CIRCULAR FARMACÈUTICA

VOL. 72 Nº 4 QUART TRIMESTRE 2014

BEQUES COL·LEGIALS

Estabilitat de l'Hb en els test de sang oculta en femta

Optimització del tractament amb infliximab en MII

FARMACOTERÀPIA

VIH: vacunes terapèutiques

SALUT PÚBLICA

La malaltia hemorràgica pel virus de l'ebola.

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
VACUNES TERAPÈUTIQUES EN VIH 5
T. Lozano, N. Padullés

Espigolant 10

Beques Col·legials
AVALUACIÓ DE L'ESTABILITAT DE L'HEMOGLOBINA EN ELS TESTS DE SANG OCULTA EN FEMTA IMMUNOLÒGICS DINS DEL PROGRAMA DE CRIBRATGE DE CÀNCER COLORECTAL DE L'ICO: PODEM ESTAR TRANQUILS? 12
N. Gonzalo, G. Binefa, N. Milà, C. Muñoz, A. Clopés

OPTIMITZACIÓ DEL TRACTAMENT AMB INFLIXIMAB DE LA MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL: IMPLANTACIÓ DEL MONITORATGE FARMACOCINÈTIC I INFLUÈNCIA DEL POLIMORFISME RS1143634 D'IL1ß 19
N. Padullés, E. Santacana, A. Padullés, L. Rodriguez, S. Cobo, J. Guardiola, C.L. Arajol, F. Rodriguez, A. Ruiz, J. Bas, J. Climent, A. Padró, P. Alia, H. Colom

Casos Clínics
TRACTAMENT DE LA MALÀRIA GREU. A PROPÒSIT D'UN CAS 29
C. Bastida, P. Amorós, P. Castro, D. Soy

SÍNDROME DE RENUTRICIÓ I ENCEFALOPATIA DE WERNICKE 35
B. López , D. Echeverría

Salut Pública
LA MALALTIA HEMORRÀGICA PEL VIRUS DE L'EBOLA, UN PERILL GLOBAL? 38
F. Parrilla

Innovadors 46

Vademecum Cultural 47

Índex Autors/Matèries 2013 50

Vol. 72, núm. 4, octubre-desembre 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

Que ràpid que passen els dies. Que ràpid que passen els anys. Tornem a estar a punt de celebrar Nadal i quan es publiqui aquest darrer número de l'any de la Circular Farmacèutica les Festes gairebé s'hauran acabat.

Al Col·legi de Farmacèutics, no tot és lluita per defensar la professió i els interessos dels col·legiats, no tot és ciència, projectes i formació continuada si bé aquest aspectes tenen una importància troncal. També és cultura com any rere any ens mostren els actes que organitza la comissió d'aquesta activitat.

Com cada darrer número de l'any, presentem dos articles corresponents a les beques col·legials atorgades l'any 2013 que fan referència a l'estabilitat de l'hemoglobina de les mostres recollides de sang oculta en femta en el cribratge de càncer de còlon i l'altre sobre aspectes farmacocinètics i farmacodinàmics per optimitzar els tractaments amb fàrmacs biològics en la malaltia inflamatòria intestinal i influència del polimorfisme.

Tot recordant el primer acte de poesia que ha organitzat aquest any la comissió de cultura en homenatge als 100 anys del naixement de Joan Vinyoli amb la veu de Mercè Sampietro i la música d'Eduard Iniesta que vàrem poder gaudir al Col·legi. Permeteu-me acabar l'editorial i felicitar les festes amb un fragment del poema "Pel camí dels mesos" del mateix Joan Vinyoli.

Mentre campanes canten
a mitja nit un estrany naixement
i el foc llumeja a la teiera de la torre,
es perden els meus passos en la neu.

Contra la torre es fatiga el vent
sense poder mai apagar les veus que infanten
àngels, pastors, criatures de Déu;
a mi el vent em fereix, m'esborra,
i es perden els meus passos en la neu.

Prou la simbomba eixampla aquesta nit
i buida el cor de paraules vanes.
En l'hora greu,
ploro sentint les altes, clares, antigues campanes,
i es perden els meus passos en la neu.

FARMACOTERÀPIA

Vacunes terapèutiques en VIH

T. Lozano, Estades en pràctiques tutelades, Facultat de Farmàcia, Universitat de Bacelona.
N. Padullés, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL.

El tractament d'elecció en la infecció pel VIH-1 consisteix en una combinació de tres fàrmacs que han de ser: dos inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids (ITIAN) associats a un inhibidors de la transciptasa inversa no anàleg (ITINN), un inhibidor de la proteasa (IP)/ritonavir o un inhibidor de la integrasa (INIT) a fi de mantenir una càrrega viral plasmàtica (CVP) inferior a 50 copies/mL. Aquest tractament antiretroviral (TAR) s'ha de mantenir de forma indefinida. Per evitar un TAR indefinit, s'han estudiat diverses estratègies terapèutiques: 1) administrar TAR durant un període de temps limitat, 2) administrar TAR de forma intermitent a fi de potenciar la resposta VIH-específica i controlar la replicació viral sense fàrmacs, 3) combinar el TAR amb immunosupressors (hidroxiurea, ciclosporina A, àcid micofenòlic) o citocines (IL-2, interferó) i 4) associar les vacunes terapèutiques al TAR. En la majoria dels pacients cap d'aquestes estratègies ha aconseguit que el sistema immune controli la replicació viral de forma sostinguda sense TAR (cura funcional). Només s'ha observat control virològic en un 4-8% dels pacients que van iniciar el TAR de forma precoç (primers 90 dies), però paradoxalment les característiques virològiques, immunològiques i genètiques d'aquests "controladors post-TAR" són diferents dels controladors d'elit[1].

La capacitat de les primeres vacunes desenvolupades, formulades amb el virus complet inactivat (Remune) o una proteïna recombinant (gp120) per augmentar les respostes especifiques al VIH va ser molt limitada i els resultats dels estudis van ser negatius, ja que no hi va haver cap impacte clar en la CVP ni es va observar immunogenicitat. Recent-ment s'han desenvolupat noves estratègies basades en vectors més innovadors, com l'ADN, virus recombinants o cèl·lules dendrítiques. Cap vacuna terapèutica ha demostrat encara una efectivitat al llarg termini en termes de control viral, una major presència de cèl·lules CD4 o un retard en la progressió clínica[2].

La raó principal de la falta de control de la replicació del VIH és la fuita selectiva de les cèl·lules CD8. A més d'aquesta fuita viral, es produeixen dèficits funcionals de les respostes immunes de CD4 i CD8 possiblement degudes al deteriorament de les funcions de les cèl·lules dendrítiques. L'absència d'una proliferació correcta i l'expansió de les respostes CD4 influeix també en la falta d'activitat citolítica de les cèl·lules CD8[2].

L'objectiu d'aquest article és fer una revisió bibliogràfica de l'eficàcia de les vacunes terapèutiques per tractar la infecció per VIH. Hem fet una cerca a la base de dades PubMed, utilitzant com a paraules clau: *"Therapeutic vaccines"* AND *"AIDS"*, *"Therapeutic vaccines"* AND *"HIV"*, *"Vaccines"* AND *"HIV"*, *"Clinical trials"* AND *"HIV"* dels últims cinc anys (2010-2014).

Objectiu de les vacunes terapèutiques

L'objectiu principal d'una vacuna terapèutica és induir la resposta immunològica contra la infecció pel VIH o augmentar-la utilitzant una exposició planificada dels antígens virals. Idealment, aquestes respostes podrien reduir la replicació viral fins a nivells indetectables (cura funcional), tal com passa en els pacients que controlen la replicació viral sense TAR i aconseguir que no progressi a SIDA[2].

És conegut que el control parcial de la replicació viral és perjudicial per als pacients infectats pel VIH i, per tant, l'objectiu d'una vacuna terapèutica ha de ser aconseguir una remissió complerta de la infecció. Les vacunes terapèutiques es classifiquen en: virus complert inactivat, subunitats víriques, ADN com a vector, vectors virals i cèl·lules dendrítiques. La taula 1 mostra un resum dels resultats dels principals assaigs clínics realitzats amb vacunes terapèutiques.

Virus complert inactivat (vacuna Remune)

Vacuna de virus complet inactivat en què s'elimina la proteïna de la coberta durant el procés d'inactivació. S'ha administrat a més de 3.000 pacients controlats amb TAR i els resultats han mostrat que, en ocasions, és capaç d'induir respostes immunològiques molt potents i espe-

cifiques contra gag. Tot i això, en aquestes estudis no s'ha observat un bon control immunològic de la replicació viral[3].

En un estudi multicèntric, doble cec, aleatoritzat i controlat amb placebo dut a terme als d'Estats Units, es van incloure 2.527 pacients VIH tractats amb TAR i recompte de CD4 entre 300-549 x10^6/L. L'objectiu d'aquest estudi va ser determinar si l'addició de Remune al TAR aconseguiria una eficàcia clínica superior o similar a l'obtinguda amb TAR. No es van observar diferencies estadístiitcament significatives en la supervivència, en la càrrega viral o en el percentatge de cèl·lules CD4 però sí en el recompte de CD4[4].

Subunitats víriques

Són aquelles vacunes formulades amb pèptids o proteïnes recombinants del virus.

- **Proteïna recombinant de la coberta (gp120 o gp160):** s'han realitzat alguns assajos clínics utilitzant gp120 o gp160 recombinants com a immunògens, tant combinats amb TAR com sense. En general, aquestes assajos no han demostrat benefici clínic, tot i que en alguns d'aquests s'ha observat una milloria específica en la proliferació de limfòcits[5].
- **Pèptids derivats de p24 (Vacc-4x):** s'ha observat que les respostes immunitàries produïdes per les cèl·lules CD4 contra gag estan associades a un control viral i un retard en la progressió de la malaltia. Vacc 4x s'ha formulat usant quatre pèptids sintètics corresponents a diferents dominis de la proteïna p24 de la càpside. En assajos clínics fase I i II ha demostrat que és una vacuna segura i ben tolerada en pacients infectats pel VIH. L'estudi més recent correspon a un assaig controlat amb placebo, aleatoritzat, doble cec i que incorpora una fase d'interrupció del TAR en 136 pacients. Es va observar una reducció significativa de la carrega viral i una inducció de la resposta proliferativa en ambdues poblacions de CD4 i CD8 però no va aconseguir mantenir els nivells de virèmia assolits amb TAR[6].
- **Proteïna derivada de *tat*:** alguns estudis d'eficàcia en models animals suggereixen que la presència d'una resposta immune anti-*tat* es correlaciona amb una progressió més lenta de la malaltia. S'ha realitzat un assaig fase I, doble cec, aleatoritzat, controlat amb placebo, utilitzant la proteïna tat en individus asimptomàtics VIH+. La vacuna va ser ben tolerada i va induir i mantenir una resposta de cèl·lules CD4 especíifica contra tat, amb un ampli espectre d'anticossos funcionals anti-tat. A més, 2,5 anys després de la última immunització les respostes immunes humorals i cel·lulars especifiques de *tat* seguien presents en els vacunats. Aquestes dades van servir de base per a realitzar un estudi de fase II amb 87 pacients que va confirmar que la immunització amb *tat* és segura i imnmunogènica. També es va observar una disminució de marcadors d'activació cel·lular i bioquímics i un augment persistent del nombre de cèl·lules T reguladores. Aquest fet s'associa a un increment estable en el percentatge i el número absolut de cèl·lules CD4 de limfòcits B i una reducció en el percentatge de cèl·lules CD8 i limfòcits NK. Aquests resultats possibiliten l'ús de la immunització amb tat per a intensificar l'eficàcia de TAR i per a restaurar l'homeòstasi immunitaria[2].
- **Combinació de les proteïnes de fusió Nef-Tat i gp120:** s'ha realitzat un assaig clínic a doble-cec, randomitzat i controlat per placebo amb la vacuna terapèutica gp120/NefTat. Aquest assaig va demostrar que la vacuna és segura, ben tolerada i capaç d'induir fortes respostes específiques antigp120. Un major nombre de pacients del grup que va rebre la vacuna va desenvolupar respostes de cèl·lules CD4 especifiques contra el VIH i una proliferació de cèl·lules CD8. No es va realitzar la interrupció del TAR per a determinar si aquestes respostes podrien conduir a un millor control de la carrega viral[7].

ADN com a vector

Les vacunes d'ADN es basen en plàsmids bacterians que expressen els antígens desitjats, aquest fet indueix una resposta immunitària de tipus Th1.

- **Proteïnes *nef, rev* o *tat*:** el primer assaig (1998), va incloure nou pacients asimptomàtics infectats per VIH que van ser vacunats amb construccions d'ADN que codifiquen per les proteïnes nef, rev o tat. La vacunació va induir respostes cel·lulars especifiques al VIH, però no va ser capaç de controlar la replicació viral o canviar el recompte de cèl·lules CD4. Aquests resultats es van

confirmar amb la mateixa vacuna en pacients que rebien TAR[8].

- **Codificació *env/rev* i *gag/pol* i codificació de p24/p17 fusionats a epítops de limfòcits T citotòxics (CTL):** van presentar una capacitat dèbil per a estimular la formació de cèl·lules CD4 i una escassa resposta a les cèl·lules CD8[2].
- **DermaVir®:** vacuna formulada amb un plàsmid sintètic d'ADN (pDNA), que expressa quinze antígens del VIH. Ha estat nanoformulat per administrar-se per via tòpica, amb l'objectiu de que les cèl·lules dendrítiques de l'epidermis (cèl·lules de Langerhans) actuïn com a cèl·lules presentadores d'antígens a limfòcits T *naïve* als ganglis limfàtics. Es va realitzat un estudi de fase I/II, aleatoritzat, doble cec dissenyat per a avaluar la seguretat i imnmunogenicitat de DermaVir, en pacients que rebien TAR. Els efectes adversos van ser generalment lleus. Es va demostrar que DermaVir es capaç d'induir una resposta de les cèl·lules T de memòria específiques en pacients que reben TAR[9].

Vectors virals

Un vector viral és un virus modificat que fa de vehicle per a introduir material genètic exogen al nucli d'una cèl·lula. Els antígens es presenten com a pèptids externalitzats de MHC-I, i activen respostes CD8.

El vector més estudiat ha estat un *canary pox*, conegut como ALVAC.

- **ALVAC-VIH (vCP1452) (Estudi QUEST):** ALVAC-VIH (vCP1452) expressa els productes gènics d'*env, gag, nef* i *pol.* Es va fer un estudi clínic aleatoritzatrandomitzat, a doble cec, controlat per placebo en pacients que van iniciar TAR durant la fase aguda. Després d'un promig de dos anys de control virològic, els pacients van ser aleatoritzats a rebre immunització amb ALVAC-VIH (vCP1452), ALVAC-VIH (vCP1452) amb Remune o placebo. Després de 24 setmanes d'immunització es va interrompre TAR. La immunització terapèutica amb TAR, comparada amb TAR sol, genera una resposta cel·lular específica contra el VIH però no aconsegueix millorar el control virològic (<1000 còpies HIV-1 RNA / mL) després d'aturar el TAR[10].
- **ALVAC-HIV (vCP1433):** el millor resultat per a un vector viral s'ha obtingut amb la vacuna ALVAC vCP1433 en combinació amb Lipo 6T amb de tres cicles d'interleucina-2 (IL2) via subcutània. ALVAC vCP1433 expressa els gens per a gp120, gp41, 55 lipoproteïnes, la part de pol que codifica per a la proteasa i els gens de *pol* i *nef* que expressen pèptids citotòxics. En aquest estudi els pacients s'assignaren a l'atzar per a rebre només TAR o quatre dosis de vCP1433 ALVAC amb tres cicles d'IL- 2 (Vac-IL-2). TAR es va interrompre a les vuit setmanes de finalitzar la immunització. Un 24% del grup de Vac-IL-2 va reduir la CVP, en comparació amb el 5% dels pacients del grup control (p=0,027). Aquesta vacuna va provocar una resposta immunològica que fa preveure un bon control de la CVP[11].
- **Fowl pox (gag/pol/INF-γ):** en un altre assaig es va utilitzar com a vector viral al virus de la verola aviar (fowl pox). Aquest vector conté seqüències *gag/pol* soles o seqüències *gag/pol* i el gen que codifica per a l'interferó gamma (INF-γ). Després d'un promig de quatre anys amb TAR, 35 pacients amb CVP <50 còpies/mL van ser randomitzats a rebre la vacuna o placebo. Es van observar poques diferencies entre els grups en quant a la presèencia de CTL, o en la resposta citotòxica. Els pacients immunitzats amb gag/pol/ INF-γ van presentar un millor control de la replicació viral, amb una CVP menor als altres grups, encara que les diferèencies no van ser estadísticament significatives[12]. És conegut que la disfunció en la regulació de l'INF-γ contribueix a un empitjorament de la resposta immunològica cel·lular en pacients amb VIH[13], circumstància que explicaria la milloria en el grup tractat.
- ***MVA–nef:*** MVA *(modified vaccinia Ankara)* presenta una capacitat per presentar antígens d'una forma altament immunogènica i un bon perfil de seguretat. S'ha estudiat la seguretat i la immunogenicitat de MVA expressant que nef del VIH en catorze pacients VIH+ tractats amb TAR. Després de la interrupció del TAR, la virèmia es va mantenir constant, sense augmentar en nou dels catorze pacients[2].
- **MVA (*gag* p21, p17 i cadena epítopa CD8):** en un altre estudi que utilitza MVA es va comprovar la seguretat i la immunogenicitat, expressant *gag, p24, p17*

i una cadena epítopa de CD8 en setze individus tractats amb TAR. Es va observar que la vacuna era segura i que augmentava la freqüència de cèl·lules CD8 i CD4 secretores d'INF-γ i un increment de les respostes proliferatives a pèptids gag[14].

- **Adenovirus-*gag*:** Pacients infectats pel VIH van rebre un adenovirus recombinant que expressa gens de *gag*. Després de la interrumpció del TAR, es va observar que la CVP era inferior en el grup que va rebre la vacuna comparat amb placebo, a la setmana 16 després de la interrupció del TAR, però sense assolir significació estadística[15].

Cèl·lules dendrítiques

S'han publicat els resultats de deu assajos clínics realitzats amb cèl·lules dendrítiques com a immunoteràpia. Només en quatre d'aquests assajos es va observar una resposta virològica[2].

- **Virus autòleg complert inactivat (sense TAR):** el primer estudi realitzat va ser un estudi preliminar, no controlat i no aleatoritzat en el qual es va utilitzar una vacuna basada en cèl·lules dendrítiques combinada amb altes dosis de virus autòleg (del propi pacient) químicament inactivat en 18 pacients no tractats. La CVP es va reduir en un 90% si més no durant al menys un any en vuit dels divuit pacients. Aquesta disminució de la CVP s'associa a una resposta cel·lular especifica contra el VIH forta i sostinguda[16].
- El segon assaig va ser un estudi doble cecg, controlat amb placebo de pacients no tractats, infectats per VIH amb tres dosis de cèl·lules dendrítiques amb virus

Taula 1. Comparació dels resultats obtinguts per les vacunes

Tipus de Vacuna	Proliferació CD4	Resposta CD8	Disminució/ Manteniment CVP	Benefici Clínic
Virus complert inactivat				
REMUNE[4]	Sí (p=0,02)	-	No (p=0,59)	No
Subunitats proteiques				
gp120/gp1605	No (p=0,13)	-	No (p≥0,63)	No
Vacc-4x6	Sí (p=0,12)	Sí	Sí (p=0,041) (setmana 52)	No
tat[2]	Sí (p=0.0058 per l'administració SC; p=0.0176 per l'administració intradèrmica)	No	-	No
nef-tat/gp120[7]	Sí (p = 0,03) (gp120)	Sí (p=0,01, gp120); (p=0,02, nef)		
ADN com a vector				
nef, rev o tat[8]	-	Sí	-	No
Env/rev-gag/pol iy p24/p17/ epítops CTL[2]	No	No	-	No
DermaVir	No (p≥0,688)	No (p≥0,219)	Sí	No
Vectors virals				
ALVAC (vCP1452)[10]	No (p=0,82)	No (p=0,81)	No (p=0,54)	No
ALVAC (vCP1433)[11]	Sí (p=0,042)	No (p=0,055)	Sí (p=0,027)	Prolongació de la interrupció del tractament
Fowl pox (gag/pol/INF-γ)[12]	No	No	No (p=0,060)	No
MVA-nef[2]	Sí (p=0.041)	Sí (p=0,025)	Sí	Manteniment virèmia baixa
MVA (gag, p21,p17 y epítop CD8)[14]	Sí	Sí	-	No
Adenovirus-gag[15]	Sí	Sí	No (p=0,070)	No
Cèl·lules dendrítiques				
Virus autòleg complet inactivat (sense TAR)[16]	No	No	Sí (p<0,01)	Reducció CVP durant 48 setmanes
Virus autòleg complet inactivat (amb TAR)[17]	Sí	Sí (p=0,03)	No (p=0,051)	Reducció CVP
ARNm (gag/nef/rev/vpr)[18]	-	-	Sí	Reducció CVP

autòleg inactivat per calor. La vacunació terapèutica va ser segura i ben tolerada. A la setmana 24 després de la primera vacunació es va obtenir una disminució de la CVP, comparada amb el grup control (p=0,03)[17].

- **Virus autòleg complet inactivat (amb TAR):** el primer estudi realitzat va ser un assaig clínic obert, aleatoritzat utilitzant virus autòleg inactivat per calor en pacients tractats amb TAR. Es va observar un control parcial i transitori de la replicació viral després de la interrupció del TAR i una resposta dèbil pel que fa a la proliferació de CD4 i CD8. No es va observar diferències estadísticament significatives en la resposta virològica entre grups (p=0,051)[18].
- **ARNm *(gag/nef/rev/vpr)*:** s'ha realitzat un estudi no controlat usant cèl·lules dendrítiques sotmeses a electroporació amb ARNm que codifica per eals antígens autòlegs del VIH *(gag, nef, rev, vpr)*. Es va administrar mensualment a 33 individus en quatre dosis intradèrmiques en combinació amb TAR, seguidest de dues dosis més durant una interrupció del TAR de dotze setmanes (ITS). Es va observar una CVP < 1.000 còpies/ml en el 33% pacients i < 10.000 còpies/ml en el 46%. A la setmana 12 de l'ITS, setze pacients van presentar una reducció de la CVP en comparació amb el seu valor abans del TAR[2].

Conclusions

S'han realitzat fet nombrosos assajos en els que s' han estudiat diversos tipus de vacuna, classificables en cinc grans grups. La eficàcia d'aquestes vacunes ha estat modesta en el millor dels casos, tot i que alguns resultats preliminars amb les vacunes basades en cèl·lules dendrítiques semblen prometedors.

Atesos els problemes de toxicitat i eficàcia associats a llarg termini amb els fàrmacs actuals, ha de ser prioritària la cerca de noves vacunes terapèutiques com a línia de recerca.

BIBLIOGRAFIA

1. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización enero 2014). Disponible a: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guias-clinicas-2014-tar.pdf. Consultat el: 06/07/2014.
2. García F, León A, Gatell JM, Plana M, Gallart T. Therapeutic vaccines against HIV infection. Hum Vaccin Immunother. 2012; 8:569-81.
3. García F, Ruiz L, López-Bernaldo de Quirós JC, Moreno S, Domingo P. Immunotherapy and therapeutic vaccines in HIV infection. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23 Suppl 2:84-104.
4. Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, Murray H, Lagakos S. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunològic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 106/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. JAMA 2000; 284:2193-202.
5. Eron JJ Jr, Ashby MA, Giordano MF, Chernow M, Reiter WM, Deeks SG, et al. Randomised trial of MNrgp120 HIV-1 vaccine in symptomless HIV-1 infection. Lancet 1996; 348:1547-51.
6. Pollard RB, Rockstroh JK, Pantaleo G, Asmuth DM, Peters B, Lazzarin A et al. Safety and efficacy of the peptide-based therapeutic vaccine for HIV-1, Vacc-4x: a phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis. 2014; 14:291-300
7. Lichterfeld M, Gandhi RT, Simmons RP, Flynn T, Sbrolla A, Yu XG, et al. Induction of Strong HIV-1-specific CD4+ T Cell Responses using an HIV-1 gp120/NefTat Vaccine adjuvanted with AS02A in ARV Treated HIV-1-Infected Individuals. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012; 59:1-9
8. Calarota S, Bratt G, Nordlund S, Hinkula J, Leandersson AC, Sandström E, Wahren B. Cellular cytotoxic response induced by DNA vaccination in HIV-1-infected patients. Lancet. 1998; 351:1320-5.
9. Rodriguez B, Asmuth DM, Matining RM, Spritzler J, Jacobson JM, Mailliard RB, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Repeated Doses of DermaVir, a Candidate Therapeutic HIV Vaccine, in HIV-Infected atients Receiving Combination Antiretroviral Therapy: Results of the ACTG 5176 Trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013; 64:351-9.
10. Kinloch-de Loes S, Hoen B, Smith DE, Autran B, Lampe FC, Philips AN, et al. Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection. J Infect Dis. 2005; 192:607-17.
11. Lévy Y, Gahéry-Ségard H, Durier C, Lascaux AS, Goujard C, Meiffrédy V, et al and the ANRS 093 Study Group. Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patients. AIDS. 2005; 19:279-86.
12. Emery S, Kelleher AD, Workman C, Puls RL, Bloch M, Baker D, et al. Influence of IFNgamma co-expression on the safety and antiviral efficacy of recombinant fowlpox virus HIV therapeutic vaccines following interruption of antiretroviral therapy. Hum Vaccin. 2007; 3:260-7.
13. Koirala J, Adamski A, Koch L, Stueber D, El-Azizi M, Khardori NM, Ghassemi M, et al. Interferon-gamma receptors in HIV-1 infection. AIDS Res Hum Retroviruses. 2008; 24:1097-102.
14. Harrer E1, Bäuerle M, Ferstl B, Chaplin P, Petzold B, Mateo L, et al. Therapeutic vaccination of HIV-1-infected patients on HAART with a recombinant HIV-1 nef-expressing MVA: safety, immunogenicity and influence on viral load during treatment interruption. Antivir Ther. 2005;10:285-300.
15. Schooley RT, Spritzler J, Wang H, Lederman MM, Havlir D, Kuritzkes DR, et al. AIDS Clinical Trials Group 5197 Study Team. AIDS clinical trials group 5197: a placebo-controlled trial of immunization of HIV-1-infected persons with a replication-deficient adenovirus type 5 vaccine expressing the HIV-1 core protein. J Infect Dis 2010; 202:705-16.
16. Lu W, Arraes LC, Ferreira WT, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. Nat Med. 2004; 10:1359-65.
17. García F, Climent N, Assoumou L, Gil C, González N, Alcamí J, et al. A therapeutic dendritic cell-based vaccine for HIV-1 infection. J Infect Dis. 2011; 203:473-8.
18. García F, Lejeune M, Climent N, Gil C, Alcamí J, Morente V, et al. Therapeutic immunization with dendritic cells loaded with heat-inactivated autologous HIV-1 in patients with chronic HIV-1 infection. J Infect Dis. 2005; 15:1680-5.

Espigolant

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

Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition

Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA i Clynes R.

Nature Medicine. Publicat el 17 agost del 2014. doi: 10.1038/nm.3645.

Segons descriuen en aquest article, investigadors de la Universitat de Columbia han aconseguit revertir la pèrdua de cabell d'afectats per alopècia areata.

Aquest tipus d'alopècia que pot aparèixer a qualsevol edat i afectar tant homes com dones es caracteritza per una pèrdua de cabells per plaques que pot arribar a produir calvície, i també en alguns casos pèrdua de pèl facial i corporal.

En l'alopècia areata, la pèrdua de cabell es produeix perquè determinades cèl·lules del sistema immunitari encerclen i actuen a la base del fol·licle pilós, amb la qual cosa provoquen la caiguda dels cabells. Fins al moment actual, no es coneixia el tipus específic de cèl·lules implicades, però ara aquest equip d'investigadors ha estudiat la malaltia en models animals, ha pogut establir diverses vies immunitàries del procés i ha identificat les cèl·lules T responsables de l'atac als fol·licles.

Els autors de l'article també han observat que els medicaments inhibidors de la cinasa (JAK), per l'activitat que presenten, paren l'efecte del sistema immunitari a nivell de fol·licles pilosos. Els dos inhibidors JAK, ruxolitinib i tofacitinib, estan autoritzats per la FDA, i a Espanya el ruxolitinib tot i que no està comercialitzat sí que està autoritzat. Ho està amb la indicació de tractament de la mielofibrosi (afecció en què la medul·la òssia queda substituïda per teixit cicatricial que provoca una disminució en la producció de cèl·lules sanguínies).

L'administració d'aquests dos medicaments en dotze setmanes de tractament va restaurar el pèl de ratolins amb alopècia greu. L'efecte de cada un dels medicaments es mantenia mesos després de deixar d'administrar-ne.

Davant d'aquests resultats els autors van passar a dissenyar un assaig clínic amb un nombre reduït de pacients, que presentessin alopècia moderada o greu, amb una pèrdua de cabell de més del 30%.

Es va administrar ruxolitinib a tres pacients que van presentar recuperació i creixement capil·lar al cap de quatre/cinc mesos després de l'inici del tractament. També van aconseguir eliminar la presència dels limfòcits T responsables de la caiguda, que ja no es van detectar en el cuir cabellut.

Encara que queda clar que són necessaris molts més assajos, els resultats obtinguts són molt prometedors, si bé com els autors puntualitzen de forma clara el tractament no servirà per a l'alopècia androgènica de causa hormonal i no immunitària que és la més comuna en els homes.

Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut

Sodergren E, Hall-Moore CM, Stevens HJ, Bennett WE, Shaikh M, Linneman LA i col·laboradors.

Proceedings of the National Academy of Sciences (2014); doi: 10.1073/pnas.1409497111

Atès que, cada dia més, la flora intestinal es veu com a part important en el manteniment de la salut, els autors d'aquest article van investigar com durant les setmanes posteriors al naixement, l'intestí passa d'una situació estèril o pràcticament estèril a presentar una biomassa important, i ho van estudiar en nens prematurs.

Les setmanes posteriors al naixement l'intestí va adquirint microbiona fins arribar a l'estat d'equilibri posterior, que, a més. de manera primerenca segurament influenciarà la flora que s'hi podrà trobar al llarg de la vida.

Col·laboradors de l'Institut del Genoma a l'Escola de Medicina de la Universitat de Washington, als Estats Units, utilitzaren seqüenciació d'ADN per determinar les poblacions bacterianes en 922 mostres de femtes de 58 nens prematurs.

Els nadons, pacients de la Unitat de Cures Intensives Neonatals (UCIN) de l'Hospital de Nens de St. Louis, tenien entre 23 i 33 setmanes d'edat gestacional i pesaven aproximadament 1.500 grams o menys.

Els factors ambientals, entre altres si els parts havien estat vaginals o per cesària, si s'havien administrat antibiòtics, les edats en què es van recollir les mostres, i les dietes que se'ls administrava, van influir en el ritme de la progressió de creixement dels bacteris. Els investigadors observaren canvis bruscos en la composició bacteriana de l'intestí dels nadons a les 36 setmanes d'edat gestacional, però van veure que, d'alguna manera, els ecosistemes intestinals s'ajustaren al que semblava una progressió preordenada de la colonització bacteriana. Començaven per colonitzar-lo els bacils, seguit pels gammaproteobacteris i després els clostridis.

Quan es consideraven subcohorts per edat gestacional, l'increment d'aquesta anava associada significativament a un menor grau de bacils I un increment proporcional de clostridis.

Quan els investigadors avaluaren aquesta colonització amb relació als factors ambientals incloent-hi el tipus de part, l'ús d'antibiòtics, l'edat gestacional al moment de prendre la mostra i l'alimentació que prenia el nadó, van identificar diversos condicionants externs que modificaven la velocitat d'instal·lació però no les característiques i tipus d'aquesta flora intestinal.

Específicament, l'ús d'antibiòtics es va relacionar amb una major presència de gammaproteobacteris en els nens nascuts a les 26 setmanes de gestació i amb clostridis en femtes dels nascuts fins a les 28 setmanes. La lactància materna es va associar a proporcions més grans de gammaproteobacteris només en els nascuts a les 28 setmanes de gestació o abans.

Els autors encara no saben quin és el significat de cada un dels bacteris en aquesta etapa i, en especial, què pot representar la colonització per gammaproteobacteris perquè podria estar relacionada amb la inflamació.

A l'estómac d'un nen sa, més desenvolupat que el del prematur, normalment els gammaproteobacteris representen menys de l'1% dels bacteris, però en aquest treball, més del 50% dels bacteris en molts intestins de nadons prematurs foren d'aquesta classe i en alguns, va representar més del 80 per cent.

Els autors comenten que aquestes investigacions són el preàmbul d'investigacions posteriors per veure què passa a l'intestí dels nadons que no funcionen prou bé, en especial en els nadons prematurs que presenten enterocolitis necrotitzant, malaltia molt greu en aquests nens amb un percentatge significatiu de desenllaç fatal, entre el 25-35% dels que la presenten, perquè destrueix el teixit de la paret intestinal.

Gender differences in adverse drug reactions in dermatological patients in west Sicily: an epidemiological study.

Pistone G, Gurreri R, Alaimo R, Curiale S i Bongiorno MR.

J Dermatolog Treat. 2014;25(6):510-2. doi:10.3109/09546634.2013.814755

El propòsit de l'estudi va ser trobar si homes i dones tenien el mateix risc de presentar efectes adversos a medicaments a conseqüència d'alguna implicació en la farmacocinètica, la farmacodinàmica i la toxicitat dels fàrmacs.

Amb aquesta finalitat van estudiar els pacients admesos per reaccions cutànies al Departament de Dermatologia de l'Hospital Universitari Paolo Giaccone de Palerm a Sicília, de gener del 2012 a juliol del mateix any, i així poder detectar i verificar si eren reaccions adverses a medicaments i si eren significatives les diferències entre dones i homes en qüestió d'incidència, tipus de manifestacions, gravetat dels casos i fàrmacs implicats.

Durant aquest període l'esmentat departament de l'hospital va assistir 384 pacients, 192 dones i 192 homes, i la causa identificada com a conseqüència d'una reacció adversa a medicaments en 34 pacients (el 8,9% dels casos). Van ser 24 dones (71%) i 10 homes (29%)

Els autors destaquen que el gènere sembla ser un factor de predisposició important en aquest cas amb una ràtio dona/home de 1.7:1 que caldrà estudiar en grups de població més nombrosos.

BEQUES COL·LEGIALS

Avaluació de l'estabilitat de l'hemoglobina en els tests de sang oculta en femta immunològics dins del programa de cribratge de càncer colorectal de l'ICO: podem estar tranquils?

N. Gonzalo, Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat
G. Binefa, Programa Prevenció i Control del Càncer. Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat
N. Milà, Programa Prevenció i Control del Càncer. Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat
C. Muñoz, Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat
A. Clopés, Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat

El càncer colorectal (CCR) és el càncer més freqüent a Espanya considerant ambdós sexes (28.551 nous casos/any) i constitueix la segona causa de mortalitat per aquesta malaltia amb 14.303 morts anuals. Catalunya és la regió amb una incidència més gran d'aquest càncer i amb una taxa ajustada per sobre de la mitjana europea (4.600 nous casos/any). El CCR és una entitat susceptible de cribratge i una de les estratègies més acceptades i de la qual s'han fet més estudis per demostrar-ne l'efectivitat és el test de sang oculta en femta (TSOF). El 100% dels càncers avançats i entre el 60 i el 80% dels incipients o els grans pòlips generen sagnats gastrointestinals. Aquests sagnats contenen una quantitat variable d'hemoglobina (Hb), intacta o parcialment degradada, en funció de la zona d'origen i del temps de trànsit intestinal, la qual es pot detectar practicant un TSOF.

L'any 2000, l'Institut Català d'Oncologia (ICO) va posar en marxa una prova pilot amb la implantació del primer Programa de Cribratge de CCR (PCCCR) de tota Espanya en la població de l'Hospitalet de Llobregat. Posteriorment, amb la valoració dels resultats de les dues primeres rondes, la Comissió Assessora de Cribratge de Càncer Colorectal (CACC) del Pla Director d'Oncologia, va recomanar-ne l'extensió progressiva a tota la població diana de Catalunya. El PCCCR va adreçat a homes i dones de 50 a 69 anys d'edat als quals proposa fer-los el TSOF biennalment i una colonoscòpia com a prova diagnòstica. Des de finals del 2010, el tipus de TSOF utilitzat en el PCCCR és el test immunològic quantitatiu (FIT) que va significar una millora important en el procés en comparació al TSOF utilitzat anteriorment ja que va passar d'unes taxes de detecció de càncer i adenomes del 3,0‰ al 26,7‰.

Els col·lectors de mostra FIT garanteixen l'estandardització i la conservació de les mostres fecals, mitjançant una porció helicoïdal dissenyada per retenir 10 mg de mostra de femta i 2 mL d'una solució conservadora o tampó. El criteri de positivitat establert és un punt de tall de 100 ng d'Hb per mL de tampó, que equival a una concentració de 17 a 20µg d'Hb per gram de femta.

Taula 1. Percentatge d'Hb romanent en les mostres d'estabilitat en solució, segons temperatura

Conc. Hb (ng/mL)	Condicions Conservació	%Romanent d'Hb		
		1 setmana	2 setmanes	4 setmanes
25	20-25ºC	50,00	126,32	2,63
	20-25ºC → 2-8ºC	71,05	160,53	55,26
	2-8ºC	42,11	144,74	73,68
75	20-25ºC	95,92	91,84	78,91
	20-25ºC → 2-8ºC	93,88	91,84	81,63
	2-8ºC	97,96	98,64	80,27
250	20-25ºC	95,05	91,88	89,31
	20-25ºC → 2-8ºC	94,26	89,70	94,26
	2-8ºC	95,05	95,45	90,10
750	20-25ºC	95,27	95,07	96,23
	20-25ºC → 2-8ºC	96,16	93,47	98,21
	2-8ºC	96,87	95,84	95,14
1500	20-25ºC	86,74	92,01	87,33
	20-25ºC → 2-8ºC	93,79	90,58	87,20
	2-8ºC	95,48	92,46	86,35

Hi ha diversos factors que poden influir en l'estabilitat de l'Hb com ara les condicions d'emmagatzematge i el temps de demora abans de l'anàlisi de la mostra fecal. En condicions ideals de laboratori, la concentració d'Hb fecal decreix amb el temps, especialment si les mostres són conservades a temperatura ambient o superior. A temperatures més altes, com les que tenim al nostre país, la degradació de l'Hb fecal podria ser més ràpida. De confirmar-se aquesta hipòtesi, els resultats dels programes de cribratge es podrien veure interferits per un increment en la taxa de falsos negatius, sobretot en aquells pacients amb un nivell inferior d'Hb. És per tot això que és necessari fer una avaluació global de l'estabilitat de l'Hb en el TSOF, tant en solució com en les mostres de femta del PCCCR, en diferents condicions de conservació.

Taula 2. Percentatge d'Hb romanent en les mostres d'estabilitat en solució, segons temperatura i llum

Conc. Hb (ng/mL)	Condicions Conseravió		%Romanent d'Hb		
			1 setmana	2 setmanes	4 setmanes
50	20-25ºC	-LLUM	92,73	87,27	90,00
		+LLUM	95,45	85,45	90,00
	2-8ºC	-LLUM	102,73	91,82	94,55
		+LLUM	100,91	89,09	94,55
100	20-25ºC	-LLUM	89,62	98,58	91,04
		+LLUM	93,40	95,28	90,09
	2-8ºC	-LLUM	92,92	101,42	98,58
		+LLUM	116,98	121,23	121,70
500	20-25ºC	-LLUM	87,29	99,06	95,62
		+LLUM	86,67	87,71	87,60
	2-8ºC	-LLUM	88,02	98,85	102,29
		+LLUM	90,42	95,31	94,17

MATERIAL I MÈTODES

El projecte es desenvolupà a les instal·lacions de l'ICO i va anar a càrrec d'investigadors de dos departaments diferents: el Servei de Prevenció i Control del Càncer, que gestiona i avalua el PCCCR, i el Laboratori del Servei de Farmàcia que fa les anàlisis de les proves de sang oculta en femta.

L'anàlisi quantitativa de l'Hb present en les diferents mostres d'estabilitat es va fer mitjançant l'analitzador automàtic de sang oculta en femtes OC-Sensor® IO, que prèviament havia estat calibrat i verificat correctament seguint la rutina habitual de treball del laboratori per verificar l'estabilitat del calibratge i el bon funcionament del sistema.

En primer lloc es va fer un estudi de l'estabilitat de l'Hb en solució que avaluava cinc concentracions diferents d'Hb (25, 75, 250, 750 i 1500ng/mL d'Hb) preparades a partir d'un vial comercial d'Hb i utilitzava com a diluent el tampó que contenen els col·lectors FIT. Les mostres d'estabilitat es varen conservar en tres condicions de conservació diferents, a temperatura ambient (20-25ºC) i/o en condicions de refrigeració (2-8ºC), sempre protegides de la llum (figura 1a). Un cop acabat aquest primer estudi, el fabricant dels kits comercials FIT va informar que havia introduït un canvi en la formulació del tampó que contenen els col·lectors de mostra, però sense aportar noves dades d'estabilitat. Així, per tal de comprovar si els resultats obtinguts en el primer estudi es mantenien amb la nova formulació del tampó, es va desenvolupar un subestudi en solució incorporant el factor llum en l'avaluació de l'estabilitat de l'Hb. En aquest subestudi, només es varen avaluar tres concentracions d'Hb (50, 100 i 500ng/mL d'Hb) les quals van ser conservades a temperatura ambient (20-25ºC) o en refrigeració (2-8ºC) i amb protecció de la llum o sense (figura 1b).

En segon lloc, es va fer un estudi de l'estabilitat de l'Hb en mostres de femta a partir de l'anàlisi de 1.187 proves de cribratge del PCCCR de l'ICO. Tant per l'obtenció de les proves, com pel posterior tractament de les dades, en tot moment es va seguir la normativa vigent d'acord amb l'LOPD, analitzant les dades de manera dissociada per impossiblitar la vinculació de la informació a un participant determinat. Les mostres rebudes els cinc dies posteriors a la recollida es varen classificar en cinc grups en funció de la concentració basal d'Hb i seguint la distribució real dels resultats en la població diana del PCCCR, i van passar a ser conservades a temperatura ambient (20-25ºC) o en refrigeració (2-8ºC), sempre protegides de la llum, durant 30 dies (figura 1c).

Al llarg dels 30 dies establerts com a període d'avaluació de l'estabilitat dels diferents estudis, cada dos o tres dies, es feien lectures de les diferents mostres d'estabilitat i els valors de concentració d'Hb obtinguts s'introduïen en una base de dades per al seu pos-

terior tractament. En acabar els estudis, es va estimar el percentatge romanent d'Hb en diferents moments del període d'avaluació de l'estabilitat, a la setmanes 1, 2 i 4, amb relació al temps basal de cada un dels estudis, per comparar les diferents condicions de conservació. L'anàlisi estadística de les dades obtingudes es va fer mitjançant el paquet estadístic lliure R (versió 2.13).

La conservació de les mostres d'estabilitat el va dur a terme el Servei de Farmàcia de l'ICO, amb els sistemes de control de temperatura. Les temperatures mitjanes registrades en el període d'avaluació d'estabilitat dels estudis van ser: temperatura mitjana ambient, 22ºC i temperatura mitjana de refrigeració, 5ºC.

Taula 3. Percentatge d'Hb romanent en les mostres de femta recollides en els col·lectors FIT, segons temperatura

Conc. Hb (ng/mL)	Condicions Conservació	%Romanent d'Hb		
		1 setmana	2 setmanes	4 setmanes
<50	20-25ºC	91,16	91,26	90,18
	2-8ºC	87,5	95,45	94,51
50-99	20-25ºC	99,03	95,82	87,21
	2-8ºC	95,1	90,7	88,48
100-499	20-25ºC	95,56	93,64	89,79
	2-8ºC	96,53	95,05	88,13
500-999	20-25ºC	85,97	75,42	60,9
	2-8ºC	94,1	91,65	87,69
≥1000	20-25ºC	82,59	63,58	50,69
	2-8ºC	97,25	93,47	86,62

RESULTATS

Al llarg del període d'avaluació, en ambdós estudis en solució es van fer lectures dobles de cada una de les mostres d'estabilitat i es va obtenir una bona repetibilitat en les lectures, de manera que la precisió del mètode analític fou correcta. En ambdós estudis, les concentracions d'Hb obtingudes en les diferents mostres d'estabilitat es van mantenir constants al llarg del temps d'avaluació, amb una major variabilitat en les lectures corresponents a les concentracions basals d'Hb més elevades, principalment en la concentració de 1.500ng/mL. En aquest cas, s'ha de tenir en compte que part d'aquesta variabilitat és deguda al fet que aquesta concentració està fora del rang de linealitat. El mètode analític és lineal fins a 1.000ng/mL, de manera que per sobre d'aquest valor l'Hb quantificada pot ser que no sigui directament proporcional a la concentració real de la mostra.

En el primer estudi en solució, els percentatges d'Hb romanent estimats als 30 dies de seguiment foren superiors al 75% en tots els casos, excepte en les mostres de menor concentració (taula 1). En el grup de 25ng/mL d'Hb, es partia d'una concentració basal molt petita, de manera que una petita variació en la concentració d'hemoglobina comportava un canvi notable en l'Hb romanent. En el subestudi en solució, els percentatges d'Hb romanent estimats van ser superiors al 85% en tots els casos (taula 2). Als 30 dies de seguiment, el percentatge d'Hb romanent més petit es va donar en el grup de 500ng/mL i conservat a temperatura ambient sense protecció de la llum, amb un valor de 87,6%, mentre que en la resta de grups el valor va ser ≥90%.

En l'avaluació de l'efecte de la temperatura en la conservació de les mostres, als 30 dies de seguiment només es van trobar diferències significatives (p=0,029) en les mostres amb una concentració basal de 100ng/mL, tant en la concentració d'Hb com en el percentatge romanent, segons fos conservació a temperatura ambient o en refrigeració. D'altra banda, en l'avaluació de l'efecte de la llum, als 30 dies de seguiment no es van trobar diferències significatives en cap de les mostres d'estabilitat, segons conservació amb o sense protecció de la llum. Les concentracions d'Hb de les diferents mostres d'estabilitat es mantenien constants en el temps, tant en les condicions de temperatura com de llum assajades, i mostraven un comportament equiparable (figura 2).

D'una banda, en la taula 6 es detalla el nombre de mostres incloses en l'estudi d'estabilitat de l'HB en mostres de femta i la distribució segons la concentració basal d'Hb i les condicions de temperatura, i de l'altra, en la figura 3 es mostra la distribució de les diferents concentracions d'Hb quantificades al llarg de l'estudi d'estabilitat, agrupades per grup de concentració i temperatura de conservació. En el grup o cohort de ≥1000ng/mL d'Hb s'obtenen resultats amb una gran variabilitat. Part d'aquesta variabilitat és deguda al fet que el rang de concentracions basals d'Hb és molt més ampli que en la resta de grups, però també cal tenir present que,

com hem comentat, els resultats ≥1000ng/mL estan fora del rang de linealitat del mètode analític, de manera que les concentracions d'Hb quantificades en aquest grup no tenen per què ser directament proporcionals a la concentració real de les mostres. Així, doncs, en l'anàlisi dels percentatges romanents d'Hb, estimats a partir dels valors mitjans de les concentracions d'Hb per cada un dels grups, no vam tenir en consideració el grup de ≥1000ng/mL d'Hb (taula 3). Després de la primera setmana de seguiment, el percentatge d'Hb romanent era superior al 85% en tots els casos. En canvi, després de la segona i la quarta setmanes, el grup de 500-999ng/mL d'Hb conservat a temperatura ambient presentava un comportament diferent del de la resta de grups. Així, en tots els grups els percentatges d'Hb romanent obtinguts en les setmanes 2 i 4 són superiors al 90% i 87%, respectivament, mentre que en el grup de 500-999ng/mL conservat a temperatura ambient són del 75,4% i 60,9%, respectivament.

Segons la representació gràfica de l'evolució temporal de les concentracions en funció de la temperatura de conservació (figura 4), les concentracions d'Hb de les diferents mostres es mantenen constants en el temps, tant a temperatura ambient com en condicions de refrigeració. Sembla que en les mostres conservades en refrigeració hi ha una menor pèrdua d'Hb, però només hi ha diferències estadísticament significatives ($p<0,05$) en el grup de mostres de ≤50ng/mL d'Hb, tant a les dues setmanes com a les quatre setmanes de seguiment.

Finalment, en les mostres de femta dels tres darrers grups o cohorts corresponents a aquelles proves que havien resultat positives en el PCCCR, es va avaluar la relació entre el grau de degradació de l'Hb i el tipus de lesió diagnosticada posteriorment en la colonoscòpia practicada a aquell participant. Es va fer una anàlisi descriptiva de la positivitat i del tipus de lesions diagnosticades per sexe i grup d'edat (taula 4) i s'avaluà la pèrdua de positivitat i el tipus de lesió perduda en tres temps d'anàlisi diferenciats, a la setmana 1, 2 i 4 de seguiment. Així, de totes les mostres incloses i conservades a temperatura ambient o en condicions de refrigeració, n'hi havia 64 de positives, amb una concentració basal d'hemoglobina ≥100ng/mL. D'aquests 64 positius, es van poder recuperar els resultats de les colonoscòpies corresponents a 45 casos. Els 19 sense resultat eren deguts al fet que, en la data d'emissió d'aquest informe, o bé encara estaven pendents de la colonoscòpia (11 casos) o bé els participants havien refusat fer-se-la en el Programa de Cribratge (8 casos). Dels 64 casos positius en les proves de detecció de sang oculta en femta, 18 van donar colonoscòpia normal, sense cap tipus de lesió neoplàstica diagnosticada. En la resta, segons la distribució per sexe i grup d'edat, es van detectar més lesions en homes i en el grup d'edat de 60-69 anys, en què els adenomes d'alt risc van ser el tipus de lesió més freqüent en ambdós casos.

Taula 4. Anàlisi descriptiva de la positivitat i del tipus de lesions diagnosticades per sexe i grup d'edat

	Sexe		Edat		Total n (%)
	Dona	Home	(50-60)	(60-69)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
PDSOF positiu Lesió detectada	29 (45,3)	35 (54,7)	27 (42,2)	37 (57,8)	64 (100,0)
Negativa	9 (47,4)	9 (34,6)	11 (55,0)	7 (28,0)	18 (28,1)
ABR	3 (15,8)	3 (11,5)	4 (20,0)	2 (8,0)	6 (9,4)
AAR	5 (26,3)	13 (50,0)	4 (20,0)	14 (56,0)	18 (28,1)
Càncer	2 (10,5)	1 (3,8)	1 (5,0)	2 (8,0)	3 (4,7)

*ABR: adenoma de baix risc; ARR: adenoma d'alt risc

Taula 5. Evolució dels indicadors d'impacte al llarg del període de seguiment de l'estudi d'estabilitat en mostres de femta

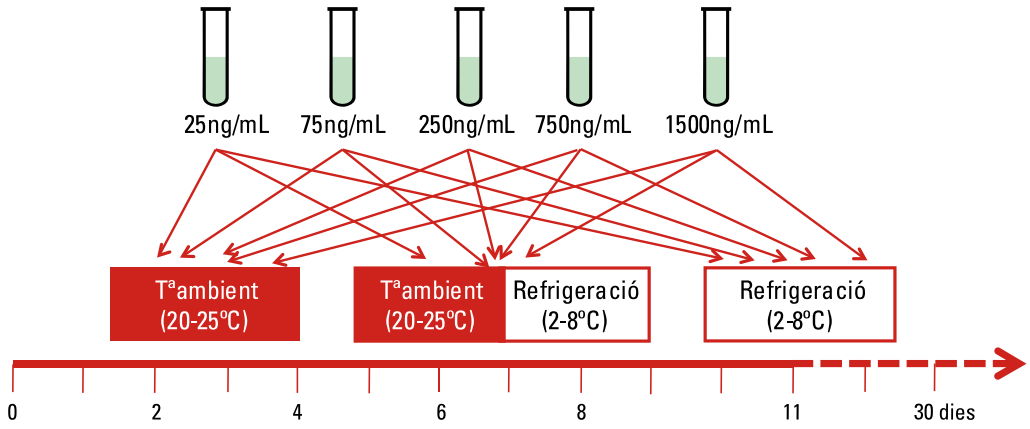
	Basal		Setmana 1		Setmana 2		Setmana 3	
	n	TD	n	TD	n	TD	n	TD
Negativa	18	15,2‰	18	15,2‰	18	15,2‰	17	14,3‰
ABR	6	5,1‰	6	5,1‰	6	5,1‰	6	5,1‰
AAR	18	15,2‰	17	14,3‰	16	13,5‰	15	12,6‰
Càncer	3	2,5‰	3	2,5‰	3	2,5‰	3	2,5‰

Els resultats obtinguts en l'avaluació de la pèrdua de positivitat al llarg dels 30 dies de seguiment (figura 5), van ser els següents:

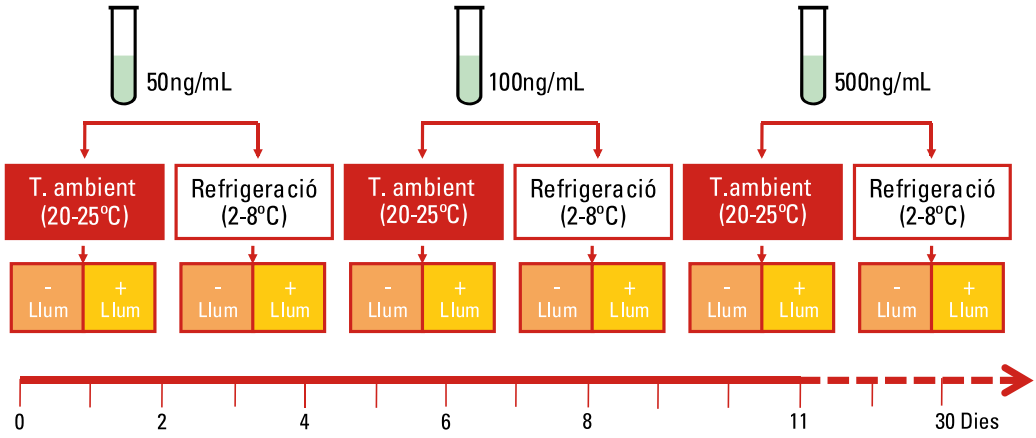
- En finalitzar la primera setmana, l'anàlisi de la pèrdua de positivitat era d'un 1,6%, amb una mostra negativitzada que es corresponia amb un adenoma d'alt risc.
- Al cap de dues setmanes, la pèrdua de positivitat era d'un 3,1%, amb dues mostres negativitzades que

Figura 1. Material i mètodes dels estudis d'estabilitat de l'Hb en solució i en mostres de femta

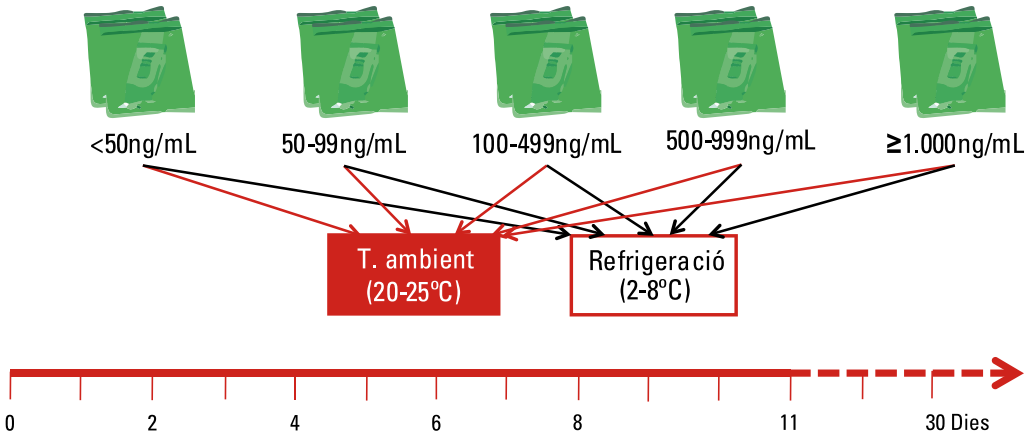
a) Estudi d'estabilitat de l'Hb en solució en funció de la temperatura.



b) Estudi d'estabilitat de l'Hb en solució en funció de la temperatura i la llum



c) Estudi d'estabilitat de l'Hb en mostres de femta en funció de la temperatura



tornaven a correspondre a dos casos d'adenoma d'alt risc.

- Al final de l'estudi d'estabilitat, després de quatre setmanes de seguiment, la pèrdua de positivitat era del 7,8%, amb la pèrdua de cinc mostres positives. En aquest cas, una de les mostres negativitzades va ser un resultat negatiu de colonoscòpia, tres corresponien a adenomes d'alt risc i la darrera mostra negativitzada, encara està pendent del resultat anatomopatològic.

Per altra banda, a més d'avaluar la positivitat de les mostres, en els mateixos temps d'anàlisi especificats anteriorment, com a indicadors d'impacte es van calcular les taxes de detecció (TD) (taula 5).

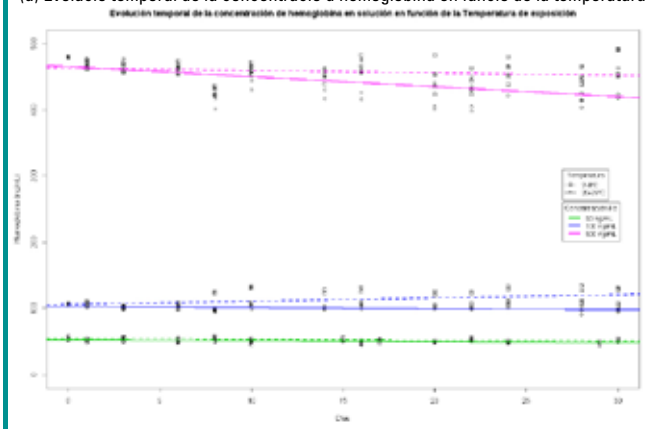
CONCLUSIONS

En aquest projecte s'ha avaluat l'estabilitat de l'Hb en les proves de detecció de sang oculta en femta del PCC-CR, a partir de l'estudi de l'efecte de dos dels principals factors que poden determinar-ne l'estabilitat: el tipus de mostra i la temperatura de conservació. Per avaluar el tipus de mostra, vam avaluar l'estabilitat de l'Hb en solució fent servir el tampó que contenen els col·lectors FIT, o en mostres de femta amb els col·lectors FIT per a la presa de mostres. En els dos tipus s'ha obtingut un comportament similar i en ambdós casos s'observa una correlació positiva entre la concentració d'Hb i el grau de degradació. Així, a més concentració basal d'Hb més gran és el grau de degradació. Pel que fa a l'avaluació de l'efecte de la temperatura en l'estabilitat de l'Hb, tant en solució com en mostres de femta, s'han obtinguts els mateixos resultats: les concentracions d'Hb es mantenen constants en les diferents mostres tant a temperatura ambient com en condicions de refrigeració, però s'obté una major estabilitat en les mostres refrigerades.

Per altra banda, segons els resultats obtinguts en el subestudi d'estabilitat en solució, s'ha comprovat que el canvi en la formulació del tampó que contenen els col·lectors FIT del fabricant no altera les dades d'estabilitat de les mostres i s'obtenen percentatges d'Hb romanent similars. En aquest subestudi d'estabilitat en solució s'hi va incloure l'avaluació del factor llum en l'estabilitat de l'Hb, però aquesta avaluació

Figura 2. Representació gràfica de l'evolució temporal de la concentració d'Hb en les mostres d'estabilitat en solució, en funció de les condicions de temperatura (a) i llum (b)

(a) Evolució temporal de la concentració d'hemoglobina en funció de la temperatura



(b) Evolució temporal de la concentració d'hemoglobina en funció de la llum

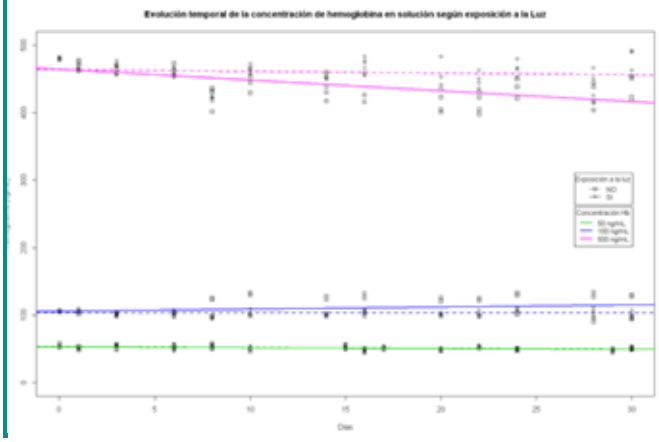


Figura 3. Concentracions d'Hb en les mostres de femta, per grup de concentració i temperatura de conservació.

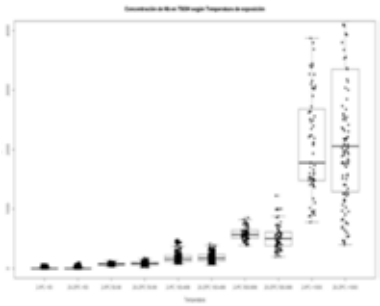
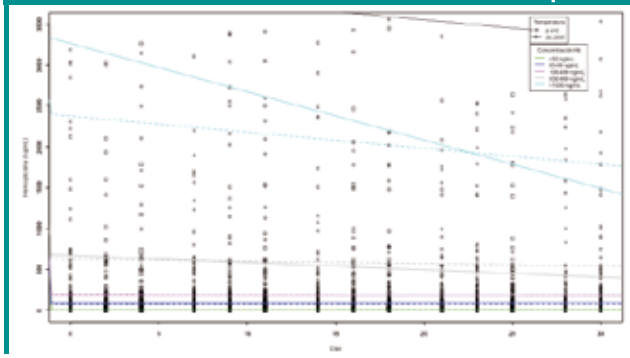


Figura 4. Evolució temporal de la concentració d'Hb en les mostres de femta recollides en els col·lectors FIT, en funció de la temperatura.



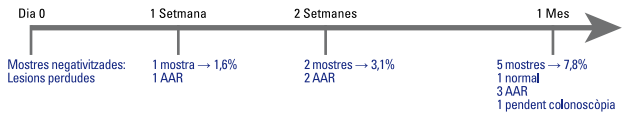
es va fer amb un nombre reduït de mostres, de manera que els resultats obtinguts no tenien prou significació estadística. En aquest sentit, per fer una avaluació correcta de l'efecte de la llum en l'estabilitat de l'Hb seria necessari dissenyar un estudi nou ampliant el nombre de mostres, tant en solució com en mostres de femta recollides en els col·lectors FIT.

Per últim, en l'anàlisi de les proves positives del PCCCR incloses en l'estudi d'estabilitat s'ha observat que hi ha proves que amb la degradació de l'Hb amb el temps poden arribar a perdre la positivitat i convertir-se en resultats falsos negatius dins del programa de cribratge. Totes les mostres que es va negativitzar al llarg de l'estudi eren mostres amb una concentració basal d'Hb molt pròxima al punt de tall, amb valors compresos entre 106 i 132ng/mL, i que segons els resultats recuperats de les corresponents colonoscòpies disponibles, es relacionean amb adenomes d'alt risc, però en cap cas amb un càncer.

Taula 6. Descriptiva de les mostres de l'estudi d'estabilitat en mostres de femta.

	(20-25ºC)			2-8ºC		
Conc. Hb	n	Obs.	Conc. (ng/mL)	n	Obs.	Conc. (ng/mL)
≤50	552	6950	4,75	537	7039	4,84
50-99	17	218	87,88	17	216	73,38
100-499	19	237	186,32	18	237	186,35
500-999	6	78	530,12	6	78	586,04
≥1000	9	110	2.377,88	6	76	2.099,61
Total	603	7593		584	7646	

Figura 5. Avaluació de la pèrdua de positivitat en l'estudi d'estabilitat en mostres de femta



Així, doncs, a la vista dels resultats obtinguts en aquest estudi d'estabilitat, tant en solució com en mostres de femta, podem estar tranquils perquè els resultats del PCCCR són fiables, ja que l'anàlisi de les proves es fa en la primera setmana després de la recollida de la mostra de femta, i podem establir les següents recomanacions:

- Tot i que la concentració d'hemoglobina de les mostres es manté constant en el temps a temperatura ambient, és preferible continuar conservant les proves de cribratge en condicions de refrigeració, ja que en aquestes condicions l'estabilitat és superior.
- Per minimitzar la probabilitat d'obtenir resultats falsos negatius, s'ha de prioritzar l'anàlisi de les proves de cribratge en un període màxim de 15 dies.

BIBLIOGRAFIA

1. Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Almazan R, Ibanez J, Ederra M. Cancer screening in Spain. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 3:iii43-iii51.
2. Clinical Usefulness of a faecal occult blood autoimmune analyser. JJCLA. 1992; 16(2):162-5.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: http://globocan.iarc.fr
4. Grazzini G, Ventura L, Zappa M, Ciatto S, Confortini M, Rapi S, et al. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. Gut. 2010;59(11):1511-5.
5. Guittet L, Guillaume E, Levillain R, Beley P, Tichet J, Lantieri O, et al. Analytical comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20(7):1492-501.
6. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. Am J Gastroenterol. 2008;103:1541-9.
7. Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, Talbourdet VY, Guizard AV, Bouvier VM, et al. Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. Int J Cancer. 2005 Jun 20;115(3): 493-6.
8. Navarro M, Peris M, Binefa G, Vanaclocha M, Losa F, Fernandez E. Cáncer colorrectal en una población con un programa de cribado basado en la prueba del guayaco. Med Clin (Barc). 2009;132(13):495 -500.
9. Patnick J, Segnan N, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorrectal cáncer screening. Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities.
10. Peris M, Espinas JA, Munoz L, Navarro M, Binefa G, Borras JM. Lessons learnt from a population-based pilot programme for colorectal cancer screening in Catalonia (Spain). J Med Screen. 2007;14:81-6.
11. Recommendations on cancer screening in the European union. Advisory Committee on Cancer Prevention. Eur J Cancer. 2000;36:1473-8.
12. Ribes J, Navarro M, Cleries R, Esteban L, Pareja L, Binefa G, et al. Colorectal cancer mortality in Spain: trends and projections for 1985-2019. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009;21: 92-100.
13. 13. Rozen P, Waked A, Vilkin A, Levi Z, Niv Y. Evaluation of a desk top instrument for the automated development and immunochemical quantification of fecal occult blood. Med Sci Monit. 2006; 12(6): 27-32.
14. van Roon AH, Hol L, van Vuuren AJ, Francke J, Ouwendijk M, Heijens A, et al. Are fecal immunochemical test characteristics influenced by sample return time? A population-based colorectal cancer screening trial. Am J Gastroenterol. 2012;107(1):99-107.
15. van Rossum LG, van Rijn AF, van Oijen MG, Fockens P, Laheij RJ, Verbeek AL, et al. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. Int J Cancer. 2009;125(4):746-50.
16. Vilkin A, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, et al. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. Am J Gastroenterol. 2005;100(11):2519-25.

BEQUES COL·LEGIALS

Optimització del tractament amb Infliximab de la malaltia inflamatòria intestinal: Implantació del monitoratge farmacocinètic i influència del polimorfisme rs1143634 D' IL1ß

N. Padullés, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL
E. Santacana, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL
A. Padullés, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL
L. Rodriguez, Servei de Gastroenterologia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL
S. Cobo, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL
J. Guardiola, Servei de Gastroenterologia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL
C.L. Arajol, Servei de Gastroenterologia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL
F. Rodriguez, Servei de Gastroenterologia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL
A. Ruiz, Servei de Gastroenterologia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL
J. Bas, Unitat d'Immunologia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL
J. Climent, Unitat d'Immunologia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL
A. Padró, Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL
P. Alia, Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL
H. Colom, Unitat de Biofarmàcia i Farmacocinètica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Farmàcia

El terme *malaltia inflamatòria intestinal* (MII) engloba tres trastorns d'etiologia desconeguda: la colitis ulcerosa (CU), la malaltia de Crohn (MC) i la colitis indeterminada (CI), que es defineixen segons criteris clínics, radiològics, endoscòpics i histològics. Tots cursen de manera crònica amb brots d'activitat inflamatòria. Els símptomes i la gravetat de cada una d'aquestes patologies depèn de l'extensió, la localització, el comportament, el grau d'activitat inflamatòria i de les manifestacions extraintestinals.

En els últims 10 anys, el tractament amb anticossos monoclonals antifactor de necrosi tumoral (TNF) ha revolucionat la gestió del pacient amb MII. Aquests fàrmacs han demostrat l'eficàcia amb relació a altres tractaments convencionals en la inducció i el manteniment de la remissió clínica i han reduït les necessitats de tractament concomitant amb corticosteroides, el nombre d'hospitalitzacions i la necessitat d'intervenció quirúrgica. Un anti-TNF àmpliament utilitzat en MC i CU és l'infliximab (IFX), un anticòs monoclonal recombinant quimèric que neutralitza l'activitat del TNFalfa. S'administra en perfusió intravenosa (setmanes 0, 2 i 6 en la fase d'inducció i cada 8 setmanes en la fase de manteniment).

Actualment les dades disponibles mostren que hi ha una variabilitat interindividual elevada en la resposta a anti- TNF; aproximadament el 30% dels pacients presenten falta de resposta primària (durant el tractament d'inducció) o pèrdua de resposta amb el temps (que pot arribar a ser del 50%)[1]. Per tant, és necessari desenvolupar noves estratègies que permetin minimitzar aquests problemes i optimitzar l'eficàcia dels antiTNF en la pràctica clínica habitual.

Encara que les causes de falta de resposta a anti-TNF són multifactorials, les diferències farmacocinètiques interindividuals i intraindividuals hi juguen un paper principal. La farmacologia d'aquests fàrmacs és complexa i depèn de la seva estructura, de les propietats de l'antigen diana i de factors relacionats amb el pacient i la malaltia. La identificació d'aquests factors que tenen influència en la disposició i la depuració dels antiTNF és essencial per entendre la relació farmacocinètica (PK) -farmacodinàmica- (PD).

Un factor molt important que afecta la PK dels anti-TNF és la formació d'anticossos antifàrmac

(ATI), que neutralitzen l'activitat dels antiTNF tant unint-se a idiotips específics del fàrmac com accelerant la depuració del fàrmac a través del sistema reticuloendotelial mitjançant la formació de complexos[2]. La formació d'anticossos neutralitzants i l'existència de mecanismes inflamatoris no mediats per TNF poden ser responsables de la falta de resposta o pèrdua de resposta al tractament amb antiTNF, però hi ha altres factors que afecten la PK dels antiTNF de forma significativa, com ara: superfície corporal, concentració sèrica d'albúmina, tractament concomitant amb immunomoduladors (azatioprina o metotrexat poden augmentar les concentracions d'IFX), el grau d'inflamació (nivells de TNF) i la gravetat de la malaltia. Tots aquests factors (immunogenicitat, grau de malaltia, concentració d'albúmina, superfície corporal) contribueixen a l'elevada variabilitat PK interindividual[3].

La PK d'IFX ha estat estudiada per altres autors i s'han desenvolupat dos models PK poblacionals utilitzant les concentracions sèriques de l'estudi en fase III ACCENT 1 per a MC en adults[4] i els dels estudis en fase III ACT 1 i 2 per a CU en adults[5]. En aquests models s'han identificat com a covariables estadísticament significatives: pes, albúmina, anticossos antiIFX, sexe (només en CU) i tractament concomitant amb immunomodulador (només en MC).

Actualment, el tractament dels pacients amb pèrdua de resposta anti-TNF es basa en els símptomes clínics i consisteix en: 1) augmentar la dosi o reduir l'interval de dosificació de forma empírica. Aquesta estratègia empírica sembla ineficient ja que hi ha elevada evidència que els resultats tant a curt com a llarg termini milloren si s'aconsegueixen nivells sèrics adequats i mantinguts de fàrmac, 2) canviar a altres anti-TNF o 3) canviar de tipus de fàrmac. En el cas de pacients amb MII (a diferència d'altres malalties, com per exemple artritis reumatoide), a causa de la falta d'alternatives terapèutiques, l'opció 3 és molt limitada.

Per tant, la individualització de la posologia d'IFX ajustant les dosis de manteniment en funció dels nivells sèrics d'IFX mitjançant aproximacions bayesianes, pot contribuir en gran mesura a assolir l'exposició òptima al fàrmac en pacients amb MC i CU[6]. Com a conseqüència es minimitzen els efectes adversos, es garanteix una major eficàcia en la població diana i els costos associats es redueixen.

OBJECTIUS

L'objectiu principal de l'estudi va ser optimitzar la posologia d'IFX en pacients amb MII, assessorada per l'exposició al fàrmac segons nivells predosi (C_{min}), mitjançant dosificació segons el model farmacocinètic (PK) poblacional prèviament desenvolupat i l'ajustat posteriorment mitjançant aproximació bayesiana. D'aquesta manera s'incrementaria el percentatge de pacients amb exposició terapèutica o diana.

Com a objectius secundaris vam establir determinar les C_{min} i el títol d'anticossos en tots els pacient en tractament amb IFX i avaluar la relació entre el valor C_{min} i els marcadors de resposta, tractament immunomodulador concomitant i títol d'anticossos sobre l'exposició al fàrmac; fer un estudi comparatiu entre les dues estratègies (dosificació segons fitxa tècnica fins a estat estacionari (EE) i intensificació de dosi segons clínica versus dosificació segons fitxa tècnica fins EE i ajust de dosi de manteniment segons nivells d'IFX) i, finalment, avaluar la influència del polimorfisme rs1143634 de la IL1β sobre l'exposició a IFX i la seva resposta.

MATERIAL I MÈTODES

Estudi prospectiu unicèntric per ajustar la posologia d'IFX en pacients amb MC i CU no fistulitzant que presenten pèrdua de resposta secundària. S'ha dut a terme de conformitat amb la bona pràctica clínica. S'ha fet l'ajust de les dosis de manteniment en funció dels nivells sèrics d'IFX i les covariables identificades com a estadísticament significatives en els models PK poblacionals prèviament desenvolupats (Fasanmade AA et al 2009[5] i 2011[4]) mitjançant aproximacions bayesianes sempre que el títol d'ATI no fos elevat i els nivells sèrics subterapèutics (< 3 mcg/mL). Si el títol d'anticossos era elevat es suspenis el tractament. També vam extreure mostres per determinar el polimorfisme rs1143634 d'IL1β, els nivells d'IFX i d'ATI en tots els pacient que rebien aquest

fàrmac, independentment de la resposta per correlacionar el polimorfisme rs1143634 d'IL1β amb les concentracions d'IFX, el títol d'ATI i la resposta al tractament. Es van recollir les següents dades: pes, talla, sexe, raça, dosis de fàrmac administrades i temps exacte d'administració durant l'estudi, durada de les infusions i temps exacte d'extracció, hemograma i bioquímica (coincidint amb nivells d'IFX) i tractament concomitant amb immunomoduladors (data inici/final i via d'administració).

Determinació dels nivells d'infliximab i anticossos antiifliximab

Per determinar les concentracions plasmàtiques d'IFX i ATI s'han obtingut mostres de sang després del període d'inducció i en condicions d'EE. S'han extret mostres predosi un cop assolit l'EE, en les següents situacions: després del període d'inducció i després de cada canvi de dosi segons el model PK poblacional. La determinació es fa mitjançant immunoassaig ELISA tipus "sandwich" (Promonitor®) segons la tècnica del fabricant.

Polimorfisme rs1143634 d'IL1ß

S'han extret mostres de sang per determinar el polimorfisme rs1143634 d'IL1β a tots els pacients amb MII tractats amb IFX. El genotipat de la mostra s'ha dut a terme per discriminació al·lèlica de 10 ng de DNA per reacció. S'han utilitzat sondes TaqMan (life Technologies) marcades a l'extrem 5' per identificar el SNP IL1β_rs1143634. Com a polimerasa s'ha utilitzat TaqMan genotyping IQ supermix (Biorad) en plaques amb pouets d'un volum final de reacció de 5 µl. S'ha avaluat l'associació entre la presència de l'al·lel C de rs1143634 de IL1β, la resposta a IFX, la concentració d'IFX i els títols d'ATI.

Variables principals i secundàries

La variable principal és el percentatge de pacients que assolirien l'exposició diana definida com el nivell d'IFX entre 3-7 mcg/mL. S'han analitzat les diferències entre ambdós grups des d'un punt de vista estadístic. Les variables secundàries inclouen les variables que afecten la PK d'IFX i la influència del polimorfisme rs 1143634 en la PK d'IFX.

Aspectes ètics i legals

El maneig clínic dels pacients s'ha fet seguint les normes de BPC habituals. S'ha garantit la confidencialitat de les dades segons la "Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99". L'estudi s'ha fet d'acord amb els requisits del RD 223/04 i les Normes de Bona Pràctica Clínica. L'estudi ha estat aprovat pel Comitè d'Ètica en Investigació Clínica (CEIC) corresponent, la "Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)" y la Generalitat de Catalunya.

ANÀLISI ESTADÍSTICA

L'anàlisi estadística s'ha efectuat amb el programa SPSS [versió 19.0 per Windows (IBM, Chigago, IL)]. S'ha utilitzat la transformació logarítmica per normalitzar alguns paràmetres. La distribució normal de les distribucions logarítmiques es va confirmar mitjançant els tests de Kolmogorov-Smirnov. S'han analitzat totes les variables mitjançant estadística descriptiva, considerant com a estadísticament significatiu un valor de $P<0.05$. El tests de chi-quadrat i Mann-Whitney s'han utilitzat per comparar les variables categòriques i quantitatives, i el test de Student per comparar les variables contínues.

RESULTATS

Característiques basals

Els resultats que mostrem a continuació estan basats en 36 pacients. Les característiques de la població estudiada estan descrites a la taula 1.

Taula 1. Característiques descriptives de la població d'estudi

Edat (anys); mitjana (interval)	56 (29-75)
Sexe; n (%)	
Dones	10 (21.7)
Homes	36 (78.3)
Pes (kg); mitjana (interval)	73 (44-106)
Diagnòstic; n (%)	
MC	19 (52,8)
CU	17 (47,2)
Malaltia fistulitzant; n(%)	10 ()27,8)
IMM concomitant; n (%)	26 (72,2)
Tractament biològic previ; n (%)	2 (5,6)
Fumadors; n (%)	7 (19,4)
Albúmina (g/L); mitjana (interval)	4,29 (3,2-4,8)
PCR (mg/ml); mitjana (interval)	4,96 (0,6-65,8)
Polimorfisme rs1143634 d' IL1β , %	
TT	11,5
CT	30,8
CC	57,7

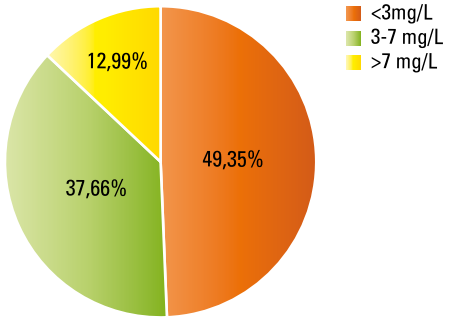
MC: malaltia de Crohn. CU: colitis ulcerosa. IMM: immunomodulador.
PCR: proteïna C reactiva.

El tractament immunosupressor concomitant es va usar en 26 pacients (72,2%). D'aquests, 23 van iniciar el tractament immunosupressor abans de la primera infusió d'IFX. Dos pacients (un 5,6%) van presentar pèrdua de resposta a un agent biològic previ (adalimumab).

El nombre d'infusions d'IFX mitjà en el moment de la primera extracció va ser de 23. Tots els pacients van rebre 2-61 infusions abans d'extreure mostres. Tenint en compte la dosi i la freqüència d'administració en el moment de l'extracció de la primera mostra, els pacients inclosos en l'estudi rebien una dosi mitjana d'IFX de 3,27 mg/kg/mes (interval, 2.5-10 mg/kg/mes) (taula 2). Els pacients eren tractats amb diferents pautes de tractament tal com mostra la taula 2; la posologia més freqüent era la de 5 mg/kg cada 8 setmanes (n=25); 10 pacients rebien IFX intensificat quan es van extreure les mostres.

Es van fer 77 determinacions de C_{min} d'IFX i ATI. Per a 28 pacients es van analitzar dues mostres de C_{min}IFX/ATI, per a sis pacients tres mostres i en un pacient, quatre mostres. La mitjana de C_{min} d'IFX va ser de 3,59 mg/L (0-14,4) (taula 2). El 21,6% dels pacients presenten valors de C_{min} superiors a 3 mg/L (figura 1).

Figura 1. Distribució dels valors de Cmin



Estimació dels paràmetres farmacocinètics individuals i associació amb les diferents covariables

Vam fer una estimació dels paràmetres PK individuals a partir dels models PK poblacionals prèviament descrits a la literatura. La taula 3 mostra els paràmetres individuals estimats (estimació bayesiana).

Les gràfiques corresponents a les proves d'exactitud es mostren a la figura 2. La comparació entre les concentracions individuals predites i les observades usant el model farmacocinètic poblacional d'IFX en MC dóna lloc a una exactitud mitjana relativa no-significativa global de 4,4% (IC95%: -16,33-25,15) i una precisió acceptable del 21,99 % (IC95%: 1,84-42,15). Les concentracions individual predites d'IFX usant el model desenvolupat per Fasanmade AA et al 2011 per MC, es correlacionen amb les concentracions observades quan s'analitzen tots els pacients junts (r_s= 0.981, p<0.0001) (figura 2A) i quan s'analitzen els pacients de MC i CU per separat (r_s= 0.995, p<0.0001 (figura 2B) and r_s= 0.946, p<0.0001 (figura 2C), respectivament). Les concentracions individuals mitjanes predites i les observades les mostren la taula 4.

Influència dels ATI, valors de PCR, valors d'albúmina, tractament concomitant amb immunosupressor i del tabac

La presencia d'ATI, tenir un SAC inferior a 3,9 g/L i no estar en tractament concomitant amb immunosupressor influeix significativament

Taula 2. Dosi mitjana, Cmin mitjana i percentatge de pacients amb Cmin >3 mg/L.*

Regim N (%)	Freqüència	mg/kg, mitjana (interval)	mg/kg/mes, mitjana (interval)	mg/mes, mitjana (interval)	Cmin mitjana (interval) (mg/L)	Cmin-ajustat per la dosi mitjana (interval) (mg L-1/mg kg-1 mes-1)	Percentatge de determinacions amb Cmin>3 mg/L
Posologia que recomana el fabricant. 25 (69,4%)	Cada 8 setmanes	5	2,5	188,5 (110-265)	2,98 (0-10,43)*	1,2 (0-4,17)	45,3%
IFX intensificat. 11 (30,6%)	Cada 4-6 setmanes	6,6 (5-10)	5 (3,3-10)	334 (162-560)	4,95 (0,41-14,4)*	1 (0,08-2,88)	62,5%
Total (n=36)	--	--	3,27 (2.5-10)	234 (111-560)	3,59 (0-14,4)	1,15 (0-4,17)	51,6%
CD (n=39)	--	--	3,44 (2,5-10)	245 (126-560)	3,73 (0-14,4)	1,16 (0-4,17)	52,4%
UC (n=25)	--	--	3,1 (2,5-6,7)	221 (110-451)	3,43 (0-10,61)	1,26 (0-3,29)	48,6%

p=0,04

l'aclariment (Cl) d'IFX. També, la presència d'un valor de PCR>6 mg/mL influeix significativament sobre el volum de distribució (Vc).

La $t_{½}$ queda disminuïda de forma significativa amb la presència d'ATI i SAC<3,9 g/L. La presa concomitant d'immunosupressor implica un augment de la $t_{1/2}$, tot i que la diferència no és significativa (p=0,058).

Influència del polimorfisme rs1143634 d' IL1β

Els pacients amb el genotip TT presenten un Cl inferior a la resta de pacients (genotip CT i CC) i un Vc i $t_{½}$ significativament superior comparat amb els portadors CT i CC.

Associació entre l'exposició a IFX i les diferents covariables

Influència dels ATI

Es van detectar ATI en cinc pacients (13,9%), cap estava en tractament amb una pauta d'IFX intensificada i el 60% seguia tractament immunossupressor concomitant. Vam avaluar la relació entre els nivells predosi d'IFX i els títols d'anticossos i vam observar nivells significativament més baixos de Cmin ajustada per dosi en pacients que presentaven ATI positius, amb relació als que no van desenvolupar ATI (1,29 vs 0,14 mg L^{-1}/mg kg^{-1} mes^{-1}) (figura 3). Quatre pacients van presentar títols baixos d'ATI (4-65,5 Kint.u./L) i un pacient va presentar títols elevats d'ATI (363,9 Kint.u./L). En un pacient vam observar un increment en el títol d'ATI amb el temps. Tots els pacients amb ATI positius presentaven nivells indetectables d'IFX, un del quals havia fet un altre tractament biològic previ.

Influència dels valors de PCR

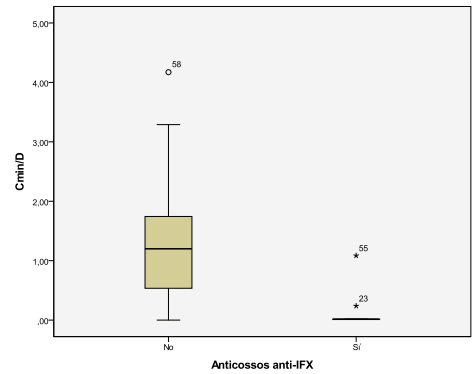
El nivell mitjà de PCR va ser de 4,96 mg/ml (interval, 0,6-65,8) (6,42 mg/ml (interval, 0,6-65,8) per MC i 3,21 mg/ml (interval, 1-20) per CU), (p=0,191). Un 18,2% dels pacients van presentar nivells elevats de PCR (>6 mg/ml). La mitjana de la PCR en pacients

Taula 4.

Model PopPK	Població avaluada	Concentració d'IFX observada (mg/L)	Concentració d'IFX individual predita (mg/L)	Diferencia entre les concentracions observades i predites (%)
Model PopPK per MC	Tots els pacients	3,59	3,31	7,8%
Model PopPK per MC	MC	3,73	3,4	8,8%
Model PopPK per MC	CU	3,43	3,22	6,1%

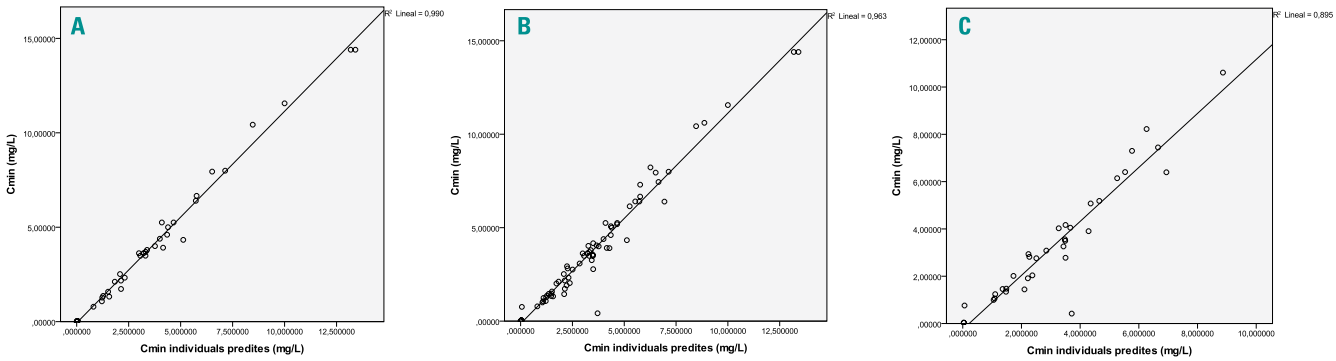
MC: malaltia de Crohn. CU: colitis ulcerosa

Figura 3. Cmin d'IFX són inferiors en pacients que presenten anticossos antiIFX. Es comparen els calors de Cmin d'IFX en pacients amb anticossos positius i negatius (p<0,0001)



Cmin/D: Cmin ajustats per la dosi

Figura 2. Proves d'exactitud del model farmacocinètic poblacional d'IFX en MC (observat vs concentracions individuals predites usant el model de MC) en A) tots els pacients, B) pacients diagnosticats de MC I C) pacients amb CU



amb C_{min}<3 mg/l va ser de 4,89 mg/ml i de 1 mg/ml en pacients amb nivells indetectables d'IFX. No vam observar cap relació entre la concentració d'IFX i la PCR, tampoc entre la dosi-ajustada i la PCR ni diferències en la proporció de pacients que assolien C_{min} de 3 mg/l entre els pacients amb PCR elevada i aquells amb PCR < 6 mg/L.

Influència dels valors d'albúmina

La mitjana de la concentració sèrica d'albúmina (SAC) va ser de 4,29 g/L (interval: 3,2-4,8) (4,3 g/L (interval 3,2-4,8) per MC i 4,28 g/L (interval 3,6-4,6) per CU. En el 84,4% dels pacients la SAC va ser < 3.9 g/L. La mitjana dels nivells de SAC en pacients amb C_{min}<3 mg/L va ser de 4,21 g/L (interval 3,2-4,8) i de 4,37 g/L (interval 3,6-4,7) en aquells pacients amb C_{min}=3-7 mg/L. Es va observar una mitjana de C_{min} més baixa en els pacients amb SAC < 3.9 g/L vs > 3.9 g/L: 1,57 mg/L vs 3,97 mg/L (p=0,01) i la mitjana de la dosi ajustada va ser significativament major en pacients amb SAC < 3.9 mg/L: 0,53 vs 1,26 (p=0,009). Tot i així, es va poder observar una proporció més elevada de pacients que assolien C_{min}>3 mg/L si nivells de SAC > 3.9 g/L (10% dels pacients amb SAC<3.9 g/L vs 53,5 % pacients amb SAC>3.9 g/L) (p=0,044).

Taula 5. Valors mitjans de la depuració (Cl), volum de distribució (Vc) i semivida biològica (t1/2) en funció de les diferents covariables analitzades.

Paràmetres PK (Model PopPK en MC)			p
ATI	**positiu**	**negatiu**	
Cl (ml/kg/dia)	9,26 (5,48-12,47)	8,89 (2,78-139,34)	<0,0001
Vc (ml/Kg)	49,91 (46,38-52,92)	50,66 (37,69-57,47)	0,367
t1/2 (dies)	6,17 (3,95-10,95)	12,34 (0,21-22,69)	<0,0001
PCR	**>6 mg/ml**	**<6 mg/ml**	
Cl (ml/kg/dia)	5,00 (2,84-8,82)	9,81 (2,78-139,34)	0,245
Vc (ml/Kg)	49,28 (46,38-53,06)	50,85 (37,69-57,47)	0,031
t1/2 (dies)	12,32 (5,17-19,86)	11,36 (0,21-22,68)	0,535
SAC	**>3,9 mg/ml**	**<3,9 mg/ml**	
Cl (ml/kg/dia)	9,22 (2,78-139,34)	7,4 (4,44-12,47)	0,018
Vc (ml/Kg)	50,55 (37,69-57,47)	50,63 (46,56-52,95)	0,978
t1/2 (dies)	12,05 (0,21-22,68)	8,75 (3,95-13,82)	0,017
IMM	**Sí**	**No**	
Cl (ml/kg/dia)	5,26 (2,78-12,47)	18,74 (2,85-139,34)	0,049
Vc (ml/Kg)	51 (46,38-57,47)	49,32 (37,69-54,01)	0,151
t1/2 (dies)	12,23 (3,95-22,69)	9,69 (0,21-18,47)	0,058
Hàbit tabàquic	**Fumador**	**No fumador**	
Cl (ml/kg/dia)	22,24 (2,89-139,34)	5,45 (2,78-11,29)	0,851
Vc (ml/Kg)	49,11 (37,69-54,07)	50,94 (46,38-57,47)	0,466
t1/2 (dies)	10,73 (0,2-19,86)	11,75 (5,17-22,68)	0,970

ATI: anticossos antiIFX. PCR: proteïna C reactiva. SAC: albúmina sèrica. IMM: tractament immunosupressor concomitant.

Taula 6. Valors mitjans de la depuració (Cl), volum de distribució (Vc) i semivida biològica (t1/2) en funció del polimorfisme rs1143634 d' IL1β.

Paràmetre PK (Model PopPK en MC)	TT	CT	CC	p
Cl (ml/kg/dia)	3,93 (3,21-5,35)	4,91 (2,78-8,81)	13,38 (2,89-139,34)	0,084
Vc (ml/Kg)	52,35 (49,27-56,12)	49,06 (46,38-52,24)	50,12 (37,69-57,47)	0,044
t1/2 (dies)	17,66 (10,97-22,68)	12,08 (5,17-18,96)	10,73 (0,21-19,86)	0,038

Influència del tractament concomitant amb immunosupressor

Es va observar una lleugera diferència en la mitjana de les C_{min} d'IFX entre el pacients que estaven en tractament concomitant amb immunomoduladors i els que no ho estaven: 3,19 mg/L (interval, 0-10,43) vs 2,39 mg/L (interval, 0-7,99) (p=0,169). La C_{min} ajustada per la dosi va ser un 33% més gran en pacients que rebien immunosupressors de forma concomitant, però aquesta diferència no va ser significativa. El percentatge de pacients amb ATI va ser inferior quan rebien tractament immunosupressor concomitant (11,5% vs 20%, p=0,603) però no es van trobar diferències en la proporció de pacients que assolien C_{min} de 3 mg/L.

Influència del tabac

La C_{min} mitjana era lleugerament menor en els pacients fumadors: 3,36 mg/L (interval 0-10,43) vs 3,65 mg/L (interval 0-14,4). No vam trobar diferències entre la C_{min} ajustada per la dosi. Tampoc es van observar diferències significatives en la proporció de pacients que assolien C_{min} de 3 mg/l (49,18% vs 56,6%) i la proporció de pacients amb ATI positius (11,5% vs 18,8%).

Influència del polimorfisme rs1143634 d'IL1β

Tant la C_{min} mitjana com la C_{min} ajustada per la dosi va ser significativament superior en el grup pacients amb genotip TT (taula 7). El percentatge de pacients que aconseguiren C_{min} > 3 mg/L va ser del 100% en el grup TT i del 40-41% en el grup CT/CC.

Individualització de la dosi sobre la base dels models previs existents

En pacients amb nivells infraterapèutics o supra-

terapèutics similars en dues determinacions, es va utilitzar el segon nivell per estimar la pauta posològica que permetria mantenir valors C_{min} en diana mitjançant Nonmem® 7.2 i usant el model PK poblacional (Pop-PK) per MC de Fasanmade AA et al 2011. Es va estimar una nova pauta posològica en 11 pacients[4]; cinc dels quals requeririen intensificar el tractament, quatre, desintensificar i dos mantenir pauta (taula 8). El tractament es va suspendre en dos pacients a causa de la presència d'ATI.

Els mg/kg/mes i mg/mes mitjana de la posologia inicial i la calculada amb el model Pop-PK es mostren a les taules 9 i 10.

DISCUSSIÓ

És conegut que hi ha una relació lineal entre la dosi prescrita d'un fàrmac anti-TNF i els nivells del fàrmac. Ara bé, la variabilitat PK interindividual fa difícil la predicció de les C_{min}[7]. Els resultats d'aquest estudi mostren una variabilitat interindividual elevada en els valors dels paràmetres PK individuals estimats a partir del model PK poblacional per MC publicat per Fasanamade AA et al, l'any 2011[4]. Els anti-TNF com IFX són anticossos monoclonals, amb un pes molecular molt elevat i, igual que en el cas de les IgGs humanes, en el seu metabolisme es veuen implicats moltes vies. Un dels principals mecanismes d'eliminació involucra al sistema reticuloendotelial (SER) via receptor Brambell (FcRn), responsable de la internalització i posterior alliberament de l'anticòs a circulació sistèmica[8]. Diversos factors poden afectar l'aclariment (Cl) i, per tant, els nivells dels fàrmacs antiTNF, entre altres, els nivells d'albúmina, citocines inflamatòries i l'ús d'immunomoduladors[7].

La immunogenicitat és un dels factors més importants i va ser descrita per primera vegada amb el fàrmac IFX. El sistema immune humà reconeix els fàrmacs biològics com a antígens i crea anticossos específics que en neutralitzen l'efecte. Aquesta immunogenicitat augmenta el Cl d'aquests fàrmacs i, per tant, contribueix a la falta de resposta a aquest tractament. En pacients amb MII, l'efecte negatiu dels anticossos anti-IFX està ben establert[7,9].

L'any 2003, es van publicar els resultat d'un estudi que incloïa 125 pacients amb MC en els quals es va observar que un títol alt d'ATI correlacionava inversament amb el temps fins a recaiguda, que els nivells d'IFX a la setmana 4 eren bons predictors del temps fins a recaiguda i que el tractament concomitant amb azatioprina incrementava la probabilitat d'assolir nivells diana a la setmana 4[10]. Posteriorment, un altre estudi va avaluar la relació entre la presència d'ATI i l'eficàcia clínica en 53 pacients tractats amb IFX. Aquest estudi i una anàlisi post hoc de l'estudi ACCENT I van demostrar que el tractament concomitant amb immunomodulars protegia de la formació d'ATI[11,12]. Aquests resultats van ser confirmats en els estudis SONIC (azatioprina)[13] i COMMIT (metotrexat)[14].

En la nostra població d'estudi es van detectar ATI en el 13,9%, valor similar als estudis publicats anteriorment. Tant la C_{min}, com el Cl (i, en conseqüència

Taula 7

Genotip	Cmin mitjana (interval) (mg/L)	Cmin-ajustada per a la dosi mitjana (interval) (mg L-1/ mg kg-1 mes-1)	Percentatge de determinacions amb Cmin>3 mg/L
TT	5,93 (4,33-7,94)*	2,16 (1,73-3,18)+	100%
CT	3,29 (0-8,224)	1,26 (0-3,29)	40%
CC	3,18 (0-14,4)	1,039 (0-4,17)	41%
P=0,016. +p=0,021			

Taula 8. Posologia inicial I posologia estimada usant el model PK poblacional de Fasanmade AA et al per MC.

Pauta inicial			Pauta calculada amb el model Pop-PK		
Posologia	mg/kg/mes	mg/mes	Posologia	mg/kg/mes	mg/mes
5 mg/kg/8 setmanes	2,7	200,89	9 mg/kg/4 setmanes	9,6	723,21
10 mg/kg/4 setmanes	10,7	589,29	6 mg/kg/4 setmanes	6,4	353,57
5 mg/kg/8 setmanes	2,7	202,23	6 mg/kg/6 setmanes	4,3	323,57
5 mg/kg/8 setmanes	2,7	238,93	8 mg/kg/6 setmanes	5,7	509,71
5 mg/kg/6 setmanes	3,6	239,29	8 mg/kg/6 setmanes	5,7	382,86
5 mg/kg/4 setmanes	5,4	551,79	5 mg/kg/8 setmanes	2,7	275,89
5 mg/kg/8 setmanes	2,7	187,5	4 mg/kg/8 setmanes	2,1	150
10 mg/kg/6 setmanes	7,1	483,57	6 mg/kg/6 setmanes	4,3	290,14
5 mg/kg/8 setmanes	2,7	188,30	5 mg/kg/6 setmanes	3,6	251,07
5 mg/kg/8 setmanes	2,7	267,86	mantenir mateixa pauta	--	--
10 mg/kg/6 setmanes	7,1	407,14	mantenir mateixa pauta	--	--

la $t_{½}$) presenten valors estadísticament inferiors i superiors respectivament en pacients amb ATI positius amb relació a aquells amb ATI negatius; al mateix temps, el percentatge de pacients que va desenvolupar ATI va ser inferior en aquells que rebien tractament immunomodulador concomitant. Actualment, es recomana evitar la formació d'ATI en la pràctica habitual amb l'ús concomitant d'un immunosupressor sempre que sigui possible i l'ús d'hidrocortisona abans de cada infusió amb IFX.

Diversos estudis han demostrat que la presència de C_{min} detectables s'associen a un major percentatge de remissió clínica, nivells de PCR inferiors i una millor puntuació endoscópica[15,16]. En el nostre estudi no vam observar cap relació entre la concentració d'IFX i la PCR ni cap influència estadísticament significativa entre la PCR i els paràmetres farmacocinètics d'eliminació. S'ha descrit la calprotectina fecal com un marcador de curació intestinal[17,18] més específic que la PCR. És una proteïna citosòlica dels neutròfils detectable en femta i per tant, mitjançant una tècnica no invasiva però la relació entre C_{min} i calprotectina fecal està sense estudiar.

Els nivells sèrics d'albúmina s'han descrit com una variable a tenir en compte en diferents fonts bibliogràfiques. El grup de Fasanmade et al (2011) va observar un increment de la depuració d'IFX en disminuir les concentracions d'albúmina. En pacients amb MC s'ha observat una correlació positiva entre els valors de SAC i les C_{min} d'IFX obtingudes[14]. En el nostre estudi el 84.4% dels pacients va presentar SAC <3,9 g/L i es va observar una proporció més elevada de pacients que assolien C_{min}>3 mg/L si nivells de SAC > 3,9 g/L (10% dels pacients amb SAC<3,9 g/L vs 53,5 % pacients amb SAC>3,9 g/L (p=0,044).

El tabac és l'única covariable modificable que pot afectar la resposta al tractament, sobretot en aquells pacients que presenten pèrdua de resposta i que requereixen intensificació[19]. En el nostre cas, els pacients fumadors presentaven una C_{min} mitjana lleugerament menor a la dels no fumadors, un Cl un 300% superior (22,24 ml/kg/dia vs 5,45 ml/kg/dia) i una $t_{½}$ un 8,7% inferior. Es recomana deixar de fumar a tots els pacients fumadors que presenten pèrdua de resposta[20].

Pel que fa a la patogènesi de les MII, està àmpliament acceptat que hi ha determinants genètics tant en MC com CU. Els canvis funcionals de la mucosa intestinal i les alteracions bioquímiques en ambdues patologies es poden atribuir parcialment a l'augment de la secreció de citocines proinflamatòries, com el factor de necrosi tumoral (TNF) i la interleucina-1β (IL1β). Aquestes citocines juguen un paper essencial i, per tant, aquests marcadors (concentració sèrica de TNF/IL i polimorfismes genètics en els gens que codifiquen per aquestes citocines) es poden usar per predir la resposta al tractament amb IFX. Diversos estudis han associat l'SNP rs1143634 de IL1β a un més gran risc de desenvolupar malalties inflamatòries[21,22]. Un estudi de l'any 2013 va demostrar que l'al·lel T s'associa a una expressió inferior d' IL1β en sèrum i que existeix una associació entre els pacients amb MC i portadors de l'al·lel C i la no resposta clínica als tres mesos de tractament amb IFX i la no remissió als tres mesos[23]. Els resultats obtinguts en el nostre estudi concorden amb aquests, els pacients porta-

Taula 9. Pacients que requeririen intensificació.

Pauta inicial			Pauta calculada amb el model Pop-PK			
Posologia	mg/kg/mes (interval)	mg/mes (interval)	Posologia	mg/kg/mes (interval)	mg/mes (interval)	Cpred IFX =3-7 mg/L
5 mg/kg/8 set, n=4 5 mg/kg/6 set, n=1	2,9 (2,7-3,6)	213,94 (188,31-239,29)	5-8 mg/kg/6 set, n=4 9 mg/kg/4 set, n=1	5,8 (3,6-9,6)	438 (251,07-723,14)	100%

Cpred: Cmin predites. L'increment mitjà de la dosi mensual (mg/kg) va ser del 100% en aquells pacients que requeririen intensificació i la disminució mitjana de la dosi mensual va ser del % en aquells que requeririen desintensificar

dors de l'al·lel T presentaven nivells d'IFX i $t_{½}$ significativament superiors als portadors de l'al·lel C.

Tradicionalment, el monitoratge dels nivells de fàrmac s'ha usat en aquells fàrmacs que tenen un marge terapèutic estret. El monitoratge de nivell d'anti-TNF en MII ha estat impulsada, en part, en la relació concentració-efecte mencionada anteriorment, per l'elevada variabilitat interindividual i intraindividual farmacocinètica i per la necessitat d'individualizar tractaments, sobretot en aquells pacients que presenten pèrdua de resposta secundària. En MC i CU s'ha descrit una C_{min} diana de referència superior a 3-4 mcg/mL en base als resultats obtinguts per Cornillie F et al[24], Imaeda H et al[25], Vande Casteele N et al[26] i Feagan B et al[27]. Tenint en compte aquests resultats i els algoritmes de tractament en funció dels nivells de fàrmac i ATI proposats per Ordás I et al[3] (basant-se en els resultats de l'estudi TAXIT[26]) i Vermeire S et al[28] (d'acord amb els resultats de l'anàlisi post hoc de l'estudi ACCENT I) en pacients que presenten simptomatologia suggestiva de pèrdua de resposta seria recomanable determinar C_{min} d'IFX i ATI després de la inducció en tots els pacients i després de l'optimització de dosis si es necessari; també està recomanat el monitoratge PK en cas de presència de pèrdua de resposta. En aquest context, s'ha demostrat que el tractament individualitzat segons nivells d'IFX i presència d'ATI en casos de pèrdua de resposta és una estratègia cost-efectiva[6]. Específicament, la PK d'IFX en EII ha estat prèviament estudiada i s'han desenvolupat dos models PK poblacionals usant les concentracions sèriques de l'estudi en fase III ACCENT I per a adults amb MC[4] i els estudis en fase III ACT 1 i 2 per a adults amb CU[5]. De forma general, la intensificació s'ha vist que podia restablir la resposta clínica en el 60-90% dels pacients, ara bé, no hi ha consens pel que fa a quin seria el protocol òptim per intensificar. Així, s'ha suggerit que disminuir l'interval entre dosis que resultaria en un AUC superior comparat amb l'equivalent increment de dosis sense modificar l'interval de dosificació. Ara bé, un estudi retrospectiu suggereix que hi ha una tendència a una millor eficàcia si s'incrementen dosis sense modificar la freqüència de forma que els valors de C_{max} serien més importants en pacients que presenten pèrdua de resposta[20]. Tal com veiem en la taula 8, les pautes posològiques calculades en els pacients que requeririen intensificació segons model Pop-PK impliquen un augment de dosi combinat amb una reducció de l'interval terapèutic en un 60% de pacients, un augment de dosi en el 20% dels pacients i un augment de la freqüència d'administració en un 20%. Els resultats obtinguts en el nostre estudi, confirmen que es necessari una individualització de dosis d'acord amb les característiques PK individuals dels pacients i segons la resposta al tractament.

CONCLUSIONS

El nostre estudi confirma que la presència d'ATI produeix una disminució significativa en l'exposició a IFX. En aquest sentit, també es va observar C_{min} disminuïdes en pacients amb hipoalbuminèmia i en aquells que estan en monoteràpia. El tabac es va detectar com a factor que redueix lleugerament els nivells C_{min} d'IFX. Hi ha una elevada variabilitat interindividual en la PK d'IFX i les diferents covariables que afecten la PK d'IFX inclouen la presència d'ATI, valors de SAC inferior a 3,9

Taula 10. Pacients que requeririen desintensificació. Cpred: Cmin predites. La disminució mitjana de la dosi mensual (mg/kg) va ser del 40% en aquells que requeririen desintensificar.

Pauta inicial			Pauta calculada amb el model Pop-PK			
Posologia	mg/kg/mes (interval)	mg/mes (interval)	Posologia	mg/kg/mes (interval)	mg/mes (interval)	Cpred IFX =3-7 mg/L
5 mg/kg/8 set, n=1 10 mg/kg/6 set, n=1 5-10 mg/kg/4 set, n=2	6,5 (2,7-10,7)	453,04 (187,5-589,28)	4-5 mg/kg/8 set, n=2 6 mg/kg/ 6 set, n=1 6 mg/kg/ 4 set, n=1	3,9 (2,1-6,4)	267,4 (150-353,57)	100%

g/L, no estar en tractament concomitant amb immunosupressor i la presència d'un valor de PCR>6 mg/mL. També s'ha observat que hi ha una associació tant entre al·lel T del rs1143634 C i els nivells d'IFX, com entre al·lel T del rs1143634 C i la $t_{½}$.

Si bé no existeixen unes directrius clares pel que fa a quina és la millor estratègia d'intensificació (augment de dosis amb relació a l'augment de la freqüència d'administració), el model de MC de Fasanmade AA et al pot ser útil per optimitzar la posologia en funció dels nivells sèrics de fàrmac, mitjançant aproximacions bayesianes. Tot i així, és necessari un mostreig PK intensiu per desenvolupar un model PK/PD més sòlid que inclogui noves variables que permetin entendre l'associació entre les concentracions assolides i l'eficàcia i la toxicitat al tractament amb IFX.

BIBLIOGRAFIA

1. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:987-95
2. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated Inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2013;173:1416-28.
3. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacokinetics-Based Dosing Paradigms. Clin Pharmacol Ther. 2012:635.46.
4. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, Zhou H, Davis HM. Pharmacokinetic properties of Infliximab in children and adults with Crohn's disesase: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. Clin Ther 2011;33:946-62.
5. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanns J, Hu C, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetic analysis of Infliximab in patients with ulcerative colitis. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:1211-28.
6. Steenholdt C, Brynskov J, Thomse OO, Munck LK, Fallingborg J, Christensem LA et al. Individualized therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomized, controlled trial. Gut 2014;63(6):919-27.
7. Yarur AJ, Abreu MT, Deshpande AR, Kerman DH, Susman DA. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease. World J GAstroenterol 2004;20:3475-84.
8. Mould DR, Green B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies: concepts and lessons for drug development. BioDrugs 2010;24:23-39.
9. Khanna R, Sattin BD, Afif W, Benchimol EI, Bernard EJ, Bitton A et al. Review article: a clinician's guide for therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Thjer 2013;1-13.
10. Baert F, Noman M, Vermeire S. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med 2003; 348:601-8
11. Farrell Rj, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Pppercorn MA, Michetti P. Intravenoys hydrocortisone premedication reduces antibodies to inflicimab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2003;124:917-24.
12. Hanauer SB,. Wagner CL, Bala M. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's desease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:542-53.
13. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to inmunomodulators and biologic therapy. Gut 2008; 57 Suppl II: A1.
14. Gil Y. Melmed, Brennan M. Spiegel, Brian Bressler, Adam S. Cheifetz, Shane M. Devlin, Laura E. Harrell, Peter M. Irving, Jennifer Jones, Gilaad G. Kaplan, Patricia L. Kozuch, Fernando S. Velayos, Leonard Baidoo, Miles P. Sparrow, Corey A. Siegel. The Appropriateness of Concomitant Immunomodulators with Anti–Tumor Necrosis Factor Agents for Crohn's Disease: One Size does not Fit All. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8:655-659.
15. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's desease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;1248-54.
16. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberd GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. Gut 2010;59:49-54.
17. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Phelip JM et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:2568-76.
18. De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, Vandervoort JG, Noman M, Dewit O et al. Consecutive fecal calprotectinmeasuments to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. Inflamm Bowel Dis 2013;19:2111-7.
19. Katz L, Gispert JP, Manoogian B. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. Inflamm Bowel Dis 2012; 18:2026-33.
20. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. Autoimmunity Reviews 2014; 13:24-30
21. Shih DQ, Targam SR, McGovern D. Recent advances in IBD pathogenesis: genetics and immunobiology. Curr Gastroenterol Rep 2008;10:568-575.
22. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. World J Gastroenterol 2012;18:105-118.
23. Lacruz-Guzman D, Torres-Moreno D, Pedrero F, Romero-Cara P, García-Tercero I, Trujillo-Santos J et al. Influence of polymorphisms and TNF and IL1β serum concentration on the infliximab response in Crohn's disease and ulcerative colitis. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:431-438.
24. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, RUtgeerts P, Vermeire S. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of c-reactive protein level are associated woith durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. Gut 2014 Mar 4. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304094. [Epub ahead of print]
25. Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, Fujimoto T, Ban H et al. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. J Gastroenterol. 2014;49:674-82.
26. Vande Casteele N, Compernolle G, Ballet V, Van Assche G, Gils A, Vermeire S et al. Results on the optimization phase of the prospective controlled Trough level adapted IFX treatment (TAXIT) trial. Gastroenterology 2012;142(Suppl 1):S211-S212.
27. Feagan Bm Singh S, Lockton S, Hauenstein S, Ohrmund L, Greenberg G et al. Novel infliximab and antibody-to-infliximab assays are predictive fo disease activity in patients with Crohn's disease (CD) [abstract 565]. Digestive Disease Week, 19-22 Mayo 2012, San Diego, CA, USA.
28. Vermeire S, Gils A. Value of drug level testing and antibody assays in optimizing biological therapy. Frontoline Gastroenterology 2013;4:41-43.

CASOS CLÍNICS

Tractament de la malària greu. A propòsit d'un cas

C. Bastida, Co-autor. Servei de Farmàcia, Hospital Clínic de Barcelona.
P. Amorós, Co-autor. Servei de Farmàcia, Hospital Clínic de Barcelona.
P. Castro, Àrea de Vigilància Intensiva (AVI), Hospital Clínic de Barcelona.
D. Soy, Servei de Farmàcia, Hospital Clínic de Barcelona.

La malària o paludisme és una malaltia parasitària que si bé és previsible i curable, té un impacte fort en la salut pública. A nivell mundial, l'any 2012, es van registrar 627.000 morts per malària amb una incidència de 207 milions de casos, en una majoria nens africans. L'espècie *Plasmodium falciparum* en causa gairebé totes les morts i casos greus. És una malaltia endèmica de l'Àfrica central, Índia i algunes zones d'Indonèsia i Brasil, però està resultant un problema creixent en molts països no endèmics a conseqüència de no fer una quimioprofilaxi correcta.[1] En el nostre entorn, el percentatge de casos de malària greu gira al voltant de l'1%, amb una mortalitat aproximada del 20%.

Tot i la baixa incidència de malària al nostre medi, conèixer bé la malaltia és essencial ja que un retard en el diagnòstic o en l'inici del tractament pot comportar la mort del pacient.

Taula 1: Analítica d'ingrés (remarca els valors que estan fora de la normalitat)

Paràmetre analític	Valor
pH venós	7,151
Bicarbonat venós	12,5 mmol/L
PCR	32,27 mg/dL
Glucosa	80 mg/dL
Creatinina sèrica	3,12 mg/dL
Bilirubina total	5,3 mg/dL
Alanina aminotransferasa	201 UI/L
Gamma-glutamil transpeptidasa	165 UI/L
Lactat deshidrogenasa	5813 UI/L
Lactat	55,9 mg/dL
Leucòcits	8,3 x 10^9/L
Hematies	3,07 x 10^{12}/L
Concentració d'hemoglobina	101 g/L
Hematòcrit	0,29 L/L
Plaquetes	52 x 10^9/L
Temps de protrombina	45,4 %

EXPOSICIÓ DEL CAS

Dona natural de Barcelona, de 60 anys, 60 kg de pes i 1,52 m d'alçada. Autònoma per a les activitats bàsiques de la vida diària. Entre els seus antecedents patològics hi trobem: a) hèrnia d'hiat, en tractament amb omeprazole via oral, 20 mg al dia, b) hèrnia discal i c) melanoma a la zona de l'escot, diagnosticat l'any 2007, amb exèresi i actualment lliure de malaltia.

Acut a urgències perquè presenta febre de cinc dies d'evolució després d'haver fet un viatge de 28 dies a Uganda i Ruanda, sense haver fet cap profilaxi farmacològica. En el moment de l'ingrés, l'analítica mostra una proteïna C reactiva (PCR) i una creatinina sèrica elevades, una funció hepàtica alterada i acidosi metabòlica (taula 1). En el context, se sospita de malaltia tropical (possible malària) i mitjançant la tècnica de la gota grossa, es confirma el diagnòstic amb la detecció de trofozoïts de *Plasmodium falciparum*, amb una parasitèmia del 64%. Per criteris clínics i analítics es considera malària greu.

Problema mèdic	Problema farmacèutic
Malària greu	Optimització del tractament. Maneig en les complicacions del xoc sèptic: ajustament de dosi en insuficiència renal i teràpia renal substitutiva.

PROBLEMES FARMACOTERAPÈUTICS

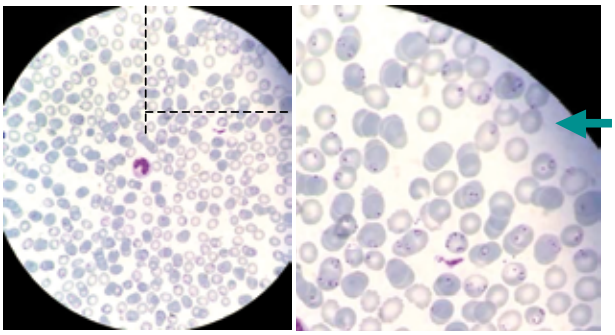
Subjectiu: malestar general, fatiga, nàusees, cefalea.

Objectiu: febre, anúria, plaquetopènia, alteració del perfil hepàtic, alteració de la coagulació, reactants de fase aguda elevats, etc. (taula 1). La tècnica microscòpica amb gota grossa mostra la presència de nombrosos trofozoïts de *Plasmodium falciparum* i parasitèmia del 64%.

ANÀLISI

Hi ha descrites cinc espècies de *Plasmodium* que poden causar la malaltia en humans: *P. falciparum* (la més freqüent i la que causa la malaltia més greu), *P. vivax, P. malarie, P. ovale i P. knowlesi.*[2] Per entendre la malaltia, cal tenir en compte el cicle biològic del paràsit.

Figura 1: Gota grossa al moment de l'ingrés. S'observen nombrosos punts tenyits de color violeta que corresponen als trofozoïts de Plasmodium falciparum.



El vector és la femella del mosquit *Anopheles sp.*, que pica principalment a la nit i inocula els esporozous de *Plasmodium sp.* a l'hoste. Aquests migren al fetge, es multipliquen als hepatòcits i formen els esquizonts. Les espècies *P. vivax* i *P. ovale* poden presentar una fase quiescent i quedar-se al fetge en forma d'hipnozoïts. Els esquizonts s'acaben trencant de manera que alliberen al torrent sanguini els merozoïts que contenen en l'interior. És en aquest moment que comença la fase asexual del cicle en la qual els eritròcits són infectats pels merozoïts. Quan són a l'interior dels hematies, els merozoïts maduren a esquizonts i el cicle es repeteix.

Segons la durada de la fase asexual, es poden presentar les diferents febres cícliques característiques de la infecció per *Plasmodium sp.* (primàries, en el cas de *P. knowlesi*, quaternàries en el cas de *P. malarie* i ternàries en la resta de les espècies). Finalment, alguns merozoïts es diferencien a gametòcits que poden ser ingerits per un mosquit i desenvolupar la part sexual del cicle en el seu aparell digestiu.[3]

Tenint en compte que la transmissió de la malaltia es produeix per la picada del mosquit, la profilaxi s'ha d'orientar principalment a evitar-la. Es recomana utilitzar: repel·lents d'insectes amb una quantitat mínima de N,N-dietil-m-toluamida (DEET) superior al 20%, roba de mànigа llarga i de color clar i mosquiteres per dormir. Aquestes mesures generals s'han de complementar amb mesures farmacològiques en aquells països en què la transmissió del paludisme és alta.[4] Els tractaments profilàctics més habituals són atovacunona/proguanil, cloroquina, mefloquina i doxiciclina. L'elecció de la quimioprofilaxi s'ha de fer en funció de la zona geogràfica ja que l'espècie de *Plasmodium* i la resistència que presenta al fàrmacs varia segons el país, la durada de l'estada i les possibles interaccions medicamentoses amb els tractaments crònics.[5]

La tècnica d'elecció per fer el diagnòstic de la malària és *la gota grossa*. És una tècnica microscòpica, amb alta sensibilitat, que permet tant la identificació de l'espècie com la quantificació de la parasitèmia. Cal destacar que la parasitèmia pot estar falsament disminuïda per segrest dels paràsits en sang perifèrica, motiu pel qual, en cas de ser negativa, s'ha de repetir cada 12-24 hores fins a passades 72 hores. En aquells pacients que han fet profilaxi amb antipalúdics o han pres antibiòtics amb activitat antipalúdica (macròlids, quinolones, tetraciclines, cotrimoxazole i clindamicina), la tècnica de la gota grossa pot ser falsament negativa, raó per la qual, en aquests casos, es recomana utilitzar un mètode immunocromatogràfic per detectar l'antigen circulant. En qualsevol cas, la instauració del tractament és urgent i s'ha d'iniciar davant una sospita clara de malària encara que no tinguem confirmació d'infecció.[6]

> **La malària és una malaltia parasitària greu que es pot prevenir i curar. Cal profilaxi combinant mesures generals i tractament farmacològic tenint en compte la zona i les resistències del paràsit.**

El principal objectiu del tractament de la malària greu és evitar la mort del pacient. Altres objectius són prevenir seqüeles i recidives. La mortalitat de malària greu no tractada (particularment la malària cerebral) s'aproxima al 100%. Amb el tractament antimalàric precoç i efectiu, conjuntament amb el tractament de suport, la mortalitat disminueix a un 15-20%, en general. La mort per malària greu sol donar-se en les primeres hores d'ingrés a l'hospital, per la qual cosa és vital que

s'arribi a concentracions terapèutiques de fàrmacs antimalàrics efectius el més aviat possible.[1]

El maneig de la malària greu engloba quatre àmbits:

1. el tractament antimalàric específic,
2. la teràpia adjuvant,
3. el tractament de les complicacions i
4. l'assistència clínica del pacient.

Tant el diagnòstic com l'inici de tractament són urgents.

1. Tractament antimalàric específic

Durant molts anys, la quinina havia estat el tractament de primera línia de la malària greu, però segons els resultats de diversos assaigs clínics que comparen artesunat *versus* quinina, artesunat es va posicionar com a fàrmac de primera elecció. L'artesunat va demostrar menys mortalitat associada a malària greu, menor incidència d'hipoglucèmia i menys temps de depuració del paràsit.[2,7]

1.a Artesunat és un fàrmac derivat d'artemisinina, component principal d'*Artemisia annua*, una herba descrita en la medicina tradicional xinesa. Presenta una estructura de lactona sesquiterpènica amb un pont peròxid que podria ser el responsable del mecanisme d'acció. S'han desenvolupat molts derivats sintètics de l'artemisinina i entre els més utilitzats hi trobem: artesunat, artèmeter i dihidroartemisinina. Artesunat és metabolitzat ràpidament per les colinesterases plasmàtiques a dihidroartemisinina, el metabòlit principal responsable de la major part de l'activitat antipalúdica del fàrmac. Aquest metabòlit es concentra als eritròcits, amb especial trofisme per a aquells infectats per *Plasmodium*, en els quals augmenta l'estrès oxidatiu intraeritrocític i provoca la mort del paràsit. Presenta una semivida d'eliminació d'aproximadament una hora i l'eliminació és independent de la funció renal i hepàtica. En general, és un fàrmac ben tolerat.[8]

Actualment, hi ha la possibilitat de tenir artesunat important-lo com a medicament estranger, a través de la *"Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)".*

1.b La quinina és un alcaloide natural amb propietats antipalúdiques, antipirètiques i analgèsiques, que s'extreu de les espècies del gènere *Cincona*. Es metabolitza a nivell hepàtic, majoritàriament per la isoforma 3A4 del citocrom P450, que dóna lloc al metabòlit actiu 3-hidroxiquinina. El mecanisme d'acció es basa en la inhibició de la síntesi d'àcids nucleics del paràsit. Igual que artesunat, també es concentra en els eritròcits, tot i que en menor quantitat. Presenta una semivida d'eliminació de 8-21 hores i s'excreta per via renal (20% del fàrmac inalterat).[9] L'ús d'aquest fàrmac comporta certs riscs, amb el cinconisme com el més conegut. S'anomena cinconisme la intoxicació per quinina que es pot produir a dosis terapèutiques; cursa amb tinnitus, sordesa, mareigs i vòmits i pot ser motiu de suspensió del tractament.[2] Altres riscs associats a l'ús de quinina són: a) la hipoglucèmia causada pe l'efecte hiperinsulinemiant que té, per tant es recomana administrar-la conjuntament amb sèrum glucosat, b) la possibilitat de l'allargament de l'interval QT, c) el risc d'interaccions a nivell del metabolisme i d) el risc d'anèmia hemolítica en pacients amb dèficit greu de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa (G6PD).[9]

Actualment, també cal demanar-lo com a medicament estranger mitjançant l'AEMPS.

En el malalt descrit, tenint en compte les recomanacions actuals, el tractament va començar amb artesunat endovenós a 2,4 mg/kg de pes real, dosi recomanada per la fitxa tècnica del fàrmac. Se li van administrar 144 mg d'artesunat. L'administració es va repetir a les 12 i a les 24 hores posteriors, i cada 24 hores durant cinc dies. L'artesunat endovenós s'administra en forma de bolus d'1-2 minuts, diluint prèviament el vial de 60 mg amb 6 mL d'una solució preestablerta (1 mL de dissolvent i 5 mL de sèrum fisiològic).

Després d'acabar el tractament amb artesunat (un mínim de tres dosis, habitualment un màxim de cinc dies) cal seguir el tractament antipalúdic amb un altre fàrmac per evitar l'aparició de recidives.[3] És preferible, si és possible, el canvi a via oral. Si no és possible, com va ser en aquest cas, una altra opció de tracta-

ment endovenós és la combinació de quinina i doxiciclina. La quinina clorhidrat s'ha d'administrar en perfusió de 4 hores, dissolta en sèrum glucosat, d'acord amb l'esquema següent: una dosi de càrrega de 20 mg/kg (dosi màxima 1,4 g), seguit de 10 mg/kg (dosi màxima 700 mg) cada 8 hores. Les dosis recomanades de doxiciclina endovenosa són de 100 mg cada 12 hores. El tractament s'ha de seguir fins a completar els set dies.[10]

En el cas descrit prèviament, la parasitèmia mesurada mitjançant la tècnica de la gota grossa va disminuir notablement, amb un valor de 5,7% després d'haver rebut dues dosis d'artesunat endovenós. Els valors de parasitèmia van ser de 2% i 0,02%, el tercer i el cinquè dia del tractament, respectivament. Finalment, al setè dia d'ingrés, la gota grossa va donar un resultat negatiu que es va corroborar als 17 i 26 dies de l'estada a la UCI.

2. Tractament adjuvant

El recanvi d'hematies és una tècnica que permet eliminar els eritròcits circulants infectats i els productes tòxics, ajudar a disminuir ràpidament la parasitèmia i, per tant, millorar la supervivència. Aquesta tècnica ha estat utilitzada com a tractament de la malària greu durant molts anys, però l'ús és controvertit des que es va comercialitzar l'artesunat. De fet, actualment es reserva a pacients amb parasitèmies superiors al 10% o al 5% amb altres criteris de gravetat.[11]

La pacient descrita en aquest cas va ser tractada amb recanvi d'hematies ja que presentava una parasitèmia del 64%.

3. Tractament de les complicacions

Les complicacions més freqüents de la malària greu són: [6,12]

3.1 Insuficiència renal
3.2 Edema pulmonar
3.3 Bacterièmia/infecció bacteriana
3.4 Malària cerebral i convulsions
3.5 Anèmia greu/trastorns hemostàsia
3.6 Hipoglucèmia

3.1 En el moment de l'ingrés, la pacient presentava insuficiència renal amb anúria i xoc que va requerir tractament amb perfusions de furosemida i noradrenalina. En no respondre al tractament diurètic, va necessitar hemodiàlisi al quart dia d'ingrés.

El tractament renal substitutiu està indicat si el pacient presenta oligúria, acidosi o hiperpotassèmia intractables, hipervolèmia no controlable amb diurètics o evidència de clínica urèmica. El tractament renal substitutiu s'ha d'individualitzar segons objectius clínics concrets. Els pacients hemodinàmicament inestables amb dosis moderades-altes de fàrmacs vasoactius presenten, en general, una mala tolerància a la hemodiàlisi intermitent i en aquest cas són preferibles les tècniques contínues de depuració extrarenal (TCDE).[13]

En el nostre cas es va decidir, al setè dia d'ingrés, canviar d'hemodiàlisi intermitent a hemodiafiltració veno-venosa contínua (HDFVVC).

3.2 Una altra complicació freqüent de la malària greu és l'edema pulmonar, que cal controlar vigilant la volèmia.

La pacient va presentar edema pulmonar amb insuficiència respiratòria que va necessitar intubació oral-traqueal i ventilació mecànica al vuitè dia d'ingrés. Es va iniciar nutrició enteral ja que en aquest cas, el tracte digestiu funcionava. Finalment, se li va practicar una traqueostomia per retard i la dificultat en el procés de retirada de la ventilació mecànica.

3.3 Les sobreinfeccions són freqüents en els pacients crítics.13 És habitual utilitzar una cobertura antibiòtica àmplia en aquells pacients que presenten sospita d'infecció alta per evitar complicacions. Molts antibiòtics s'eliminen de manera significativa amb les TCDE amb el risc d'infradosificació, fracàs terapèutic o aparició de resistències. Diversos estudis descriuen el comportament farmacocinètic i les recomanacions posològiques dels principals grups d'antibiòtics, però queda encara per estudiar el comportament de molts fàrmacs en la TCDE.[14,15]

En el nostre cas, al setè dia es va iniciar tractament amb meropenem, linezolid i aciclovir intravenosos per sospita de pneumònia greu intrahospitalària, ajustats segons la funció renal i/o la tècnica de depuració renal prescrita.

La nostra pacient no va presentar la resta de complicacions mencionades anteriorment (3.4, 3.5 i 3.6).

Quan es va aconseguir estabilitzar hemodinàmicament la pacient, es va tornar a l'hemodiàlisi intermitent. Als 29 dies d'ingrés, va ser possible tancar la traqueostomia, es va iniciar tolerància per via oral i la pacient va ser traslladada a la sala d'hospitalització de nefrologia, on va estar ingressada 20 dies més. Posteriorment, el 48è dia d'ingrés, la pacient va ser donada d'alta, afegint furosemida 40mg/dia via oral al tractament habitual amb omeprazole també via oral (hèrnia d'hiat). Actualment, la pacient es visita regularment a consultes externes de nefrologia per a fer-se controls periòdics de glomerulonefritis postinfecciosa.

PLA

- Seguiment de la parasitèmia amb la tècnica de la gota grossa fins a negativitzar-la.
- Optimització del tractament antipalúdic.
- Optimització del tractament antibiòtic en funció dels resultats dels cultius microbiològics.
- Monitoratge de la funció renal del pacient (depuració de creatinina i diüresi diària) i adequació de les pautes antibiòtiques en cas que sigui necessari.
- Seguiment de l'estat clínic del pacient.

CONCLUSIONS

- La malària és una malaltia parasitària que es pot prevenir i curar en la qual la profilaxi hi juga un paper molt rellevant. Aquesta s'ha de fer sempre seguint les mesures generals per evitar la picada del mosquit i fer també una quimioprofilaxi adequada a la zona geogràfica de destí.
- Tant el diagnòstic com l'inici del tractament són urgents ja que posposar-los pot tenir conseqüències mortals per al pacient. Actualment, el fàrmac d'elecció en el tractament de la malària greu és l'artesunat que ha demostrat superioritat davant del tractament amb quinina i doxiciclina, i reservem aquesta combinació com a segona opció de tractament. En aquest cas, sempre que sigui possible i després de fer una teràpia endovenosa adequada, es recomana seguir tractament antipalúdic oral.
- Per tractar la malària greu no només ens hem de centrar en els fàrmacs antipalúdics, sinó també en el tractament conjunt de complicacions que la malaltia pot comportar. És imprescindible fer un seguiment estricte del pacient per minimitzar el risc de seqüeles.

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

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Management of severe malaria: a practical handbook. 3rd ed. 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79317/1/9789241548526_eng.pdf. [Consultat el 4 de febrer del 2014]
2. Jones KL, Donegan S, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD005967. DOI: 10.1002/14651858.CD005967.pub2.
3. Philip J. Rosenthal. Artesunate for the Treatment of Severe Falciparum Malaria. N Engl J Med 2008; 358:1829-1836
4. Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya, Generalitat de Catalunya http://www.cedimcat.info/html/ca/dir2463/doc26946.html [Consultat el 5 de febrer del 2014]
5. Center for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/a.html [Consultat el 5 de febrer del 2014]
6. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la malaria importada, Hospital Clínic de Barcelona. Última revisión: 2013. http://www.intra.csc.es/ [Consultat el 3 de febrer del 2014]
7. Arjen M Dondorp. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. Lancet. Nov 13, 2010; 376(9753): 1647–1657.
8. Artesunate Summary Product Characteristics (Guilin Pharmaceutical Co.), 2010. https://mse.aemps.es/mse/documentoSearch.do?metodo=buscarDocumentos [Consultat el 7 de febrer del 2014]
9. Quinine Summary Product Characteristics (Sanofi-aventis France), 2010.https://mse.aemps.es/mse/documentoSearch.do?metodo=buscarDocumentos [Consultat el 7 de febrer del 2014]
10. Davis TME, Supanaranond W, Pukrittayakamee S, et al. A safe and effective consecutive-infusion regimen for rapid quinine loading in severe falciparum malaria. J Infect Dis 1990; 1661:1305-1308.
11. Tan KR, Wiegand RE, Arguin PM. Exchange transfusion for severe malaria: evidence base and literature review. Clin Infect Dis. 2013; 57(7):923-8. doi: 10.1093/cid/cit429.
12. Nicolás JM, Ruiz J, Jiménez X, Net A. Enfermo crítico y Urgencias. Barcelona: Elsevier; 2011.
13. Guía Clínica Hospital Clínic Barcelona: Tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico. Última revisión: 2012. http://www.intra.csc.es/ [Consultat el 5 de febrer del 2014]
14. Carcelero E, Soy D. Dosificación de antibióticos antipseudomónicos en pacientes con disfunción renal aguda sometidos a técnicas continuas de depuración extrarenal. Med Intensiva. 2013;37(3):185-200.
15. Carcelero E, Soy D. Dosificación de antibióticos en el tratamiento de las infecciones por SARM en pacientes con insuficiencia renal aguda sometidos a técnicas continuas de depuración extrarrenal. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(5):249–256.

CASOS CLÍNICS

Síndrome de renutrició i encefalopatia de Wernicke

B. López , Hospital del Mar, Barcelona.
D. Echeverría, Hospital del Mar, Barcelona.

Les primeres referències de la síndrome de renutrició es remunten a la Segona Guerra Mundial quan es va observar que el fet de començar a realimentar els presoners de guerra després d'un temps prolongat de dejú precipitava episodis d'insuficiència cardíaca, diarrees fatals i complicacions neurològiques com convulsions, coma i fins i tot la mort. Es tracta d'un fenomen comú en pacients desnodrits amb depleció prèvia de massa corporal en els quals s'inicia un suport nutricional agressiu. La incidència actual varia segons els criteris diagnòstics i les sèries estudiades i malgrat estar infradiagnosticada, està entre el 50 i el 90%. Tampoc es coneixen amb molta exactitud les xifres de mortalitat associada. En aquest cas descrivim la importància del tractament i de la prevenció mitjançant la identificació dels pacients en risc.

CAS CLÍNIC

Dona de 40 anys d'edat, sense al·lèrgies medicamentoses conegudes, fumadora fins feia dos anys, que nega alcoholisme i altres hàbits tòxics. Sense antecedents mèdics d'interès. Medicació habitual: alprazolam, paracetamol i almagat a demanda. Acudeix a urgències per inici de dolor epigàstric intens generalitzat, amb nàusees i vòmits biliosos associats d'una setmana d'evolució, que es diagnostica com a pancreatitis aguda de probable origen biliar.

La pacient viu sola i fa mesos que no té contacte amb la família. Presenta un aspecte descurat. Durant la visita refereix que des que morí el seu pare, set mesos abans, no surtia de casa i que fa una dieta hipocalòrica ja que havia arribat a pesar 104 kg. Un mes abans de l'ingrés es limitava a la ingesta de proteïna liofilitzada i líquid. Es decideix ingressar-la a la sala de digestiu amb diagnòstic de pancreatitis i trastorn depressiu major, per tant s'instaura dieta absoluta i seroteràpia intensiva.

Subjectiu. Pacient conscient i orientada. Lleugera deshidratació amb pal·lidesa mucocutània. Aspecte descuidat. Abdomen tou i depressible, dolorós a la palpació, amb defensa voluntària, sense signes d'irritació peritoneal. Neurològicament sense flapping ni altres focalitats. El segon dia de l'ingrés la pacient refereix visió doble d'aparició sobtada i sensació de mareig.

Objectiu. Tendència a la hipotensió amb tensió arterial (TA) de 106/62 mmHg, eupneica, sense febre (36,3 °C) i glicèmia de 125 mg/dl. Dolor abdominal de 8 sobre 10 segons l'escala visual analògica (EVA). Exploració per aparells normal. A l'ecografia abdominal destaquen múltiples litiasis en vesícula biliar, sense més alteracions significatives. Estat nutricional: pes a l'ingrés : 86 kg i IMC (índex de massa corporal) de 29,8 kg/m^2 (excés de pes); pèrdua de 18 kg (17,3%) durant els tres últims mesos (pèrdua greu). Presenta una puntuació de 4 en l'escala MUST (risc alt de desnutrició). Hipoalbuminèmia lleu (3,1 g/L) i prealbúmina normal de 21,2 mg/dl. Als paràmetres analítics destaca un potassi de 2,76 mmol/L.

El segon dia, continua la tendència a la hipotensió (TA 114/76 mmHg), freqüència cardíaca de 70 batecs per minut i saturació d'oxigen del 100%. Neurològicament, s'observa una paràlisi del VI parell cranial, amb afectació dels músculs rectes externs de predomini en l'ull dret, amb limitació en els rectes interns i atàxia de tronc. No presenta paràlisi facial i la resta de parells cranials estan conservats. No presenta alteracions de la parla ni del llenguatge.

Anàlisi

La síndrome de renutrició és el conjunt d'alteracions metabòliques greus que ocorren durant

l'inici del suport nutricional de forma agressiva en individus greument desnodrits. Es pot precipitar per alimentació oral, enteral o parenteral, i fins i tot amb la seroteràpia com en aquest cas. Aquest inici agressiu provoca un desplaçament fatal de fluids i electròlits.

La fisiopatologia de la síndrome de renutrició es basa en la resposta de l'organisme al dejú prolongat. En aquest estat la secreció d'insulina disminueix davant de la menor ingesta d'hidrats de carboni i augmenta la de glucagó. A la primera fase de dejuni s'utilitza el glucogen emmagatzemat al fetge i al múscul. Posteriorment, augmenta la gluconeogènesi a partir d'aminoàcids del múscul, motiu pel qual la massa muscular es redueix. Si el dejuni es perllonga comença el període de cetoadaptació en el qual els dipòsits de greix es catabolitzen per produir energia i utilitza els cossos cetònics com a substrat energètic per reduir les necessitats de glucosa i el catabolisme proteic. La disminució inicial d'electròlits plasmàtics, especialment de fosfat, es compensa amb la sortida de la cèl·lula de magnesi, fòsfor i potassi juntament amb aigua per mantenir els nivells plasmàtics dins de la normalitat, malgrat que la cèl·lula queda deplecionada. La tiamina (vitamina B1) és un cofactor del metabolisme energètic i durant el dejuni la glucòlisi queda frenada, motiu pel qual es produeix una disminució del requeriments.

Quan en aquest estat d'adaptació al dejuni s'introdueix l'alimentació de manera brusca, sobretot la basada en hidrats de carboni, es produeix un augment de la secreció d'insulina que estimula l'anabolisme. Es produeix un augment de la captació cel·lular de glucosa juntament amb magnesi, fòsfor i potassi amb una disminució plasmàtica sobtada. Alhora, hi ha una retenció de sodi i aigua als túbuls renals amb augment del volum extracel·lular i estimulació de la glucòlisi i el cicle de Krebs amb un augment dels requeriments de tiamina.

Les manifestacions clíniques es produeixen pel dèficit funcional dels electròlits, vitamines, especialment tiamina, i el canvi ràpid en la taxa metabòlica basal:

Taula 1. Manifestacions clíniques de la síndrome de realimentació

SISTEMA	HIPOFOSFATÈMIA	HIPOMAGNÈSEMIA	HIPOPOTASSÈMIA	DÈFICIT TIAMINA
CARDÍAC	Insuficiència cardíaca, arítmies	Arítmies, torsades de pointes	Arítmies, augment sensibilitat a digitàlics, hipotensió ortostàtica, mort sobtada	Insuficiència cardíaca
GASTROINTESTINAL	Anorèxia, nàusees, vòmits	Dolor abdominal, anorèxia, diarrea, restrenyiment, nàusees, vòmits	Restrenyiment, ili, exacerbació encefalopatia hepàtica, vòmits	
HEMATOLÒGIC	Anèmia hemofílica, trombocitopènia, alteració cèl·lules blanques			
METABÒLIC	Hipomagnesèmia	Hipocalcèmia, hipopotassèmia	Intolerància a carbohidrats, alcalosi metabòlica	Acidosi làctica
NEUROMUSCULAR	Paràlisi aguda areflèxica, atàxia, paràlisi nervis cranials, crisis comicials, convulsions	Confusió, parestèsies, atàxia, tremolor, convulsions, tetània, coma	Areflèxia, hiporeflèxia, parestèsies, paràlisi	Confusió, neuritis perifèrica, encefalopatia de Wernicke, síndrome de Korsakov
RENAL	Necrosi tubular aguda pèrdua de glucosa i bicarbonat filtrats	Pèrdua de potassi	Poliúria	
PULMONAR	Insuficiència respiratòria aguda			EAP, vessament pleural

Els primers signes que s'observen en aquest cas són les anomalies electrolítiques:

Taula 2. Evolució analítica

	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 6	Dia 10
Filtrat glomerular estimat (mL/min/1,73 m2)	>60	>60	>60			>60
Sodi (marges: 135-146 mmol/L)	136,3	134	140	146	146	145
Potassi (marges: 3,5-5,1 mmol/L)	2,76	3,7	2,8	3,5	3,3	3,6
Fòsfor (marges: 2,5-4,8 mg/dL)		1,6	1,7		2,3	4,2
Magnesi (marges: 1,6-2,5 mg/dL)		2,2			1,6	

Destaca una hipopotassèmia de 2,76 mmol/L el dia 1, que es tracta amb aportacions de 60 mEq diaris de clorur potàssic (0,7 mEq/kg/dia). Els nivells de fòsfor també estan al marge inferior de la normalitat i són suplementats amb

20 mmol diaris de fosfat monosòdic (0,23 mmol/kg /dia), tot i que el dia d'ingrés no se objectiven nivells anormals.

En aquest cas els símptomes predominants de la pacient eren els neurològics entre els quals destacava l'atàxia de tronc amb alteració greu de la mobilitat i diplòpia binocular d'aparició sobtada, que es diagnostica com a encefalopatia de Wernicke.

Aquesta síndrome, igual que la demència de Korsakov, és una patologia produïda pel dèficit de tiamina. Es reconeix per una aparició de caràcter agut i és característica la tríada de símptomes: nistagme, atàxia i diplopia, si bé la tríada completa només s'observa en un baix percentatge de pacients. A més, pot cursar amb afectacions en l'estat mental, anormalitats oculars (debilitat o paràlisi dels músculs rectes laterals, paràlisi del VI parell cranial,...) i problemes en el sistema motor. Altres símptomes menys freqüents són estupor, hipotensió, hipotèrmia i crisis epilèptiques, que poden arribar fins al coma. El diagnòstic és fonamentalment clínic ja que no hi ha proves específiques en la pràctica clínica habitual. Aquests símptomes neurològics es deuen al fet que la tiamina a més d'actuar com a cofactor en la glucòlisi, participa en el metabolisme lipídic (manteniment i producció del recobriment de mielina), en la producció de neurotransmissors derivats de la glucosa i d'aminoàcids, en la conducció axonal i en la transmissió sinàptica en neurones colinèrgiques i serotoninèrgiques. Si es tracta ràpidament, els símptomes són reversibles, ja que travessa la barrera hematoencefàlica per un mecanisme de transport actiu i passiu, i això origina la ràpida distribució a aquest compartiment i la ràpida resolució dels símptomes provocats pel dèficit. Si aquest dèficit de tiamina s'allarga pot afectar de manera més específica als nervis perifèrics, entitat coneguda com demència de Korsakov. Aquesta patologia cursa amb pèrdua de memòria i funcions cognitives i, a diferència de l'anterior, és irreversible.

És molt important identificar quins pacients estan en perill de patir síndrome de renutrició per evitar-ne el desenvolupament. Els principals grups de risc són pacients desnodrits per baixa ingesta (pacients amb disfàgia, oncològics, amb anorèxia nerviosa, depressió, alcoholisme, obesitat mòrbida amb ràpida pèrdua de pes), amb absorció menor de nutrients (malaltia inflamatòria intestinal, celiaquies, diarrees i vòmits greus, postoperats de cirurgia bariàtrica) o augment de les demandes metabòliques (càncer o cirurgia).

Taula 3. Criteris per identificar pacients amb alt risc de presentar síndrome de renutrició

Un o més dels següents criteris: IMC < 16 Pèrdua intencional de pes superior al 15% en 3-6 mesos Ingesta baixa o nul·la durant més de 10 dies Nivells baixos de potassi, fosfat o magnesi abans de començar l'alimentació
Dos o més dels criteris següents: IMC <18,5 Pèrdua intencional de pes superior al 10% en 3-6 mesos Ingesta baixa o nul·la durant més de 5 dies Història d'alcoholisme o ingesta de fàrmacs, incloent-hi insulina, quimioteràpics, antiàcids i diürètics

National Collaborating Centre for Acute Care. Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition. February. National Collaborating Centre for Acute Care, editor. London; 2006.

Pla terapèutic

Quan un pacient és diagnosticat de síndrome de renutrició, s'han de prendre les mesures de suport necessàries i corregir les anomalies electrolítiques.

La millor manera de corregir aquestes anomalies no està determinada. En un pacient hospitalitzat la via d'elecció sol ser la intravenosa, no exempta de riscos. Cal tenir precaució en pacients amb funció renal deteriorada, hipocalcèmia o hipercalcèmia. La repleció de fluids també ha de ser controlada per evitar sobrecàrrega. L'administració de sodi ha d'estar limitada a la reposició de les pèrdues. En pacients amb alt risc de descompensació cardíaca s'ha de monitoritzar la pressió venosa central i el ritme cardíac. Davant de la mínima sospita de síndrome de Wernicke s'ha d'iniciar tiamina per via parenteral per garantir la màxima absorció. Dosis d'entre 100 i 200 mg diaris administrats per via intravenosa semblen suficients per a pacients no alcohòlics, en canvi en pacients alcohòlics la dosi requerida sembla que ha de ser més gran.

Un cop el pacient estigui asimptomàtic i estable es pot iniciar el suport nutricional. Es recomana començar a un 50% de les necessitats calculades i fer una progressió lenta, amb suplementació d'electròlits i vitamines durant els primers 7-10 dies, tot mantenint les aportacions de tiamina un mínim de dues setmanes.

En aquest cas començà una dieta oral d'unes 800 kilocalories (aproximadament un 60% dels requeriments de la pacient) que va anar pujant gradualment fins al dia de l'alta

i que anà acompanyada de suplements de fòsfor per via oral i una dosi de xoc de tiamina de 400 mg, seguida de 300 mg/24h per via intravenosa durant una setmana. En el moment de l'alta tant els desequilibris electrolítics com els símptomes neurològics estaven completament resolts.

PREVENCIÓ

Davant d'un pacient amb risc de síndrome de renutrició es pot començar el suport nutricional. Es recomana monitoritzar els pacients abans i durant la realimentació tenint en compte que els nivells sèrics inicials d'electròlits poden no reflectir els dipòsits corporals totals. Per detectar precoçment els signes de la síndrome de renutrició es recomana monitoritzar constants vitals, fer electrocardiograma, determinar freqüència cardíaca i respiratòria, balanç hídric i analítica completa incloent-hi potassi, fòsfor i magnesi.

- Aportació d'energia: començar amb un 50% dels requeriments i anar augmentant fins a aconseguir-los en uns set dies.
- Electròlits: administrar suplementació (excepte nivells alts previs a l'inici). Es recomana monitoritzar diàriament la primera setmana i posteriorment una o dues vegades setmanals. També es poden analitzar els electròlits en orina per calcular les pèrdues que cal reposar.
- Tiamina: suplementar amb 100 mg diaris.
- Fluids: evitar sobrecàrrega de fluids i aportació de sodi, limitant a reposar les pèrdues.

DISCUSSIÓ

La síndrome de renutrició i l'encefalopatia de Wernicke són patologies infradiagnosticades, però potencialment evitables, motiu pel qual és molt important conèixer-ne els factors de risc. Aquest cas clínic destaca perquè tot i no ser una pacient tipus (amb sobrepès i sense història d'alcoholisme) desenvolupa una síndrome de renutrició amb rellevància analítica però no simptomàtica i una encefalopatia de Wernicke associada a l'administració per via intravenosa de sèrum glucosat.

En aquest cas, es podria haver estudiat una interrupció del suport nutricional sobre la base dels resultats analítics. A més, es podria haver considerat una dosi inicial de fosfat monosòdic de com a mínim 30 mmol al dia (0,35 mmol /kg /dia). Pel que fa al potassi, va començar amb una aportació de 60 mEq de clorur potàssic intravenós. Atès que no presentava afectació renal i tenint en compte el pes de la pacient es podria haver iniciat una reposició de 90-100 mEq al dia (1,04-1,16 mEq/kg/dia).

Cal destacar la importància de la identificació precoç dels pacients i el control del suport nutricional i de la reposició d'electròlits en la prevenció i el tractament, terreny en el qual el farmacèutic hospitalari pot tenir un paper molt important.

CONCLUSIÓ

La síndrome de renutrició és una patologia potencialment mortal que provoca l'inici de l'alimentació després d'un període de desnutrició. Es caracteritza per canvis a nivell dels electròlits (especialment hipofosfatèmia) i complicacions a nivell metabòlic.

La identificació de pacients en risc és crucial per evitar complicacions. Els pacients de risc més alt són aquells que estan malnodrits, amb alcoholisme i amb poca o nul·la ingesta energètica durant més de 10 dies. L'inici del suport nutricional s'hauria de fer amb una aportació energètica gradual juntament amb aportacions d'electròlits, tiamina i monitorització dels pacients almenys durant la primera setmana.

BIBLIOGRAFIA

1. Fernández López MT, López Otero MJ, Álvarez Vázquez P, Arias Delgado J, Varela Correa JJ. Síndrome de realimentación. Farm Hosp. 2009 Jul;33(4):183–93.
2. Hearing S. Refeeding syndrome. BMJ. 2004;328(April):908–9.
3. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. BMJ .2008 Jun 28; 336(7659):1495–8.
4. Mehanna H, Nankivell PC, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome-awareness, prevention and management. Head Neck Oncol. 2009 Jan;1:4.
5. National Collaborating Centre for Acute Care. Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition. February. National Collaborating Centre for Acute Care, editor. London; 2006.
6. Núñez E, Muniesa BH. Prevención del Síndrome de Realimentación. Nutr Hosp. 2010; 25(6):1045–8.
7. Stanga Z, Brunner a, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin a, Allison SP, et al. Nutrition in clinical practice-the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. Eur J Clin Nutr. 2008 Jun; 62(6):687–94.
8. Sechi GP, Serra A. Wernicke's encephalopathy : new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol 2007;6:442-455.
9. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillborn M, Tanasescu R, Leone M.A. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. European Journal of Neurology 2010;17: 1408–1418.

SALUT PÚBLICA

La malaltia hemorràgica pel virus de l'ebola, Un perill global?

F. Parrilla, farmacèutic, doctor en salut pública, Departament de Salut.

ANTECEDENTS

La febre hemorràgica pel virus de l'ebola (FHVE) és una malaltia molt greu, sense cap opció terapèutica (fàrmacs antivirals) o profilàctica (vacunes) disponible, amb una taxa de letalitat d'entre el 50% i el 90%, i un gran estigma social[1]. Tot i que no se'n coneix l'origen es pensa que els ratpenats frugívors, principalment *Hypsignathus monstrosus, Epomops franqueti i Myonycteris torquata*, són els reservoris més probables. Els primats i els humans són els hostes d'aquesta malaltia[2].

La FHVE està causada pel virus de l'ebola, patogen que pertany al gènere ebolavirus, de la família Filoviridae (filovirus), igual que els gèneres Marburg virus i Cova virus. El gènere Ebolavirus té cinc espècies: Bundibugyo (BDBV), Zaire (EBOV), Sudan (SUDV), Reston (RESTV) i Tai Forest (TAFV). Les tres primeres espècies s'han associat a brots a l'Àfrica (veure taula 1). El virus de l'ebola es va detectar per primera vegada el 1976, en dos brots simultanis, un a prop del riu Ebola (República Democràtica del Congo) i l'altre a una aldea remota del Sudan. L'actual brot de Guinea Conakry està provocat pel virus EBOV, que es va notificar l'any 2009 a la província occidental de Kasai, de la República Democràtica del Congo[3].

El virus de l'ebola es transmet de persona a persona per contacte directe amb sang, secrecions i al-

Taula 1. Principals brots causat pel virus Ebola[2] (adaptat)

Any	País	Espècie del virus	Casos	Defuncions	Taxa de mortalitat
2012	R. D. Congo	BDBV	57	29	51%
2012	Uganda	SUDV	7	4	57%
2012	Uganda	SUDV	24	17	71%
2011	Uganda	SUDV	1	1	100%
2008	R. D. Congo	EBOV	32	14	44%
2007	Uganda	BDBV	149	37	25%
2007	R. D. Congo	EBOV	264	187	71%
2005	Congo	EBOV	12	10	83%
2004	Sudan	SUDV	17	7	41%
2003 (nov/des)	R. D. Congo	EBOV	35	29	83%
2003 (gen/abr)	R. D. Congo	EBOV	143	128	90%
2001-2002	R. D. Congo	EBOV	59	44	75%
2001-2002	Gabon	EBOV	65	53	82%
2000	Uganda	SUDV	425	224	53%
1996	Sud - Àfrica (ex- Gabon)	EBOV	1	1	100%
1996 (jul/des)	Gabon	EBOV	60	45	75%
1996 (gen/abr)	Gabon	EBOV	31	21	68%
1995	R. D. Congo	EBOV	315	254	81%
1994	Costa d'Ivori		1	0	0%
1994	Gabon	EBOV	52	31	60%
1979	Sudan	SUDV	34	22	65%
1977	R. D. Congo	EBOV	1	1	100%
1976	Sudan	SUDV	284	151	53%
1976	R. D. Congo	EBOV	318	280	88%

tres fluids corporals d'un pacient malalt i simptomàtic. El risc de contagi no existeix si la persona infectada no presenta símptomes i aquest risc és mes gran en les fases finals de la malaltia i durant la preparació del cadàver en les cerimònies fúnebres, ja que és el període en què hi ha una major càrrega viral. Altres mecanismes de transmissió són per contacte amb els materials contaminats per les secrecions del malalt i per contacte sexual sense protecció amb homes que han superat la malaltia fins a set setmanes després de la recuperació[3].

El període d'incubació de la malaltia és de 2 a 21 dies i aquesta comença de forma brusca amb febre, dolor muscular, debilitat, maldecap i mal de gola. Evoluciona amb vòmits, diarrea, erupció cutània, fallida renal i hepàtica i possible hemorràgia massiva interna i externa. A l'estadi final, els pacients desenvolupen una fallida multiorgànica[4]. El diagnòstic es fa per mitjà de l'aïllament del virus en les mostres biològiques dels individus infectats, principalment sang i sèrum, amb diverses tècniques de laboratori (veure taula 2). Aquestes mostres biològiques tenen un alt risc biològic.

Taula 2. Proves de laboratori en el diagnòstic del virus de l'ebola[6]

Cronologia de la infecció	Proves de diagnòstic disponibles
A l'inici dels símptomes	• Anàlisi d'immunoabsorció enzimàtica o ELISA de captura d'antigen • ELISA IgM • Reacció en cadena de la polimerasa (RCP) • Aïllament del virus
En fases avançades de la malaltia o en la recuperació del malalt.	• Anticossos IgM i IgG
De forma retrospectiva en individus morts	• Prova immunohistoquímica • RCP • Aïllament del virus

Taula 3. Tractaments experimentals (elaboració pròpia)

Vacunes experimentals en fase 1
cAd3-ZEBOV del laboratori GlaxoSmithKline. Utilitza com a vector un adenovirus de ximpanzé que conté un gen del virus de l'ebola. **rVSV-ZEBOV** del laboratori NewLink Genetics. Utilitza un virus atenuat de l'estomatitis vesicular, una malaltia del bestiar, que incorpora un gen del virus de l'ebola.
Fàrmacs antivirals experimentals
Favipiravir (T-705) medicament antiviral utilitzat en ratolins, inhibeix l'ARN polimerasa viral. És actiu contra el virus de la influenza, el de la febre groga, el del Nil occidental i altres flavivirus, arenavirus, bunyavirus i alphavirus. **ZMapp** és un sèrum immunològic que conté tres anticossos monoclonals. Es va utilitzar per primera vegada en humans el 31 de juliol de 2014 en el tractament de dos cooperant nord-americans que es van infectar. **Brincidofovir (CMX001)** és un profàrmac del ciclofovir que s'allibera intracel·lularment. És actiu contra el citomegalovirus, l'adenovirus, el virus del xarampió i les infeccions per ebolavirus. Es va utilitzar per primera vegada en humans el 6 d'octubre de 2014 en el tractament d'un ciutadà nord-americà que va arribar contagiat als Estats Units (Dallas).

El virus de l'ebola és poc resistent en el medi ambient i es pot eliminar de les superfícies i les fomes amb calor i amb productes a base d'alcohol i hipoclorit sòdic (blanquejador o lleixiu) o de calci (pols decolorant). El simple rentat de mans també és efectiu i fa disminuir la càrrega viral[5].

No hi ha cap tractament específic si bé actualment s'avaluen diversos tractament farmacològics i diverses vacunes experimentals[6] (taula 3). El tractament pal·liatiu en les fases primerenques de la malaltia com, per exemple, l'administració d'anticoagulants i d'electròlits i solucions salines per prevenir la deshidratació, millora la supervivència del malalt[7]. Els malalts en fases avançades requereixen entre altres tractaments, l'administració de procoagulants i de transfusions sanguínies per controlar les hemorràgies, mantenir els nivells d'oxigen, tractar el dolor, administrar antibiòtics i antimicòtics per evitar les infeccions oportunistes i administrar sèrums amb anticossos d'altres individus que ja han superat la malaltia, per millorar la resposta immunològica.

EL BROT DE FEBRE HEMORRÀGICA A L'ÀFRICA OCCIDENTAL

L'actual brot de febre hemorràgica pel virus de l'ebola (FHVE) és un problema de salut global, no només perquè l'augment exponencial del nombre de casos a l'Àfrica occidental amenaça l'estabilitat econòmica, social i política de la zona (veure taula 4), amb unes darreres previsions que indiquen que si no s'actua ràpidament sobre el terreny, a començaments de novembre del 2014 es podria arribar als 20.000 casos[8], sinó que a partir dels primers casos de contagi a Espanya i als Estats Units, i la possible extensió del brot entre la població europea i americana, la crisi sanitària s'ha convertit en una prioritat per als països occidentals.

L'evolució cronològica dels fets més destacats

El 22 de març de 2014 les autoritats sanitàries de Guinea Conakry notifiquen a l'OMS un brot de febre hemorràgica pel virus de l'ebola (FHVE) amb 49 casos i una taxa de letalitat del 59% (n=29). Les investigacions epidemiològiques retrospectives indiquen que el cas índex va aparèixer el desembre del 2013, a la zona

forestal de Gueckedou. Els primers casos van aparèixer als tres districtes del sud-est de Guinea Conakry (Gueckedou, Macenta i Kissidougou) i posteriorment a la capital, Conakry[9]. Metges sense Fronteres (MSF) ha establert dos centres d'aïllament (a Macenta i Gueckedou) i un de suport a l'hospital de Kissidougou[10].

El 30 de marc de 2014 l'OMS fa arribar a Conakry, capital de Guinea, més de 3,5 tones de material de protecció (equip de protecció personal o EPP d'un sol ús i material de desinfecció i d'enterrament segur) a repartir entre els centres sanitaris de la zona. També es decideix començar una campanya de capacitació entre el personal sanitari ja que en són la meitat els casos infectats[10]. A finals de març de 2014 es notifiquen els primers casos a la zona fronterera dels països veïns: Libèria i Sierra Leone (veure taula 4).

En els mesos de maig i juny de 2014 es produeix amb força la propagació del brot a Sierra Leone i a Libèria respectivament. El mes de juliol, l'extensió del brot ja és una realitat a Guinea Conakry, Libèria i Sierra Leone (veure taula 4)

El 27 de juliol de 2014 les autoritats sanitàries de Nigèria van notificar un cas probable d' FHVE importat, via aèria, des de Monròvia (capital de Libèria) a Lagos (Nigèria)[11]. Posteriorment, el brot es va estendre a la ciutat de Port Harcourt, el qual s'autolimitarà a 19 casos (veure taula 4).

El 4 d'agost de 2014, el recompte de casos del brot de FHVE és de 1.711, 932 dels quals moren. Davant d'aquesta situació i del risc de propagació del virus fora del continent africà, els dies 6 i 7 d'agost es va reunir el Comitè d'Emergències de l'OMS i el 8 d'agost, la directora va declarar que "el brot d'ebola a l'Àfrica Occidental representava una emergència de salut pública d'importància internacional. Es tracta d'un esdeveniment extraordinari perquè hi ha risc de propagació a d'altres països a causa de la virulència del virus, el patró de transmissió i la fragilitat del sistema sanitari als països afectats, per la qual cosa és essencial una resposta internacional coordinada". Per evitar la transmissió internacional, el comitè dicta una sèrie de recomanacions segons es tracti d'un país afectat pel brot, d'un país fronterer amb els països afectats o amb casos d' FHVE potencials o confirmats o d'un país no fronterer i sense casos[12].

L'agost del 2014 comencen les repatriacions dels

Taula 4. Evolució del nombre de casos confirmat (elaboració pròpia)

	22/03	03/05	01/06	30/06	27/07	11/08	31/08	23/09	10/10
Guinea	49	127	193	293	336	369	579	876	1350
Libèria		0	0	52	100	166	403	914	4076
Sierra Lleona		0	18	199	473	706	1107	1816	2950
Nigèria					0	10	16	19	20
Senegal							1	1	1
TOTAL	49	127	211	544	909	1251	2106	6573	8397

Taula 5. Repatriacions d'individus infectats als països occidentals (elaboració pròpia)[12]

Data de repatriació	País	N	Professió
01/08/2014	EUA	2	Missioners (2)
05/08/2014	Espanya	1	Missioner
20/09/2014	Espanya	1	Missioner
24/09/2014	Regne Unit	1	Infermer
27/08/2014	Alemanya	3	Metges (2) Personal ONU
18/09/2014	França	1	Infermera
06/10/	Noruega	1	Infermera

Taula 6. Nombre de casos declarats en data 27 d'octubre del 2014[22]

País	Nombre de casos	Nombre de defuncions	Taxa de letalitat
Guinea	1.906	997	52%
Libèria	6.535	2.413	37%
Sierra Leone	5.235	1.500	29%
Nigèria	20	8	40%
Mali	1	1	100%
Senegal	1	0	0%
Espanya	1	0	0%
EUA	4	1	25%
TOTAL	13.703	4.922	36%

Taula 7. Dades dels sistemes sanitaris del països afectats pel brot de FHVE[23]

	Guinea	Sierra Lleona	Libèria	Àfrica
Metges per 10.000 habitants[1]	1	< 0,5	< 0,5	2
Infermeres per 10.000 habitants[1]	< 0,5	2	3	11
Nombre llits per 10.000 habitant[1]	3	4	7	9
Despesa per habitant[2]	62 $	32 $	39 $	137 $
Despesa %PIB[2]	5,6 %	4,4 %	10,6 %	6,2 %

1. Període 2011-2009 2. Any 2007

Taula 8. Personal sanitari afectat pel brot de FHVE, a data 27 d'octubre del 2014 (elaboració pròpia)[22]

País	Casos confirmats	Defuncions	Taxa de letalitat
Guinea	80	43	54%
Libèria	299	123	41%
Nigèria	11	5	45%
Sierra Leone	127	101	80%
Espanya	1	0	0%
EUA	3	0	0%
TOTAL	521	272	52%

Quadre 1. Prevenció i control del brot de FHVE a Telimele[27]

El districte de Telimele, amb una població de 300.000 habitants està relativament lluny de la zona origen del brot. En el moment en què va esclatar, aquest districte tenia un hospital de 44 llits amb certificació de qualitat per a la prevenció i control de la infecció pel virus de l'ebola, disposava d'equips de protecció personal (EPP) i el personal de l'hospital estava preparat ja que havia rebut la formació necessària en prevenció i control de la FHVE.
A començaments de maig, van rebre una dona infectada del poble veí de Sogoroya, amb símptomes compatibles amb la FHVE que va morir a l'hospital. En pocs dies, dues persones més de la mateixa família van ingressar i morir a l'hospital. Dues persones més de la mateixa família van anar a un centre de salut local de Sogoroya. Davant de la sospita de l'arribada del brot a la zona (cinc casos possibles amb tres defuncions), un equip de laboratori es va desplaçar al poble per recollir mostres. Els resultats de laboratori van confirmar les sospites.

Ràpidament es va generar una acció coordinada:

- Metges sense Fronteres (MSF) va reaccionar ràpidament. Va transformar una de les ales del centre de Sogoroya en zona d'aïllament i mentrestant van construir un centre de tractament a la zona. Aquest centre es va gestionar de manera transparent i el personal mèdic va gaudir de la credibilitat necessària.
- L'OMS va enviar un equip d'experts a la zona per donar assessorament tècnic en la coordinació d'actuacions, la vigilància epidemiològica i la recollida de dades.
- Creació d'un comitè de crisi format per experts en tots els àmbits de la vida de Telimele. La col·laboració dels líders religiosos i tradicionals van ajudar a crear un clima de confiança en les autoritats sanitàries.
- Formació d'un equip de 14 professionals sanitaris, a la recerca i seguiment dels contactes. En total van localitzar tots els contactes (n=250), i tots els casos confirmats (n=26), amb un total de 10 defuncions. La taxa de letalitat va ser del 38%.

Des de finals de juliol no s'ha declarat cap nou cas d'ebola a Telimele.

Quadre 2. Missatges adreçats a la població[28]

- L'ebola dóna febre alta de forma sobtada, debilitat extrema, mal de cap, malestar general i pèrdua de la gana.
- Si pensa que ha estat exposat a l'ebola, minimitzi el contacte amb la resta de persones.
- L'ebola entra a l'organisme a través de la boca, el nas i els ulls o per una lesió a la pell.
- Renti's les mans amb aigua i sabó, després de cada contacte amb persones malaltes d'ebola.
- No pot transmetre l'ebola fins que no presenti símptomes: febre alta sobtada i debilitat extrema.
- Doni al pacient d'ebola molt de líquid: aigua, sopa o té. Mai alcohol.
- L'ebola no es pot contagiar pel fet de parlar amb la gent, caminar pel carrer o comprar al mercat.
- Els pacients amb ebola han de prendre diàriament aigua i solucions de rehidratació oral.
- Si no té solucions de rehidratació oral, pot preparar-la vostè mateix. Afegeixi 6 culleradetes de sucre i mitja de sal a un litre d'aigua potable.
- No doni aspirina o ibuprofèn a malalts d'ebola, ja que poden augmentar els sagnats.
- Si s'ha recuperat de l'ebola, pot ajudar altres malalts de la seva comunitat, amb protecció.
- Una persona que ha mort d'ebola és ALTAMENT contagiosa. No la toqui.
- El cos d'una persona malalta per l'ebola ha de ser atès per un equip especialitzat.
- L'ebola és molt infecciós fins i tot després de la mort de la persona infectada. Si vol acomiadar-se del difunt, deixi un metre de distància entre vostè i ell i no el toqui.
- No mantingui contactes sexuals si té símptomes d'ebola.

primers ciutadans occidentals contagiats pel virus de l'ebola als seus respectius països d'origen. La majoria dels individus són missioners o personal sanitari que han estat en contacte directe amb malalts[13] (veure taula 5)

El 12 d'agost de 2014, l'OMS aprova l'ús dels tractaments experimentals per combatre el virus de l'ebola (veure taula 3)

El 29 d'agost de 2014 es confirma el primer cas pel virus de l'ebola al Senegal, d'un individu que havia viatjat per carretera de Guinea a Dakar (capital de Senegal)[14].

A començament de setembre de 2014, el comitè d'experts del Reglament Sanitari Internacional ratifica que el brot d'ebola de l'Àfrica occidental "constitueix una emergència de Salut Pública d'importància internacional" i el dia *18 de setembre de 2014* el Comitè de Seguretat de les Nacions Unides es reuneix per primera vegada amb motiu d'una emergència de salut pública i declara la situació "una amenaça per la pau i la seguretat". El brot d'ebola ja és percebut com una gran amenaça per a l'estabilitat econòmica, política i social de la regió afectada, però el brot continua sense control ja que Guinea, Libèria i Sierra Leone no poden fer front a aquesta situació sense l'ajuda internacional[15]. No obstant això, aquesta no arriba i el dia *26 de setembre de 2014*, experts europeus de salut pública publiquen a la revista Lancet una carta adreçada als governs europeus en la qual demanen aquesta ajuda internacional[16].

A finals de setembre de 2014 el govern de Cuba anunciava que enviaria un equip mèdic a la zona: 100 infermeres, 50 metges, 3 epidemiòlegs en cures intensives, 3 infermeres especialistes en malalties infeccioses i 5 funcionaris de mobilització social. Aquest equip es traslladarà a començaments d'octubre i prèviament rebrà la formació necessària[17].

El 30 de setembre del 2014 es confirma el primer cas importat de malaltia per virus de l'ebola als Estats Units. L'individu es va infectar a Libèria i va arribar als Estats Units en avió, en una línia regular, a l'aeroport de Dallas. Havia mort el dia 8 d'agost [18].

Quadre 3. Formació del personal sanitari[29,30,31]

Passos per a posar-se l'EPP[29]

1. Posar-se sempre l'EPP per manipular un cas sospitós o confirmat de FHVE.
2. Comptar amb la supervisió d'un altre company amb la capacitació adequada.
3. Posar-se la roba asèptica a la sala corresponent.
4. Posar-se botes de goma o sabates tancades resistents a les puncions i fluids i amb polaines.
5. Posar-se la bata sobre la roba asèptica.
6. Posar-se el dispositiu de protecció facial: primer la mascareta mèdica, després la careta i les ulleres protectores.
7. Posar-se el barret si es té alguna abrasió al cap.
8. Higiene de les mans.
9. Posar-se els guants per damunt dels punys.
10. Posar-se davantal de plàstic si la situació prevista serà àrdua.

Recomanacions mentre utilitza l'EPP[30]

- No ajustar-se o tocar-se l'EPP.
- Treure's els guants si es trenquen.
- Canviar-se de guants abans de veure un altre pacient.
- Higiene de les mans abans de posar-se guants nous.
- Posar-se doble guants si la situació prevista és dura (manipulació de cadàvers) o d'alt risc (manipulació de mostres biològiques).

Passos per a treure's l'EPP

1. Treure's el davantal de plàstic i llançar-lo adequadament o posar-lo en un recipient amb desinfectant.
2. Treure's les polaines amb els guants posats.
3. Treure's la bata i els guants, de dins cap a enfora, i llançar-los adequadament.
4. Treure's les botes sense tocar-les i posar-les en un recipient amb desinfectant.
5. Higiene de les mans.
6. Treure's el barret pel darrera del cap.
7. Treure's la protecció facial: primer la careta i les ulleres protectores pel darrera del cap i posar-les en un recipient amb desinfectant. Després treure's la mascareta mèdica pel darrera del cap.
8. Higiene de les mans.

Els cinc moments de la higiene de les mans[31]

1. ABANS DE TOCAR EL PACIENT
Per protegir el pacient de la colonització de gèrmens oportunistes.
2. ABANS DE FER UNA TASCA NETA O ASÈPTICA
Per preservar el pacient de la infecció de gèrmens oportunistes.
3. DESPRÉS DEL RISC D'EXPOSICIÓ A LÍQUIDS CORPORALS
Per protegir-se de la colonització o de la infecció de gèrmens oportunistes dels pacients.
PER evitar la propagació dels gèrmens oportunistes a les instal·lacions sanitàries.
4. DESPRÉS DE TOCAR EL PACIENT
Per a protegir-se de la colonització de gèrmens oportunistes del pacient.
Per evitar la propagació dels gèrmens oportunistes a les instal·lacions sanitàries.
5. DESPRÉS DEL CONTACTE AMB L'ENTORN DEL PACIENT
Per a protegir-se de la colonització dels gèrmens oportunistes del pacient que poguessin ser als objectes o a les superfícies.
Per a evitar la propagació dels gèrmens oportunistes a les instal·lacions sanitàries.

El 6 d'octubre del 2014 es produeix el primer cas de contagi per virus de l'ebola fóra de l'Àfrica, a Espanya. Es tracta d'una infermera que va participar en el tractament dels dos missioners contagiats pel virus de l'ebola que van ser repatriats a Espanya[19]. Els dies *12 i 15 d'octubre del 2014* apareixen dos nous casos de contagi als Estats Units, en idèntiques circumstàncies[18].

El 17 d'octubre del 2014 l'OMS declara oficialment la fi del brot pel virus de l'ebola al Senegal[14].

El 19 d'octubre del 2014 l'OMS declara oficialment la fi del brot pel virus de l'ebola a Nigèria[20].

El 20 d'octubre del 2014, la Marina dels Estats Units instal·la un laboratori mòbil per al diagnòstic ràpid i eficaç del virus de l'ebola, amb la qual cosa ja no és necessari enviar les mostres a Monròvia i esperar entre 3 i 5 dies per tenir un diagnòstic preliminar[21].

El 23 d'octubre del 2014 les autoritats sanitàries de Mali notifiquen a l'OMS el primer cas d'FHVE importat de Guinea–Conackry. Es tracta d'una nena de dos anys que va viatjar amb la seva àvia des de Guinea – Conakry. La nena va morir el dia 24 d'octubre del 2014[20].

El 23 d'octubre del 2014 les autoritats sanitàries de Nova York declaren el segon cas importat de malaltia per virus de l'ebola. Es tracta d'un metge que havia tornat de Guinea[18].

El 29 d'octubre de 2014 l'OMS publica l'última actualització del recompte del nombre de casos, a data 27 d'octubre del 2014 (veure taula 6)[22].

Les causes de la magnitud del brot

Tot i que com ja hem vist anteriorment la febre hemorràgica pel virus de l'ebola (FHVE) va aparèixer a l'Àfrica fa 40 anys i ha originat nombrosos brots (veure taula 1) cap d'aquests ha assolit una magnitud comparable al brot actual. Si bé fins ara tots els brots havien aparegut en zones rurals i remotes i, per tant, s'autolimitaven, l'actual apareix en la regió forestal de Gueckedou, Guinea, regió fronterera amb Libèria i Sierra Leone, de molt de trànsit ja que és la zona on viu una mateixa ètnia tribal, i els familiar es reparteixen entre els tres països[9-11].

Un altre aspecte a tenir en compte és la precarietat dels sistemes sanitaris d'aquests països, els quals encara no s'havien recuperat dels últims conflictes bèl·lics i ja tenien moltes dificultats per fer front a les malalties endèmiques de la zona (veure taula 7), i simplement no tenen els recursos materials i humans suficients per fer front a aquest brot[23]. A més, el desconeixement d'aquesta malaltia entre els professionals de la salut, ha provocat la infecció i la mort, sense precedents, d'un gran nombre de professionals sanitaris, cosa que encara ha complicat més la situació[22] (veure taula 8).

L'aparició sobtada d'aquest brot letal en una població desconeixedora de la malaltia ha generat molta por i una desconfiança inicial en els professionals sanita-

ris, ja que segons les seves observacions "qui marxava a l'hospital, no tornava". Les creences i la manca d'informació en la propagació no permetien entendre els riscos d'aquesta malaltia, circumstància que dificultava tant la presa de mesures preventives com la modificació de certes conductes de risc, sobretot pel que fa als enterraments, ja que es costum preparar el difunt perquè tots els familiar i totes les persones que el van conèixer en vida se'n puguin acomiadar. És per això que ha calgut fer els enterraments de manera controlada, respectant les creences de la població, per professionals sanitaris amb els corresponents equips de protecció personal[24] (EPP).

Finalment, la desídia de la comunitat internacional, que ha abandonat els països africans a la seva sort, ha fet impossible el control del brot[16]. L'ONG Metges sense Fronteres (MSF) ha estat l'única ajuda internacional a la zona des de l'inici del brot, on han fet una tasca titànica, han aportant 3.000 professionals sanitaris i sis centres de tractament de l'ebola (dos a Guinea, dos a Libèria i dos a Sierra Lleona) amb un total de 500 llits[25]. Posteriorment s'hi va afegir l'ONG Creu Roja Internacional, amb una actuació més modesta. Com exemple val dir que Creu Roja Espanyola va obrir el 13 de setembre de 2014 un centre de tractament de l'ebola a Kemama i ha aportat 12,5 tones de material per un valor de 290.000 euros[26]. A l'octubre del 2014, Cuba es va convertir en el primer país que aportava personal sanitari a la zona: 103 infermeres i 72 metges.

Una lluita sense precedents

Guinea, Libèria i Sierra Leone són països sense prou recursos humans, materials i econòmics per contenir el brot i l'ajuda internacional no només és necessària sinó que és imprescindible si no es vol que aquesta crisi sanitària es converteixi en una pandèmia[16,24].

No obstant això, sempre hi ha motius per a l'esperança i un exemple el trobem al districte guineà de Telemene, on es va aconseguir aturar l'expansió del brot; la ràpida i decidida actuació d'uns professionals sanitaris conscienciats i ben formats, i la coordinació amb Metges sense Fronteres (MSF) i amb els líders religiosos i espirituals de la comunitat, ha estat les claus d'aquest èxit[27] (veure quadre 1).

Amb independència de la magnitud del brot, les actuacions de control van destinades a[24]:

1. Aïllar els casos sospitosos fins a tenir el diagnòstic d'un laboratori reconegut.
2. Aïllar i tractar els casos confirmats tan aviat com sigui possible per garantir un més gran èxit de superació de la malaltia.
3. Fer el seguiment dels contactes.
4. Informar la població per evitar la propagació de la por i generar la necessària confiança en els professionals sanitaris.

Conseqüentment, les mesures preventives que cal impulsar per aturar la propagació del brot i l'aparició de nous casos són les següents[5,24]:

1. Establir un centre d'operacions d'emergències que gestioni i coordini les actuacions de resposta integral davant del brot.
2. Donar informació i missatges clars, senzills i entenedors a la població (veure quadre 2)
3. Formar professionals sanitaris en la correcta atenció al pacient, en l'ús de l'equip de protecció de protecció personal (EPP) i en el rentat i desinfecció de les mans (veure quadre 3).
4. Supervisar els enterraments, que els han de fer equips mèdics especialitats o bé els equips comunitaris capacitats i protegits amb l'EPP.
5. Prohibir els viatges internacionals de tots el casos de FHVE i els seus contactes (excepte les evacuacions mèdiques) per evitar la propagació internacional del brot.

DISCUSIÓ

En aquests moments tenim la certesa que l'actual brot d'ebola és un risc sanitari de tot el planeta i que els països afectats no poden fer front per ells mateixos a aquesta situació. Fins ara, la comunitat internacional ha actuat d'una manera molt laxa i encara ara, set mesos després de la declaració del brot, no facilita mitjans econòmics, materials i humans a la zona afectada, més preocupada per les repatriacions dels seus ciutadans infectats i en els controls dels aeroports per evitar la propagació de la malaltia en els seus territoris que no pas en

la contenció i eliminació del brot en origen.

Un altre aspecte a tenir en compte és la manca de tractament de la FHVE. Les investigacions en recerca d'un tractament eficaç contra la malaltia hauria de ser una prioritat sanitària mundial. El desenvolupament d'una vacuna en el tractament de l'ebola seria una solució definitiva.

CONCLUSIÓ

Les epidèmies no saben de fronteres. Si la comunitat internacional no es posa al servei dels països africans per controlar l'actual brot de FHVE a l'Àfrica occidental, el virus arribarà al món occidental. Si no es vol actuar per humanitat caldrà fer-ho per egoisme perquè la malaltia no malmeti el nostre estat del benestar.

BIBLIOGRAFIA

1. Barry Hewlett, Bonnie Hewlett. Ebola, Culture and Politics: The Anthropology of an Emerging Disease. 1ª ed. Belmont: editorial Thomson Wadssworth; 2008. 192p.
2. OMS. Enfermedad por el virus del Ebola. Nota descriptiva n.°103 Abril de 2014. [Accedit el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/es/
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Brot de febre hemorràgica pel virus de l'Ebola a diversos districtes de Guinea (Conakry). Abril de 2014. [Accedit el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.mspsi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/ebola/infProfesionales.htm
4. OMS. Infografia general sobre l'ebola. [Accedit el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/csr/disease/ebola/what-you-need-to-know/es/
5. OMS Orientación provisional para la prevención y el control de infecciones en la atención de pacientes con fiebre hemorrágica por filovirus presunta o confirmada en entornos de atención de salud, con énfasis en el virus del Ébola. Agost 2014. 38p. [Accedit el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/filovirus_infection_control/es/
6. OMS. Vacunes experimentals contra el virus de l'ebola. 1 d'octubre de 2014. [Accedit el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/mediacentre/news/ebola/01-october-2014/es/
7. CDC. Tractament pel virus de l'ebola. [Accedit el 31/10/2014]. Disponible a: http://espanol.cdc.gov/enes/vhf/ebola/treatment/index.html
8. WHO Ebola Response Team*Ebola Virus Disease in West Africa — The First 9 Months of the Epidemic and Forward Projections. 2014 n engl j med 371;16: 1481-95.
9. Agència de Salut Pública de Catalunya. Nota informativa sobre el brot de febre hemorràgica pel virus d'Ebola. Abril 2014. [Accedit el 27/04/2014]. Disponible a: http://salutpublica.gencat.cat/ca/actualitat/alertes_salut_publica/brot-de-febre-hemorragica-pel-virus-debola-a-diversos-districtes-de-guinea-liberia-nigeria-i-sierra-leone/index.html
10. OMS. Reportatges sobre l'ebola. Subministraments de l'OMS arriben a Guinea per donar resposta al brot d'ebola . 1 de abril de 2014. [Accés el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/features/ebola/es/
11. OMS. Actualitzacions. Malaltia pel virus de l'ebola a l'Àfrica Occidental. 27 de juliol de 2014. [Accés el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/csr/don/2014_07_27_ebola/es/
12. OMS. Declaració de la reunió del comitè d'emergències del Reglament Sanitari Internacional referent el brot pel virus de l'ebola de 2014 a l'Àfrica Occidental. 8 d'agost de 2014. [Accedit el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-20140808/es/
13. Wikipedia. Epidemia de Ébola de 2014. [Accés el 31/10/2014]. Disponible a: http://es.wikipedia.org/wiki/Epidemia_de_%C3%A9bola_de_2014
14. OMS. El brot de malaltia pel virus de l'ebola al Senegal s'ha acabat. 17 d'octubre de 2014. [Accedit el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/mediacentre/news/ebola/17-october-2014/es/
15. OMS. Intervenció de la directora general de l'OMS a la reunió del Consell de Seguretat de les Nacions Unides sobre el virus de l'ebola. 18 de setembre de 2014. [Accés el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/dg/speeches/2014/security-council-ebola/es/
16. Martin-Moreno JM, Ricciardi W, Bjegovic-Mikanovic V, Maguire P, McKee M, on behalf of 44 signatories. Ebola: an open letter to European governments. The Lancet 2014; 384 (9950): 1259.
17. OMS. Reportatges sobre l'ebola. Un equip mèdic cubà es dirigeix a Sierra Lleona. Setembre de 2014. [Accedit el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/features/2014/cuban-ebola-team/es/
18. CDC. Casos de la malaltia de l'ebola diagnosticats als Estats Units. [Accedit el 31/10/2014]. Disponible a: http://espanol.cdc.gov/enes/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/united-states-imported-case.html
19. OMS. Malaltia pel virus de l'ebola a Espanya. 9 d'octubre de 2014. [Accés el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/csr/don/09-october-2014-ebola/es/
20. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Brots de febre hemorràgica pel virus de l'ebola a l'Àfrica (EVE). Actualització epidemiològica. 30 d'octubre de 2014. [Accés el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.mspsi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/ebola/docs/Actualizacion16_30.10.14_EPI-EVE_Africa_2014.pdf
21. OMS. Reportatges sobre l'ebola. Libèria: un nou laboratori mòbil pel virus de l'ebola agilitza el diagnòstic i millora l'atenció. Octubre de 2014. [Accés el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/features/2014/liberia-mobile-ebola-lab/es/
22. OMS. Ebola response roadmap. Situation report. 29 d'octubre de 2014. [Accedit el 31/10/2014]. Disponible a: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137376/1/roadmapsitrep_29Oct2014_eng.pdf?ua=1
23. OMS. Estadístiques sanitàries mundials 2014. 177p. [Accés el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/en/
24. OMS. Full de ruta per a la resposta al virus de l'Ebola. 19p. Agost de 2014. [Accés el 31/10/2014]. Disponible a: http://apps.who.int/csr/resources/publications/ebola/response-roadmap/es/index.html
25. MSF. La realitat tràgica d'aquells que treballen amb l'Ebola. 26/09/2014. [Accés el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.msf.es/noticia/2014/realidad-tragica-que-trabajan-en-ebola
26. Creu Roja Espanyola. Creu Roja Espanyola engega un Centre de Tractament de l'Ebola a Sierra Leone. 17/09/2014. [Accedit el 31/10/2014]. Disponible a: http://prensacruzroja.es/cruz-roja-espanola-pone-en-marcha-un-centro-de-tratamiento-del-ebola-en-sierra-leona/
27. OMS. La ciutat guineana que va vèncer el virus de l'ebola. [Accés el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/features/2014/telimele-ebola-free/es/
28. OMS. Informació sobre el virus de l'Ebola per al públic. [Accés el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/csr/disease/ebola/messages/es/
29. OMS. Passos per a posar-se l'equip de protecció personal. [Accés el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/csr/resources/publications/2014-cha-pasos-colocacion-.pdf?ua=1
30. OMS. Passos per a treure's l'equip de protecció personal. [Acceés el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/csr/resources/publications/2014-cha-pasos-retirar-epp.pdf?ua=1
31. OMS. Higienització de les mans: per què?, com?, quan? [Accés el 31/10/2014]. Disponible a: http://www.who.int/gpsc/5may/tools/ES_PSP_GPSC1_Higiene-de-las-Manos_Brochure_June-2012.pdf?ua=1

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.

CIRCULAR

FARMACÈUTICS INNOVADORS

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

Alfred Pérez-Iborra
(Barcelona 1907- 2000)

El personatge. Alfred Pérez-Iborra fou fill d'una mestra i d'un comerciant de teixits. Va estudiar el batxillerat als Salesians de Mataró, i casà amb Montserrat Bastardas i Parera, filla del polític republicà i catalanista Albert Bastardas i Sampere (alcalde de Barcelona, 1908-1909 i diputat a la Mancomunitat de Catalunya). Va tenir quatre fills, Alfred, Montserrat, Albert i Pere.

El farmacèutic. Estudià uns cursos de medicina, química i, finalment, farmàcia a la Universitat de Barcelona. El seu títol fou expedit pel govern provisional de la República Espanyola, el 1931. Exercí en diverses oficines en l'aprenentatge de fórmules magistrals, obrí la primera farmàcia a Torredembarra i després passà a Barcelona i a Badalona. El 1938, anà al front de guerra com a alferes de Sanitat i va dirigir la retirada de l'Hospital Pere Mata de Reus. Fou de la Junta del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona entre 1943 i 1952, va fundar i dirigir la revista col·legial *Circular farmacéutica* 1943 - 1958. Va crear el Laboratori Pérez-Iborra (1935-1995).

La innovació. Del seu laboratori, cinc especialitats esdevenen clau: les pastilles per a la tos Helix en capsa metàl·lica, el Cremamint, com a crema per a la pell dels infants i el Talcomint, com a pólvores de talc (1940-1965). En una segona etapa crea la carameleria farmacèutica i comercialitza les pastilles contra la tos de marca francesa Pulmoll, amb la marca catalana Pulmollan, que és el producte estrella del laboratori Pérez-Iborra, juntament amb d'altres marques de pastillatge (Pulmobó, Pulmofort, Pulmoverd, Diabloverds, Diablotins) de venda exclusiva en farmàcies. El 1960 va donar a conèixer els Morangos que corresponen a la sèrie no medicamentosa del Laboratori, en venda exclusiva en oficines de farmàcia, i potser el producte més conegut. Els Morangos eren "daus de goma al suc de fruites" envasats en bosses de plàstic i comercialitzats en una capsa-expositor de 50 per tal de ser mostrada al públic en el mateix taulell de la farmàcia, amb el lema: "Exhibir és vendre".

Per saber-ne més.

Alfred Pérez-Bastardas : Alfred Pérez-Iborra i els primers 15 anys de Circular Farmacéutica, en Premsa Farmacèutica Corporativa Catalana, a Monografia II; Societat d'Amics de la Història i de la Ciència Farmacèutica Catalana. Pàgs. 18 a 65 + pàgs. I a XVI d'il·lustracions. (2003)
Alfred Pérez-Bastardas : El "Laboratorio Pérez-Iborra (1935-1995). Una síntesi històrica. A Butlletí de la Societat d'Amics de la Història i de la Ciència Farmacèutica Catalana, n. 30 (IX-XII, 2002).

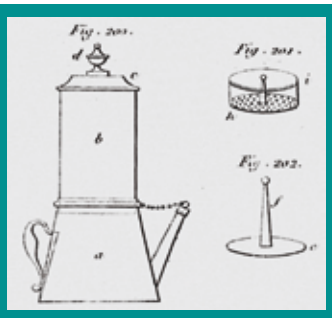
Alfred Pérez-Bastardas, Societat Catalana Estudis Històrics i SCHF

François-Antoine-Henri Descroizilles
(Dieppe, 1751 - París, 1825)

El personatge. Fou el novè d'un total de setze fills de François Descroizilles, farmacèutic i botànic a Dieppe (Alta Normandia). Va viure en un entorn científic i cultural destacat (fou membre de l' Acadèmia de Ciències, Arts i Belles Lletres de Rouen). Seguidor de Roland de la Platière i defensor primerament de les tesis revolucionaries, finalment passà a ser molt crític amb els partits extremistes i, per això, empresonat el 1793. Pocs mesos després fou alliberat i aleshores nomenat "inspector de pólvores i salnitres". El 1806 va ser designat membre del Consell General de Fabricants i es traslladà a Paris.

El farmacèutic. Com a farmacèutic, es va formar a Paris amb François-Guillaume Rouelle (del qual havia estat assistent en la seva oficina a Rouen) i amb Thénard. Allí, va rebre el títol de "demostrador reial de química" i el 1778, els atributs d'apotecari, previ examen. El 1777 tornà a Rouen on va exercir de professor de química bàsica i aplicada i obrí una oficina a Arvers.

La innovació. Les aportacions de Descroizilles foren molt nombroses. Relacionades amb el món del vi i els destil·lats, tinció de teles (mordents, blanquejat amb clor), anàlisi d'aigües, dispositius per conservar els grans de cereal (sitges), disseny d'aparells (berthollimetre, alcalímetre, un model de far marí (dit d'eclipsis), un alambí per determinar el grau alcohòlic que després milloraria Gay-Lussac, etc.). Però també destaca en la invenció d'una cafetera de filtre després coneguda com el model de l'abat du Belloy. Fins aleshores, la forma habitual de preparació era per ebullició o "a la sultana" (amb un colador de drap), operació amb la qual cosa perdia l'aroma. El cafè preparat per François-Antoine tenia molt de renom entre els seus amics (Chaptal, Fourcroy, etc.). Un dia li preguntaren: *¿dit nous comment tu fais ce café-là?* I els ho va explicar: emprava un dispositiu (*"caféolette"*) que consistia en dos cossos metàl·lics que es podien acoblar. El superior, amb una base perforada a la qual s'afegia el cafè, s'ajustava a un filtre metàl·lic (després de porcellana) i també al cilindre inferior que recollia la infusió en afegir l'aigua bullent pel superior. Un artesà de Rouen (que sembla que després va anar a portar l' invent a l'abat du Belloy de París) va fer-ne nombroses unitats amb les quals Descroizilles obsequiava les seves amistats. Aquesta cafetera primitiva fou millorada per du Belloy, el 1806 per Cadet de Vaux i molts anys després (1908) donaria lloc a la famosa *"Melitta"* inventada per Amalie Auguste Melitta Bentz (31 gener de 1873 – 29 de juny de 1950).



Per saber-ne més.

de Lérue, J.A. (1875) Notice sur Descroizilles. Imp. Ch. F. Lapierre. Rouen.

J. Boatella, Universitat de Barcelona

VADEMECUM CULTURAL

La donació de David Douglas Duncan

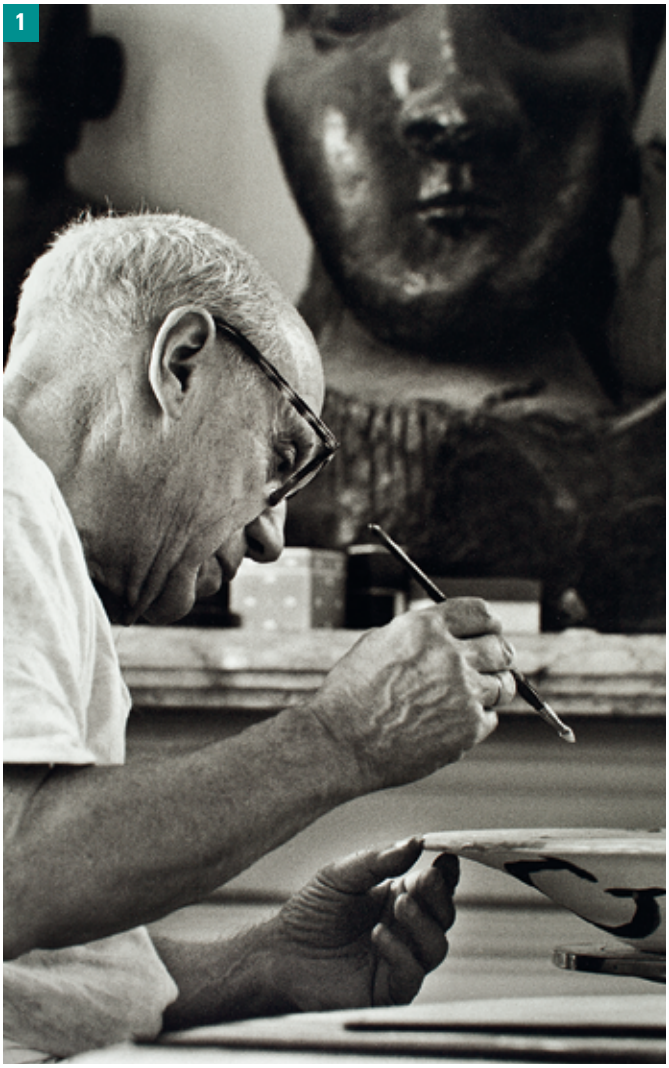
M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

Fins a l'11 de gener del 2015, al Museu Picasso de Barcelona es pot veure la segona part del conjunt de 163 fotografies donades pel fotoperiodista David Douglas Duncan (Kansas City, Missouri 1916), amb motiu de 50è aniversari de la creació del Museu. Son les vuitanta-dues fotografies restants que s'interaccionen amb vint-i-quatre obres de Picasso de la col·lecció del Museu.

Reconegut arreu del món pels seus treballs com a reporter bèl·lic, Duncan Douglas volia conèixer Picasso a través d'un altre gran fotògraf, Robert Capa, que li havia promès que li presentaria el pintor, però en morir aquest últim en la primera guerra d'Indoxina no fou fins l'any 1956 que David Douglas Duncan, que ja vivia al sud de França, trucava a *La Californie* i es presentava com a amic de Capa. Un *feeling* instantani entre els dos personatges va fer que en aquell precís moment nasqués una estreta amistat que duraria fins a la mort del pintor, el 1973, una relació que va quedar capturada en milers de fotografies que es van fer entre el 1956 i el 1962. Imatges que retrataven moments especials i íntims de Picasso i la seva dona Jacqueline, instantànies que immortalitzarien molts moments del seu procés creatiu, actituds de Picasso que només algú de molta confiança, la mirada d'un amic, podia copsar i compartir.

La magnifica exposició es distribueix en quatre sales

1



2

3

del Museu. La primera mostra les fotografies relacionades amb les paraules de David Douglas Duncan "Picasso havia tallat un llenguado a la *meunière* amb una precisió gairebé quirúrgica i acabava de servir-se'n les espines per escurar les restes. […] Aleshores va deixar anar l'esquelet i va desaparèixer pel passadís que donava a l'entrada de la casa. Quan va tornar, duia un tros d'argila fresca de terrissaire a la mà. S'havia menjat el llenguado i ara es disposava a immortalitzar-ne les restes." Picasso treballa en una sèrie de plats de ceràmica que bateja amb el nom de "plats espanyols".

A la sala dos, un Picasso gravador il·lustra el llibre de *La Tauromaquia* o el *arte de torear* per encàrrec de l'editorial Gustavo Gili, el 1957, Duncan el fotografia treballant un linòleum per al cartell de l'exposició de Valauri, mentre Paloma dibuixa al seu costat.

David Douglas Duncan diu "Quan Picasso va veure la fotografia d'un amic meu que havia caigut al front i estava estès en un turó, es va esglaiar com si el projectil hagués impactat en ell mateix. Les meves fotografies de guerra semblaven aclaparar-lo. Els ulls se li omplien de llàgrimes i la seva compassió envers el que acabava de veure era absoluta. No he fotografiat mai una expressió més tràgica." Imatges que veiem en la sala tres.

I en l'ultima sala, veurem com el pintor fa els estudis de la sèrie de *Las Meninas* en companyia dels colomins que més endavant va pintar com a sèrie i que avui forma part de la col·lecció permanent del Museu.

Una bellíssima exposició que permet gaudir dels moments màgics viscuts entre els dos amics.

1. David Douglas Duncan
Picasso realitzant un plat espanyol
La Californie, abril de 1957
Còpia moderna digital per injecció de tinta
Donació David Douglas Duncan, 2013
©David Douglas Duncan 2014
© Successió Pablo Picasso, VEGAP, Madrid 2014

2. David Douglas Duncan
Picasso realitzant Plat amb fòssil de peix
La Californie, abril de 1957
Còpia moderna digital per injecció de tinta
50 x 60 cm
Donació David Douglas Duncan, 2013
©David Douglas Duncan 2014
©Successió Pablo Picasso, VEGAP, Madrid 2014

3. Pablo Picasso
Cursa de braus i peix (revers: Cares)
Canes, [16 d'abril del] 1957
Plat espanyol
Argila vermella cuita, tornejada, amb un peix sobreposat (argila blanca cuita, impresa amb les espines d'un peix, vidrada, pàtina gris; esquerdat i reparat), decorada amb pàtina i òxid negre, parcialment pintada amb vernís. Revers: pintada amb vernís, decorada amb incisions, pàtina negra
42 cm (diàmetre); 9,5 x 35,5 x 0,7 cm (peix afegit
Donació Jacqueline Picasso, 1982
MPB 112.446
© Successió Pablo Picasso VEGAP, Madrid 2014

El farmacèuticonline sempre al seu costat

www.farmaceuticonline.com

... i molt més

ÍNDEX D'AUTORS 2014

ALERANY, C. 1; 5 / 2; 5
ALIA, P. 4; 19
ALONSO, M. J. 1; 33
ANDRÉS, A.M. 2; 30
AMORÓS, P. 4; 29
ARAJOL, C.L. 4; 19
ARCENILLAS, P. 2; 20
ARRANZ, L. 1; 33
ARRANZ, M. 1; 20
BAS, J. 4; 19
BASTIDA, C. 3; 21 / 4; 29
BLANCO, M. 1; 33
BINEFA, G 4; 12
BOATELLA, J. 1; 28
CAMACHO, A. 1; 14
CARRASCO, N. 1; 20
CASASÍN, T. 1; 4-20 / 2; 4 / 3; 4 / 4; 4
CASTELLÓ, A. 2; 24
CASTRO, P. 4; 29
CLIMENT, J. 4; 19
CLOPÉS, A. 4; 12
CLOS, J. 3; 21
COBO, S. 3; 5 / 4; 19
COLLS, M. 3; 5
COLOM, H. 4; 19
COMA, A. 1; 5 / 2; 5
CORTÉS, A. 1; 20
DÍAZ-MUNIO, E. 1; 20
ECHEVERRIA, D. 4; 35
FARRÉ, R. 1; 26
FERNÁNDEZ, A. 2; 15
FLORIT, M. 3; 17
GASÓ, I. 2; 15
GONZÁLEZ, C. 2; 15
GONZALO, N. 4; 12
GORETTI, M. 1; 26
GUARDIOLA, J. 4; 19
IBAÑEZ, C. 1; 5 / 2; 5
JODAR, R. 3; 5
LATRE, C. 1; 26
LÓPEZ, B. 4; 35
LOZANO, T. 4; 5
MANZANEQUE, A. 3; 21
MAS, A. 1; 26
MILÀ, N. 4; 12
MONTORO, J.B. 2; 15
MUÑOZ, C. 4; 12
NOTARIO, J. 3; 10
PADRÓ, A. 4; 19
PADULLÉS, A. 3; 5 / 4; 19
PADULLES, N. 3; 10/ 4; 5 / 4; 19
PARDO, C. 2; 30
PARDOS, C. 2; 30
PARÉS, R.M. 1; 14
PARRILLA, F. 1; 36 / 4; 38
PERELLÓ, A. 1; 14
PIERA, G. 2; 30 / 3; 27
PRADOS, A. 2; 30 / 3; 27
RATAMERO, A. 3; 17
REVILLA, M.J. 1; 20
RIUS, J. 2; 24
RODRIGUEZ, F. 4; 19
RODRIGUEZ, L. 4; 19
ROVIRA, M. 3; 21
RUIZ, A. 4; 19
SANTACANA, E. 4; 19
SANTMARTÍ, N. 3; 5
SORIANO, L. 2; 20
SOY, D. 4; 29
VIINENT, J. 1; 26
VILLARONGA, M. 1; 26

ÍNDEX DE MATÈRIES 2014

ACTUALITZACIÓ DEL TRACTAMENT TERAPÈUTIC DE LA MIGRANYA 2; 5
ACTUALITZACIÓ SOBRE EL DÈFICIT DE GLUCOSA-6-FOSFAT DESHIDROGENASA: FÀRMACS CONTRAINDICATS 3; 5
ALMAGRO 1; 28
ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ 1; 33 / 2; 30 / 3; 27
ALTERACIONS DIGESTIVES I LA DISFÀGIA DE LA BBS.- VEURE: FITXES 3; 27
AVALUACIÓ DE L'ESTABILITAT DE L'HEMOGLOBINA EN ELS TESTS DE SANG OCULTA EN FEMTA IMMUNOLÒGICS DINS DEL PROGRAMA DE CRIBRATGE DE CÀNCER COLORECTAL DE L'ICO: PODEM ESTAR TRANQUILS?.- VEURE BEQUES
BEQUES COL·LEGIALS 4; 12
BBS.- VEURE: FITXES 3; 27
BUFETA HIPERACTIVA.- VEURE: TRACTAMENT FARMACOLÒGIC 3; 21
CASOS CLÍNICS 1; 26 / 2; 20 / 3; 17 / 4; 29
COMPLEMENTS ALIMENTOSOS.- VEURE: PASSAT 1; 33
CONSELL NUTRICIONALS PER A DIFERENTS PROBLEMES DE SALUT.- VEURE: FITXES 2; 30
DÈFICIT DE GLUCOSA-6-FOSFAT DESHIDROGENASA: FÀRMACS CONTRAINDICATS.- VEURE: ACTUALITZACIÓ 3; 5
DISFÀGIA DE LA BBS.- VEURE: FITXES 3; 27
DOCÈNCIA 1; 28

EDITORIAL 1; 4 / 2; 4 / 3; 4 / 4; 4
ELIMINACIÓ DEL XARAMPIÓ A CATALUNYA 1; 36
ENDOCARDITIS INFECCIOSA COMPLICADA PER UNA POSTATITIS AGUDA BACTERIANA 3; 17
ESPIGOLANT 1; 25 / 2; 18 / 3; 15 / 4; 10
FARMACOASSISTÈNCIA 1; 14
FARMACOTERÀPIA 1, 5/ 2; 5 / 3; 5/ 4; 5
FÀRMACS CONTRAINDICATS.- VEURE: ACTUALITZACIÓ 3; 5
FITXES DE CONSELLS NUTRICIONALS PER A DIFERENTS PROBLEMES DE SALUT 2; 30
FITXES DE RECOMANACIONS DIETÈTIQUES EN ELS ALTERACIONS DIGESTIVES I LA DISFÀGIA DE LA BBS 3; 27
GAXILOSA EN EL DIAGNÒSTIC D'HIPOLACTÀSIA 1; 20
GLUCOSA-6-FOSFAT DESHIDROGENASA: FÀRMACS CONTRAINDICATS.- VEURE: ACTUALITZACIÓ 3; 5
HIPERPLÀSIA BENIGNA DE PRÒSTATA.- VEURE: TRACTAMENT FARMACOLÒGIC 1; 5
HIPOLACTÀSIA.- VEURE: GAXILOSA 1; 20
IMMUNOGLOBULINES INESPECÍFIQUES INTRAVENOSES.- VEURE: ÚS HOSPITALARI 2; 15
INFORME ALMAGRO 30 ANYS DESPRÉS .- VEURE ALMAGRO 1; 28
INNOVADORS 1; 39 / 2; 35 / 3; 33 / 4; 46
INSUFICIÈNCIA RENAL ASSOCIADA A VIH 1; 14
LA MALALTIA HEMORRÀGICA PEL VIRUS DE L'EBOLA, UN PERILL GLOBAL? 4; 38
MIGRANYA.- VEURE: ACTUALITZACIÓ DEL TRACTAMENT 2; 5
OPTIMITZACIÓ DEL TRACTAMENT AMB INFLIXIMAB DE LA MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL: IMPLANTACIÓ DEL MONITORATGE FARMACOCINÈTIC I INFLUÈNCIA DEL POLIMORFISME RS 1143634 D'IL 1ß .- VEURE BEQUES
PACIENT VIH DEBUTANT, AMB COINFECCIÓ VHB.- VEURE TRACTAMENT DEL PACIENT 2; 24
PASSAT, PRESENT I FUTUR DELS COMPLEMENTS ALIMENTOSOS 1; 33
PEDIATRIA.- VEURE: TUBERCULOSI 2; 20
PROBLEMES DE SALUT.- VEURE: FITXES 2; 30
PRÒSTATA.- VEURE: TRACTAMENT FARMACOLÒGIC 1; 5
PROSTATITIS AGUDA BACTERIANA.- VEURE: ENDOCARDITIS 3; 17
PSORIASI.- VEURE: TERÀPIA 3; 10
RECOMANACIONS DIETÈTIQUES EN ELS ALTERACIONS DIGESTIVES I LA DISFÀGIA DE LA BBS.- VEURE: FITXES 3; 27
SALUT PÚBLICA 1; 36 / 4; 38
SÍNDROME DE RENUTRICIÓ I ENCEFALOPATIA DE WERNICKE 4; 35
SÍNDROME DE TAKOTSUBO ASSOCIAT A TIROTOXICOSI 1; 26
TERÀPIA AMB BIOLÒGICS EN EL TRACTAMENT DE LA PSORIASI 3; 10
TIROTOXICOSI.- VEURE: SINDROME DE TAKOTSUBO 1; 26
TRACTAMENT DE LA MALÀRIA GREU. A PROPÒSIT D'UN CAS 4; 29
TRACTAMENT DE LA PSORIASI.- VEURE: TERÀPIA 3; 10
TRACTAMENT DEL PACIENT VIH DEBURANT, AMB COINFECCIÓ VHB 2; 24
TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE LA BUFETA HIPERACTIVA 3; 21
TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE LA HIPERPLÀSIA BENIGNA DE PRÒSTATA 1; 5
TRACTAMENT TERAPÈUTIC DE LA MIGRANYA.- VEURE: ACTUALITZACIÓ 2, 5
TUBERCULOSI MULTIRESISTENT EN PEDIATRIA 2; 20
ÚS HOSPITALARI DE LES IMMUNOGLOBULINES INESPECÍFIQUES INTRAVENOSES 2; 15
VACUNES TERAPÈUTIQUES EN VIH 4; 5
VADEMECUM CULTURAL 1; 40 / 2; 36 / 3; 34 / 4; 47
VHB.- VEURE: TRACTAMENT DEL PACIENT 2; 24
VIH.- VEURE: INSUFICIÈNCIA RENAL 1; 14
XARAMPIÓ A CATALUNYA.- VEURE: ELIMINACIÓ 1; 36

The expert in anything was once a beginner

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

FORMA'T A ÀGORA SANITÀRIA

www.agorasanitaria.com

COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

ÀGORA
FORMACIÓN SANITARIA VIRTUAL

COFM
COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS de MADRID