus va avaluar la proporció de proteïnúria com a principal manifestació d'afectació renal, va determinar quins eren els principals factors predictius per regressió logística multivariable i els factors que estarien associats al desenvolupament de fracàs renal.

En aquesta cohort es va detectar la presència d'un 32% de proteïnúria com a predictiu d'aquesta. L'anàlisi inicial d'orina incloïa: la raça negra, un recompte absolut de limfòcits CD4 < 200 mm^3, una alta càrrega d'RNA viral (còpies/mL) i la presència d'anticossos antihepatitis C.

Entre els factors associats amb desenvolupament de fracàs renal s'hi van incloure: recompte absolut de limfòcits CD4 < 200 mm^3, albúmina baixa, càrrega d'RNA viral (còpies/mL), nivells elevats de creatinina sèrica i pressió arterial sistòlica elevada.

Un últim estudi[7] que reflecteix el rol directe del ronyó en la modulació de la malaltia VIH o com una funció renal alterada pot actuar com a marcador de comorbiditat elevada en aquest grup de pacients. En l'era TARGA es van

associar un nivell alt de creatinina a un risc augmentat de progressar a SIDA, i una proteïnúria i un nivell alt de creatinina a un augment de risc de mort.

Factors de risc associats a nefrotoxicitat en pacients infectats per VIH

Els factors de risc associats a alteracions renals són nombrosos i depenen en gran part de les característiques subjacents del pacient i del tractament associat[8]. La prevenció del dany renal ha d'incloure l'actuació sobre els factors de risc de l'MRC potencialment modificables i parar una atenció especial als fàrmacs, antiretrovirals i als medicaments emprats per tractar complicacions derivades de la infecció per VIH.

Els principals factors associats a tenir en compte són:

- Factors demogràfics: edat avançada, raça negra, pes corporal baix.
- Factors associats a la infecció VIH: càrrega viral, xifra nadir de limfòcits CD4+ <200 cèl·lules/mm³ i diagnòstic de malaltia SIDA (infeccions oportunistes).
- Malalties concomitants i factors de risc tradicionals: hipertensió arterial, diabetis mellitus i hepatitis crònica pel virus hepatitis C i virus hepatitis B.
- Ús de fàrmacs potencialment nefrotòxics com tenofovir, indinavir, AINE, aminoglucòsids, amfotericina B, cidofovir, cotrimoxazole, sulfadiazina, aciclovir i foscarnet.

Afectació renal predominant en pacient infectats per VIH tipus 1

Malalties renals més freqüents en pacients amb infecció VIH

Els pacients amb infecció VIH poden desenvolupar diverses nefropaties: glomerulars, vasculars, nefritis tubulointersticials i obstructives (taula 1).

Com a malaltia glomerular del ronyó destaca la típica expressió de malaltia renal relacionada amb VIH (NAVIH). Es tracta d'una nefropatia confinada pràcticament a la població de raça negra amb una prevalença actual entre un 1 i un 12%[9-10] que clínicament es defineix com a síndrome nefròtica amb proteïnúria superior a 3,5 g/dia o per un increment en l'ecogenicitat del ronyó[9]. La lesió resultant és una glomeruloesclerosi focal i una dilatació microcítica dels túbuls renals. Habitualment, la repercussió clínica i analítica és menor que en pacients amb altres causes de síndrome nefròtica que dóna valors de pressió arterial normals sense presència d'edema.

Les principals estratègies terapèutiques en pacients amb NAVIH són el TARGA i els fàrmacs blocadors de l'angiotensina, inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina (IECA) o antagonistes del receptor de l'angiotensina 2 (ARA-2), sols o en combinació en dosis creixents[11].

Hi ha una predisposició genètica amb un factor genètic concurrent. Es considera que hi pot haver un locus genètic específic involucrat trobat en un 60% d'afroamericans i en menys d'un 4% en població europea amb una variació en MYH9 al cromosoma 22[12]. Estudis recents apunten al gen APOL-1 amb localització pròxima a MYH9 com a gen associat significativament a malaltia renal en últim estadi (ESRD)[13].

Un estudi de cohorts de 12 anys de durada va concloure que el risc de NAVIH disminuïa en pacients sense condició SIDA, que en pacients no-SIDA l'ús de TARGA disminuïa la incidència de NAVIH i que en pacients SIDA, la incidència de NAVIH era menor en pacients amb tractament antiretroviral en comparació als no tractats[14].

Destaca, a més, la glomerulonefropatia (GN) per formació d'immunocomplexos o nefropatia secundaria a IgA, més comuna en pacients caucàsics, descrita sobretot en països europeus[15] i estretament vinculada a la infecció per VIH. En ocasions puntuals no s'associen directament a la infecció per VIH, sinó a altres coinfeccions com les produïdes pel virus hepatitis C i el virus hepatitis B.

Taula 1. Resum de l'espectre d'afectació renal en pacients VIH

Classe de nefropatia	Malaltia específica	Aspectes patogenètics i histològics
Malaltia glomerular	NAVIH GN per immunocomplexos Altres GN	Glomerulosclerosi focal i segmental GN proliferativa amb dipòsits immunes IgA (nefropatia secundària IgA) o amb IgG, IgM, C3 o C1q. GN membranosa o membranoproliferativa
Nefropatia vascular	Síndrome hemolíticourèmica	Microangiopatia, trombe glomerular hialí, necrosi, endoteli glomerular inflamat
Nefritis tubulointersticial	NTI aguda o crònica	Reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs: tubulitis, infiltració leucocítica intersticial, fibrosi, atrofia tubular Toxicitat per fàrmacs: atrofia tubular, síndrome de Fanconi
IRA	Toxicitat aguda per fàrmacs (antiretroviral o antibiòtics), sèpsia, rhabdomiòlisi.	Necrosis tubular aguda tòxica

TAULA 2. Prevalença d'alteracions tubulars proximals en pacients que reben tenofovir[27]

Alteració tubular	Prevalença*
Síndrome de Fanconi	0,3-2%
Disfunción tubular renal proximal (2 o més alteracions tubulars)	6-15% (22% si tenofovir)
Hipofosfatèmia sérica	4-31%
Descens en la reabsorció tubular de fosfat	4-50% (naïf versus tractats amb tenofovir, 22% si no tenofovir)
Increment de biomarcadors (B2M, RBP)	9-71% (naïf versus tractats amb tenofovir)

* Variacions amb relació a l'edat, tipus de teràpia antiretroviral (inhibidors de la proteasa més tenofovir, no-tenofovir), susceptibilitat genètica i la presència d'altres factors de risc clàssics d'afectació renal.

Una altra entitat amb una prevalença més alta en pacients infectats pel virus que en la població general és la microangiopatia trombòtica renal que pot desencadenar dany renal crònic o agut com la síndrome hemolitico-urèmica. La clínica és similar a l'observada en pacients no infectats pel virus i té un curs clínic agressiu amb un índex de mortalitat elevada[16].

La nefritis tubulointersticial i la GN membranosa o membranoproliferativa no estarien directament vinculades patogenèticament a la infecció per VIH i probablement serien causades per una associació concomitant (malaltia intercurrent associada, fàrmacs nefrotòxics, infeccions, infiltració tumoral). Destaca aquí la toxicitat associada a l'ús de fàrmacs antiretrovirals que provoca una afectació selectiva als túbuls renals: atròfia tubular, síndrome de Fanconi o necrosi tubular aguda tòxica.

Fracàs renal agut i malaltia renal crònica en pacients infectats pel VIH

Els pacients amb infecció VIH poden presentar insuficiència renal aguda (IRA). Els diferents criteris de consens i recomanacions RIFLE i AKIN[17-18] han categoritzat les distintes situacions clíniques amb resultats variables. Es defineix com una elevació brusca de la creatinina sèrica d'almenys 0,5 mg/dl amb relació als valors basals en dies o setmanes, o per una elevació per sobre de 1,5 mg/dl durant un període de temps inferior a tres mesos.

Al voltant del 6% de pacients VIH hospitalitzats presenten IRA com a complicació, mentre que la taxa de població no infectada triplica aquesta xifra. El risc incrementat en aquests pacients amb relació a la població no infectada no ha canviat amb la introducció del TARGA[19-20].

Els principals factors de risc són sèpsia, càrrega viral, recompte de limfòcits CD4 baix, coinfecció amb VHC i VHB i llarga exposició a TARGA. A més, el fracàs renal agut en aquest grup de pacients s'ha associat a un increment de malaltia cardiovascular, infart, ESRD o mort en pacients que requereixen diàlisi[21].

L'MRC definida com un filtrat glomerular renal <60 mL/min/1,73m² durant més de tres mesos és més comú en pacients amb immunodeficiència avançada provocada pel virus. Cohorts àmplies mostren que entre un 2,4-10 % de pacients desenvolupen MRC[22]. En un estudi fet últimament al nostre entorn, la prevalença fou del 7,6%[23]. Com a factors predictius destaquen: edat avançada, recompte de limfòcits CD4 nadir baixos i diagnòstic previ de SIDA. La infecció VHC és també un factor de risc reconegut pel desenvolupament de disfunció renal.

Ús de fàrmacs antiretrovirals en pacients amb infecció VIH que presenten insuficiència renal

Fàrmacs antiretrovirals

Inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòtids/nucleòsids (ITIANS)

Tots el fàrmacs del grup necessiten ajust posològic en deteriorament renal ja sigui reduint la dosi, ampliant l'interval d'administració o ambdós, ja que l'excreció s'efectua principalment per aquesta via, no només per filtració glomerular sinó també per secreció tubular, a excepció d'abacavir, amb metabolisme exclusivament hepàtic.

Una altra característica comuna d'aquests fàrmacs és la baixa unió a proteïnes plasmàtiques i el baix pes molecular, per tant, són fàcilment eliminats per diàlisi. Es recomana administrar la dosi posteriorment a la diàlisi. L'ajust de dosi necessari en ITIANS està resumit a la taula 3.

En general, es desaconsella l'ús d'ITIANS coformulats a dosis fixes en pacients amb ClCr inferior a 50 ml/min. En aquests casos s'han d'utilitzar els fàrmacs per separat i fer els ajusts de dosis corresponents a cada fàrmac.

Destaca el cas específic de tenofovir. S'ha de tenir en compte que la literatura disponible sobre la seguretat i l'eficàcia de tenofovir en pacients amb funció renal alterada éslimitada i no estandarditzada.

En pacients amb MRC estable s'han de seguir les recomanacions de dosificació de tenofovir establertes a la fitxa tècnica[24]. En general, no se'n recomana l'ús en

pacients amb ClCr inferior a 50 ml/min, excepte quan no hi ha altres alternatives.

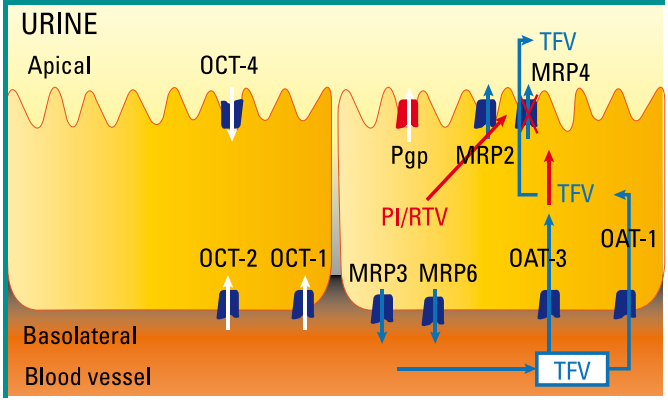
En la població seleccionada que formava part dels assaigs clínics amb estret monitoratge de la funció renal, tenofovir va semblar associat a baix risc de nefrotoxicitat i aquest efecte advers passa amb més freqüència en pacients amb predisposició de malaltia renal o comorbilitat[25].

S'han identificat diferents factors de risc per desenvolupar nefrotoxicitat amb l'ús de tenofovir, entre altres la presència de MRC prèvia, l'administració conjunta amb altres nefrotòxics, un pes corporal baix, més edat i un recompte baix de limfòcits CD4[26].

No obstant això, alguns informes de casos i controls i diversos estudis observacionals han trobat evidència de toxicitat renal potencial induïda pel tractament de tenofovir, en la majoria de casos incloent-hi tubulopatia proximal amb síndrome de Fanconi i diabetis insípida nefrogènica.

Tenofovir és excretat al ronyó mitjançant els processos de filtració glomerular i secreció tubular activa amb flux mitjançant dos transportadors principals: OAT-1 i MRP4 (imatge 1).

IMATGE 1. Processos d'excreció de tenofovir al ronyó.



Determinats polimorfismes en gens que codifiquen les proteïnes transportadores de tenofovir a les cèl·lules dels túbuls proximals renals, concretament determinats haplotips del gen ABCC2 i del gen ABCC4, s'han associat també a un risc més alt de nefrotoxicitat amb l'ús d'aquest fàrmac[28].

Inhibidors de la transcriptasa inversa NO anàlegs de nucleòtids/nucleòsids (ITINN)

Són metabolitzats per via hepàtica i no necessiten ajust de dosi en cas d'MRC.

Presenten un perfil renal segur en assaigs clínics.

L'eliminació durant la diàlisi és escassa a causa de la unió elevada a proteïnes plasmàtiques.

Inhibidors de la proteasa (IP)

Fonamentalment, es metabolitzen per via hepàtica i no necessiten ajust de dosi en cas d'MRC.

La majoria dels IP s'uneixen en gran proporció a proteïnes plasmàtiques i n'impedeixen la depuració durant la diàlisi.

En el cas concret d'indinavir, l'excreció urinària representa al voltant d'un 10% del principi actiu. Es tracta de l'IP associat més sovint a efectes tòxics renals que inclou entre altres: cristal·lúria i nefrolitiasi[29]. Diversos estudis retrospectius i prospectius fan una estimació de 8-10 casos/100 tractaments-any i com a factors de risc per desenvolupar nefrolitiasi: pH urinari > 6, nivell baix de massa magra corporal, hidratació inadequada, nivells plasmàtics de fàrmac alts, VHC i VHB crònic, teràpia concomitant amb dosi baixa de ritonavir o altres nefrotòxics[30].

Habitualment, la majoria de símptomes urològics i l'elevació de creatinina sèrica es normalitzen setmanes després de discontinuar el tractament.

I en el cas d'atazanavir, s'han comunicat casos de nefrolitiasi i nefritis intersticial amb una incidència estimada molt baixa. Es consideren factors de risc: deshidratació, orina alcalina i història prèvia de nefrolitiasi.

L'estudi *EuroSida*[31] va fer una estimació que la incidència en risc relatiu un cop ajustats els factors de risc tradicionals de desenvolupar MRC per exposició acumulativa de tenofovir que van ser d'1,16; indinavir 1,12 atazanavir 1,12; lopinavir/ritonavir 1,08; amb tots els increments significatius. Cap altre fàrmac va ser associat amb incidència d'MRC.

Inhibidors de la integrasa

Presenten metabolisme hepàtic amb eliminació renal limitada. No es recomana fer cap ajust posològic. La depuració durant la diàlisi és desconeguda, motiu pel qual pot ser convenient administrar la dosi després de la diàlisi.

Inhibidors del coreceptor CCR5

L'únic fàrmac comercialitzat actualment, maraviroc, fonamentalment presenta metabolisme hepàtic a través de CYP3A4.

Només es recomana un ajust de dosi en pacients

amb insuficiència renal que estiguin rebent inhibidors potents del CYP3A4 com els IP (excepte tipranavir/ritonavir), ketoconazole, itraconazole, claritromicina i telitromicina. La depuració renal podria arribar a representar el 70% de la depuració total del fàrmac.

Conclusions

Des de la introducció del TARGA ha augmentat la supervivència de pacients infectats per VIH, no obstant això, s'ha produït un augment progressiu de malalties no associades directament a immunodeficiència. Sovint, la malaltia renal és una complicació en pacients infectats per VIH i constitueix una causa freqüent de morbimortalitat. L'ús de determinats fàrmacs antiretrovirals pot produir nefrotoxicitat per si mateix i és necessari ajustar la posologia segons el descens al filtrat glomerular dels pacients. La monitorització estreta de la funció renal en aquest grup de pacients és fonamental per a detectar MRC oculta o subclínica.

Inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids/nucleòtids

Antiretroviral	Dosi diària habitual	Dosi en insuficiència renal		
Abacavir	300 mg, dues vegades al dia o 600 mg, una vegada al dia	No necessita ajust posològic		
Didanosina	>60 kg 400 mg, una vegada al dia <60 kg 250 mg, una vegada al dia	ClCr (ml/min)	>60kg	<60kg
		30-59	200 mg	125 mg
		10-29	150 mg	100 mg
		<10	100 mg	75 mg
Emtricitabina	200 mg una vegada al dia	ClCr (ml/min)	Dosi càpsules	Dosi solució oral
		30-49	200 mg/48 h	120 mg cada 24 h
		15-29	200 mg/72 h	80 mg cada 24 h
		<15	200 mg/96 h	60 mg cada 24 h
Lamivudina	300 mg una vegada al dia	ClCr (ml/min)	Dosi càpsules	
		30-49	150 mg cada 24 h	
		15-29	150 mg x 1, després 100 mg cada 24 h	
		<15	150 mg x 1, després 50 mg cada 24 h	
		<5 o hemodiàlisi	50 mg x 1, després 25 mg cada 24 h	
Estavudina	>60 kg 40 mg, dues vegades al dia <60 kg 30 mg, dues vegades al dia	ClCr (ml/min)	>60kg	<60kg
		26-50	20 mg cada 12 h	15 mg cada 12 h
		10-25 o hemodiàlisi	20 mg cada 24 h	15 mg cada 24 h
Tenofovir	300 mg, una vegada al dia	ClCr (ml/min)	Dosi	
		30-49	300 mg cada 48 h	
		10-29	300 mg dues vegades a la setmana.	
		Hemodiàlisi	300 mg cada 7 dies	
Zidovudina	300 mg, dues vegades al dia	Reducció de dosi de 300-400 mg al dia per a pacients amb fracàs renal greu amb un ClCr≤10ml/min. Insuficiència renal greu o hemodiàlisi 100 mg, tres vegades al dia.		

Inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids

Antiretroviral	Dosi diària habitual	Dosi en insuficiència renal
Efavirenz	600 mg, una vegada al dia	No necessita ajust posològic
Etravirina	200 mg, dues vegades al dia	
Nevirapina	200 mg, dues vegades al dia	

Inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids

Antiretroviral	Dosi diària habitual	Dosi en insuficiència renal
Fosamprenavir	1400 mg, dues vegades al dia	No necessita ajust posològic
Atazanavir	300 mg, una vegada al dia + 100 mg de ritonavir 400mg, una vegada al dia	
Darunavir	600 mg, dues vegades al dia + 100 mg de ritonavir	
Indinavir	800 mg, cada 8 hores	
Lopinavir/ritonavir	400 mg/100 mg, dues vegades al dia	
Nelfinavir	1250 mg, dues vegades al dia	
Ritonavir	600 mg, dues vegades al dia	
Saquinavir	1200 mg, tres vegades al dia	
Tipranavir	500 mg, dues vegades al dia + ritonavir 200 mg, dues vegades al dia	

Inhibidors de la integrasa		
Antiretroviral	**Dosi diària habitual**	**Dosi en insuficiència renal**
Raltegravir	400 mg dues vegades al dia	No necessita ajust posològic

Inhibidors del coreceptor CCR5		
Antiretroviral	**Dosi diària habitual**	**Dosi en insuficiència renal**
Maraviroc	Quan s'administra amb un inhibidor potent de CYP3A, amb inductor o sense de CYP3A, IP excepte tipranavir: 150 mg BID. Amb: ITIANS, tipranavir/ritonavir, nevirapina, enfurvitida: 300 mg BID. Amb efavirenz, etravirina sense un potent inhibidor de CYP3A, rifampicina: 600 mg BID. Amb etravirina + darunavir + ritonavir: 150 mg BID.	En absència d'inhibidors potents del CYP3A4 probablement no requereixi ajust de dosi. Només es recomana un ajust de dosi en pacients amb ClCr<80 ml/min i que estan rebent inhibidors potents del CYP3A4, com els IP (excepte tipranavir/ritonavir), ketoconazole, itraconazole, claritromicina o telitromicina: administrar c/24h. En combinació amb SQV/r: ClCr de 50-80 ml/min 150 mg od. ClCr de 30-49 ml/min 150 mg/48h ClCr <30 ml/min: 150 mg/72h

BIBLIOGRAFIA

1. Rao TK, Filippone EJ, Nicastri AD, Landesman SH, Frank E, Chen CK, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1984 Mar 15;310 (11):669-73.
2. Overton E, Nurutdinova D, Freeman J, Seyfried W, Mondy K. Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. HIV Med. 2009; 10:343-50.
3. J. S. G. Montaner, E. Wood, T. Kerr et al., "Expanded highly active antiretroviral therapy coverage among HIV-positive drug users to improve individual and public health outcomes," Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, vol. 55, supplement 1, pp. S5–S9, 2010.
4. Selik RM, Byers RH, Jr, Dworkin MS. Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Apr 1;29(4):378-87.
5. Adih WK, Selik RM, Hu X. Trends in diseases reported on US death certificates that mentioned HIV infection, 1996-2006. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2011 Jan-Feb;10(1):5-11.
6. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, Bartlett JA, Young M, Cohen MH, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. Kidney Int. 2002 Jan; 61(1):195-202.
7. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, Cohen MH, Gange SJ, Gooze L, et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2004 Oct 15;39(8):1199-206.
8. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. AIDS. 2007 May 31; 21(9):1119-27.
9. Herman ES, klotman PE. HIV-associated nephropathy: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. Semin Nephrol. 2003:200-8.
10. Post F, Campbell L, Hamzah L, et al. Predictors of renal outcome in HIV-associated nephropathy. Clin. Infect Dis. 2008; 46:1282-9.
11. Wei A, Burns GC, Williams BA, Mohammed NB, Visintainer P, Sivak SL. Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. Kidney Int. 2003;64:1462-71.
12. Genovese G, Tonna SJ, Knob AU, et al. A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. Kidney Int. 2010;78(7):698-704.
13. Tzur S, Rosset S, Shemer R, et al. Missense mutations in the APOL-1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. Hum Genet. 2010; 128(3):345-50.
14. Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: A 12-year cohort study. AIDS. 2004 Feb 20;18(3):541-6.
15. Gutiérrez E, Morales E, Gutiérrez ME, Manzanares MJ, Rosello G, Merida E, et al. Glomerulophaties associated to HIV infection: A Spanish perspective. Nefrologia. 2007; 27:439-47
16. Fine DM, Fogo AB, Alpers CE. Thrombotic microangiopathy and other glomerular disorders in the HIV-infected patient. Semin Nephrol. 2008; 28:545-55.
17. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007; 11(2):R31.
18. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. Crit Care. 2004 Aug;8(4):R204-12.
19. Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: Risk factors and impact on in-hospital mortality. AIDS. 2006 Feb 28; 20(4):561-5.
20. Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ,Jr, Szczech LA, Finn WF. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. Kidney Int. 2005 Apr; 67(4):1526-31.
21. Choi AI, Li Y, Parikh C, Volberding PA, Shlipak MG. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. Kidney Int. 2010 Sep;78(5):478-85.
22. Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman S. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. Am J Med Sci. 2008 Feb; 335(2):89-94.
23. Sorli ML, Guelar A, Montero M, González A, Rodriguez E, Knobel H, Chronic kidney disease prevalence and risk factors among HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008; 48:506-8.
24. Fitxa tècnica Viread® amb text revisat a 12/2011. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf
25. Szczech L. Renal dysfunction and tenofovir toxicity in HIV-infected patients. Top HIV Med. 2008; 16:122-6
26. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: The first 4 years. AIDS.2007; 21:1273-81.
27. Del Palacio M, Romero S, Casado JS. Proximal tubular renal dysfunction or damage in HIV-Infected patients. AIDS rev 2012;14:179-87.
28. Rodriguez Novoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater M, Morello J, et al. Predictors of kidney tubular disfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: A pharmacogenetic study. Clin Infect Dis.2009; 48:e108-16.
29. 29. Kopp J, Miller K, Mican J, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. Ann Intern Med. 1997; 127:119-25.
30. Dieleman J, Sturkenboom M, Jambroes M, et al. Risk factors for urological symptoms in a cohort of users of the VIH protease inhibitor indinavir sulfate: the ATHENA cohort. Arch Intern Med. 2002; 162:1493-501.
31. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. AIDS 2010; 24:1667–1678.
32. Diagnóstico, tratamiento y prevención de las alteraciones renales en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida/Plan Nacional sobre el Sida. Enferm Infecc Microbiol Clin.2010; 28(8):520.e1-520.e22
33. Maggi P, Bartolozzi D, Bonfanti P, Calza L, Cherubini C, Di Biagio A, Marcotullio S, Montella F, Montinaro V, Mussini C, Narciso P, Rusconi S, and Vescini F. Renal complications in HIV disease: between present and future. AIDS Rev.2012; 14:37–53.

FARMASSISTÈNCIA

Gaxilosa en el diagnòstic d'hipolactàsia

T. Casasín, Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària, Hospital Viladecans.
A. Cortés, Farmacèutic especialista, Laboratori Clínic, Hospital de Viladecans.
N. Carrasco, Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària, Hospital Viladecans.
E. Díaz-Munío, Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària, Hospital Viladecans.
M. Arranz, Tècnic laboratori Hospital Viladecans.
M. J. Revilla, Tècnic laboratori Hospital Viladecans.

La síndrome de malabsorció agrupa tots els processos relacionats amb una disminució de l'absorció de nutrients des de la llum intestinal a la sang, per problemes de maldigestió o de malabsorció pròpiament dits. La maldigestió significa que els nutrients no estan correctament preparats i metabolitzats a components elementals per ser absorbits. La malabsorció es refereix a la incapacitat de l'epiteli intestinal d'absorbir els nutrients perfectament digerits. En aquest cas, el problema radica en la mateixa mucosa intestinal que perd la capacitat absortiva per causa de processos patològics que desestructuren els enteròcits. Aquest cas inclou la malabsorció secundària de lactosa.

L'activitat de la lactasa és alta i vital durant la infantesa, quan la llet és la principal font d'alimentació. No obstant això, en la majoria de la població l'activitat de la lactasa disminueix després de la fase de deslletament i en la fase adulta ens trobem persones que tenen una no persistència de la lactasa i unes altres que mantenen un nivell alt de lactasa durant tota la vida o persistència de lactasa.

Així, doncs, ens trobem una població humana adulta amb dos fenotips relacionats amb la capacitat de digerir la lactosa:

- El fenotip de no persistència de la lactasa que es caracteritza per una pèrdua de la capacitat de digerir lactosa desemboca en la hipolactàsia de l'adult. Una baixa activitat de la lactasa sovint provoca símptomes com diarrea, dolor abdominal o flatulència després del consum de grans quantitats de llet fresca o productes làctics. Això passa perquè la lactosa no és hidrolitzada de manera eficient en l'intestí prim i com a conseqüència arriba a l'íleum distal i còlon on és fermentada pels bacteris. Els productes de fermentació provoquen els símptomes d'intolerància a aquest enzim.

Hi ha dos tipus d'hipolactàsia (veure taula 1):

- primària (alactàsia congènita i hipolactàsia de l'adult)
- secundària (hipolactàsia adquirida)

Taula 1. Classificació del dèficit de lactasa

Tipus de dèficit de lactasa	Patogènia
Congènit	Activitat enzimàtica absent des del naixement
Primari	Reducció de l'activitat enzimàtica determinada genèticament durant la infantesa i l'adolescència
Secundari	Disminució de l'activitat enzimàtica com a resposta a l'afectació de la mucosa intestinal (giàrdia, rotavirus, esprue tropical, celiaquia, malaltia de Crohn, resecció intestinal)

L'alactàsia congènita és molt rara i correspon a la pèrdua completa de lactasa. És més comuna en la població finesa aïllada, correspon a un dèficit genètic localitzat al cromosoma 2q21-22 i es deu a la mutació del gen LCT.[1] La hipolactàsia de l'adult és la pèrdua heretada després de l'alletament i és la causa més comuna de dèficit primari de lactasa i, per tant, important d'identificar clínicament.[2]

La hipolactàsia adquirida o secundària correspon a un dany de la mucosa intestinal secundari a altres causes com poden ser infeccions gastrointestinals (enteritis vírica), síndrome de budell irritable, malalties inflamatòries intestinals (Crohn), isquèmia hipòxica, radioteràpia o quimioteràpia. Totes poden causar destrucció i pèrdua del nombre d'enteròcits i provocar un dèficit de lactasa i d'altres hidrolases digestives.

- El fenotip de persistència de la lactasa, d'incidència molt menor, es caracteritza per la capacitat mantinguda durant la vida adulta d'expressar l'enzim i, per

tant, de digerir la lactosa.[3]

La majoria dels adults, excepte els europeus del nord i alguns grups ètnics són hipolactàtics, és a dir, que tenen un nivell molt baix de lactasa. Això passa perquè perden entre un 75 i un 90% de l'enzim uns quants anys després de l'alletament.

És important aclarir la diferència entre la hipolactàsia, és a dir, nivell baix de lactasa i la intolerància clínica a la lactosa. La malabsorció de la lactosa o digestió incompleta de la lactosa a causa de nivells baixos de ß-galactosidasa no és sinònim d'intolerància a la lactosa amb presència de símptomes. La no persistència de la lactasa de tipus adult, que es dóna en una gran part de la població mundial, porta a la malabsorció de la lactosa, que pot, en alguns casos, produir intolerància.[4,5]

Molts estudis han demostrat que la majoria de persones que presenten maldigestió de la lactosa no experimenten símptomes d'intolerància després de consumir-ne quantitats moderades.[6] A més, molts malabsorbents no tenen símptomes d'intolerància després d'ingestes moderades. Proporcions importants de persones (fins al 62%) dels qui es pensaven que eren intolerants a la lactosa, en realitat la podien digerir normalment.[7]

Gairebé sempre, el diagnòstic d'intolerància es basa en una descripció dels símptomes. Aquesta avaluació subjectiva algunes vegades significa que alguns dels pacients no són ni malabsorbents de la lactosa ni intolerants. Hi ha controvèrsia en la possibilitat d'aplicar els mètodes objectius de diagnòstic de rutina en pacients intolerants. Estudis recents indiquen que pacients que no digereixen la lactosa, no els és necessària l'eliminació d'aliments que en contenen. La majoria de malabsorbents a la lactosa toleren quantitats útils sense símptomes notables.[7]

La sospita clínica de malabsorció es basa en la presència de símptomes com distensió i dolor abdominals, diarrea, nàusees, vòmits, flatulència, fonamentalment després de la ingesta de llet o derivats làctics rics en lactosa. El diagnòstic final s'estableix més tard mesurant l'activitat enzimàtica mitjançant tests directes o indirectes.

S'han experimentat diferents mètodes quantitatius i qualitatius per determinar la malabsorció de lactosa com ara estudis en femta que evidencien la presència de cossos reductors, detecció de pH i excreció fecal de ^{14}C, anàlisis d'orina de lactosa i galactosa, anàlisi de glucèmia o test d'absorció/intolerància de lactosa, estudis d'imatge, biòpsia intestinal, estudis de perfusió intestinal amb lactosa, test del $^{14}CO_2$ espirat i el test d'hidrogen espirat.

El test utilitzat actualment és el d'hidrogen espirat i a hores d'ara ha sortit al mercat el test de gaxilosa, disacàrid de nova síntesi al qual va dedicat aquest article.

El test d'hidrogen espirat es basa en el mesurament de la concentració d'hidrogen (H_2) en l'aire espirat després d'administrar una quantitat significativa de lactosa. L'hidrogen el produeixen els bacteris de la flora intestinal, coliformes o anaerobis, com a resultat del catabolisme dels aliments que arriben al còlon, sobretot carbohidrats, ja que l'hidrogen provinent d'aminoàcids és molt escàs. Atès que les cèl·lules dels mamífers no produeixen hidrogen, la presència d'aquest en l'aire espirat es pot interpretar com un indicador de sucres a nivell colònic.[8]

Taula 2. Substrats i proves diagnòstiques pel test d'hidrogen espirat

Nom del test	Substrat	Ús diagnòstic
Hidrogen espirat glucosa	Glucosa	Sobrecreixement bacterià budell gros
Hidrogen espirat lactulosa	Lactulosa	Estimació temps trànsit oro-cecal
Hidrogen espirat lactosa	Lactosa	Sobrecreixement bacterià budell gros Malabsorció de lactosa
Hidrogen espirat fructosa	Fructosa	Malabsorció de fructosa

Alguns autors consideren el test d'hidrogen espirat un mètode qualitatiu i altres el veuen com a semiquantitatiu. Mesura la tolerància funcional de la lactosa in vivo raó per la qual pot detectar millor la malabsorció del sucre que els mètodes directes com la biòpsia intestinal ja que aquest últim procés només mesura l'activitat lactàsica en una localització particular. Fins ara, és el test més àmpliament utilitzat i se li reconeix

la més gran sensibilitat i especificitat dels mètodes utilitzats prèviament. No obstant això, hi ha diversos factors que poden alterar i falsejar els resultats.

El *breath test* (com s'anomena aquest test en anglès) s'utilitza per a diferents substrats com glucosa, lactulosa, lactosa i fructosa i per determinar diferents diagnòstics (taula 2).

Test de gaxilosa

Darrerament, en el mercat farmacèutic ha aparegut un nou mètode no invasiu que permet avaluar l'activitat global de la lactasa intestinal *in vivo* mitjançant una determinació colorimètrica de xilosa en orina després d'administrar gaxilosa per via oral.

La gaxilosa és un disacàrid produït per síntesi enzimàtica que actua com un anàleg estructural de la lactosa, el substrat fisiològic de la lactasa intestinal. Després de l'administració oral, és hidrolitzada per la lactasa de la mucosa intestinal en galactosa i xilosa, sucres que passen a la sang. L'aparició de xilosa en orina es correlaciona estretament amb els nivells d'activitat de la lactasa intestinal i, per tant, permet avaluar l'activitat d'aquest enzim.

El punt crític després de l'administració oral de 0,45g de gaxilosa per a la catalogació de pacients normolactàsics, correspon a una excreció urinària de xilosa cinc hores igual o superior a 37,87 mg de xilosa. Quantitats inferiors permeten catalogar el pacient d'hipolactàsic.

Farmacocinètica

Després de l'administració oral, la lactasa intestinal hidrolitza el producte el qual es transforma en galactosa i xilosa.

Absorció

La gaxilosa no és absorbida per la mucosa intestinal si prèviament no és hidrolitzada a monosacàrids com galactosa i xilosa els quals passen a sang i, un, la xilosa s'elimina per l'orina.

Distribució

Un cop absorbides en forma de monosacàrids, la galactosa es transforma en glucosa al fetge i la xilosa es metabolitza parcialment de manera endògena i la resta apareix en sang i s'elimina per l'orina. La gaxilosa no hidrolitzada i no absorbida, s'elimina per l'intestí.

Metabolisme

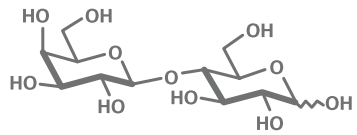
Per avaluar la velocitat de metabolització de la gaxilosa i l'aparició de xilosa en orina es requeriren estudis experimentals en rates que van avaluar que el 48% de la xilosa s'elimina per orina. Un assaig clínic fet en 12 individus sans a qui se'ls va administrar diferents dosis de gaxilosa, demostra que la quantitat ingerida és proporcional a la xilosa detectada en orina i que la dosi mínima de gaxilosa que permet una detecció fiable de xilosa en orina recollida en 5 hores, és de 450 mg.[9]

Eliminació

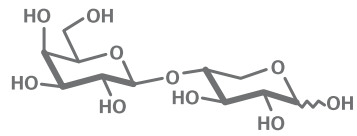
La xilosa s'absorbeix i la meitat es metabolitza i l'altre meitat s'elimina per l'orina.

4-GALACTOSIL-XILOSA (GAXILOSA)

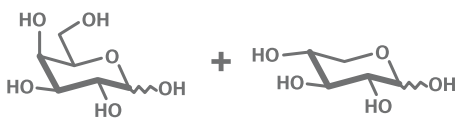
LACTOSA



4-GALACTOSIL-XILOSA (GAXILOSA)



GALACTOSA **XILOSA**



Insuficiència renal/hepàtica

No s'ha estudiat la farmacocinètica en aquests pacients. No obstant això, està contraindicat en insuficiència renal greu, no està recomanat en pacients amb filtrats glomerulars inferiors a 90 ml/min/1,73m^2 i també en pacients amb hipertensió portal (ascites, cirrosi).

Dades preclíniques de seguretat

Els diferents assajos clínics a diferents dosis en animals no han detectat toxicitat a dosis altes. La dosi letal en rates tant per via oral com per via intravenosa fou superior a 4.000 mg/Kg.

Eficàcia

En el segon assaig clínic de fase Ib hi varen participar 30 pacients voluntaris sans. Es van determinar els valors de referència per a la xilosa acumulada en orina després de quatre o cinc hores i en sang després d'una hora i mitja de l'administració de 0,45g i 2,7g de gaxilosa. L'estudi conclou que el valor menor de referència que discrimina pels nivells de xilosa en orina acumulada entre 0-4h i 0-5h després de la ingesta de 0,45g de gaxilosa és de 27,58 mg i 37,84 mg de xilosa acumulats en orina de quatre o de cinc hores respectivament.

L'últim assaig clínic no aleatoritzat, obert i multicèntric, va incloure 205 individus amb una edat d'entre 18 i 70 anys amb símptomes que suggerien intolerància a la lactosa, primària o secundària. A tots els pacients se'ls van fer les proves diagnòstiques específiques com biòpsia intestinal o la prova de l'hidrogen espirat després de l'administració de 50g de lactosa i la determinació de glucèmia capil·lar. A més, se'ls va fer el mesurament de la concentració de xilosa en orina i en sèrum després de l'administració oral de 0,45g i de i 2,7g de gaxilosa respectivament.

Els resultats de l'estudi mostren que el test de gaxilosa és més sensible i específic que els tests d'hidrogen espirat i de glucèmia capil·lar després de la sobrecàrrega de lactosa. El test de gaxilosa també mostra uns valors predictius, tant positius com negatius més alts que els del test d'hidrogen i el de glucèmia capil·lar.

La comparació dels resultats del test de gaxilosa amb els de la biòpsia intestinal indiquen que la fiabilitat del test és fins i tot més gran que la biòpsia i que els valors de sensibilitat, especificitat i valors predictius positius i negatius van assolir valors d'entre el 96% i el 99%.[8,9]

Avantatges i desavantatges amb relació als altres test diagnòstics

El següent quadre ens mostra els avantatges i desavantatges del test de gaxilosa comparat amb els tests habituals d'intolerància a la lactosa.

És una prova amb especificitat i sensibilitat superiors a la resta de proves diagnòstiques
És un medicament de diagnòstic hospitalari prescrit pel gastroenteròleg
No presenta problemes de seguretat rellevants ni efectes adversos associats a una sobrecàrrega de lactosa
Constitueix una prova diagnòstica amb resultat quantitatiu d'hipolactàsia
La determinació requereix fer corba de xilosa i anàlisi espectofotomètric
Es tracta d'un medicament de diagnòstic hospitalari afectat pel copagament hospitalari
A diferència del test d'hidrogen, no presenta interferències amb tractaments antibiòtics
La preparació del pacient i la recollida de la mostra es pot fer en el domicili del pacient

Dosificació i forma d'administració

Es tracta d'un medicament de diagnòstic hospitalari (DH) i de dispensació hospitalària. Ha d'estar prescrit per un gastroenteròleg. La posologia és d'una dosi única de 0,45g de gaxilosa.

El producte està indicat en pacients amb funció renal normal i no està recomanat en pacient amb filtració glomerular inferior a 90 ml/min/1,73 m^2 ni tampoc en pacients amb hipertensió portal (ascites, cirrosi).

No hi ha dades de seguretat i eficàcia en persones de 0 a 18 anys.

Precaucions i manipulació

Els pacients han d'estar en dejú des de 10 hores abans de començar la prova i mentre es porta a terme.

Dissoldre el contingut del sobre de gaxilosa en uns 100 ml d'aigua. S'obté una solució clara i incolora. El pacient ha de beure immediatament aquesta solució i registrar l'hora d'inici. Cal recollir l'orina total de les cinc hores posteriors a la ingesta.

Mentre dura la prova, es demana que el pacient begui fins a un màxim de 500 ml per facilitar la diüresi.

Si el pacient vomita durant la prova, caldrà repetir-la.

Condicions de conservació i període de validesa

Els sobres de gaxilosa tancats tenen una validesa d'un any. Un cop reconstituïda, la solució s'ha d'utilitzar immediatament.

Contraindicacions

Les contraindicacions a la ingesta de gaxilosa són hipersensibilitat al principi actiu, galactosèmia, pentosúria i pacient amb malaltia renal greu, hipertensió portal, mixedema (hipotiroïdisme greu), diabetis mellitus o antecedents de gastrectomia total i/o vagotomia.

Efectes adversos

Les reaccions adverses descrites són les trobades en els tres assajos clínics i que varen incloure 540 pacients. Únicament es recolliren 13 efectes adversos considerats com a probables. Quatre foren d'intensitat moderada (pruïja i urticària) i 9, lleus (distensió abdominal, dolor abdominal, vòmit, diarrea, nàusees i migranya).

Interaccions

No s'han fet estudis d'interaccions. En les 48 hores prèvies, no es recomana prendre acetilsalicílic i indometacina perquè s'ha descrit que disminueixen l'excreció de xilosa en orina.[10]

Anàlisi de les mostres dels laboratoris d'anàlisi

La determinació de xilosa es basa en una reacció colorimètrica que té lloc entre el floroglucinol (1,3,5-OH-benzè) i el furfural (producte de la reacció de la xilosa en un medi molt àcid. Per interpretar els resultats obtinguts en les mostres és imprescindible preparar una corba patró amb concentracions conegudes i creixents de xilosa cada cop que es fa la determinació.

Perquè aquesta reacció es produeixi es prepara una solució que conté àcid acètic glacial, àcid clorhídric i floroglucinol. Aquesta solució es barreja amb les mostres i la corba patró i es deixa quatre minuts a 100ºC, la reacció d'aquesta solució amb la xilosa de les mostres i la corba provoca un canvi de coloració (coloració vermellosa), passats quatre minuts cal refredar els tubs i llegir-ne l'absorbància a una longitud d'ona de 554 nm de manera immediata. La solució de floroglucinol s'ha de preparar en el dia i no es pot utilitzar cinc hores després de preparada.[11]

La corba patró es prepara amb concentracions creixents de xilosa 0,66mM (10 mg/dl) de calibratge en un rang que va de 0,0125 a 0,5 mg/dL (0,25 a 10 µg). La corba patró s'expressa tant en mg/dL com en µg perquè el resultat de xilosa en orina s'expressa en quantitat total (mg) continguts en el volum d'orina recollit.

Les mostres d'orina recollides es poden conservar 24 hores a 4ºC i dos mesos a -20ºC o -70ºC. Si fos necessari repetir el mesurament d'una mostra, aquesta pot ser congelada i descongelada fins a tres cops en un període de dos mesos.

Valors del resultat

El resultat s'expressa en mg. Valors per sota de 37,87 mg de xilosa indiquen hipolactàsia.

Conclusions

El test de gaxilosa permet avaluar l'activitat global de la lactasa intestinal in vivo mitjançant una determinació colorimètrica de xilosa en orina després de l'administració oral de gaxilosa. Es tracta d'un mètode no invasiu quantitatiu d'hipolactàsia.

BIBLIOGRAFIA

1. Järvela I, Enattah NS, Kokkonen J, Varilo T, Savilathi E, et al. Assignment of the locus for congenital lactase deficiency to 2q21, in the vicinity of but separate from the lactase-phlorizin hydrolase gene. Am J Hum Genet 1998;63:1078-85.
2. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. Annu Rev Genet 2003;37:197-219.
3. Saavedra JM, Perman JA. Current concepts in lactose malabsorption and intolerance. Annu Rev Nutr 1989;9:475-502.
4. Arola H, Koivula T, Jokela H, Jauhiainen M, Keyrilainen O, et al. Comparison of indirect diagnostic methods for hipolactasia. Scand J Gastroenterol 1988;23:351-7.
5. He T, Priebe MG, Harmsen HJM, Stelaard F, Xiaohong S, Welling GW, Vonk RJ. Colonic fermentation may play a role in lactose intolerance in humans. J Nutr 2006;136:58-63.
6. Jarvinen RM, Loukaskorpi M, Uusitupa MI. Tolerance of symptomatic lactose malabsorbers to lactose in milk chocolate. Eur J Clin Nutr 2003;33:701-5.
7. Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. J Am Coll Nutr 2000;19:165S-175S.
8. Robb TA. Goodwin DA. Faecal hydrogen production in vitro as an indicator for in vivo hydrogen producing capability in the breath hydrogen test. Acta Paediatr Scand 1985;74:942.
9. Hermida C et al. Phase I and Phase IB Clinical Trials for the noinvasive evaluation of intestinal lactase with 4-galactosylxilose (gaxilose). J Clin Gastroenterol 2013, Doi: 10. 1097/MCG.0b013e318272f507.
10. Fitxa tècnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. http://www.aemps.gob.es/ (data de consulta, setembre 2013)
11. Aragon JJ, et al. Evaluation of rat intestinal lactase in vivo with 4-galactosyxylose. Clin Chim Acta 1992; 210:216-6.

Espigolant

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

Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A
JAMA Intern Med 2014;174(1):70-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11950

En casos de consum excessiu d'alcohol i de dependència alcohòlica, l'abstinència ha estat associada a l'activació dels mecanismes d'estrès de l'amígdala cerebral. Clínicament, els símptomes són: alteracions del comportament i del patró de son i desig intens de consumir alcohol, tots identificats com a factors de risc de recaiguda.

La gabapentina està indicada en el tractament de les convulsions epilèptiques i del dolor neuropàtic, actua per unió a la subunitat alfa2–delta dels canals de calci dependents del voltatge i indirectament pot modular la neurotransmissió de l'àcid gammaaminobutíric (GABA).

Treballs anteriors semblaven apuntar al fet que podia normalitzar l'activació del GABA induït per l'estrès a nivell d'amígdala, associat a la dependència alcohòlica. La informació publicada era limitada per establir conclusions o dosis i els autors es van proposar determinar si la gabapentina en forma dosidependent incrementava la durada de l'abstinència alcohòlica i si feia disminuir els símptomes d'insomni, la disfonia i el desig intens de consumir alcohol.

Amb aquesta finalitat van dissenyar un estudi de dotze setmanes a doble cec en comparació amb placebo, amb la participació de 150 pacients dels 185 elegits en principi, entre homes i dones més grans de 18 anys amb dependència alcohòlica, de l'any 2004 al 2010, en un únic centre de pacients ambulatoris d'un hospital general de San Diego, Califòrnia. L'estudi va excloure pacients que tinguessin dependència d'altres substàncies a més d'alcohol o de nicotina, alteracions psiquiàtriques o problemes mèdics que comportessin un tractament que podia interferir en els resultats de l'estudi.

Les dades referents al seguiment les van recopilar professionals experts en el tema sobre la base d'un recull diari d'ingestes, de determinacions setmanals de l'alcoholèmia pel test en aire expirat i anàlisi mensual de gammaglutamiltransfersa (GGT). El comportament i les alteracions del son els comunicava directament el pacient.

A 49 pacients se'ls va administrar placebo, a 54, gabapentina oral en dosis de 900 mg i a 47, 1.800 mg al dia. Els investigadors registraven les xifres d'abstinència completa, de nivells de beguda, de canvis de comportament o de son i del desig d'alcohol.

Fins a la setmana onze es va mantenir la dosi inicial assignada que a partir d'aquell moment va ser substituïda per una càpsula diària de placebo fins a arribar al final de la setmana dotze amb tots els pacients amb placebo.

Les visites eren setmanals i en el transcurs d'aquestes es donava la medicació als pacients, se'ls feia el seguiment corresponent i també se'ls donava consell per incrementar la motivació: l'abstinència alcohòlica.

La gabapentina va millorar de forma significativa l'abstinència de l'alcohol i el grau de la beguda. L'abstinència va ser de 4,1% (95% CI, 1,1%-13,7%) en el grup placebo, 11,1% (95% CI, 5,2%-22,2%) en el que prenia 900 mg i de 17,0% (95% CI, 8,9%-30,1%) en el de 1.800 mg al dia. La relació dosi/efectes va ser similar per a les altres situacions estudiades esmentades abans (desig de beure).

No es van observar efectes adversos greus si bé nou pacients dels 150 es van retirar de l'estudi per efectes no desitjats (mal de cap en dos casos, fatiga en uns altres dos i un per eufòria en el grup placebo).

Els autors conclouen que la gabapentina (especialment a dosi de 1.800 mg al dia) resulta eficaç per tractar la dependència alcohòlica, que va mostrar un perfil de seguretat favorable sense efectes adversos significatius i que podria ser una opció de tractament per a aquesta dependència.

Association of Mediterrranean Diet With Peripheral Artery Disease: The PREDIMED Randomized Trial. Ruiz-Canela M, Estruch R, Corella D, Salas-Salvadó J i Martínez-González MA
JAMA 2014; 311: 415-6.

Els autors comenten que si bé ja se sabia que la dieta mediterrània redueix el risc d'infart cardíac i d'ictus, no hi havia assajos que en demostressin l'eficàcia en la disminució del risc d'arteriopatia perifèrica.

Amb aquesta finalitat, els autors van dissenyar un assaig clínic multicèntric, aleatoritzat que van fer entre els mesos d'octubre del 2003 i desembre del 2010.

Els participants havien de ser homes d'entre 55 i 80 anys o dones d'entre 60 i 80, sense clínica d'arteriopatia perifèrica ni malaltia cardiovascular, però amb diabetis tipus 2 o com a mínim tres factors de risc cardiovasculars.

Els participants van quedar assignats a un dels tres grups següents: 2.539, a dieta mediterrània suplementada amb oli d'oliva extra verge, 2.452 a dieta mediterrània suplementada amb fruita seca en lloc d'oli d'oliva i un tercer grup de 2.444 va rebre formació per seguir una dieta baixa en greixos que actuà com a grup control. Un comitè que no sabia el grup al qual estaven assignats els pacients era el que diagnosticava els símptomes d'arteriopatia nous que podien presentar els participants en l'estudi. Van ser 89 casos nous d'arteriopatia perifèrica després d'un seguiment mitjà per pacient de 4.8 anys.

Els dos grups que feien dieta mediterrània es van associar a un menor risc d'arteriopatia perifèrica. El grup que consumia oli d'oliva verge va reduir fins a un 66% el risc de presentar problemes circulatoris en les extremitats, i el grup assignat a suplement de fruita seca ho va fer un 50%.

Els autors comenten que aquest és el primer assaig clínic que suggereix una associació entre intervenció dietètica i l'arteriopatia perifèrica, resultats que coincideixen amb els d'estudis observacionals previs. De tota manera els autors consideren que abans d'arribar a conclusions definitives, l'estudi s'ha de repetir ja que aquest va estar limitat als casos que presentaven simptomatologia clínica, que no eren nombrosos.

CASOS CLÍNICS

Síndrome de Tako-Tsubo associat a Tirotoxicosi

M. Gómez-Valent, del Parc Taulí de Sabadell. Hospital Universitari.
A. Montero Leno, del Parc Taulí de Sabadell. Hospital Universitari.
MQ. Gorgas Torner, del Parc Taulí de Sabadell. Hospital Universitari.

La síndrome de takotsubo es defineix com una discinèsia apical transitòria del ventricle esquerre en absència de malaltia obstructiva de les vies coronàries. Va ser descrit per primer cop a finals dels anys 80, al Japó, però no va néixer com a entitat clínica fins al 2001 amb la publicació d'una sèrie de 88 casos[1]. La denomonació prové de la semblança que durant la sístole pren el ventricle esquerre en forma del parany japonès del mateix nom utilitzat per capturar pops.

Afecta majoritàriament dones d'edat mitjana-avançada i en un 60% dels casos es presenta com un dolor toràcic de característiques isquèmiques similar al que apareix en una síndrome coronària aguda, però sense comprometre l'oxigenació del teixit cardíac[3]. S'han plantejat diferents hipòtesis per explicar l'etiopatogènia que origina l'aparició d'aquesta síndrome. Actualment, la que té més rellevància és la que es basa en la possibilitat d'un augment brusc i intens de les catecolamines i afirma que es desencadena a conseqüència d'una hiperactivitat del sistema simpàtic davant de situacions estressants d'origen psíquic o físic[2].

Descripció del cas

Dona de 77 anys, en tractament amb propranolol 40mg/dia per una cirrosi hepàtica avançada (Chilp-Pugh A), secundària a una infecció per virus de la hepatitis C diagnosticada fa 11 anys, i tractament antihipertensiu amb lisinopril i espironolactona. L'any 2006 la pacient comença tractament amb acenocumarol i amiodarona per aparició d'una arítmia completa per fibril·lació auricular (ACxFA). Manté el mateix tractament fins al març del 2011, moment en què presenta un hipertiroïdisme secundari al tractament amb amiodarona. Es decideix suspendre aquest fàrmac i iniciar tractament amb digoxina 0,25mg/dia.

Per a l'hipertiroïdisme diagnosticat s'inicia tractament amb una tionamida de primera línia: tiamazole 35mg/dia i es valora un augment de la dosi diària de propranolol a 120 mg/dia.

Un mes més tard, la pacient torna a ingressar per una pielonefritis aguda que es converteix en un xoc d'hipotensió que requereix ingrés en la unitat de cures intensives per fer estabilització hemodinàmica. Com a mesura terapèutica es decideix aturar tota la medicació antihipertensiva de la pacient incloent-hi el propranolol.

Un cop estabilitzada, la pacient torna a la planta d'hospitalització on reprèn el tractament per controlar la tensió arterial amb ramipril 10mg/dia. Durant l'ingrés es fan diferents control analítics i s'objectiven nivells elevats d'hormones tiroïdals (T3 i T4) que demostren la no eficàcia del tractament antitiroïdal. Davant d'aquesta situació es planteja un abordatge terapèutic nou amb propiltiuracil, una tionamida reservada a casos refractaris al tractament de primera línia.

Dies més tard, la pacient relata un dolor toràcic amb augment de l'interval ST que fa sospitar una síndrome coronària aguda. S'activa el codi d'infart agut de miocardi (IAM) i és traslladada a un altre centre per fer un cateterisme el qual no objectiva isquèmia miocardíaca sinó acinèsia apical del ventricle esquerre amb disfunció global moderada que s'orienta com a síndrome de takotsubo.

A la tornada al nostre hospital és ingressada a la unitat de semicrítics on part de la medicació, entre altres el propiluracil, no es reprèn per falta de coordinació entre les diferents àrees assistencials. Al cap de pocs dies, la pacient experimenta un deteriorament de l'estat general que acaba en èxitus.

Discussió del cas

A partir de la descripció inicial, al voltant dels anys 80 es van publicar nombrosos casos de la síndrome de takotsubo també coneguda com a cardiomiopatia induïda per estrès, atordiment miocàrdic, bombament apical transitori del ventricle esquerre, cardiomiopatia en forma d'ampolla o síndrome del cor trencat[4].

Tot i que la fisiopatogènesi no està ben definida, actualment la hipòtesi que adquireix més rellevància és la que l'atribueix a un augment brusc i intens de les catecolamines que provocaria la vasoconstricció de la microvasculatura cardíaca. Altres alternatives que també l'explicarien són: la producció d'espasmes coronaris, l'obstrucció dinàmica medioventricular o anomalies morfològiques de la coronària descendent.

Es tracta d'una malaltia d'evolució benigna que en la majoria de casos, al llarg de les setmanes, la disfunció ventricular es resol de manera espontània. En un 1% dels casos apareixen complicacions que poden tenir un desenllaç fatal.

En el nostre cas, la pacient va debutar amb la manifestació clínica més freqüent de la síndrome (un 22%): un dolor toràcic similar al que produeix una síndrome coronària aguda. És important fer un diagnòstic diferencial d'un IAM ja que el tractament d'urgència amb fibrinolítics i nitrats no estaria indicat.

El tractament terapèutic de la síndrome no està clarament definit. Inicialment es fa tractament de suport, però alguns grups d'experts es decanten pel tractament amb ß-blocadors, IECA o ARA-II per disminuir l'efecte de les catecolamines[5,6]. En els casos en què s'evidencia la coexistència d'aterosclerosi i d'un trombe, es recomana l'ús d'antiagregants plaquetaris i/o fàrmacs anticoagulants.

La nostra pacient havia estat diagnosticada d'hipertiroïdisme secundari al tractament amb amiodarona per l'AC x FA. L'amiodarona té una doble implicació en la instauració de l'hipertiroïdisme. Per una part, té un efecte betablocador que interfereix en la síntesi de les hormones tiroïdals, inhibeix el pas de T4àT3 i provoca un augment compensatori del iode. Per l'altra, la molècula d'amiodarona conté dos àtoms de iode en la seva estructura química que aporten 20 vegades més iode lliure del que aportaria una dieta equilibrada[7,8].

Altres factors implicats en la instauració de la tirotoxicosi de la pacient podrien ser, d'una banda, la suspensió del propranolol durant la hospitalització, fet que hauria agreujat l'hipertiroïdisme de base i la simptomatologia corresponent i hauria propiciat un augment de les catecolamines que finalment induí la síndrome descrita i, per una altra, seria la no reintroducció del propiltiorucil a la tornada del cateterisme que hauria precipitat el desenllaç final.

Conclusions

El desconeixement de la síndrome de takotsubo en el nostre medi comporta que durant anys hagi estat una síndrome infradiagnosticada. Fer un diagnòstic diferencial precoç amb altres patologies que debuten de forma similar com la síndrome coronària aguda, permet fer-ne un abordatge i un tractament correctes.

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

1. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Ohmuara N, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. J Am coll Cardiol 2001;38:11-8.
2. Ueyema T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto, Tsuruo Y, Nishio I. Emotional Stress induces trancient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoreceptors a possible animal model of "tako-tsubo" cardiomyopathy. Circ J 2002;66:712-3.
3. Tako-Tsubo sindrome. UpToDate 2012
4. Ibáñez B, Navarro F, Farré J. Asociación del síndrome de tako-tsubo con la arteria coronaria descendente anterior con extensa distribución por el segmento diafragmático. Rev Esp Cardiol 2004;57:209-16.
5. Madaria, Andrés A, Blanco J, Ruiz L. Tako-Tsubo Syndrome. Atypical Presentation. Rev Esp Cardiol 2010;63(3):362-76
6. Connelly K, MacIsaac A, Jelinek MV,.The "Tako-tsubo" Phenomenon and Myocardial Infarction. Southern Medical Journal 2006;99:2-3.
7. Batcher EL, Tang XC, Singh Bn, Reda DJ. Thyroid function abnormalities during amiofarone therapy for persistent atrial fibrillation. Am J Med 2007, 120:880-5
8. Vicken R. Vorperioan MD, Thomas C, Havinhurts, MS, Stephen Miller Adverse Effects of Low dose Amiodarone: A meta-analysis. Jacc.1997. Sep Vol 30 (3): 794-8

DOCÈNCIA

L'informe Almagro 30 anys després

J. Boatella, Universitat de Barcelona

Introducció

Un editorial publicat l'any 1983 a la revista "Análisis Clínicos"[1] feia la següent crònica que signava Jaime Cobreros Aguirre, un dels participants en la reunió de professionals de diferents àmbits de la Farmàcia celebrada a l'estiu d'aquell mateix any, a la ciutat d'Almagro:

"Hace falta bastante valor para replantearse la propia profesión de uno en su totalidad, intentar llegar a su meollo, estudiar su situación actual y pensar en el camino de la pervivencia que pueda tener de cara al futuro. Pues bien, esto es lo que han hecho, ni más ni menos, veintitrés compañeros reuniéndose un caluroso fin de semana del pasado julio en el Parador Nacional de Almagro. La iniciativa nació obligada por las circunstancias que estamos atravesando: falta de identidad progresiva del farmacéutico, incapacidad de nuestros dirigentes profesionales para plantearse la Farmacia en su totalidad y, al mismo tiempo, en su esencia, esclerosis de nuestro profesorado, abulia, miedo, resignación de la clase farmacéutica... Así pues, unos cuantos compañeros han tenido la lucidez suficiente para reunirse a pensar juntos sobre su profesión ante la gravedad del momento. Y lo han hecho a título personal, sin representar a ninguno de los distintos grupos de los que procedían, pero aportando su visión desde ellos: Farmacéuticos de la Industria, de Hospitales, Analistas, de Oficina, de la Corporación y de la Universidad. Sí, también de la Universidad. Sin ideas preconcebidas, sin los tópicos farmacéuticos al uso, sin las orejeras personales o de grupo, han intentado llegar al tuétano y a la justificación, (verdaderamente grave es la situación cuando una profesión ha de plantearse su justificación) última de su quehacer farmacéutico. Como principio se ha planteado el hecho -o los hechos- farmacéutico y, partiendo desde este punto esencial, han estudiado la trayectoria de la Farmacia en las últimas décadas, su situación hoy, los factores actuales del cambio y el posible y deseable futuro si no queremos que nuestra profesión- y los farmacéuticos una generación después- desaparezca de la sociedad española diluida en sus propias contradicciones y equivocaciones. Con todo ello se ha elaborado un informe - que comienza a ser conocido como el "Informe Almagro"-, que será presentado públicamente este otoño a todos los farmacéuticos, a nuestros dirigentes y a la Administración, tan carente de ideas en algunos aspectos. El Informe Almagro puede ser el documento de base del que tan necesitada estaba la Farmacia española. Desde ahora en adelante, cualquier reflexión sobre la misma no podrá ignorarlo ni se podrá idear un futuro farmacéutico sin tenerlo en cuenta. Tal creemos que es su importancia, trascendencia y singularidad. Estamos por decir que es lo más importante que han hecho en las últimas décadas los farmacéuticos por la Farmacia. Queremos señalar finalmente, que el papel de los compañeros de A.E.F.A. asistentes, así como el de todos los demás, ha sido de suma importancia. Desde nuestro presidente que dirigió las maratonianas reuniones, hasta el de Antonio Rodríguez Daimiel, nuestro vocal por Castilla La Mancha y Presidente del Colegio de Ciudad Real, al que todos los que nos reunimos en Almagro (así como a su Junta) debemos agradecer su generosa invitación para hacerlo y su espléndida hospitalidad castellana". J.C.A.

Així, doncs, fa 30 anys que un grup de farmacèutics de diferents àmbits de la professió, acollits pel Col·legi de Farmacèutics de Ciudad Real, es varen reunir durant un parell de dies al Parador Nacional d'Almagro per debatre els problemes que, a parer seu, afectaven la Farmàcia d'aleshores i en especial, aquells més directament relacionats amb les aspiracions i el desenvolupament dels professionals i amb aspectes relacionats amb la formació (inicial, especialitzada i continuada) del farmacèutic. Fruit d'aquesta reunió es va elaborar un document anomenat "Informe Almagro" que inclou el conjunt de la reflexions *"sobre el presente y futuro de la Farmacia española".*

El context

Acabada d'estrenar la democràcia, al nostre país s'inicià un procés de transició que també va portar a la necessitat d'adequar el sistema sanitari a una nova rea-

litat condicionada, a més, per l'entorn socioeconòmic i la possibilitat de l'ingrés d'Espanya a la Comunitat Europea. Aquest procés es va anar concretant mitjançant la publicació de nombroses disposicions de caràcter legislatiu centrades en aspectes tan diversos com la prestació i la despesa farmacèutica dins del sistema sanitari, el registre d'especialitats o de tipus organitzatiu com ara la creació d'una direcció general de farmàcia, el desenvolupament de la farmàcia hospitalària o de la formació farmacèutica especialitzada[2].

L'any 1982, va acabar la primera legislatura de la democràcia espanyola i els resultats de les eleccions celebrades aquell any van atorgar la victòria al Partido Socialista Obrero Español. Aquest fet havia de provocar canvis importants en el sistema sanitari en general (Llei general de sanitat de 1986, Llei del medicament de 1990) i també la prossecució del debat encetat sobre el futur de la professió farmacèutica. En aquest sentit, un fet molt important fou la publicació del RD 2708/1982 sobre les especialitats farmacèutiques en la gestació del qual i a banda del Consejo General i d'alguns degans, hi van tenir un paper destacat la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospital (AEFH), de Farmacéuticos Analistas (AEFA) i de la indústria (AEFI)[3].

Efectivament, en alguns sectors de la professió hi havia un cert grau de preocupació per la situació de la Farmàcia i pel seu futur. Es volia aprofundir en l'anàlisi de la realitat i formular propostes. De Miguel[4] expressa aquesta inquietud amb els següents termes: *"La profesión farmacéutica –ya en el umbral del siglo XXI – parece que tiene más problemas de los que ella sola puede resolver. Muchos de los problemas son seculares; otros están relacionados con las pautas de desarrollo y las contradicciones que ese desarrollo ha supuesto para la estructura social y sanitaria española de las últimas décadas... Este callejón sin salida parece que solo puede abrirse superando los propios condicionantes del mercado; esto es, con el abandono por parte de los farmacéuticos del pobre papel que la organización sanitaria capitalista les ha reservado."*

Un document sobre "Política general del Ministerio de Sanidad y Consumo" (maig, 1993) destacava la necessitat de fer una anàlisi en els termes següents: *"se promoverá la realización de un estudio sobre el futuro de los farmacéuticos y las farmacias"* i, mes tard, en el document Política farmacéutica del Ministerio de Sanidad y Consumo, i afegeix: *"…proyectos de reforma sanitaria en los que estamos trabajando aún no está suficientemente perfilada y concreta la inserción del farmacéutico. Por eso hemos sugerido la realización de un profundo análisis…ante la perspectiva del año 2000… Este análisis en profundidad podría permitir clarificar… y proporcionar un marco para la discusión de las soluciones que consideremos más convenientes."* Algunes d'aquestes propostes les va fer, el mes de maig de 1983, Ernest Lluch, aleshores ministre de Sanitat i Consum, davant l'Assemblea de Col·legis Farmacèutics, i de ben segur van tenir relació amb la reunió que poc després s'havia de convocar a Almagro[4].

Els protagonistes

Els farmacèutics que signaren l'informe foren: E. Albors (director tècnic de Lab. Lacer SA i president d´AEFI), F. Álvarez (oficina de farmàcia), I. Arias (cap del servei de farmàcia, Hosp. Xeral Vigo i vicepresident AEFH), A. Benítez (cap del servei de farmàcia, Hosp. Virgen de la Luz, Cuenca i vocal AEFH), J. Bolós (adjunt de càtedra de fisicoquímica i vicedegà de la Facultat de Farmàcia, Barcelona), J. Bonal (cap del servei de farmàcia de l'Hosp. Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), R. Canela (cap de control de qualitat dels Lab. Ferrer Internacional S.A. i vocal de la junta catalana AEFI), J. Casati (oficina de farmàcia), J. Cobreros (director d'Analisis Clínicos i vicepresident AEFA), E. de Luna (tècnic de registres Antibiòticos SA i tresorer AEFI), C. Fernández (cap del Lab. Normativo, govern basc, president AEFA), R. Fernández (oficina de farmàcia), J. Giráldez (cap de servei de farmàcia, Clínica Universitària, Pamplona i president AEFH), J. Ramon (analista, vicepresident AEFA), J.M. Guardiola (cap del Servei de Bioquímica Clínica, Clín. Puerta de Hierro, Madrid i vicepresident AEFA), V. Jiménez (cap de servei de farmàcia, Hosp. General Sanjurjo, València i vocal AEFH), S. Martínez (analista, vocal COF Madrid), A. Rodríguez (cap de secció del Servei de Bacteriologia, Hosp. General, President COF Ciudad Real, vocal AEFA), F. Sánchez

(catedràtic de bioquímica, Fac. Farmàcia, degà de la Facultat, Granada), R. Santandreu (catedràtic de microbiologia, Fac. Farmàcia, València).

Tres d'ells, Albors, Bolós i Canela que, conjuntament amb el nostre company ja desaparegut Joaquim Bonal, constituïren la representació catalana, varen acceptar la invitació del autor d'aquest article per mantenir una conversa (el 5 de febrer del 2014 a la Facultat) amb l'objectiu de recordar les circumstàncies que envoltaren aquella reunió (veure fotografia). De les seves opinions se'n desprenen les valoracions que s'incorporen al text. Així, i en relació amb la fase prèvia, Canela destaca que "*A començaments dels 80, tothom era conscient que es produirien canvis importants a conseqüència de l'entrada a la CEE: els que eren previsors es preparaven per aquest canvi*" i Bolós creu pertinent recordar diferents iniciatives desenvolupades a Catalunya durant els anys 60 que varen mobilitzar farmacèutics de tota Espanya per fer una "convenció" de farmacèutics d'oficina i posar al dia l'exercici professional. Aquest moviment es va concretar en la convocatòria de l'Assemblea de

D'esquerra a dreta: Eduard Albors, Jordi Bolós i Ramon Canela, assistents a la reunió desenvolupada a la Facultat de Farmàcia de la UB el dia 5 de febrer del 2014.

farmacèutics de Lloret de Mar, l'any 1965.

Cap no recorda qui va ser el convocant formal de la reunió. Sembla evident, però, que la iniciativa no va sorgir de les organitzacions col·legials (a la que no van donar-hi un gran suport inicial) sinó més aviat de les de caràcter professional. En qualsevol cas, coincideixen a assenyalar que Bonal, Cobreros, Giráldez i Santandreu tingueren un paper destacat en tot el procés.

Les persones convocades es reuniren durant dos/tres dies de l'estiu (o tardor?) del 1983, al Parador de Turisme d'Almagro. Recorden la gran cordialitat existent entre els assistents i alguns detalls com que les sessions foren conjuntes, si bé amb distribució dels debats per àmbits. Cal dir que les discussions se centraren especialment en aspectes generals de la professió i en d'altres més específics com la farmàcia clínica, la indústria farmacèutica i el paper de la universitat, mentre que la oficina va rebre un tractament més reduït. De fet, tots tres coincideixen a assenyalar l'existència d'algunes situacions destacables com la valoració positiva, en termes generals, del farmacèutic d'indústria, la competència amb els metges en la qual havien entrat els farmacèutics d'hospital i els analistes, els problemes que afectaven l'oficina i, per últim, la qualitat docent i de la recerca de les facultats, amb las quals alguns es mostraren molt crítics.

En acabar, Cobreros va responsabilitzar-se de coordinar la redacció del document, que finalment fou publicat el 1984, tot moderant el tractament d'alguns dels aspectes debatuts.

L'informe

L'informe, editat a la impremta Azkuene – Trinxerpe de Sant Sebastià amb el suport del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Guipúzcoa, consta de 42 pàgines que inclouen una introducció, quatre capítols i les conclusions[5]. En una nota inicial, els autors fan referència a una cita de Leopold Bloom, personatge central de *l'Ulisses* de James Joyce, per explicitar la seva voluntat en la redacció del document *"El primer sujeto que eligió una hierba para curarse a si mismo tuvo bastante coraje. De ese coraje nacieron farmacéutico y medicamento, de ese mismo coraje, queremos suponer, nace el presente informe."*

En la introducció s'hi exposen algunes reflexions i comentaris previs de caràcter general amb l'objectiu de contextualitzar i justificar el tractament dels diferents apartats de l'informe. D'aquest conjunt, podem destacar algunes afirmacions com ara: *"...el desarrollo industrial separó ambas funciones (preparar y dispensar medicamentos), ... en distintos ámbitos profesionales y políticos, preguntas como ¿Qué es el farmacéutico?, ¿Es necesario el farmacéutico en la estructura sanitaria actual?, ¿Es necesaria una licenciatura de Farmacia como carrera universitaria diferenciada?"*. Mes endavant, afirma que *"[...] no es rara la idea de que... el medicamento es pro-*

ducido por la industria farmacéutica sin concurrencia del farmacéutico […] En la calle [...] el farmacéutico es el farmacéutico de oficina de farmacia" i conclou "[…] podríamos decir que la Farmacia Española y el Farmacéutico español se encuentra ante una crisis de identidad […] La Farmacia tradicional ha muerto, pero estamos convencidos que asistimos ya al nacimiento de una nueva Farmacia y de un nuevo farmacéutico…"

Formalment, l'informe està estructurat en els següents capítols i apartats:

1) La Farmacia española actual: 1.1. La industria farmacéutica, 1.2. La farmacia hospitalaria, 1.3. La oficina de farmacia, 1.4. Los análisis sanitarios, 1.5. El sistema educativo farmacéutico. **2) Factores de cambio en la Farmacia:** 2.1. Desarrollo y perspectiva de la investigación farmacéutica, 2.2. Cambios en la educación farmacéutica y necesidad de la enseñanza especializada y continuada, 2.3. Actitud y aspiraciones de los farmacéuticos. **3) La Farmacia en el futuro:** 3.1. Necesidad del experto en el medicamento y terapia medicamentosa, 3.2. Necesidad de la tecnología e industria farmacéutica nacional, 3.3. La Farmacia clínica o el futuro (3.3.1 La oficina de farmacia ante la farmacia clínica, 3.3.2 La formulación magistral, 3.3.3. Integración de la oficina de farmacia en la estructura sanitaria), 3.4. Necesidad del experto en análisis sanitario.**4) Educación farmacéutica y responsabilidad de las Facultades de Farmacia:** 4.1. Plan de estudios, 4.2. Responsabilidad de las Facultades de Farmacia en la Farmacia española, 4.3. Necesidad del profesional científico-docente, 4.4. La enseñanza postgraduada y el decreto de especialidades farmacéuticas (DEF).

Finalment, les vuit conclusions de l'informe incloïen els següents punts:

1) Situació actual (crisis profesional y de identidad) motivada per la fabricació industrial del medicaments i la implantació d'un sistema sanitari (que no supo aprovechar ni aprovecharse de los conocimientos ni capacidades de los farmacéuticos). **2) Impacte d'aquesta situació** (ante la que somos optimistas si se toman las medidas correctoras), comportava: a) la degradación de la imagen socio-profesional ... y que se cuestione su necesidad como titulado sanitario y diferenciado, b) el desencanto de muchos farmacéuticos que vieron su función profesional reducida y la frustración de las nuevas generaciones que […] se encontraban sin un campo donde aplicar y ahondar en sus conocimientos […] sin una labor que encerrase un verdadero acto profesional, c) divorci entre la professió i les facultats de farmàcia (unos planes de estudios obsoletos [...] enseñanzas fundamentalmente teóricas, de contenido básico [...] impartidas por profesores que en su mayoría no ejercen actividad farmacéutica alguna). **3) Desenvolupament de la indústria farmacèutica** (falta normativa sobre funciones del Director Técnico […] Sobre las posibilidades del farmacéutico en la industria inciden factores como: dependencia de la tecnología extranjera, poca investigación en las facultades, ausencia de una política de ayudas a la investigación). **4) Oblit de la figura del professional farmacèutic dins el sistema sanitari vigent** (hemos consentido una información del medicamento extrafarmacéutica […] y relegado al farmacéutico de oficina y de hospital al acto de dispensación). **5) Quan al futur**, el document destaca la importància de dos elements nuclears de la professió (el futuro sigue estando en el medicamento y en el análisis sanitario. En el medicamento con la preparación y especialización […] en áreas de investigación galénica y tecnología industrial, producción y control de calidad y la potenciación de la industria farmacéutica nacional y la práctica de la Farmacia clínica, esto es, la Farmacia orientada al paciente…ejercida a nivel generalista […] oficina de farmacia [...] especialista en los servicios de farmacia de los hospitales [...] investigador y docente en los servicios de los hospitales clínicos dependientes de las facultades. En el análisis sanitario, volviendo a retomar el farmacéutico como técnico de salud en el campo del análisis higiénico sanitario y preventivo, bromatológico y de sanidad ambiental). **6) Elements necessaris per al desenvolupament de la farmàcia clínica:** a) potenciación, formación y exigencia de los servicios de farmacia de los hospitales, b) reciclaje mediante programas de formación inicial y continuada, c) la estancia obligatoria de los futuros licenciados en los Servicios de Farmacia de los hospitales y/o en las oficinas de farmacia, c) bus-

car nuevas formas de acceso, promoción profesional y retribución, d) la creación o potenciación de los centros de información del medicamento. **7) Importància de les facultats de farmàcia per al futur de la professió:** a) establecer un plan único que tenga en cuenta […] orientados al paciente b) impartir "educación farmacéutica" [...] estudios basados y dirigidos hacia las competencias más que en base al conocimiento disponible en las distintas ciencias, c) formar un número suficiente de profesionales-científicos-docentes, d) fomentar las relaciones y el trabajo en equipo [...] con otras facultades [...] y otros profesionales, e) limitar el número de alumnos, f) programar una estancia hospitalaria o profesional de seis meses a un año, g) establecer programas de reciclaje y actualización). **8) Desenvolupament de les especialitats farmacèutiques** (los futuros licenciados […] formación que les permita una rápida incorporación a la nueva organización sanitaria)

Comentaris i conclusions finals

Els signants de l'informe creien que el document anava especialment adreçat a l'administració (sanitària i educativa), si bé en aquells moments la majoria no tenia una convenciment profund de la iimportància i transcendència de la reunió. Tal com assenyala Canela, *"no vaig ser conscient de la transcendència de la reunió fins que un temps després diverses persones rellevants de la professió me'n varen parlar."*

Si bé no es pot deduir l'existència d'una relació directa entre les propostes incloses en el document i el que més tard va succeir, és cert que molts dels aspectes als quals fa referència han esdevingut una realitat. Així, doncs, cal atribuir a l'informe Almagro un impacte notable sobre la Farmàcia espanyola actual.

Amb relació a les conclusions, Bolós destaca que *"des d'una visió actual, la dimensió d'alguns problemes superava l'àmbit espanyol i en alguns aspectes hi havia una visió de la Farmàcia que després ha quedat àmpliament superada."* Malgrat això i en relació amb qüestions més concretes, cal fer esment de la consolidació de la farmàcia clínica especialment en l'àmbit hospitalari, del concepte d'atenció farmacèutica (a la qual si bé el document no hi fa una referència explícita, sí que deixa intuir el seu desenvolupament immediat), la creació dels "centres d'informació del medicament" (CIM).

Quant a la formació cal dir que, malgrat l´existència (i la persistència) d'alguns problemes endèmics ("educació farmacèutica"), els plans d'estudi s'han modificat en la línia del document, sobretot gràcies a la directiva comunitària (Directiva 85/432/CEE de 16 de setembre de 1985), que inclou i obliga a fer pràctiques tutelades (als hospitals i a les oficines). Canela conclou: "*Crec que moltes coses que allà es van dir, es poden veure plasmades en els plans d'estudis actuals i en altres aspectes de la professió," mentre que Albors creu pertinent recordar "la importància que a conseqüència de tot aquest moviment va tenir la creació de cicles de conferències per part d'AEFI i les vocalies d'indústria d'alguns col·legis professionals a les facultats i també la dotació de beques col·legials per iniciar-se en el treball a la indústria alhora que destaca la complicitat que sobre aquestes qüestions tenia amb Giraldez en les reunions del Consejo.*"

En aquest mateix sentit, també cal destacar la consolidació dels programes de formació continuada dels professionals. En canvi i malgrat nombrosos esforços en contra per part d'alguns, es manté encara un cert divorci entre la professió farmacèutica i les facultats i els programes de formació i actuació conjunta entre professionals sanitaris, fora de l'àmbit hospitalari no estan prou desenvolupats.

De ben segur però, els lectors, també podran extreure les seves pròpies conclusions.

BIBLIOGRAFIA

1. J.C.A. (1983) El Informe Almagro [editorial]. Análisis Clínicos 33, 240
2. Reol J.M. (2003) Desde la reforma farmacéutica (1978) al siglo XXI. Discurs d'ingrés. Real Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Barcelona
3. Eva María Rodríguez E., Herrera J., Moreno E., Ramos A. (2012) Historia de las especializaciones farmacéuticas. Aula abierta. Legislación. 41-46.
4. de Miguel J.M., Salcedo J. (1987) La profesión farmacéutica. Centro de investigaciones sociológicas. Siglo XXI de España Editores S.A. Madrid.
5. Albors E. (1984) Informe Almagro: una reflexión sobre el presente y futuro de la farmacia española. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Guipuzcoa.

Agraïment: L' autor vol expressar el seu agraïment als doctors Albors, Bolós i Canela per la seva disposició i valuoses aportacions a la redacció d'aquest article.

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Passat, present i futur dels complements alimentosos

M.J. Alonso, vocal de Plantes Medicinals i Homeopatia del COF de Barcelona
L. Arranz, doctora en farmàcia, professora associada del Departament de Nutrició i Bromatologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona
M. Blanco, consultora alimetària, responsable del Departament Tècnic de l'Asociación Española de Fitoterapia y Nutrición (AFINUR)

Des del punt de vista legal, els complements alimentosos són fonts concentrades de nutrients (vitamines, minerals, àcids grassos, enzims, diverses plantes...) amb efecte nutricional o fisiològic que es presenten en la forma dosificada de comprimits, sobres, càpsules i altres formes similars amb la finalitat de complementar la ingesta dietètica normal. Aquests productes, que ara mateix gaudeixen d'un marc legal prou definit, fins fa poc més d'una dècada no comptaven amb legislació pròpia. Cal recordar que els complements alimentosos tenen com a objectiu mantenir un bon estat de salut i no poden ser destinats a tractar, curar o prevenir malalties, accions només reservades als medicaments.

A l'any 2002 va sortir publicada la Directiva 2002/46/CE sobre aquests complements, una normativa europea que per primer cop desenvolupava aquest tipus de productes. Aquesta norma defineix com a nutrients només vitamines i minerals i en la fabricació permet utilitzar només les fonts o les formes químiques tal com apareixen en la llista II (ara mateix ampliada per reglaments posteriors). La Directiva 2002/46/CE també considera que altres substàncies com aminoàcids, àcids grassos o fibra podrien figurar entre els complements, però, de moment, per un informe que ha publicat la Comissió el 2009 sembla que aquesta ampliació no es durà a terme en l'àmbit europeu. La directiva també preveu establir unes quantitats màximes de vitamines i minerals tenint en compte els nivells màxims en termes de seguretat. Per tant, ens trobem que fins que la Comissió no decideixi legislar aquests punts, a nivell europeu hi haurà una falta d'harmonització legislativa, però l'existència de normatives més desenvolupades en alguns estats membres en matèria de complements, de moment serà suficient per regular-ne la comercialització en temes de lliure comerç.

Per altra banda, la transposició de la Directiva 2002/46/CE al nostre ordenament jurídic es va fer un any més tard amb la publicació del Reial Decret 1275/2003, referit als complements alimentosos. En un principi, aquesta publicació va constituir un primer pas llargament esperat pel sector dels complements que fins a aquell moment vivia en una situació d'absència de legalitat ja que la demanda creixent del sector feia imprescindible l'ordenació del mercat. Però el dit Reial Decret no va ser una transposició fidel ja que hi van incloure uns límits de vitamines i minerals que no estaven inclosos en la directiva europea. Per això, finalment, l'any 2009 es va derogar i es va publicar el vigent Reial Decret 1487/2009 relatiu als complements alimentosos, el qual serà modificat amb la inclusió d'un nou annex III amb altres substàncies per ser emprades en la fabricació de complements. Aquest nou annex sortirà publicat abans de l'estiu i té el vistiplau de la indústria alimentària que el veu com una oportunitat de millorar la competitivitat en el marc del mercat únic, ja que fins ara la majoria d'aquests productes són distribuïts o importats, però pocs fabricats a Espanya.

Així, doncs, la situació legal d'aquests productes a Europa i sobretot a Espanya, ha canviat força ja que ha passat de tenir un marc legal poc definit a tenir una normativa específica, més tota la normativa alimentària que afecta tots els aspectes dels aliments en general com la publicitat, la seguretat i la higiene, contaminants, etiquetatge, materials en contacte...

Des de el punt de vista d'una oficina de farmàcia, des de l'any 2000, el control de la despesa farmacèutica per part de l'Administració ha originat diferents polítiques orientades tant a contenir-la com a reduir els preus dels medicaments i a retallar els marges de l'oficina de farmàcia i la distribució amb el consegüent impacte econòmic. Aquí, les farmàcies tenen un recurs molt valuós per poder practicar un consell actiu cap als productes de la cura de la salut i mitigar els

efectes de la baixada d'ingressos. Les oficines de farmàcia són el millor canal per garantir la seguretat i la qualitat dels productes que exigeixen una cura de la salut, encara que també puguin trobar-se en herbolaris/dietètiques i fins i tot en supermercats. Actualment, hi ha un ventall molt ample d'ingredients amb efecte nutricional o fisiològic (molts amb estudis científics que n'avalen l'efecte), amb presentacions i envasos innovadors, amb una publicitat cada cop més veraç, lluny del mític producte miracle, tot i que en alguns mitjans de comunicació com la televisió o la premsa encara els continuen venent així. És important que aquests productes comptin amb l'assessorament o l'opinió especialitzada d'un professional, ja que encara que siguin fonts concentrades de nutrients, poden interactuar amb fàrmacs o fins i tot amb altres complements que la persona ja estigui prenent. Per tots aquests motius el professional farmacèutic és la persona més adient.

L'evolució del mercat i la regulació progressiva d'aquest productes han marcat nous llançaments tant a la indústria alimentària com a la farmacèutica que ha fet que el consumidor tingui més confiança en els complements per mantenir la salut i el benestar. Les vendes mundials dels productes per a la cura i la protecció de la salut van créixer un 3% l'any 2013, amb les vitamines i altres suplements com la categoria amb més augment.

L'Informatiu del COFB, número 76, del setembre del 2004, publicava la notícia de la creació de l'Observatori Permanent dels Complements de l'Alimentació, fruit d'un conveni de col·laboració entre la Universitat de Barcelona (UB), la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI) i el mateix Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona. Aquest conveni el va signar el rector de la UB, el doctor Joan Tugores, el president del COFB, el senyor Joan Duran, i la presidenta de la secció catalana d'AEFI, la senyora Dolores Cainzos. La finalitat era crear un centre de referència en l'àmbit de l'alimentació, especialment dels complements alimentosos, però també dels dietètics i dels anomenats aliments funcionals.

Aquest projecte l'impulsà la Vocalia d'Alimentació i Nutrició, aleshores encapçalada per la doctora Marta Castells i havia d'estar vinculat al Campus de l'Alimentació de la UB. La idea era que fos un campus de desenvolupament físic i virtual que aglutinés els professionals de l'àmbit alimentari, ja fossin de la indústria o del món de la investigació. Les principals activitats que volia desenvolupar eren la creació i l'actualització d'un banc de dades sobre els complements alimentosos, la promoció de la recerca i d'estudis, la formació a professionals, i la difusió i la comunicació pública dels resultats del treball de l'Observatori. La intenció de tot plegat era cobrir la necessitat de tenir un centre d'informació de referència en un tema d'actualitat: la innovació en ingredients alimentaris i l'augment de la presència en forma de complements alimentosos a les oficines de farmàcia. Els membres de la Vocalia d'Alimentació i Nutrició veien que cada dia més el consell dietètic o nutricional esdevenia més complex per la demanda del consumidor d'aquest tipus de productes. Era necessari tenir eines d'informació per consultar aquests productes o ingredients i també eines de formació per actualitzar-se constantment.

Al principi del 2005 l'Observatori ja estava en marxa, les reunions eren freqüents i la feina intensa. Va començar a treballar fent un anàlisi de mercat i de productes per començar a elaborar la base de dades. Aquesta incloïa informació de complements alimentosos comercialitzats al mercat espanyol i, a més, monografies dels ingredients que els componien. El format permetia que a partir de la informació d'un producte es pogués buscar la monografia dels components i, al revés, a partir d'una monografia d'ingredient poder consultar quins productes el contenien. També s'incorporava informació d'alguns aliments dietètics i d'alguns aliments funcionals per tal de poder fer comparacions en composició qualitativa i quantitativa. El potencial d'aquesta eina de consulta va generar molt d'interès ja que no hi havia res igual a Espanya i ni tan sols a Europa, i va captar l'atenció tant d'empreses del sector com també de l'Administració. L'Observatori treballava amb una persona dedicada a temps complet, amb el suport del Centre d'Informació del Medicament (CIM) i la logística de tot el COFB. D'aquesta manera, a més de fer créixer la base de dades, es va començar a resoldre consultes dels col·legiats i també a organitzar una taula rodona i un curs d'actualització en complements de l'alimentació.

A la taula rodona el debat va girar al voltant de la funció que havien de fer, en l'alimentació, tots aquests comple-

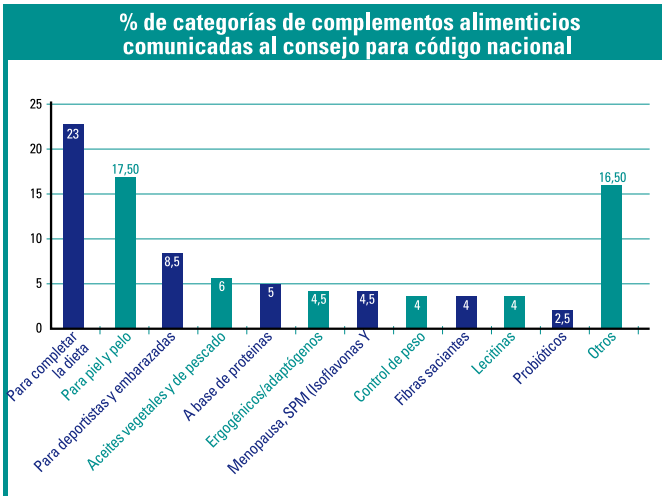
ments alimentosos, aliments dietètics i aliments funcionals que dia a dia oferien ingredients més enfocats a la salut i no només a la nutrició. I com havien d'adequar els farmacèutics i altres professionals de la salut el consell dietètic o nutricional. Era el moment en què també començava el debat sobre si les farmàcies podien, o no, oferir serveis d'elaboració de dietes personalitzades als clients o usuaris. El tema alimentari estava molt viu.

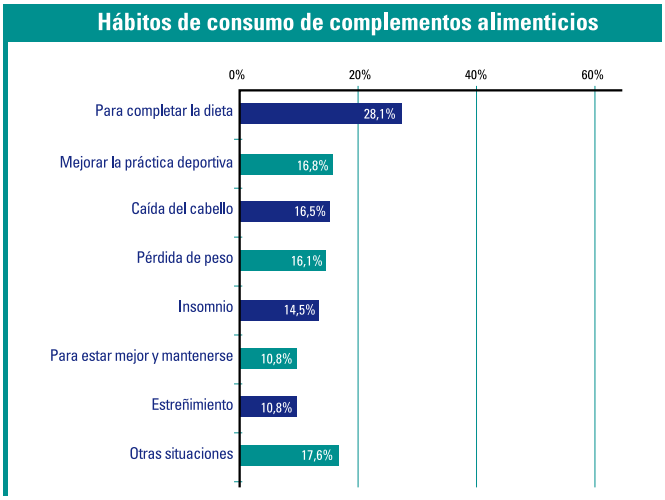
El curs d'actualització en complements de l'alimentació va ser un èxit d'assistència i va comptar amb la participació de molts ponents. S'hi va parlar tant de la legislació i l'etiquetatge d'aquests productes com de l'ús beneficiós que tenien en diferents aparells o sistemes de l'organisme: cardiovascular, digestiu, nerviós, etc. En aquell moment, els missatges de salut que podien enviar els aliments en la publicitat no estaven regulats, però el que sí estava molt clar era que l'àmbit d'actuació de l'aliment mai no podia ser el de prevenir, diagnosticar o curar cap malaltia, ja que aquest era i és l'àmbit del medicament.

Per manca d'acord entre les entitats que van engegar el projecte, al cap d'un any d'esforços i treball, l'Observatori va quedar finalment aturat com a projecte, fins que es va abandonar. Tot i així, l'interès i la inquietud dels membres de la Vocalia van perdurar i per això aquests temes han continuat presents en les activitats del COFB, especialment de forma més intensa amb la creació del grup de treball de complements alimentosos.

La Vocalia d'Alimentació i Nutrició i, en concret, el grup de treball de complements alimentosos es preocupa de fomentar el coneixement d'aquests productes en el professional farmacèutic. És essencial que hi hagi un coneixement millor dels ingredients que els componen, que sàpiguen diferenciar un complement de qualitat, identificar si la publicitat és adequada, els beneficis que aporten... Per aquest motiu, en les reunions promovem iniciatives o eines que puguin ser útils als farmacèutics. Últimament s'ha dissenyat una fitxa per a nous ingredients en complements per poder recopilar informació en cas que un farmacèutic tingui dubtes sobre la idoneïtat, ja sigui per l'ingredient en sí mateix, per les dosis en les quals es presenta, pel tipus de font o forma química utilitzada o per la publicitat o les indicacions que l'acompanyen. També proposen fer cursos de formació que puguin ser interessants i que cobreixin les necessitats actuals dels farmacèutics.

El grup de treball de complements alimentosos és dinàmic, viu i evoluciona amb les demandes dels professionals, per això des de desembre, en veure un interès creixent per l'alimentació i suplementació esportiva, ha creat un subgrup de complements alimentosos i esport. I és que ara per ara amb l'augment de les persones que fan activitats físiques, sembla que tothom entengui d'esport i de suplementació esportiva, encara que en el fons només parli d'informació poc tècnica i gens científica que circula en cercles poc preparats. El farmacèutic és un professional que té les bases de formació suficients per apropar-se a aquelles persones que practiquen esport de forma amateur. No hem de perdre l'oportunitat d'oferir els nostres coneixements aplicats a l'esport i també productes que poden afavorir la pràctica normal de l'activitat esportiva i vetllar per un ús saludable, eficaç i segur d'aquests productes.





SALUT PÚBLICA

L'eliminació del xarampió a Catalunya

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

Conegut des de l'antiguitat, el xarampió és una de les malalties epidèmiques que al llarg de la història ha registrat brots importants[1]: el d'Atenes (any 4 aC), el d'Antonino (segle II), els de la Xina (anys 162 i 310), el de Tours (segle VI dC) i que és causa una mortalitat elevada, sobretot en aquelles poblacions que durant generacions han estat aïllades. Un cas ben documentat és el de les Illes Fiji en què l'any 1875 es va declarar un brot que en quatres mesos va produir més de 20.000 morts i va delmar la població autòctona més del 40%[1]. L'any 1980, abans de la generalització de la vacuna, el xarampió provocava 2,6 milions de morts l'any a tot el món i l'any 2011 en van produir 158.000[2].

Es tracta d'una malaltia exantemàtica, molt contagiosa, que sovint apareix en l'edat pediàtrica, però que també ho pot fer en l'edat adulta. Té quatre períodes clínics ben diferenciats (veure taula 1). El període de contagi comprèn des dels 3-5 dies previs a l'inici de l'exantema fins als 4 dies posteriors a l'aparició d'aquest[3]. El signe patognomònic (de diagnòstic diferencial) són les taques de Köplik (punts blancs envoltats de mucosa vermella) que apareixen en el període prodròmic, a la zona dels molars, immediatament abans de l'exantema, i desapareixen al cap de 24-48 hores[4]. Les complicacions més lleus (faringitis i laringitis) apareixen en la fase exantemàtica i les complicacions més greus com adenitis, otitis, pneumònia, encefalitis o púrpura trombopènica, entre altres, apareixen en la convalescència[4]. La mortalitat és d'un per cada mil casos.

El xarampió és una malaltia que compleix totes les condicions per ser eliminada: el reservori és exclusivament humà i la vacuna té una eficàcia protectora del 95%. Conseqüentment, és possible trencar la cadena epidemiològica i interrompre la transmissió endèmica en un país o una regió, i fins i tot a nivell mundial[3].

> **"El xarampió és molt transmissible i de fàcil prevenció mitjançant la vacunació**

Tot i que la vacuna triple vírica (xarampió, rubèola i parotiditis) és el sistema fonamental de prevenció del xarampió, té un 5% d'errades vacunals primàries, fet que justifica una segona dosi, separada com a mínim un mes per garantir la seroconversió (formació d'anticossos)[3]. Amb percentatges alts de cobertura vacunal, la vacunació també aconsegueix una immunitat de grup ja que la manca de persones

Taula 1. Evolució de la malaltia del xarampió

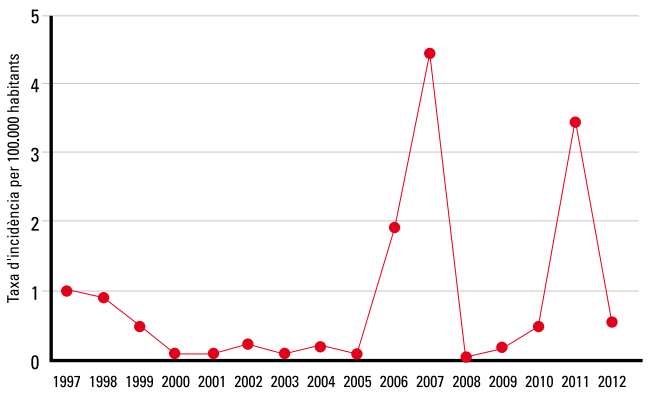
Període	Durada	Simptomatologia
Incubació	8 - 12 dies (des de l'exposició)	Cap
Prodròmic o catarral	3 - 4 dies	Febre alta, cefalea, somnolència, malestar general, rinitis, conjuntivitis
Exantemàtic	5 - 6 dies	Ídem anteriors però més intensos. Erupció cutània.
Convalescència	3 - 4 dies (a partir de l'exantema)	Descamació tipus furfuràcia Disminució progressiva dels símptomes

susceptibles impedeix la propagació del virus[5].

L'OMS té com a un dels objectius de l'any 2015 eliminar el xarampió de la regió Europa i fer disminuir la mortalitat un 95% en comparació amb les dades de l'any 2000, a partir d'un pla estratègic amb els punts següents[2]:

- Aconseguir i mantenir una cobertura vacunal elevada amb dues dosis de vacuna que continguin els antígens del xarampió i la rubèola.
- Dur a terme una vigilància eficaç de la malaltia i avaluar el progrés i l'impacte del programa de vacunació.
- Actuar de forma ràpida davant dels brots i fer un tractament eficaç dels casos.
- Mantenir la confiança de la població i la demanda de vacunació.
- Investigar i desenvolupar la millora de la vacunació i dels instruments de diagnòstic.

Gràfica 1. Taxes d'incidència anual de casos de xarampió confirmats per 100.000 habitants. Catalunya 1997-2012[6]



1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
1,00	0,90	0,50	0,08	0,10	0,20	0,10	0,20	0,10	1,90	4,45	0,04	0,16	0,55	NE	NE

NE= No Estimat

La situació a Catalunya: 1997-2013

La vacuna triple vírica va ser introduïda en el calendari de vacunacions l'any 1981[6]. Des que es recullen dades (1997) s'observa una disminució progressiva en la incidència i a l'any 1999 es va introduir un canvi important en el calendari: avançar la segona dosis dels 11 al 4 anys, amb l'objectiu d'eliminar el xarampió del nostre territori. L'any 2000 va aparèixer el darrer cas autòcton gràcies als esforços que va fer el Programa d'eliminació del xarampió a Catalunya, engegat l'any 1991. Entre els anys 2001-2005 la taxa d'incidència havia estat molt baixa (<0,3 casos per 100.000 habitants) i tot feia pensar que la situació estava controlada, amb una població poc susceptible i un alt grau de vacunació[7]. Però els tres brots de xarampió dels anys 2006-2007, 2010-2011 i 2013 van trencat les previsions (veure gràfica 1).

> **"L'OMS-Europa té com a objectiu eliminar-lo al 2015**

El brot de finals del 2006 i començaments del 2007 va donar 381 casos i va tenir una incidència entre els infants <15 mesos de 278,2 per 100.000 habitants. L'estudi epidemiològic va demostrar que es tractava d'un brot els primers casos del qual van ser importants i van originar diverses cadenes epidemiològiques[8]. Es va veure que hi havia diferències en la cobertura vacunal entre la població immigrant (93,3%) i la població autòctona (98,8%) i una major afectació entre els nens que no tenien l'edat de rebre la primera dosi de la vacuna (< 15 mesos). La conseqüència del brot va ser avançar la primera dosi dels 15 als 12 mesos[8].

Contràriament al primer, el brot de finals del 2010 i començaments del 2011, va afectar principalment persones adultes més grans de 25 anys (48,8% de casos) i individus no vacunats (91,7% de casos)[9]. El brot va aparèixer a conseqüència d'uns nens no vacunats per creences i altres casos no relacionats, però associats entre si a casos importats de França[6]. La conseqüència d'aquest brot va ser garantir el compliment estricte del protocol d'actuació per prevenir i controlar el xarampió: vacunació de tots els contactes susceptibles nascuts després de 1966 i vacunació poblacional d'adults susceptibles nascuts després de 1966[7].

El brot de 2013 va afectar 47 individus i, igual

que l'anterior, la majoria d'afectats tenia entre 25-44 anys (57,5%). Catorze dels casos es van associar directament o indirecta al Festival Sónar de Barcelona[10].

Discussió

La vacunació és un sistema de prevenir de forma eficaç la malaltia del xarampió i constitueix una estratègia de primer ordre per aconseguir eliminar-lo. No obstant això, es requereixen uns graus de cobertura elevats i en un món tan globalitzat, amb una gran mobilitat d'individus i amb diferències culturals i sanitàries, aquestes cobertures no es poden garantir.

El protocol d'actuació per prevenir i controlar el xarampió a Catalunya[7] és una eina útil en l'estudi de brots i en les mesures de control, però resulta ineficaç si el grau de cobertura vacunal no és elevats i queden grups susceptibles sense vacunar com individus amb creences contràries a les vacunes, població no autòctona (turistes i immigrants) i alguns col·lectius (personal sanitari i docent) i grups ètnics[3]. L'eliminació del xarampió al nostre territori també depèn del compliment dels programes de vacunació a la resta de països del món i, per tant, de la superació dels obstacles següents: manca de compromís polític a nivell mundial (ja que la malaltia no es percebuda com una prioritat), administració de les dues dosis de vacunes a les zones més desafavorides del món i extensió dels programes de vacunació a la població adulta que mai ha patit la malaltia (i per tant que és susceptible)[3].

Conclusió

Si realment a Catalunya es vol aconseguir l'objectiu d'eliminar el xarampió el 2015, cal aconseguir cobertures vacunals elevades que garanteixin la immunitat de grup. Això no només vol dir el control de la població autòctona sinó també dels individus estrangers, sense cap mena de distinció. Caldria fer un control dels individus que es desplacen i assegurar que tant els que surten com els que arriben a Catalunya tenen totes les dosis vacunals administrades o bé tenen anticossos (són immunes), i un control rigorós dels col·lectius més susceptibles

> **"A Catalunya un nou brot al febrer de 2014, amb 26 casos, no permet ser optimistes**

BIBLIOGRAFIA

1. Oldstone M. Virus, pestes e historia. Ed. Fondo de Cultura Económica. 1a edición. 2002. México DF. 268p.
2. OMS. Xarampió. Nota número 286. Febrer de 2013. Disponible a: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/es/index.html
3. Sociedad Española de Epidemiología. El sarampión. 7ª monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Ed. EMISA. 2008. 187p. Disponible a: http://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/el_sarampion.pdf
4. Martínez Roig A, Marín Casino M, Ferrandez Quirante O et al. Infeccions que cursen amb exantema. Circ. Farm. 2005; 63(4): 205-15.
5. Departament de Salut. Quaderns de Salut Pública. Manual de vacunacions. 4 edició. 2006. Barcelona. 154p. Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Vacunacions/documents/manualvacunes06.pdf
6. Torner Garcia, N. El xarampió, la rubèola postnatal i la síndrome de rubèola congènita a Catalunya. Informe 2012. Butlletí epidemiològic de Catalunya (BEC). 2013; 7(34): 1-6. Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Recursos/Butlletins_de_salut/PROMOCIO_I_PROTECCIO_DE_LA_SALUT/BEC_Butlleti_epidemiologic_de_Catalunya/2013/bec_juliol_2013.pdf
7. Agència de Salut Pública de Catalunya. Protocol d'actuació per a la prevenció i control del xarampió. 2012. Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Vigilancia_epidemiologica/documents/Arxius/protocol_xarampio.pdf
8. Departament de Salut. Brot de xarampió a Catalunya amb afectació elevada dels nens d'un any (període 2006-2007). Butlletí epidemiològic de Catalunya (BEC). 2007; número extraordinari (27):168-72. Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Vigilancia_epidemiologica/documents/bec102007ex.pdf
9. Departament de salut. Informe dels brot de xarampió de 2010-2011 a Catalunya 2012; Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Vigilancia_epidemiologica/documents/Arxius/infoxarampio2010_2011.pdf.
10. Agència de Salut Pública de Catalunya. Pla d'eliminació del xarampió a Catalunya. Nota informativa. 27.09.2013 Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Vigilancia_epidemiologica/documents/Arxius/actualitzacio_brot%20xar2013.pdf.

FARMACÈUTICS INNOVADORS

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

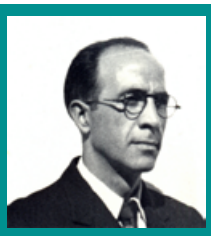
Joan Xirau i Palau

(Figueres, 1903 – Figueres, 1976)

El personatge Nascut a Figueres el 24 de desembre de 1903, cursà els estudis primaris i secundaris a la seva ciutat natal i els universitaris a Barcelona. Després de la Guerra Civil, s'exilià a França, d'on al cap d'un temps passà a Mèxic. L'any 1952, després de gairebé dos anys d'estada a París, tornà a Figueres, on morí el 8 de març de 1976.

El farmacèutic Es llicencià en farmàcia a la Universitat de Barcelona el 1925. Entre 1925 i 1927 fou ajudant dels Instituts de Fisiologia i Biologia de Barcelona, dirigits respectivament per August Pi i Sunyer i Pere Domingo i Sanjuan. El 1928 obrí una farmàcia amb laboratori de formulació i anàlisi a Figueres, on de 1936 a 1939, fou professor de ciències a l'Escola d'Arts i Oficis de la Generalitat. A l'exili, fou professor de química a la Universidad Michoacana de Morelia, de 1940 a 1943 i, des d'aquest darrer any, director de recerca química als Laboratorios Lauzier de Mèxic, D.F. Entre 1951 i 1952 treballà a París amb el químic Michel Polonovski. El 1955 reobrí la farmàcia a Figueres, que menà fins al seu decés.

La innovació Les aportacions de Xirau s'emmarquen en quatre aspectes. *Docència.* Rebé i acomplí l'encàrrec d'organitzar els estudis de química a la universitat esmentada, on impartí fonaments teòrics de la química, química inorgànica, química orgànica, química farmacèutica i anàlisi química i de la qual fou el primer director de la secció de química dels laboratoris centrals; en relació amb això,



el 1946 publicà el llibre "Elementos de Química en 9 lecciones". *Recerca.* Ultra investigacions en química, sobretot relacionades amb alcaloides, col·laborà amb Fernando de Buen Lozano, també exiliat després de la guerra civil espanyola, oceanògraf i ictiòleg, director de l'Estación Limnológica de Pátzcuaro, en aspectes químics de peixos del llac que dóna nom a l'estació. *Traducció d'obres científiques rellevants.* Traduí de l'anglès "Fundamentos de la cirugía de guerra y urgencia", del metge català, igualment exiliat, Josep Trueta i Raspall i, en un equip dirigit per un altre exiliat, José Giral Pereira, "Bases farmacológicas de la terapéutica", de Louis Goodman i Alfred Gilman. *Escacs.* A part de l'activitat científica, fou un gran afeccionat als escacs. Abans de la guerra en fou sotscampió de les comarques gironines i el 1947 publicà a Mèxic el llibre "El ajedrez en 7 lecciones", que tingué diverses edicions i força difusió en països iberoamericans.

Per saber-ne més

- Cañigueral, S., Fàbregas, N., Poch, J.M. & Vallès, J. 1985. Homes de ciència empordanesos. Materials per a un diccionari històric de la ciència a l'Empordà. Figueres, C. Vallès editor - Ed. Art-3.
- Serra, M.C., Mejía, J.F., Sola, C. (eds.). 2011. De la posrevolución mexicana al exilio republicano español. México, D.F., Fondo de Cultura Económica.

J. Vallès i M. Xirau, Universitat de Barcelona

Salustiano de Orive y Oteo

(1842, Briones (La Rioja) – 1913, Logroño)

El personatge Fill de pagesos, Salustiano de Orive va fer de telegrafista, va vendre diaris per sobreviure i gairebé sense mitjans econòmics es va traslladar a Madrid a estudiar farmàcia. Contrau matrimoni amb Vicenta Ontiveros , filla d'un general carlista amb qui tindrà cinc fills. El 1870 obre una farmàcia i un establiment de banys a Bilbao. De personalitat excèntrica i emprenedora es converteix en un personatge popular que fa llegenda a finals del segle XIX i principis del XX .

El farmacèutic El 1870 obté el títol de llicenciat en Farmàcia com a alumne lliure. Ja instal·lat a la farmàcia de Bilbao, a partir de 1871, comença a destil·lar diferents plantes medicinals i a fabricar el dentifrici que el farà famós, juntament amb altres específics per diverses malalties. A causa de l'alta demanda dels seus productes obre una fàbrica a Bilbao, modèlica quant a condicions laborals. Va ser un mestre en la creació de producte i un geni en l'art de vendre. L'habilitat que tenia per fer ús de la propaganda el converteix en un precursor de la publicitat moderna. La farmàcia de Bilbao, única per la seva extraordinària decoració d'estil nassarita, va ser regentada pels seus hereus fins al 1977.

La innovació El producte que el converteix en un inventor d'èxit és el Licor del Polo, un elixir dentífric la idea del qual li sobrevé sent estudiant, el 1867, després d'un fort mal de queixal i que un dentista n'hi hagués d'extreure dos. Coneixedor com

Cartell publicitari que reprodueix una foto d'Orive utilitzant Licor del Polo.

era de la botànica, després de diversos assajos crea un dentifrici que comença a comercialitzar el 1871. El presenta en certàmens i exposicions i rep diverses medalles i mencions honorífiques. Llança una gran campanya de publicitat i estableix una xarxa de distribució per tot Espanya. El seu anunci es converteix en un clàssic de diaris i revistes de tirada nacional. Utilitza el màrqueting social regalant els seus productes a soldats de la Guerra del Marroc, publica testimonis de consumidors agraïts i remet a opinions d'experts. Especialment populars són els seus petits poemes publicitaris de tall satíric. Durant anys, tot i la dura competència i gràcies al seu enginy publicista, aconsegueix que el Licor del Polo sigui un èxit de vendes. Encara avui el podem trobar als supermercats. Salustiano de Orive representa la imatge de l'emprenedor enèrgic i lluitador. Enginyós i polifacètic. Un home que va contribuir notablement al desenvolupament de la higiene bucodental de la societat de l'època.

Per saber-ne més

- González Iglesias, J., González Pérez, J.J. y González Pérez, J. (2011) La apasionante peripecia vital de Don Salustiano de Orive. Disponible en www.gacetadental.com

C. Arrieta, farmacèutic comunitari a Bilbao

VADEMECUM CULTURAL

"L'Art de col·leccionar". Juan Uriach. Fundació Uriach 1838

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

El darrer mes de gener, a l'antiga fàbrica de Can Framis de Barcelona, a la sala batejada com AØ, la Fundació Vila Casas va inaugurar una interessantíssima exposició d'obra gràfica que correspon al conjunt de les col·leccions privades de Joan Uriach i Marsal, doctor en farmàcia.

La mostra, inclosa en el cicle formatiu de "L'art de col·leccionar" que dirigeix el crític i historiador de l'art Daniel Giralt-Miracle de la qual també és comissari, està formada per cent vint peces elaborades entre els anys 50 i 80 per diversos il·lustradors, artistes de renom com Josep Pla Narbona, Enric Huguet, Antonio Morillas, Francesc Graus Roca, Armand Martínez, Josep Baqués o Joan Marquès, entre altres, que van col·laborar ass íduament amb el Grup Uriach, l'empresa farmacèutica fundada el 1838.

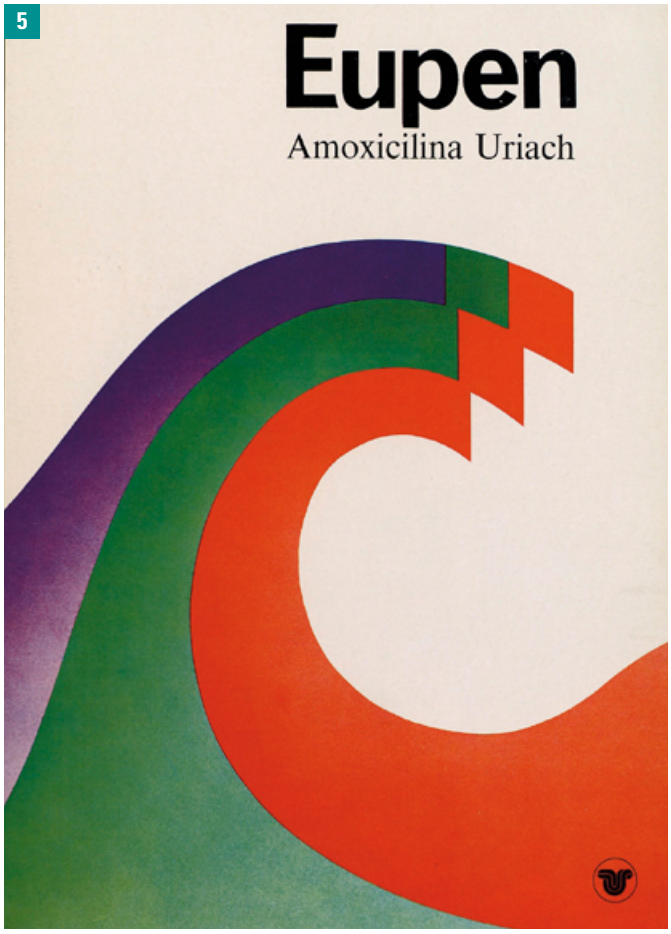
És fascinant sentir com parlava en Joan Uriach i Marsal (Barcelona, 1929), impulsor de la Fundació Uriach 1838, l'any 1988, quan es referia a la seva família, a com van ser els inicis del Grup Uriach quan el seu besavi, Joan, comprà l'adrogueria on havia treballat d'aprenent per instal·lar-hi el laboratori, a com va néixer el gust per l'art i l'impuls de col·leccionar, passions que anirien heretant les distintes generacions i acumulant amb el curs del temps tot allò que tingues a veure amb el món científic i farmacèutic, bells objectes vinculats a la farmàcia, segells, pintures, escultures, etc., però sobretot llibres científics que amb els anys derivarien en la creació d'una de les biblioteques privades més importants dedicada a les ciències de la salut.

El Grup Uriach, la nissaga familiar catalana, coneguda i valorada arreu del món pels les seves aportacions a la indústria farmacèutica i, especialment, per la manera especial, innovadora i avantguardista de donar a conèixer els seus productes retratats en bellíssimes

1

2

interpretacions pictòriques de gran qualitat. Entre aquestes obres hi ha la publicitat del medicament més famós i emblemàtic, la *Biodramina*, les virtuts de la qual Uriach ens feia arribar de la mà d'un simpàtic personatge creat exclusivament per a l'ocasió i que esdevingué popular, don Bio, que podíem reconèixer en múltiples cartells publicitaris.



La magnifica mostra es pot visitar fins al 6 d'abril, i, també fins al 6 d'abril, a la sala contigua de *"L'art de col·leccionar" Juan Uriach. Fundació Uriach 1838,* una altra exposició de l'artista contemporani Xavier Grau que ens ofereix la Fundació Vila Casas de Can Framis, *"La morfosis sin fin,"* amb una selecció de dibuixos i pintures de la dècada dels 80 fins al 2008 de gran format que sorprenen per la força i l'esclat de color, un estil pictòric que ens acosta a l'expressionisme abstracte.

1. **D'esquerra a dreta: Sr. Antoni Vila Casas, Sr. Daniel Giralt Miracle, Sr. Joan Uriach i Marsal**
2. **Graus Roca, Francesc** (1955)
3. **Graus Roca, Francesc** (1952)
4. **Baqués Tomàs, Josep** (1959)
5. **Marqués Bach, Joan** (1980)

Publica el teu treball a CIRCULAR FARMACÈUTICA

la publicació científica del Col·legi

NORMES DE PUBLICACIÓ

PRESENTACIÓ

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

Pàgina primera:

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

Pàgina de text:

- Es presentarà amb la numeració correlativa de les pàgines.
- Taules i figures:
  Les taules i figures s'han de presentar al final del text de l'article, numerades, amb un peu de pàgina explicatiu i un format uniforme entre elles.
  S'accepten fotografies per una millor comprensió de l'article.

Bibliografia:

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

El farmacèuticonline
sempre al seu costat

www.farmaceuticonline.com

... i molt més

Ja ets un dels 8500 alumnes d'Àgora?
www.agorasanitaria.com
Alcon
Alliance Healthcare
Bringing healthcare closer
ALK
ABELLÓ
alphega farmacia
ANGELINI
BAYER
ESTEVE
DIAFARM
LABORATORIOS
LEO
NOVARTIS
STADA
Zambon