CIRCULAR FARMACÈUTICA

VOL. 73 Nº 1 PRIMER TRIMESTRE 2015

Avaluació de la prescripció inadequada

Malaltia de Parkinson: selecció de medicaments

Conciliació farmacoterapèutica: aplicació dels criteris "STOPP"

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
LA PRESCRIPCIÓ INADEQUADA: AVALUACIÓ DE L'APLICABILITAT DELS CRITERIS STOPP START 5
M. Sánchez, N. Carrasco, E. Díaz-Minío, T. Casasín

UTILITAT D'UN PROCÉS DE CONCILIACIÓ FARMACOTERAPÈUTICA BASAT EN CRITERIS "STOPP" APLICAT A PACIENTS MÉS GRANS DE 70 ANYS QUE INGRESSEN A L'HOSPITAL 13
J. Rius, A. Zapata, F. Ahmad, J. A. Schoeneneberger

SELECCIÓ DE FÀRMACS EN EL TRACTAMENT DE LA MALALTIA DE PARKINSON 19
C. Alerany, A. Coma, C. Ibáñez

MIASTÈNIA GRAVIS: FÀRMACS DESACONSELLATS 28
M. Carreres, A. Padullés, S. Cobo, J. Llop, R. Jódar

Casos Clínics
TROMBOCITOPÈNIA IMMUNE PRIMÀRIA 33
N. Pi, G. I. Ballesteros

Espigolant 38

Plantes medicinals
PLANTES AMB CAFEÏNA: UN VALOR AFEGIT PER A L'ESPORTISTA? 41
M. Blanco, M. López, A. Paré

Innovadors 46

Vademecum Cultural 47

Publicacions d'Interès 49

Vol. 73, núm. 1, gener-març 2015

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

El primer número de la Circular d'aquest any presenta dos articles molt interessants sobre els criteris d'adequació de la medicació al pacient ancià amb comorbiditat i polimedicació.

En la gent gran, la medicació inapropiada la determinen les característiques pròpies del pacient, una farmacocinètica i una farmacodinàmica singulars, les possibles interaccions més freqüents en individus polimedicats, els efectes adversos dels mateixos medicaments que són tractats com a símptoma nou (prescripció en cascada) i l'omissió o la manca del tractament necessari no prescrit.

En les dues últimes dècades hi ha hagut un interès creixent per buscar mecanismes que definissin l'adequació dels tractaments farmacològics per elaborar protocols que permetessin la detecció sistemàtica de la prescripció inadequada. Amb aquest objectiu s'han desenvolupat diferents grups de criteris per detectar una medicació inapropiada en pacients d'edat avançada. En general, no hi ha un sistema d'avaluació ideal: tots tenen una sèrie d'avantatges, utilitats, limitacions i desavantatges. Entre els més coneguts hi trobem els criteris de Beers, els criteris PRISCUS (Potentially Inappropriate Medications in the Elderly) i els criteris STOPP-START (Screening Tool of Older Person's pottentially inapropriate Prescription / Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment).

Cal tenir en compte que els dits criteris només pretenen ser una eina sistemàtica de suport a la prescripció de metges i farmacèutics. Les llistes que presenten no poden substituir l'avaluació individualitzada dels beneficis i riscos dels pacients.

Probablement, a Europa, els criteris STOPP-START són els més utilitzats. És bo que el farmacèutic conegui i domini alguns d'aquests criteris de medicació inapropiada en gent gran ja que cada cop hi ha més pacients amb aquestes característiques i no en tots s'ha fet una anàlisi detallada d'adequació de la medicació que pren. Però, de fet, en el medi hospitalari i el sociosanitari ja hi ha farmacèutics que apliquen aquest criteris conjuntament amb els metges i fan el càlcul de l'índex anticolinèrgic en funció dels fàrmacs que el pacient té prescrits a l'ingrés i a l'alta.

Esperem que aquests treballs despertin el vostre interès científic i arribin a ser pràctics en la tasca professional diària. Només podrem fer seguiment farmacoterapèutic si prèviament apliquem alguna eina sistemàtica que serveixi per adequar la medicació i contribueixi a la tasca d'aconseguir-ne la utilització més racional i eficient possible.

FARMACOTERÀPIA

La prescripció inadequada: Avaluació de l'aplicabilitat dels criteris Stopp Start

M. Sánchez, Servei de Farmàcia, Hospital de Viladecans.
N. Carrasco, Servei de Farmàcia, Hospital de Viladecans.
E. Díaz-Minío, Servei de Farmàcia, Hospital de Viladecans.
T. Casasín, Servei de Farmàcia, Hospital de Viladecans.

Les persones d'edat avançada són un grup heterogeni de pacients entre els quals coexisteixen múltiples malalties contra les quals se'ls prescriu un nombre elevat de medicaments. Per aquesta condició, són pacients polimedicats. En aquest grup, el risc de generar reaccions adverses (RAM) i interaccions farmacològiques és més gran. A més, cal tenir en compte que en aquesta etapa de la vida es produeixen canvis fisiològics a conseqüència de l'envelliment (canvis en el comportament farmacocinètic i farmacodinàmic dels medicaments), i que, per tant, el risc de patir una reacció adversa augmenta.

D'altra banda, i per a complicar més la situació, sovint les RAM es presenten com a símptomes inespecífics com ara confusió, somnolència, caigudes, problemes gastrointestinals... Símptomes que fan complicat distingir entre una patologia nova o una reacció adversa a un medicament[1].

Moltes d'aquestes reaccions adverses van lligades a una prescripció inadequada (PI) en pacients geriàtrics polimedicats[1], per tant, no és sorprenent que un aspecte rellevant i substancial de la valoració geriàtrica integral a tots els nivells assistencials, sigui la revisió i l'adequació del tractament farmacològic, amb l'objectiu d'ajustar dosis, eliminar duplicitats, retirar fàrmacs no clarament indicats, d'utilitat controvertida o contraindicats i introduir aquells que ofereixen clars beneficis[2]. És a dir, el principal objectiu cal que sigui vetllar per una prescripció adequada en aquest grup i, en general, en tota la població. D'aquesta manera es considera que un fàrmac és apropiat i, per tant, candidat a ser prescrit, quan presenta una evidència clara que en reforça l'ús en una indicació determinada, a més de ser ben tolerat en la majoria de pacients i ser rendible. Tanmateix, la prescripció adequada ha de tenir en compte l'esperança de vida individual del pacient i evitar teràpies preventives en aquells pacients amb pronòstic de vida curt i promoure fàrmacs amb relació benefici-risc favorable[1].

> **"Es considera PI quan el risc de patir efectes adversos majors és superior al benefici clínic, especialment quan hi ha alternatives terapèutiques més segures i/o eficaces"**

Prescripció inadequada

S'estima que les RAM són responsables de fins a un 30% dels ingressos hospitalaris en pacients d'edat avançada i són la causa principal de reacció adversa, la prescripció inapropiada de fàrmacs i el mal monitoratge de tractaments prescrits[1]. Aquest fet està considerat una qüestió de salut pública relacionat amb la morbiditat, la mortalitat i l'ús de recursos sanitaris que s'eleva a una alta xifra de despeses anuals[1,3].

Es considera PI quan el risc de patir efectes adversos majors és superior al benefici clínic, especialment quan hi ha alternatives terapèutiques més segures i/o eficaces. D'altra banda, la definició inclou l'ús de fàrmacs amb més freqüència o duració de la indicada, duplicitats i fàrmacs amb risc elevat de produir interaccions medicamentoses. Cal tenir en compte que la PI inclou la no utilització o la substitució de fàrmacs beneficiosos que sí que estan clínicament indicats, però que sovint no es prescriuen a pacients d'edat

avançada[3,4].

En molts casos, la PI és conseqüència d'una mala selecció de medicaments o de dosis per part del metge prescriptor. Tot i la magnitud del problema, encara no hi ha un consens ni tenim evidència científica sòlida que ens permeti preveure-la, especialment en aquest grup heterogeni que són els pacients geriàtrics[4].

En qualsevol cas, cal millorar la qualitat de la prescripció de medicaments en persones d'edat avançada, i això s'ha de fer de forma reglada, organitzada, objectiva i amb una visió global de l'individu malalt[2]. Una manera lògica de minimitzar la PI i les RAM associades serà la revisió periòdica i sistemàtica dels tractaments dels pacients d'edat avançada[6].

Eines per detectar una PI

En les dues últimes dècades s'ha despertat un interès creixent per buscar mecanismes per definir la adequació dels tractaments farmacològics i elaborar protocols que permetin la detecció sistemàtica de la PI. Per aquest motiu s'han desenvolupat diferents grups de criteris per detectar medicació inapropiada en pacients d'edat avançada. En general, no s'ha trobat un sistema d'avaluació ideal: tots tenen una sèrie d'avantatge, utilitats, limitacions i desavantatges. Entre els més coneguts hi ha: els **criteris Beers**, els **criteris IPET** (*Improved Prescribing in the Elderly Tool*), els **criteris MAI** *(Medication Aproppriateness Index)*, els **criteris ACOVE** *(Assessing Care of Vulnerable Elderly)*, els **criteris PRISCUS** *(Potentially Inappropriate Medications in the Elderly)* i els **criteris STOPP-START** *(Screening Tool of Older Person's pottentially inapropriate Prescription / Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)*[1].

Cal tenir en compte que aquests criteris, i en general totes els sistemes de detecció de PI, només pretenen ser una eina de suport de prescripció per a metges i farmacèutics. La llista que presentem no pot substituir l'avaluació individualitzada dels beneficis i riscos dels pacients[1].

Criteris Stopp-Start

Els criteris Stopp-Start *(Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right, i.e. appropriate, indicated Treatment)* han estat publicats últimament a Irlanda. El desenvolupament ha estat assumit per la *European Union Geriatric Medicine Society.*

> **Els criteris Stopp-Start recullen els errors i les omissions més comunes en la pràctica de la prescripció**

Aquests criteris, organitzats per sistemes fisiològics, poden ser aplicats ràpidament (en aproximadament cinc minuts) i recullen els errors i les omissions més comunes en la pràctica de la prescripció. A més, són fàcils de relacionar amb el diagnòstic actiu i la llista de fàrmacs que apareixen en les històries clíniques informàtiques dels pacients.

En la realitat, inclouen dos tipus de criteris[1]:

- Criteris **STOPP** *(Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions)*. Eina, que comprèn 65 criteris per detectar prescripcions potencialment inapropiades en persones més grans de 65 anys. Cada criteri STOPP va acompanyat d'una explicació concisa de per què la prescripció es considera inadequada en persones d'aquesta edat. Cal tenir en compte que la majoria de criteris STOPP constitueixen interaccions medicament-medicament o medicament malaltia de rellevància clínica.
- Criteris **START** *(Screening Tool to Alert doctors to the Right, i.e. appropriate, indicated Treatment)*. Eina, que inclou 22 criteris, per prescriure possibles tractaments indicats en persones més grans de 65 anys amb una patologia determinada, sempre que no hi hagi contraindicació d'ús.

OBJECTIUS

L'objecte de l'estudi és revisar i avaluar la incidència de prescripció inadequada mitjançant els criteris STOPP START a partir de la revisió d'estudis anteriors.

METODOLOGIA

Per escriure aquest article ha estat necessari la

cerca d'articles en la base de dades "PubMed". En aquesta cerca vam utilitzar diferents paraules claus que el buscador va relacionar per proporcionar uns articles adequats per fer aquesta revisió bibliogràfica. A continuació, exposem el mètode a partir del qual vam cercar i seleccionar els articles:

- La primera paraula clau introduïda va ser "Stopp Start criteria" amb la qual vam obtenir 57 resultats, entre els quals inicialment vam seleccionar sis articles i tres d'aquests van ser els triats definitivament d'acord amb els criteris d'inclusió.
- La segona paraula clau utilitzada va ser "Inappropriate prescribing elderly" i va obtenir un total de 1.060 resultats, dels quals en una primera selecció vam escollir vuit articles i, finalment, van ser dos els articles seleccionats d'acord també amb els criteris d'inclusió.

CRITERIS D'INCLUSIÓ

- Articles publicats des de l'any 2009 fins al 2014
- Idiomes: català , castellà i anglès
- Continguts relacionats amb els objectius de la revisió bibliogràfica
- Aplicació dels criteris STOPP/START en pacients més grans de 65 anys i polimedicats
- Articles publicats en revistes de ciències de la salut

CRITERIS D'EXCLUSIÓ

- Articles de més de cinc anys d'antiguitat ja que els criteris STOPP START eren molt nous llavors i no hi havia prou evidències de l'existència.
- Articles que utilitzen com a eina de detecció d'una prescripció inadequada uns criteris diferents als criteris STOPP/START.

Gestió de la documentació

Per organitzar la informació recollida en les diferents fonts, vam separar els articles en grups segons la finalitat. D'una banda hi havia tres articles que tenien l'objectiu d'aplicar i avaluar els criteris STOPP/START exclusivament, d'una altra vam trobar un article que aplicava els criteris STOPP i Beer's i avaluava la incidència de cada un i, finalment, un a altre article de caire descriptiu.

RESULTATS

Els articles escollits per fer aquesta revisió els vam classificar de la manera següent: tres articles que quantificaven el grau de PI a partir dels criteris STOPP/START, un que quantificava el grau de PI utilitzant dues eines de detecció de PI, criteris STOPP i criteris de Beer's i un article descriptiu per extreure conclusions a partir dels articles quantitatius.

Preteníem obtenir unes conclusions després dels resultats obtinguts un cop aplicats els criteris STOPP/START.

Avaluació de l'aplicabilitat dels criteris STOPP/START

En l'article, Sevilla-Sánchez D et al.[5] determinen la prevalença i valoren la utilitat dels criteris STOPP/START en una unitat d'estada mitjana d'un hospital de geriatria (hospital especialitzat en atenció sociosanitària), sis mesos. Hi van participar 134 pacients més grans de 65 anys (mitjana d'edat 82.02 anys) derivats d'una unitat d'atenció aguda hospitalària amb dependència funcional i es van excloure aquells pacients amb un pronòstic de final de vida i/o limitació de l'esforç terapèutic. El nombre va ser de 11.38 medicaments/ pacient. Durant aquest període un farmacèutic va verificar la idoneïtat de la medicació segons els criteris STOPP/START a l'ingrés dels pacients.

Les eines per detectar PRM i PI van ser els criteris STOPP/START que un cop aplicats van donar els resultats següents: detectats 260 PRM en 95 pacients diferents (76% de la mostra).

Dels 260 PRM, 143 complien algun criteri STOPP i representaven el 55% de PMR. En els criteris STOPP les discrepàncies van ser les següents:

1. "Fàrmacs que afecten negativament les persones propenses a caure" (benzodiazepines, neurolèptics, antihistamínics H1 de 1a generació, vasodilatadors i opiacis) van significar el primer nivell d'intervenció amb un percentatge del 52, 44%.
2. "Fàrmacs del sistema cardiovascular" amb un 19,58%.
3. "Fàrmacs que afecten el sistema nerviós central" amb un 7,69%.

4. "Fàrmacs que afecten el sistema respiratori" i el "sistema musculoesquelètic" amb un 4-5%.
5. "Fàrmacs que afecten el sistema urogenital", el "sistema gatrointestinal" i el "sistema endocrí" gairebé no varen presentar incidència.

La resta de PRM van suposar criteris START o omissions de tractament en una representació del 45%. Les discrepàncies de criteris START van ser les següents:

1. "Fàrmacs que afecten el sistema endocrí" amb el 38,46% de les omissions terapèutiques.
2. "Fàrmacs que afecten al sistema cardiovascular" amb un 31,62%.
3. "Fàrmacs que afecten al sistema musculoesquelètic" amb un 20,51%.

Aquests tres grups de fàrmacs van concentrar el 90% de les intervencions.

4. "Fàrmacs que afecten el sistema gastrointestinal" amb un 5,88% de les intervencions.

L'article de Gutiérrez Rodríguez J et al.[6] determinava el grau de PI i omissions terapèutiques en pacients institucionalitzats i analitzava l'impacte d'un programa d'intervenció geriàtrica sobre l'optimització i la racionalització de l'ús de fàrmacs en una institució pública (residència geriàtrica). Incloïa 21 participants, d'una mitjana d'edat de 80.43 anys, traslladats des d'una residència d'un organisme públic a un altre centre residencial. Mentre que el primer centre no tenia atenció sanitària pròpia, el segon comptava amb metges geriàtrics i servei d'infermeria. La mitjana de medicació va ser de 6.29 fàrmacs/pacient.

Com a eina de detecció de prescripció inadequada vam utilitzar els criteris STOPP/START.

En el moment de l'ingrés el 71,4% dels pacients complia algun criteri STOPP. Entre aquests els grups de fàrmacs que més discrepàncies presentaven eren els següents:

1. "Sistema cardiovascular" i "sistema nerviós central" amb un 23'8% cada un.
2. "Sistema endocrí", "fàrmacs que afecten negativament les persones propenses a caure" i "analgèsics" que tots tres van representar un 14,3%.

Pel que fa als criteris START, En el moment de l'ingrés, el 52,4% dels pacients complien algun criteri START. Els criteris START més repetits eren:

1. "Fàrmacs implicats en sistema gastrointestinal" amb una prevalença del 28,6%
2. "Fàrmacs que afecten el sistema cardiovascular" amb un percentatge d'un 19%
3. "Fàrmacs que afecten el sistema musculoesquelètic" amb un 9,5%
4. "Fàrmacs que afecten el sistema respiratori" amb un 4,8%.

L'article de Delgado Silveira et al.[7] avaluava un programa d'atenció farmacèutica en la detecció de prescripcions potencialment inapropiades en pacients d'edat avançada hospitalitzats nou mesos. Durant aquests mesos l'equip seleccionà tots els pacients que ingressaven en una unitat d'aguts de geriatria d'un hospital universitari i va excloure els que estaven en situació terminal, amb reingressos molt immediats sense modificacions en el tractament i aquells que ingressaven de forma electiva per fer alguna prova diagnòstica, amb una estada molt curta. En el període d'estudi van ingressar 223 pacients, 189 dels quals van ser inclosos en el programa d'atenció farmacèutica, amb una mitjana d'edat de 87,2 anys i una mitjana de medicació de 8,1 fàrmacs/pacient.

El nombre de pacients que presentaven alguna PI va ser el 74, 2%. En aplicar els criteris STOPP, es va detectar alguna PI en el 48,9% dels pacients les més rellevants de les quals van ser:

1. Prescripció de diürètics de l'ansa en monoteràpia en la hipertensió (9,9%)
2. Ús d'antagonistes del calci en restrenyiment crònic (7,2%)
3. Ús d'AINE en persones amb hipertensió moderada (7,2%)
4. Duplicitats de medicaments (7,2%)
5. L'ús prolongat de benzodiazepines de semivida llarga (5,3%).

Quan van aplicar els criteris START, es va trobar PI en un 57,9% dels pacients entre els quals els més freqüents eren:

1. La no prescripció d'estatines en la diabetis mellitus amb diversos factors de risc cardiovascular (14,7%) i amb antecedents ben documentats de malaltia arterioscleròtica (12,2%).
2. La no prescripció d'IECA en la insuficiència cardíaca (13,2%).
3. La no prescripció de suplements de calci i vitamina D en pacients amb osteoporosi coneguda (11,8%)
4. La no prescripció d'acenocumarol en la fibril·lació auricular crònica (7,3%).

PI mitjançant els criteris STOPP i Beers

L'article Mera F et al.[8] analitza la prescripció segons els criteris d'idoneïtat STOPP i Beers en persones de 85 anys durant tres anys. Van participar-hi 78 pacients provinents de centres d'atenció primària i de la comunitat amb els següents criteris d'inclusió: haver nascut l'any 1924, viure en la comunitat (no en institucions geriàtriques), estar assignats als centres d'atenció primària segons les dades extretes de registre central del sistema informàtic d'atenció primària i haver residit en la zona als darrers sis mesos. La mitjana de medicació va ser de 6,1 medicaments/pacient.

En total, dels criteris STOPP i Beers existents, van escollir empíricament 39 criteris per fer l'anàlisi de la PI, ja que eren els més representatius en la prescripció existent en atenció primària; 16 criteris corresponien exclusivament al grup STOPP, 6 exclusivament al grup de Beer's i 17 eren presents en ambdós grups.

Pel que fa al grau de discrepàncies terapèutiques, els resultats apareixien de la següent manera:

- Un 34,6% dels pacients tenien prescrit un fàrmac de PI total: (37% dels fàrmacs amb criteris exclusius STOPP, el 37% dels fàrmacs amb criteris STOPP i Beers alhora i el 26% amb criteris exclusius de Beers).
- Un 19,2% complien amb dos fàrmacs de PI total: (50% dels fàrmacs amb criteris STOPP en exclusivitat, el 30% de STOPP i Beers alhora i el 20% amb criteris de Beers exclusivament).
- El 25,5 % dels pacients prenien tres o més fàrmacs de PI total: (62,7% de fàrmacs amb criteris STOPP, 25,5% de criteri STOPP i de Beers alhora i el 11,8% criteris de Beers).

Els grups terapèutics que més discrepàncies van presentar i, per tant, van ser prescrit de forma inapropiada van ser: les benzodiazepines amb un 23,1%, seguides dels diürètics de l'ansa amb el 17,9%. Seguits del grup dels inhibidors de la recaptació de serotonina (ISRS) amb el 16,7% i els AINE en el dolor crònic que van representar un 10,3% de les PI detectades.

Article descriptiu

L'article de Martín Lesende I[9] explica que la PI, entesa com aquella que cal evitar pel risc de reaccions adverses a medicaments, interaccions, duplicitats... i perquè a més representa un problema de primer ordre en l'abordatge de la persona d'edat avançada. La magnitud d'aquest problema es reforça amb la proporció de persones més grans de 65 anys amb polifarmàcia (al voltant del 35%), i al mateix temps va associada a RAM, interaccions medicamentoses, incompliment terapèutic o la mateixa PI i amb el fet que encara que les persones de 65 anys o més, únicament representen aproximament el 17% de la població espanyola, consumeixen el 73% de la despesa farmacèutica.

Tenim diversos mètodes i eines per identificar PI en persones grans, entre altres, els criteris STOPP/START que aporten una millor adequació al nostre medi i realitat assistencial i a més tenen en compte l'omissió de la prescripció en diverses situacions clíniques (criteris START).

D'un temps ençà s'han començat a publicar experiències amb el maneig d'aquests criteris adaptats al nostre país, i des d'aleshores estan en franc augment gràcies al increment progressiu d'aquestes experiències.

Aquest article vol fer unes reflexions al voltant de la PI:

- El tema és de gran importància si tenim en compte la proporció i la rellevància potencial clínica que té.
- Encara no hi ha una eina o un criteri definitiu per identificar PI.
- Determinar i analitzar la PI és important, però hi ha necessitat de conèixer les conseqüències i reper-

cussions que tenen les intervencions per modificar aquesta medicació inadequada un cop identificada. En general, i ha un gran nombre d'experiències amb l'ús d'eines per determinar PI en el pacient d'edat avançada, encara que poques analitzen la repercussió clínica per modificar i adequar la medicació. Per aquest motiu, hi ha controvèrsia sobre si la detecció sistemàtica i la actuació sobre les PI millora els resultats de salut d'un pacient geriàtric.

Conèixer l'àmplia proporció i les característiques de la medicació inadequada és un primer pas molt important, però també s'ha d'analitzar la potencialitat de canvis dels professionals una vegada conegudes les recomanacions establertes per les prescripcions pròpies, saber els motius per no seguir-les, avaluar els canvis introduïts, les barreres que troben i el manteniment en el temps.

DISCUSSIÓ

La PI presenta un problema de primer ordre i la magnitud augmenta amb la proporció de persones d'edat avançada amb polifarmàcia que representen el 35% de la població aproximadament[9]. Així ho demostren els resultats obtinguts entre els quals cal incloure l'elevat nombre de PI detectades en els diferents estudis. Aquesta taxa elevada PI és conseqüència de l'augment de malalties cròniques característiques en les edats més avançades[8] per a les quals es prescriu un nombre de medicaments elevat.

Així, doncs, l'existència d'una eina per detectar PI i poder determinar possibles PRM pot servir de suport per minimitzar aquest problema, i ajudar a millorar les prescripcions farmacològiques dels pacients susceptibles.

En les dues últimes dècades s'han desenvolupant diferents grups d'eines o criteris per detectar medicació inadequada en pacients geriàtrics entre els quals cal destacar els Beers, els IPET, els MAI, els PRISCUS i els STOPP/START, entre altres, que han sorgit com a resposta europea als problemes dels índex disponibles per mesurar la inadequació potencial de la prescripció en els pacients d'edat avançada[1]. Aquestes eines incorporen unes llistes de criteris que, en general, constitueixen una eina fàcil i senzilla d'aplicar que pot ser incorporada a la pràctica diària dels diferents professionals sanitaris.

Els criteris STOPP/START podrien ser una de les eines de més utilitat i aplicabilitat en el nostre entorn ja que són l'instrument que més s'acosta a la realitat de prescripció del nostre país[1,9] i, per tant, permetrien fer una detecció més acurada de la PI. A més, els criteris STOPP/START semblen els criteris més complets ja que són els únics que no solament donen una llista de prescripcions potencialment inadequades sinó que a més inclouen una llista de criteris que tenen en compte possibles tractaments que estarien indicats en persones més grans de 65 anys amb una patologia determinada[6,9].

Tot i això, el més idoni seria utilitzar aquesta eina com un mètode més de la pràctica clínica que assegura la qualitat del procés assistencial del pacient geriàtric, i no únicament com un protocol d'estricte compliment[8], ja que hi ha el risc de tractar tots els pacients igual. Tanmateix, cal plantejar-se la situació funcional i mental del pacient i les expectatives de vida, i evitar teràpies preventives en aquells pacients amb mal pronòstic o en situació de dependència funcional greu[6]. Per tant, aquesta eina no s'hauria d'aplicar com a criteri únic, sinó que, finalment, sempre caldria aplicar el criteri clínic.

Pel que fa als resultats obtinguts dels articles que estudien l'aplicabilitat dels criteris STOPP/START. En general la detecció de criteris STOPP va ser més elevada que no pas la detecció de criteris START[5,6]. Els grups de criteris STOPP que més discrepàncies varen presentar van ser[5,6,7]:

- Grup A: **"sistema cardiovascular".** La patologia cardiovascular considerada la primera causa de mort a Espanya, és una patologia que requereix un nombre elevat de medicaments per evitar-la o controlar-la amb el conseqüent risc de PI que pot contribuir a augmentar la morbiditat i la mortalitat del grup[5]. Cal destacar el criteri STOPP A3, l'ús de diürètics de l'ansa en monoteràpia de la hipertensió ja que hi ha alternatives més segures i efectives

i el criteri STOPP A8, l'ús d'antagonistes del calci en restrenyiment crònic ja que poden agreujar-lo[7].

- Grup B: **"sistema nerviós central i psicofàrmacs".** Cal destacar el criteri STOPP B7, l'ús prolongat de benzodiazepines de semivida llarga o metabòlits de llarga duració per raó de l'elevat risc de sedació prolongada, confusió, trastorns de l'equilibri i caigudes. I el criteri STOPP B8, l'ús continuat de neurolèptics com a hipnòtics a causa de l'elevat risc de confusió, hipotensió, efectes extrapiramidals i caigudes[5].

En comparació amb els altres, l'article de Delgado Silveria E et al.[7] va ser l'únic d'aquesta revisió que presentava un percentatge més alt de detectors de criteris START que no pas de criteris STOPP. Una explicació possible seria el fet que la mitjana d'edat dels pacients en estudi en l'article era la més elevada de tots. Es podria considerar que a partir de certes edats, hi ha poca expectativa terapèutica, una voluntat d'evitar la polifarmàcia i un més gran desig de tractar els símptomes de forma pal·liativa que de fer una prevenció secundaria adequada[5,7].

> **"Tot i que els criteris STOPP/START semblen presentar un perfil més complet que la resta de criteris ja existent, no els hauríem d'utilitzar com l'única eina que assegura la qualitat de la prescripció"**

El grup de fàrmacs que més omissions van presentar van ser5,6,7:

- Grup A: **"sistema cardiovascular".** Destaquen el criteri START A5, absència d'ús d'estatines amb antecedents ben documentats de malaltia arterioscleròtica, el criteri START A6, IECA en la insuficiència cardíaca i el criteri START A1; acenocumarol en la fibril·lació auricular crònica[15].
- Grup E: **"sistema musculoesquelètic".** Cal destacar el criteri START E3, l'administració de suplements de calci i vitamina D en pacients amb osteoporosi coneguda[7].
- Grup F: **"sistema endocrí".** Cal destacar el criteri F4, l'absència de l'ús d'estatines en la diabetis mellitus amb diversos factors de risc cardiovascular[7].

Pel que fa a l'article de *Mera F et al.*[8] que pretén analitzar la prescripció segons els criteris de idoneïtat STOPP i Beers: més de la meitat dels pacients havien rebut una prescripció inapropiada de fàrmacs (ja fossin un, dos o fins a tres) i considera que moltes d'aquestes prescripcions inadequades es podrien evitar si s'ampliés el temps de consulta en atenció primària per buscar els tractaments alternatius més indicats a les condicions del pacient[8].

Majoritàriament, en aquest estudi ha predominat més la detecció de criteris STOPP que no pas la de criteris de Beers[8]. Si bé és del tot cert que els criteris STOPP/START són els més acostats a la realitat de prescripció a España[1,9] i els criteris Beer inclouen un gran nombre de medicaments que rarament s'usen o que no estan comercialitzats en el nostre entorn[1,9], l'estudi de Mera F et al.,[8] no tenia en compte ni tots els criteris Beer ni tots els criteris STOPP, sinó que vam seleccionar, empíricament, els criteris més representatius de la prescripció de l'atenció primària del nostre entorn, per tant, no se'n poden treure conclusions definitives.

D'altra banda, el fet d'utilitzar una combinació de dues eines per detectar la PI podria resultar més efectiu en la detecció de discrepàncies terapèutiques, ja que ha és un dels l'estudi que més PI ha detectat. Ambdós criteris constitueixen, a més, mesures orientades a ser aplicades amb escàs o fins i tot inexistent judici clínic, fet que en reforçaria l'aplicabilitat en diferents nivells assistencials tant per part del professional mèdic, d'infermeria o des de indicadors estandarditzats informàticament[9].

Finalment, Iñaki Martín Lesende[9] en el seu article, remarca que actualment ja hi ha prou experiència amb l'ús d'eines per detectar PI, però que pocs dels que han sortit a la llum analitzen les repercussions clíniques un cop aplicats els criteris. Per aquesta

raó no es poden valorar les conseqüències que hi ha rere la modificació o l'adequació de la medicació[9]. Tanmateix, els articles estudiats, no tenen com a principal objecte analitzar l'impacte de les intervencions dutes a terme aplicant els criteris STOPP/START per saber: l'estat funcional del pacient, la qualitat de vida, la durada de l'estada hospitalària o la morbiditat-mortalitat rere l'aplicació d'aquests, no obstant això, són dades que aportarien rigor i evidència a investigacions futures[9].

CONCLUSIONS

Moltes de les RAM que experimenten les persones polimedicades d'edat avançada, estan relacionades directament amb una PI[1] i a causa del percentatge elevat de PI detectades en els diferents estudis, la revisió i l'adequació del tractament farmacològic hauria de ser un objectiu de primer ordre en tots els nivells assistencials[9].

Els criteris STOPP/START han sorgit de la necessitat de buscar eines i mecanismes que defineixin l'adequació dels tractament farmacològics a Europa1. Aquests són els criteris que, en comparació amb altres eines de detecció de PI, s'acosten més a la realitat assistencial del nostre entorn[6,9].

A més, presenten una segona part innovadora, els criteris START, que representen una aspecte fins ara oblidat de la PI de medicaments com són els errors per omissió de tractament que probablement beneficiïn el pacient. La cerca conjunta d'errors per excés o per omissió en la prescripció de fàrmacs permet fer una avaluació més completa de la pràctica de prescripció[1,6,9].

Tot i que els criteris STOPP/START semblen presentar un perfil més complet que la resta de criteris ja existent, no els hauríem d'utilitzar com l'única eina que assegura la qualitat de la prescripció, sinó que seria convenient incorporar-la, conjuntament amb altres mètodes per assegurar el procés assistencial satisfactòriament.

Actualment, cal seguir fent estudis que valorin les conseqüències i repercussions que hi ha rere l'aplicació dels criteris STOPP/START[9] per saber l'efecte que produeixen tant a nivell de l'individu tenint en compte l'evolució clínica i la qualitat de vida d'aquest com a nivell de la societat pel que representaria des del punt de vista econòmic l'aplicació d'aquests criteris.

Finalment, remarcar que no es pot deixar de banda que aquests criteris no es poden convertit en una "fotografia fixa". Cal anar-los actualitzant: l'evidència científica en aquests camp continua avançant, raó per la qual, cal suposar que en un futur pròxim tindrem dades que permetran optimitzar l'ús de nous fàrmacs i grups de fàrmacs en persones d'edat avançada[1].

BIBLIOGRAFIA

1. Delgado Silveria E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescriprción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. Revista Española de Geriatría y Gerontología. 2009; 44(5): 273-279.
2. Sánchez Catellano C, Cruz Jentoft AJ. Los medicamentos, un arma de doble filo. Revista Española de Geriatría y Gerontología. 2012; 47(4): 141-142.
3. Cruz Toscano MM. Prescripción inadecuada en adultos mayores [Internet]. Barcelona: Farmacologia en Geriatria 2012. [Consulta el 26 de febrer del 2014]. Disponible a: http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/censenanza/spivsa/anciano/15_Farmacologia.pdf
4. Pardo Gracia C., Uso racional de medicamentos en el paciente geriátrico. [Internet]. Barcelona: Centre d'informació del Medicament de Catalunya (Cedimcat) 2008 [Consulta el 26 de febrer del 2014]. Disponible a: http://www.cedimcat.info/html/es/dir2472/doc26652.html
5. Sevilla Sánchez D, Espaulella Panicot J, Andrés Lozano AM, Torres Allezpuz R, Soldevila Llagostera M, Codina Jane C. Medicación potencialmente inapropiada al ingreso en una unidad de media estancia según los criterios STOPP&START. Revista Española de Geriatría y Gerontología. 2012;47(4):155-157.
6. Gutiérrez Rodríguez J, López Gaona V. Utilidad de un programa de intervención geriátrica en la mejora del uso de fármacos en pacientes institucionalizados. Revista Española de Geriatría y Gerontología. 2010;45(5):278-280.
7. Delgado Silveira E, Álvarez Díaz A, Pérez Menéndez-Conde C, Muñoz García M, Cruz-Jentoft A, Bermejo Vicedo T. Resultados de la integración de la atención farmacéutica en una unidad de Agudos de Geriatría. Revista Española de Geriatría i Gerontología. 2012; 47(2): 40-54.
8. Mera F, Mestre D, Almeda J, Ferrer A, Formiga F, Rojas Farreras S, et al., Paciente anciano y medicación crónica inapropiada en la comunidad ¿somos conscientes de ello?. Revista Española de Geriatría y Gerontología. 2011;46(3):125-130.
9. Martín Lesende I. Prescripción inadecuada en el mayor: Herramientas clínicas más allá de la simple evaluación. Revista Española de Geriatría y Gerontología. 2011;46(3):117-118.

FARMACOTERÀPIA

Utilitat d'un procés de conciliació farmacoterapèutica basat en criteris "STOPP" aplicat a pacients més grans de 70 anys que ingressen a l'hospital

J. Rius, especialista en Farmàcia Hospitalària, farmacèutica d'atenció primària, ICS Lleida
A. Zapata, diplomada universitària en Infermeria, Hospital Universitari Arnau de Vilanova
F. Ahmad, farmacèutica resident, Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova
J. A. Schoeneneberger, Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Grup de Farmacoepidemiologia IRB Lleida

Aquest treball es va fer amb motiu del màster universitari en recerca clínica en Medicina de la UdL (2009-2011)

Un percentatge elevat dels pacients geriàtrics que ingressen en una unitat d'hospitalització segueixen al- gun tractament domiciliari i, tanmateix, la recollida de dades dels metges de planta acostuma a ser incompleta ja que no hi ha una història farmacoterapèutica ade- quada que inclogui la medicació actual i les al·lèrgies[1]. L'omissió d'aquesta informació pot representar un risc potencial per al pacient si tenim en compte que, en el medi hospitalari, la prescripció d'altres medicaments sol ser necessària per tractar el problema agut amb què el pacient arriba a l'hospital.

A Espanya, l'estudi nacional d'efectes adversos (ENEAS) demostra que un 8,4% dels pacients ingressats presenta algun efecte advers, la meitat previsibles i causats principalment per un ús inadequat dels medicaments[2].

Els errors de conciliació que es produeixen a l'ingrés hospitalari representen el 46% de tots els errors de medicació i es calcula que entre un 60 i un 67% dels pacients tenen com a mínim un error d'omissió o d'adició d'un medicament en fer la història farmaco- terapèutica en ingressar a l'hospital. Aquestes discre- pàncies entre la medicació a l'ingrés i el tractament habitual del pacient poden causar un dany moderat o greu fins a un 39% de pacients, ja que els errors no detectats en les fases inicials de l'ingrés s'acostumen a mantenir durant tot el període d'hospitalització[3].

En general, es considera que una prescripció és inapropiada (PI) quan el risc de patir efectes adversos és superior al benefici clínic i hi ha evidència de l'existència d'alternatives terapèutiques més segures i/o eficaces. També inclou l'ús de fàrmacs administrats amb més freqüència o amb més duració de la indicada, l'ús de fàrmacs amb un risc elevat d'interaccions medicament-medicament o medicament-malaltia, i duplicitats terapèutiques.

Hi ha publicats nombrosos treballs que apliquen diferents mètodes per detectar prescripcions inapropiades en ancians. Entre els més coneguts hi ha els criteris de Beers et al.[4] i els criteris STOPP/START[5]. Els criteris de Beers van ser desenvolupats per un grup d'experts, l'any 1991 amb la finalitat de detectar l'ús inapropiat dels medicaments en pacients ambula- toris i institucionalitzats de 65 anys o més[6]. Tanmateix els criteris de Beers són controvertits, especialment a Europa ja que la majoria dels fàrmacs que inclouen no figuren en els formularis dels països europeus i són irrellevants per a la majoria dels prescriptors[5]. Posteriorment, es van publicar uns nous criteris, ano- menats STOPP (Screening Tool of Older Person's po- tentially inappropriate Prescription)/START (Screening Tool to Alert doctor's to the Right Treatment) nascuts a Irlanda on l'European Union Geriatric Medicine Socie- ty va assumir-ne el desenvolupament clínic. Aquests criteris organitzats per sistemes fisiològics, poden ser aplicats ràpidament, recullen els errors més comuns de tractament i omissió en la prescripció i són fàcils de relacionar amb els diagnòstics actius i la llista de fàrmacs que

apareixen en les històries clíniques infor-matitzades dels pacients. En realitat, consten de dos grups de criteris: els STOPP (per la paraula anglesa corresponent a "parar" o "aturar") i els START (per "començar")[5].

Un estudi publicat el 2008 per Gallagher et al. comparava els criteris STOPP i els criteris BEERS en 715 pacients ingressats consecutivament en un hospital amb una mitjana de sis fàrmacs per pacient. Els criteris STOPP van trobar prescripcions inadequades en el 35% dels pacients en comparació al 25% dels criteris de Beers, i va identificar un nombre més gran de reaccions adverses (el 11,5 vs. 6% dels ingressos)[7].

Amb aquests antecedents, el nostre grup es va proposar com a objectiu principal estudiar la utilitat d'una intervenció de millora en la farmacoteràpia de la població de risc mitjançant un procés de conciliació de la farmacoteràpia en el moment de l'ingrés, generar el millor informe possible de medicació i mesurar qua- litativament i quantitativament els canvis produïts en el moment de l'alta hospitalària amb relació a l'ingrés. Els objectius secundaris van ser, determinar el grau d'adherència del pacient al tractament, saber si hi ha- via problemes relacionats amb la medicació diferents dels determinats pels criteris STOPP i saber l'índex de reingressos i/o èxitus dels pacients passats dos mesos de l'alta hospitalària.

Material i mètodes

Estudi prospectiu d'intervenció amb un disseny quasi-experimental. L'estudi consta d'una fase retrospectiva amb revisió dels registres electrònics del pacient i d'una fase prospectiva amb intervenció i seguiment. El període d'intervenció comprenia tot l'ingrés hospitalari i avaluació a l'alta.

Pacients i intervenció

Els pacients inclosos en l'estudi van ser seleccionats seguint els criteris d'inclusió següents: més grans de 70 anys, patologia crònica de base, polimedicats (pacients que en ingressar prenien sis medicaments o més de forma continuada a causa d'una patologia crònica), història farmacoterapèutica accessible, capacitat per entendre i donar consentiment escrit per participar en l'estudi, ingrés a càrrec dels serveis de neurologia, pneumologia, cardiologia i urologia. Criteris d'exclusió: pacients aïllats, pediàtrics i psiquiàtrics, que no podien respondre preguntes i no portaven acompanyant, ingrés hospitalari superior a 40 dies, incapacitat d'atorgar consentiment propi o d'algun dels acompanyants, expectativa de vida inferior a dos mesos o que fos èxitus durant l'ingrés hospitalari. El reclutament es va fer de forma estratificada tenint en compte la unitat d'ingrés (quirúrgica o mèdica) fins a aconseguir el nombre de pacients necessaris. Les àrees de l'hospital seleccionades tenien dispensació de medicaments en unidosi, PEA-REAM així com història clínica (HC) electrònica (SAP).

La intervenció es va dur a terme durant l'ingrés hospitalari i la vam definir com la compleció de les següents activitats: a) entrevista al pacient per saber els medicaments que deia que prenia, b) valoració del coneixement i l'adherència al tractament mitjançant el test de Morisky-Green, c) adequació del tractament al medi hospitalari, d) avaluació farmacoterapèutica i identificació dels medicaments problema segons criteris STOPP[16] i d'altres possibles PRM (al·lèrgia, duplicitat terapèutica, contraindicació, reacció adversa, duració excessiva, falta d'efectivitat demostrada, omissió de dosis, interacció). Generació d'una llista de medicació real del pacient amb les recomanacions i les observacions oportunes per a l'equip mèdic, e) passats dos mesos de l'alta, accés a la història clínica electrònica i trucada telefònica per registrar ingressos hospitalaris, visites a urgències i/o mortalitat.

La variable principal de l'estudi va ser el nombre de medicaments problema per pacient determinats segons els criteris STOPP i la segona va ser el nom- bre total de medicaments problema registrats. Aquest nombre incloïa els anteriors més tots aquells que el farmacèutic revisor considerava problema: al·lèrgia, duplicitat terapèutica, interacció, omissió de tractament... Vam mesurar l'índex de modificació de medicaments durant l'ingrés definit com qualsevol addi- ció o suspensió de fàrmac, increment o reducció de dosificació o canvi de fàrmac dins del mateix grup farmacoterapèutic. Es considerava que la intervenció

havia estat un èxit si el percentatge de medicaments problema a l'alta era 0 o com a màxim la meitat de l'inicial; la intervenció era neutra si la variable principal a l'ingrés i a l'alta era 0; en tots els altres casos la intervenció es va considerar fracàs. Es van avaluar altres variables com a possibles factors associats a diferències en les variables dependents, que eren: l'àrea d'ingrés del pacient (mèdica o quirúrgica), prevalença de PRM a l'ingrés (nul·la, moderada o alta), prevalença de medicació problema (nul·la, moderada o alta), nivell d'observança a l'ingrés, nivell de polimedicació o grup d'edat. Altres paràmetres d'interès eren: tipus de patologia crònica de base, motiu d'ingrés i destí de l'alta (domicili, hospital de crònics, residència). El protocol de l'estudi va ser avaluat i aprovat pel comitè ètic d'investigació clínica (CEIC) del centre.

Anàlisi estadística

L'explotació de les dades la vam fer amb el programa SPSS v.14. El contrast de la hipòtesi es va verificar sobre la base de l'existència de diferències en la variable principal entre el moment de l'ingrés i el de l'alta. Atès que es tracta d'una variable quantitativa es va contrastar amb el test t d'Student. Es va analitzar l'existència de diferències en les variables dependents qualitatives com el percentatge de pacients amb almenys una medicació problema entre el moment de l'ingrés i el de l'alta mitjançant la prova de McNemar ja que són mostres relacionades. Per altres variables quantitatives que mesuraven en grups independents (complidor o no, reingrés o no, etc.) vam aplicar el test de Chi quadrat. Tots els tests estadístics van ser bilaterals. Vam considerar estadísticament significatius els valors de p iguals o inferiors a 0,05.

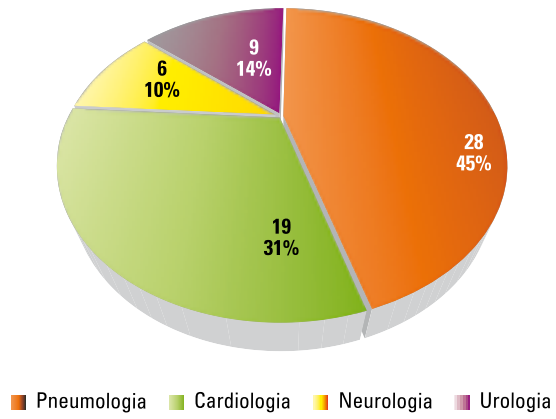
Resultats

L'estudi incloïa un total de 70 pacients, vuit dels quals van ser exclosos bé perquè no complien els cri- teris d'inclusió, perquè havien estat èxitus durant l'ingrés hospitalari o perquè no havien acceptat el consentiment informat. Finalment van quedar 62 pacients per a l'anàlisi final. El 69,4% (43) dels pacients estaven en edats compreses entre 70 i 80 anys i únicament el 30,6% (19) eren més grans de 80 anys.

Taula 1. Variació quantitativa de PRM entre el ingrés i l'alta. Les diferències s'han contrastat amb la prova t-Student per mostres relacionades

Variables	Ingrés	Alta	Significació
Nombre total de medicaments per pacient	9,68 ± 2,9	9,13 ± 2,8	NS
Nombre de medicaments problema per pacients segons criteris STOPP	0,31 ± 0,6	0,29 ± 0,6	NS
Nombre de medicaments problema diferents dels determinats per criteris STOPP per pacient	1,19 ± 0,2	0,65 ± 0,2	p<0,001
Nombre total de medicaments problema per pacient	1,50 ± 1,8	0,94 ± 1,6	p<0,01
Percentatge de qualsevol PRM sobre total de medicaments per pacient	15,4 ± 2,1	9,15 ± 1,6	P<0,01

Figura 1. Proporció de pacients en cada unitat d'hospitalització



Un 67,7% de la mostra prenia entre 6 i 10 medicaments, mentre que un 32,3% en prenia més de 10. La mitjana d'estada dels pacients a l'hospital va ser de 6,9±5,3 dies.

A l'ingrés, el test de Moriski-Green va detectar una proporció elevada de pacients no complidors (46,8%) contra el 53,2% de bons complidors. S'evidencià que els pacients amb bona adherència al tractament presentaven menys PRM a l'ingrés que els que no ho eren: 0,94 contra 2,18 (p<0,05 segons prova t- Student). Les principals causes d'ingrés a l'hospital dels pacients apareixen a les figures 1 i 2. La taula 1 mostra els resultats del recompte del nombre de medicaments problema per pacient. S'observa que la

intervenció aplicada no va reduir l'ús de medicaments STOPP però sí que va reduir de forma significativa el nombre global de medicaments problema de cada pacient i també la proporció d'aquests sobre el total de la medicació de cada un.

La taula 2 mostra un descens general de la proporció de pacients amb PRM entre l'ingrés i l'alta, tant dels determinats per criteris STOPP com dels generals. Globalment, entre l'ingrés i l'alta hi ha una reducció del percentatge de pacients amb un PRM com a mínim. Cap de les reduccions assoleix significació estadística. L'índex de modificació de medicaments per pacient entre l'ingrés i l'alta ha estat del 0,44±0,3.

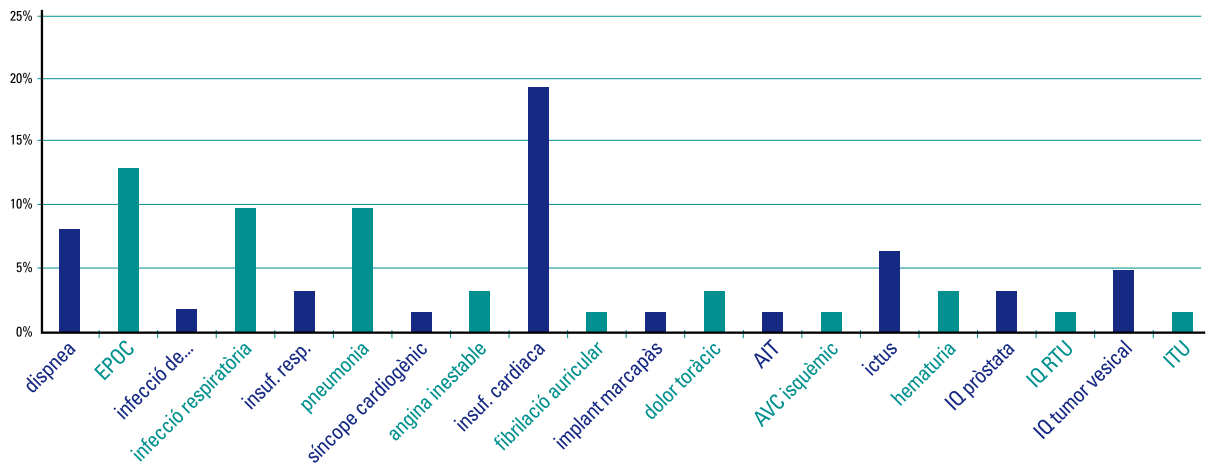
Segons criteris STOPP, els medicaments problema prescrits més sovint van ser la digoxina a dosis >0,125mg i l'amiodarona. Les situacions que generen més PRM segons la resta de criteris són: omissió del tractament i diferents interaccions clínicament rellevants (comprometen la seguretat del pacient). La intervenció farmacèutica va ser atesa de forma positiva en 7 dels 16 pacients (un 42,8%) que rebien algun medicament segons criteris STOPP a l'ingrés. La fi- gura 3 presenta el resultat de les intervencions farma- cèutiques sobre el global de pacients amb qualsevol PRM.

En els dos mesos transcorreguts després de l'alta, van reingressar 26 dels 62 pacients inclosos (41,9%) amb un temps fins al reingrés de 25,6 ± 17,4 dies i un nombre de freqüentacions per pacient de 1,5 ± 0,9. La taula 3 mostra com els pacients amb una prevalença alta de problemes amb els medicaments ingressen més que els que no en tenen, tot i que la diferència no és estadísticament significativa (prova de Chi quadrat). Tanmateix, el nombre total de medicaments PRM a l'alta pels pacients que reingressen va ser 1,3 ± 0,4 superior als 0,7 ± 0,1 dels pacients que no reingressen, encara que la diferència tampoc és estadísticament significativa (prova t-Student). En aquests dos mesos van causar èxitus quatre dels 62 pacients de la nostra població. No es van trobar diferències en la taxa de mortalitat en funció de la prevalença de PRM a l'alta.

Discussió

Aquest estudi aporta una anàlisi de la prescripció farmacològica en persones més grans de 70 anys quan ingressen en un hospital. S'evidencia que la revisió farmacoterapèutica a l'ingrés permet identificar un volum important de problemes en aquesta població i que la intervenció aplicada permet reduir aquests problemes en conjunt. Vam trobar un nivell d'ús de medicaments STOPP inferior a l'esperat que era el referenciat per Mansur N. et al8. En la mateixa línia, el percentatge de pacients afectats de la nostra població (25,8%) se situa en la banda baixa del rang descrit en altres estudis, que oscil·la entre el 21 i el 50%9. A

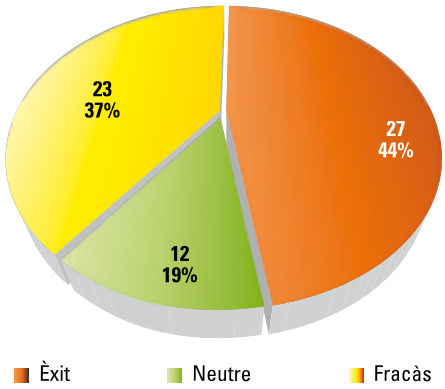
Figura 2. Principals motius d'ingrés a l'hospital



Taula 2. Variació de la proporció de pacients amb PRM entre el ingrés i l'alta. Les diferències s'han contrastat amb la prova de McNemar.

Variables	Ingrés	Alta	Significació
Pacients amb un o més d'un PRM segons criteris STOPP n (% del total)	16 (25,8%)	14 (22,6%)	N.S.
Pacients amb un o més d'un PRM diferents dels determinats per criteris STOPP n (% del total)	36 (58,1%)	24 (40,3%)	N.S.
Pacients amb almenys un medicament problema. n (% del total)	42 (67,7%)	33 (53,2%)	N.S.

Figura 3. Distribució del resultat de les intervencions farmacèutiques sobre el total de PRM entre el ingrés i el alta dels pacients



Taula 3. Relació entre prevalença de qualsevol PRM i freqüència de reingrés

Prevalença qualsevol PRM a l'alta		Reingrés		TOTAL
		SI	NO	
Nul	n	10	19	29
	%	34,5%	65,5%	100,0%
Moderat	n	10	11	21
	%	47,6%	52,4%	100,0%
Alt	n	6	6	12
	%	50,0%	50,0%	100,0%

l'ingrés, el 46,8% dels pacients no eren complidors i el 32,3% prenien més de deu medicaments. El fet de tractar-se de pacients polimedicats pot tenir importància en la disminució de l'adherència al tractament i produir un augment de l'agudització de patologies cròniques. L'elevat nombre de medicaments dels pacients es pot relacionar amb l'aplicació per separat de les guies de tractament de les diferents patologies en lloc d'individualitzar i tractar tots els pacients igual segons protocols[10]. La conciliació del tractament a l'ingrés va reduir la mitjana de medicaments per pacient a 8,87±2,6, inferior al nombre de medicaments a l'ingrés ($p<0,01$ segons prova t-student per a mostres relacionades).

Si mitjançant el sistema de selecció es van intentar equilibrar els diagnòstics mèdics i quirúrgics, el 86% dels pacients van ingressar en una àrea mèdica ja que la patologia més freqüent d'aquest tipus de pacient es reparteix entre els serveis de pneumologia, cardiologia i neurologia respectivament. Les patologies més freqüents en ingressar van ser MPOC, insuficiència cardíaca i ictus. Per tant, qualsevol programa de millora de la farmacoteràpia per revisar el pla terapèutic s'hauria d'enfocar cap a aquestes patologies.

Vam trobar una relació directa entre una adherència pobra al tractament domiciliari i més nombre de PRM en ingressar. Els no complidors presentaven dos PRM més a l'ingrés que els complidors, que no arribaven a tenir ni un PRM amb una diferència estadísticament significativa. Aquestes dades concorden amb l'estudi de Mansur N. et al, en el qual un 60% dels pacients no adherents, presentaven com a mínim un medicament prescrit inadequadament8. Són necessaris més estudis per aclarir quina influència té la medicació inapropiada en l'adherència dels pacients. D'altra banda, els pacients amb un nombre més elevat de fàrmacs presentaven més discrepàncies d'omissió de dosis, majoritàriament perquè en augmentar el nombre de fàrmacs en la teràpia domiciliària s'incrementa la probabilitat que al pacient se li oblidi transmetre la informació, especialment en els pacients geriàtrics[11]. Per tant, les polítiques destinades a reduir el nombre de medicaments i millorar l'adherència al tractament poden reduir de forma important el nombre de PRM.

Els errors de medicació són una de les principals causes de morbiditat dels pacients hospitalitzats i la meitat es produeixen durant transicions assistencials i en canvis de responsable del pacient. En el nostre cas, dels 62 pacients estudiats, el 67,7% (42) presen-

taven algun tipus de PRM, resultat semblant a un estudi nacional que arribava a la conclusió que un 86,6% dels pacients estudiats presentava algun tipus d'error de conciliació en ingressar a urgències[10].

En la població d'edat avançada estudiada, un de cada quatre pacients prenia un medicament STOPP quan ingressava a l'hospital. La intervenció farmacèutica durant l'ingrés hospitalari va ser efectiva en aproximadament la meitat dels casos però no va arribar a ser estadísticament significativa. Més de la meitat presentaven altres PRM a l'ingrés i en aquest cas la intervenció farmacèutica es va mostrar significativa per reduir aquests problemes a l'alta.

No es va trobar una diferència significativa en la reducció dels medicaments STOPP un cop els pacients eren donats d'alta comparada amb l'ingrés tot i haver dut a terme la intervenció farmacèutica. Una limitació d'aquests criteris a l'hora d'utilitzar-los rutinàriament és la falta d'alternativa terapèutica d'alguns medicaments com per exemple l'amiodarona o la digoxina. Tot i que en molts casos l'alternativa és retirar-los, el facultatiu responsable del pacient tendeix a no suspendre'ls del tractament si no hi ha una alternativa millor per a la patologia en qüestió.

Els resultats indiquen que probablement els pacients que prenen més medicaments problema a l'ingrés, independentment de si són STOPP o no, tenen més possibilitats de reingressar. Caldria confirmar aquesta troballa amb estudis més amplis i de poder ser amb disseny aleatoritzat ja que si es confirma la revisió sistemàtica del tractament utilitzant els criteris STOPP i d'altres es podrien obtenir resultats de salut rellevants com ara la reducció de la freqüentació hospitalària. Una altra limitació important de l'estudi és que l'adherència al tractament dels pacients únicament es va registrar a partir de l'entrevista directa amb el pacient i el resultat del test de Morisky-Green. Per aquets motiu, seria important comprovar l'adherència mitjançant altres mètodes indirectes.

Conclusions

L'estudi permet arribar a la conclusió que la intervenció farmacèutica sobre la medicació domiciliària del pacient a l'ingrés redueix el nombre de qualsevol PRM a l'alta i, en conseqüència, el nombre de reingressos, i que és necessària la participació activa del farmacèutic en la millora de la farmacoteràpia del pacient un cop ingressat en un hospital. D'altra banda, un bon reforçament de l'adherència al tractament dels pacients podria disminuir el nombre de medicaments prescrits i, en con- seqüència, la despesa sanitària i la iatrogènia.

BIBLIOGRAFIA

1. Fernández-Llimós F, Faus MJ. Importance of medicine-related problem as risk factors. Lancet 2003; 362:1239
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría General de Sanidad. Dirección General de la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. editores. Estudio nacional sobre efectos adversos ligados a la hospitalización [informe;actualizado 2/2006]. ENEAS;2005. Disponible a: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/docs/planCalidad2007.pdf
3. Moriel M.C, Pardo J, Catalá R.M, Segura M. Estudio prospectivo de conciliación de medicación en pacientes de traumatología. Farmacia hospitalaria; 2008;32(2):65-70
4. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med. 2003 Dec 8-22;163(22):2716-24
5. Delgado E, Muñoz M, Montero B, Sánchez C, Gallagher P, Cruz-Jentoft A. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. Revista Española de Geriatría y Gerontología 2009. Volumen 44, Issue 5, Pages 273-279
6. Van der Hooft CS, Jong GW, Dieleman JP, Verhamme KM, van der Cammen TJ, Stricker BH, Sturkenboom MC. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria-a population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2005 Aug;60(2):137-44.
7. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. Age Ageing. 2008 Nov;37(6):673-9
8. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y. Is there an association between inappropriate prescription drug use and adherence in discharged elderly patients? Ann Pharmacother. 2009 Feb;43(2):177-84.
9. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008 Feb;46(2):72-83
10. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. Br J Clin Pharmacol 2009;68(6):936-47
11. Mera F, et al. Paciente anciano y medicación crónica inapropiada en la comunidad ¿somos conscientes de ello? Rev Esp Geriatr Geron- tol. 2011.

FARMACOTERÀPIA

Selecció de fàrmacs en el tractament de la malaltia de Parkinson

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

La malaltia de Parkinson (MP) és un procés crònic i progressiu provocat per la degeneració neuronal en la substància *nigra* i que comporta una disminució dels nivells de dopamina. Pot ocasionar una incapacitat notable al cap de 10 - 15 anys d'evolució amb un deteriorament important de la qualitat de vida de malalts i familiars.

Etiologia

La causa és desconeguda i multifactorial tot i que s'han produït avenços en els estudis fisiopatològics de la patologia.[1-3]

L'MP pot presentar diferents condicions amb un mecanisme comú. Els pacients n'esdevenen afectats de forma variable per una combinació de factors genètics i ambientals.[4,5]

Prevalença i incidència

La prevalença estimada és de 150-200 per cada 100.000 habitants, arriba a l'1,5 % (IC 95 %: 1,2-1,8) en més grans de 65 anys[6,7] i és superior al 4% en més grans de 80, amb una incidència de 8 a 18/100.000 persones/any, percentatge que augmenta exponencialment amb l'edat. La mitjana d'edat en què comencen els símptomes se situa al voltant dels 55 anys i la majoria de malalts estan entre els 50 i els 80 anys. Alguns estudis assenyalen més prevalença en homes i altres possibles diferències entre races, encara que aquestes dades estan pendents de confirmar[3,8].

L'evidència actual ha demostrat que l'edat i la història familiar de l'MP són factors de risc de desenvolupament, mentre que el consum de tabac o cafè hi estan inversament associats al risc de patir la MP. Altres factors de risc (exposició a pesticides, herbicides, metalls pesants, treballs d'agricultura, viure en àrees rurals, consum de llet, dieta rica en ferro, obesitat, diabetis, antecedents de traumatisme cranioencefàlic) o protectors (ingesta de cafè, cafeïna, té, alcohol, vitamina E, activitat física intensa, ingesta d'antiinflamatoris no esteroïdals i d'estatines) presenten resultats contradictoris[8-15]. S'han trobat factors de risc genètic en pacients que inicien la malaltia abans dels 50 anys[2,8,16,17].

Símptomes

L'MP es caracteritza per l'aparició lenta i asimètrica de quatre elements principals: tremolor de repòs, bradicinèsia, rigidesa i alteració dels reflexos posturals i si bé, generalment, en un principi es presenten unilateralment, posteriorment es fan bilaterals[18-20].

- **Tremolor.** Està present fins en el 70% de pacients. Sovint apareix en estadis precoços de la malaltia. És un tremolor de repòs asimètric de les mans, groller (freqüència de 4-6 Hz/s) que desapareix amb l'acció o amb el son[21]. Afecta principalment mans i peus, però sovint també cara (llavis, ganyota de conill), mandíbula i músculs de la llengua. No afecta cap, coll, ni veu, tret que el diferencia del tremolor essencial. El tremolor de les mans produeix el característic "recompte de monedes" dit així per la postura de la mà amb canell flexionat, dits estesos i polze adduït. Sol començar en un braç i, posteriorment, afectar el braç contrari o la cama. El tremolor respon pitjor a la teràpia dopaminèrgica que altres símptomes.
- **Discinèsies.** Bradicinèsia (alentiment dels moviments), acinèsia (dificultat de moviment) i hipocinèsia (reducció de l'amplitud dels moviments). Afecta principalment cara i músculs axials, per aquesta raó es converteix en un dels símptomes més incapacitants. Es produeix un alentiment progressiu dels moviments voluntaris, particularment a l'hora d'iniciar-ne alguns d'ells com passejar, girar-se al llit, alçar-se de la cadira o sortir del cotxe, i també dificultat per fer activitats que requereixen un control motor acurat com la destresa manual, que desemboca en micrografia, dificultat per cordar-se els botons o fer

doble clic al ratolí de l'ordinador. La veu es torna monòtona i hipofònica. Apareix lentitud en la deglució, amb sialorrea i baveig, també hi ha pobresa en l'expressivitat facial (hipomímia), disminució del parpelleig i de la gesticulació. De vegades, l'únic signe suggestiu de bradicinèsia és la fatiga primerenca. Típicament la marxa és "a petits passos".

Les discinèsies es produeixen com a part d'un fenomen caracteritzat per les fluctuacions motores quan l'eficàcia del tractament amb levodopa comença a disminuir al llarg del dia. Es produeixen dos tipus de fenòmens: el fenomen "on-off" i el fenomen "wearing-off".

El fenomen "on-off" és una fluctuació de l'activitat motora que es caracteritza per períodes en els quals el pacient alterna l'activitat amb un estat de dificultat motora i fins i tot congelació de durada variable (d'alguns segons a minuts). Sembla que aquest fenomen va associat a variacions del nivell de levodopa a la sang. L'última expressió de la bradicinèsia és l'acinèsia també coneguda com "congelació" o *freezing*, en què, de sobte, el pacient es queda parat en el lloc incapaç de fer un pas endavant, com si tingués els peus enganxats a terra. Típicament, aquest fenomen ocorre quan el pacient s'alça d'una cadira, intenta canviar de direcció mentre camina o passa d'una superfície a una altra (travessar portes). És causa de gran discapacitat i caigudes, i respon malament al tractament dopaminèrgic. Millora amb trucs, com caminar "a l'ordre" o donar una puntada de peu al bastó.

- **Rigidesa o hipertonia parkinsoniana.** Present en gairebé el 90% de pacients, comença en la mateixa extremitat que el tremolor, si ja s'ha instal·lat. Es produeix per l'augment del to i provoca una major resistència per fer el moviment passiu de l'extremitat afectada ("rigidesa en roda dentada").
- **Inestabilitat postural.** Apareix en estadis més avançats de la malaltia com a conseqüència d'una alteració en els reflexos posturals. Proporciona una postura en retropulsió en caminar o a fer-ho inclinant cap endavant espatlles i cap. És un dels factors que influeixen més en l'increment de caigudes d'aquests pacients. Tenen dificultat per mantenir-se en posició erecta i quan intenten caminar cap endavant, el cap i el tronc van descompassats amb els peus que són incapaços de seguir per evitar la caiguda i poden fer que caiguin a plom a terra. La tasques senzilles, com girar-se en el lavabo per agafar la tovallola, acaben en caigudes. El tractament no acostuma a millorar la inestabilitat postural.[22]

A més podem objectivar:

- **Altres alteracions motores:** hipomímia, disminució del parpelleig, disàrtria hipocinètica, hipofonia, disfàgia, sialorrea, visió borrosa, alteració del reflex vestíbuloocular i en la convergència ocular, distonia, micrografia, cifosi o escoliosi.
- **Trastorns cognitius i neuropsiquiàtrics:** deterioramen cognitiu i demència (16-32%), depressió (40%) que acostuma a ser de caràcter lleu[23], ansietat, atacs de pànic, al·lucinacions i psicosi. Els trastorns psicòtics acostumen a aparèixer en relació al tractament dopaminèrgic.
- **Trastorns del son.** Són molt freqüents en l'MP. Al començament es produeix una alteració del ritme, però més endavant és un insomni degut a diferents causes: manca de mobilitat, depressió, acatísia, mioclonus nocturn o la síndrome de les cames inquietes. Altres problemes són somnis vívids, vocalitzacions nocturnes, excessiva somnolència diürna. A vegades aquests problemes estan relacionats amb la medicació, sobretot els somnis vívids i els malsons.
- **Trastorns de la parla i la deglució**
- **Trastorns sensorials:** síndrome de les cames inquietes, neuropatia perifèrica, etc.
- **Alteracions autonòmiques:** restrenyiment, trastorns genitourinaris, hipotensió ortostàtica, alteracions de la termoregulació, olfacte i suor, dolor, seborrea i blefaritis.

Molts dels símptomes no motors responen al tractament dopaminèrgic, però a la llarga comporten una discapacitat més gran que els problemes motors.[24]

Estadis de la malaltia de Parkinson

Per valorar la progressió de la malaltia, habitualment s'utilitza la classificació en estadis de Hoehn i Yahr (taula 1). Es tracta d'una escala ordinal que indica la situació evolutiva de la malaltia[18]. L'edat més avançada o l'inici de la malaltia, la rigidesa i la hipocinesia com a símptomes de presentació

Taula 1. Escala de Hoenh i Yarh	
Estadi 0	No hi ha signes de malaltia
Estadi 1	Malaltia unilateral
Estadi 2	Malaltia bilateral, sense alteració de l'equilibri
Estadi 3	Malaltia bilateral de lleu a moderada amb inestabilitat postural; físicament independent
Estadi 4	Incapacitat greu, encara capaç de caminar o d'estar dret sense ajuda
Estadi 5	Es queda en la cadira de rodes o al llit si no té ajuda

i el predomini de la inestabilitat postural són dades útils per predir la progressió més ràpida dels símptomes motors i un desenvolupament més precoç del deteriorament cognitiu.

Per valorar la gravetat dels símptomes, l'escala més utilitzada és la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) que consta de quatre parts i que avalua l'estat mental (part I), les activitats de la vida diària (part II), la funció motora (part III) i les complicacions del tractament com discinèsies, períodes "off" i alteracions del son (part IV).[25]

Les principals característiques clíniques dels diferents estadis de l'MP són:

Malaltia lleu: en aquest estadi l'exploració només troba una lleugera disminució del braceig en el costat afectat, rigidesa lleugera i tremolor lleu. La incapacitat és nul·la o mínima. El pacient fa totes les activitats de la vida diària sense ajuda, però li costa una mica tallar algun bistec una mica més dur, cordar-se el primer botó de la camisa, alçar-se d'una butaca molt baixa, girar amb rapidesa al llit. Continua fent les seves obligacions laborals i socials.

Malaltia moderada: la progressió de l'MP comença a impedir que el malalt porti a terme la seva activitat sociolaboral i familiar. Al pacient li pot costar molta feina fer certes activitats de la vida diària per a algunes de les quals ja necessitava ajuda ocasional: cordar-se, introduir el braç a la màniga de la jaqueta, entrar i sortir de la banyera, afaitar-se, tallar la carn, alçar-se del llit o d'una butaca baixa. La rigidesa i la bradicinèsia són marcades, el tremolor pot ser palès, el pacient camina arrossegant la cama, no braceja, el colze està col·locat en flexió i la mà comença a adoptar una postura en tenda de campanya. La síndrome s'ha fet bilateral, encara que asimètrica, hi ha rigidesa axial. Els reflexos posturals encara es conserven i no hi ha episodis de congelació de la marxa.

Malaltia avançada: després de diversos anys (entre 5 i 10) de tractament eficaç amb levodopa, la majoria de pacients tornen a empitjorar. Entren en una nova fase de la malaltia en què apareixen una sèrie de canvis que obliguen a fer importants modificacions en el tractament. A llarg termini, les complicacions més importants de l'MP són les alteracions motores (fluctuacions i discinesies) i les alteracions del comportament. El malalt, que fins a aquell moment havia obtingut una millora notable, i sobretot estable, percep que de cop i volta se li aguditzen els símptomes. A aquests períodes d'empitjorament se'ls denomina períodes "off". No obstant això, durant una gran part del dia, el malalt està bé. A aquests períodes sense símptomes parkinsonians se'ls denomina "on". Els períodes "off" alternen amb els "on" i en aquest cas es diu que el pacient presenta fluctuacions. A més d'aquestes oscil·lacions de la clínica parkinsoniana, durant els períodes "on" apareixen moviments involuntaris anormals anomenats discinèsies. Les fluctuacions i discinèsies produeixen un canvi substancial en l'expressió clínica de l'MP durant el tractament prolongat amb levodopa. Amb el pas dels anys, apareix una pèrdua d'eficàcia de la medicació en la qual el pacient està en una etapa més greu, més complexa, fisiopatològicament mal coneguda i de tractament menys eficaç.

Diagnòstic

El diagnòstic de l'MP és exclusivament clínic i no hi ha cap marcador bioquímic que el pugui orientar. Fer un test genètic estaria indicat només en les formes familiars de la malaltia[26]. No hi ha prou evidència per recomanar l'ús rutinari de proves d'imatge (ressonància magnètica convencional (RNM), RNM volumètrica, ultrasonografia transcranial, tests olfactoris i de funció autonòmica), excepte en el context del diagnòstic diferencial de parquinsonismes secundaris o assaigs clínics[3,26-28].

Es diagnostica quan el pacient presenta bradicinèsia i almenys un dels següents criteris: rigidesa muscular d'extremitats, tremolor de repòs de 4-6 Hz o inestabilitat postural no relacionada amb dèficits visuals, cerebrals, vestibulars o alteracions propioceptives.

Són *criteris d'exclusió*: parkinsonisme per medicaments (per exemple, induït per antipsicòtics, antiemètics, fenotiazina o metoclopramida), accident vascular cerebral (AVC) de repetició, dany cerebral repetit, altres trastorns neurològics (per exemple, tremolor essencial, degeneració ganglionar corticobasal, atròfia multisistè-

mica i paràlisi supranuclear progressiva).

Un diagnòstic de l'MP es pot fer amb un nivell de confiança alt quan hi ha tremolor en repòs, bradicinèsia o rigidesa, asimetria prominent amb una afectació unilateral des de l'inici i una resposta positiva a la medicació dopaminèrgica.[3]

Pronòstic

Actualment, l'MP és incurable. Els pacients amb aquesta malaltia presenten un increment del risc relatiu de mortalitat que s'estima entre l'1,6 i el 3 comparat amb la població general[29].L'edat avançada en el moment del diagnòstic, la presència de rigidesa/hipocinèsia, comorbiditats associades (AVC, dèficits auditius i visuals), inestabilitat postural i dificultat en els moviments es consideren factors de risc pel grau de deteriorament de la funció motora.

En canvi, quan el tremolor és el símptoma fonamental en el moment del diagnòstic, es considera un factor de pronòstic favorable d'una progressió més lenta de la malaltia. El desenvolupament de demència i deteriorament cognitiu es relaciona amb l'edat avançada en el moment del diagnòstic i la presència de rigidesa/hipocinèsia[28].

Tractaments

No farmacològic

En el moment del diagnòstic és quan s'ha de tenir en compte l'abordatge multidisciplinari. Hi ha una evidència moderada sobre el benefici de la fisioteràpia, si bé no hi ha un avantatge d'unes pautes sobre unes altres o de la teràpia ocupacional. No hi ha prou evidència per fer una recomanació adequada sobre logopèdia i tractament no farmacològic de la disfàgia. Els exercicis de resistència han demostrat certa eficàcia en estadis lleus-moderats de la malaltia, encara que no en totes les mesures de rendiment físic.[30-33]

Els grups de suport ofereixen ajuda important, no només al pacient sinó també a les famílies, no obstant això en els estadis inicials sembla més convenient que el pacient es posi en contacte amb grups d'evolució de la malaltia similar per evitar efectes adversos en la situació emocional[34].

És important mantenir un bon estat nutricional, recomanar una dieta rica en fibra, equilibrada i una hidratació adequada, sense necessitat de restringir les proteïnes, excepte en pacients d'estadis avançats que necessiten control dels efectes secundaris de la levodopa[34].

Hi ha poca evidència per indicar acupuntura en l'MP[1].

> **"El tractament de l'MP inicial ha de ser individualitzat i com a principals condicionants destaquen l'edat i el grau de discapacitat"**

Farmacològic

L'objectiu del tractament és mantenir l'autonomia i la independència del pacient el màxim de temps possible mitjançant el control dels símptomes, de la discapacitat, dels efectes secundaris i del manteniment de la qualitat de vida[26].

Fins a dia d'avui, cap tractament ha demostrat de forma clara efectes modificadors del curs de la malaltia i no hi ha un consens clar sobre quin és el millor fàrmac per iniciar el tractament ni quin és el moment adequat per fer-ho. Fins i tot, si els símptomes són lleus, es pot valorar no fer tractament farmacològic en els primers moments de la malaltia.

La decisió s'ha de prendre de forma individualitzada tenint en compte: la gravetat dels símptomes, el nivell de discapacitat, l'afectació de la mà dominant, la presència de bradicinèsia i de trastorns de la marxa, la interferència dels símptomes en les activitats laborals o d'oci i si hi ha risc de complicacions motores i neuropsiquiàtriques.[1,3,35-37]

El tractament millora substancialment la qualitat de vida i la capacitat funcional del pacient en un període que acostuma a durar entre 3 i 5 anys. La bradicinèsia, la rigidesa i la inestabilitat milloren els tres primers mesos de tractament, però el tremolor en alguns casos desapareix transcorreguts anys de tractament. Els símptomes axials són els que responen pitjor. A mesura que passa el temps, la resposta als fàrmacs disminueix i el pacient s'incapacita.

Es recomana que un cop començat el tractament es tingui molta precaució davant d'una interrupció brusca (coincidint amb ingressos hospitalaris o processos intercurrents) per la possibilitat de desenvolupar acinèsia aguda o síndrome neurolèptica maligna[1].

La taula 2 descriu els principals grups de fàrmacs i les dosis corresponents.

> **Un cop començat el tractament farmacològic de l'MP, es recomana que no hi hagi una interrupció brusca pel risc de desenvolupar acinèsia aguda o síndrome neurolèptica maligna**

Levodopa

És el fàrmac més eficaç en el control dels símptomes motors i el més ben tolerat. En estadis inicials d'MP es pot utilitzar en monoteràpia, encara que alguns autors, davant de la freqüència d'aparició de complicacions motores, consideren que com a teràpia inicial es podria reservar a pacients més grans de 60 anys.[1,35,37]

Es pot associar a altres fàrmacs per aconseguir un millor control dels símptomes. Pràcticament tots els pacients diagnosticats d'MP necessitaran levodopa després de 5-7 anys de tractament. De moment, no se li ha demostrat cap efecte neuroprotector ni neurotòxic.[1,35,38]

El principal inconvenient d'un ús prolongat és el desenvolupament de complicacions motores com les discinèsies o les fluctuacions. Es calcula que el 50% dels pacients en poden presentar després de 5-10 anys de tractament. Són factors de risc per desenvolupar aquestes complicacions: l'edat d'inici dels símptomes, la durada i l'estadi més avançat de la malaltia, les dosi de levodopa i el sexe femení. Per aquesta raó es recomana l'ús de la mínima dosi possible que permeti el control dels símptomes[1,18,35].

S'absorbeix en el tracte gastrointestinal, al duodè proximal per un sistema de transport d'aminoàcids neutres i travessa la barrera hematoencefàlica. La dieta o suplements amb aminoàcids com leucina o fenilalanina competeixen amb el transportador i n'alteren la biodisponibilitat.[36]

Els preparats actuals afegeixen un inhibidor de la dopadecarboxilasa (carbidopa o benserazida) que no travessa la barrera hematoencefàlica i actua sobre la levodopa extracerebral. Aquests inhibidors augmenten deu cops la disponibilitat de la levodopa, permeten minimitzar els efectes secundaris (nàusees, vòmits, anorèxia, sedació o hipotensió ortostàtica) i disminuir els requeriments diaris (60-80%).[35]

La dosi diària de fàrmac ha de ser individualitzada. Convé iniciar el tractament amb dosis baixes conjuntes als aliments per reduir efectes secundaris com nàusees, vòmits o hipotensió i augmentar de forma progressiva la dosi. En les fases més avançades de la malaltia s'ha de prendre de 30 a 60 minuts abans dels àpats o 1-2 hores després. La resposta al tractament és ràpida (hores), de manera que si amb dosis de 1.000-1.500 mg/dia els pacients no milloren, cal pensar que no es tracta d'una MP idiopàtica.

Hi ha una formulació soluble de levodopa-carbidopa (Duodopa®) per administració entèrica que s'utilitza en els casos d'MP avançada. La Duodopa és una combinació de levodopa (20 mg/ml) i un inhibidor de la dopadescarboxilasa, la carbidopa (5 mg/ml), en forma de gel viscós que s'administra mitjançant una bomba d'infusió contínua per gastrostomia endoscòpica percutània (PEG). Amb l'administració contínua es pretén evitar les fluctuacions de les concentracions plasmàtiques de levodopa.

Agonistes dopaminèrgics (AD)

Excepte l'apomorfina, són principalment agonistes dels receptors D2. L'avantatge més important que presenten és una semivida llarga i una farmacocinètica predictible. Es prenen per via oral amb aliments o sense, amb un ascens lent per millorar la tolerabilitat. Es poden utilitzar com a teràpia adjunta a la levodopa, circumstància que permet reduir la dosi un 20-30%, retardar l'aparició de complicacions motores i reduir el temps "off" entre una hora i una hora i mitja al dia.[39]

Es classifiquen en dos grups:

- *Derivats ergòtics:* bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisuride, pergolide.
- *Derivats no ergòtics:* apomorfina, piribedil, pramipexole, ropinirol, rotigotina.

Els agonistes dopaminèrgics ergòtics no s'acostumen a utilitzar pel risc de complicacions fibròtiques (retroperitoneals, pulmonars i de les vàlvules cardíaques) relacionades amb l'activitat agonista 5HT-2B[39]. L'ús de derivats ergòtics necessita monitoratge de la funció renal, velocitat de sedimentació, radiografia de tòrax i ecocardiograma tant al començament del tractament com en el seguiment, motiu pel qual és més recomanable l'ús de derivats no ergòtics[1,26,35].

Els agonistes dopaminèrgics no ergòtics són fàrmacs eficaços que no provoquen fibrosi i que són útils en monoteràpia en estadis primerencs de la malaltia o bé associats a levodopa, ja que presenten menys risc de desenvolupament de discinèsies i complicacions motores que aquesta última. Actuen sobre els receptors dopaminèrgics postsinàptics i, per tant, resulten efectius en fases avançades de la malaltia malgrat la degeneració progressiva de la via dopaminèrgica presinàptica.

Alguns autors consideren que aquest grup terapèutic estaria indicat inicialment en població menor de 60 anys. També són útils associats a altres agents antiparkinsonians en estadis més avançats de la malaltia. No han demostrat efecte neuroprotector[1,18,26,35,38].

Dels fàrmacs disponibles, s'ha observat més eficàcia en rotigotina, piribedil, ropinirol, pramipexol, pergolide i dihidroergocriptina, encara que no hi ha evidència de quin seria més eficaç per retardar l'aparició de les complicacions motores[35,39].

Poden produir efectes secundaris gastrointestinals precoços, igual que la levodopa, encara que amb una freqüència superior, com edemes mal·leolars, episodis de son sobtat, somnolència, símptomes ortostàtics i al·lucinacions.

Els pacients ancians i amb demència són més susceptibles de desenvolupar efectes secundaris psiquiàtrics que també són més freqüents amb apomorfina subcutània. És important destacar la possible aparició de trastorns en el control dels impulsos com comportament sexual compulsiu, comportament comprador compulsiu, ludopatia, gelosia, cleptomania o síndrome de desregulació dopaminèrgica (o addicció a levodopa). Aquests processos són més freqüents en pacients joves i amb trastorns de personalitat i

Taula 2. Fàrmacs utilitzats en la malaltia de Parkinson

Principi actiu/via	Nom comercial	Dosi per unitat	Dosi inici	Dosi manteni-ment	Dosi màxima
COMBINACIONS AMB LEVODOPA					
Benserazida / levodopa (oral)	Madopar®	50/200 mg	50 mg/6-8h	400-800 mg/24h	
Benserazida / levodopa CR (oral)	Madopar retard®	25/100 mg	100 mg/24h	100 mg/12h	
Carbidopa / levodopa (oral)	Sinemet® Sinemet plus®	25/250 mg 25/100 mg	50-100 mg/24h	300-600 mg/24h	200/2000 mg/24h
Carbidopa / levodopaCR (oral)	Sinemet retard® Sinemet plus retard®	50/200 mg 25/100 mg	100/125 mg/12-24h		
Levodopa / carbidopa (gel intestinal)	Duodopa®	20/5 per ml gel intestinal, cartutxos de 100 ml			
Carbidopa / levodopa / entacapona (oral)	Stalevo® 50 Stalevo® 100 Stalevo® 150 Stalevo® 200	12,5/50/200 mg 35/100/200 mg 37,5/150/200 mg 50/200/200 mg			8 comp/24h 6 comp/24h de Stalevo® 200
INHIBIDORS DE LA COMT					
Entacapona (oral)	Comtan®	200 mg	200 mg per dosi de levodopa	200 mg per dosi de levodopa	2 g/24h
Tolcapona (oral)	Tasmar®	100 mg	100 mg/8h	100 mg/8h	200 mg/8h
Agonistes dopaminèrgics no ergòtics					
Pramipexol (oral)	Miraxepin®, Pramipexol EFG	0,18 mg, 0,7 mg	0,088 mg/8h	0,264-3,3 mg/24h	3,3 mg/24h
Pramipexole CR (oral)	Miraxepin® liberación prolongada	0,26 mg, 1,05 mg, 2,1 mg	0,26 mg/24h	A partir de 1,05 mg	3,15 mg/24h
Ropinirole (oral)	Requip®, Adartel®, Niromylan EFG, Ropirinol EFG	0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg	0,25 mg/8h	3-9 mg/24h	24 mg/24h
Rotigotina (pegat transdèrmic)	Neupro®	Inici 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg	2 mg/24h	Ascens setmanal	8 mg/24h
IMAO-B SELECTIUS					
Rasagilina (oral)	Azilect®	1 mg	1 mg/24h		1 mg/24h
Selegilina (oral)	Plurimen®, Selegilina EFG	5 mg	10 mg/24h	10 mg/24h	10 mg/24h
ANTICOLINÈRGICS					
Trihexifenidil (oral)	Artane®	2,5 mg	1-2 mg/24h	5-10 mg/24h	15 mg/24h
Biperidèn (oral, IM, IV lenta)	Akineton®	2mg	2 mg/6-8h		2 mg/6-8h
Biperidèn CR (oral)	Akineton retard®	4 mg	4 mg/24 h		
Prociclidina (oral)	Kemadren®	5 mg	2,5 mg/8h		30 mg/24h

solen desaparèixer en retirar el fàrmac, encara que un 20% aproximadament poden persistir en algun trastorn psiquiàtric. La carbegolina i el pergolide s'han associat a increment significatiu en l'aparició de malaltia valvular cardíaca[1,38].

Els efectes secundaris es poden minimitzar si l'inici del tractament es fa de forma progressiva.

Agents anticolinèrgics (AC)

Els agents anticolinèrgics (biperidèn, prociclidina, trihexifenidil) són discretament efectius en el control del tremolor. Poden ser utilitzats en monoteràpia en pacients menors de 70 anys amb tremolor predominant sense deteriorament cognitiu ni malalties neuropsiquiàtriques. Estan contraindicats en persones grans. Poden ser útils quan el tremolor persisteix després de l'inici de levodopa o d'agonistes dopaminèrgics. La guia SIGN no en recomana l'ús com a primera línia de tractament pel risc elevat d'efectes adversos neuropsiquiatrics que presenta[40].No hi ha estudis que avaluïn l'efecte neuroprotector[1,35].

Inhibidors de la monoaminooxidasa-B (IMAO-B)

Els IMAO-B bloquen el metabolisme de la dopamina en el cervell i augmenten el temps d'acció en la sinapsi. Són ben tolerats i es poden administrar en dosi única diària.

Han demostrat ser eficaços en totes les fases de l'MP, però són menys potents que la levodopa i els agonistes dopaminèrgics. El benefici més destacat que produeixen és la milloria dels símptomes axials (congelació, trastorn de la marxa e inestabilitat), habitualment resistents a la levodopa.[41]

En monoteràpia, tant la selegilina com la rasagilina aconsegueixen una millora lleu dels símptomes en estadis inicials. Associats a altres fàrmacs només ha estat avaluada la selegilina sense beneficis en el control dels símptomes, motiu pel qual l'ús és qüestionable des del moment en què requereix la introducció de levodopa. Tampoc ha demostrat ser eficaç en la prevenció de les complicacions motores. L'efecte neuroprotector de la selegilina no ha estat confirmat, però la rasagilina a dosis d'1mg/dia ha demostrat un possible efecte modificador de l'evolució de la malaltia.[1,26,35,38]

Tot i que la interacció és infreqüent, es recomana precaució en l'associació de selegilina amb antidepressius tricíclics, IMAO o inhibidors de la recaptació de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina) i amb la petidina, davant la possibilitat de desenvolupar síndrome serotoninèrgica. El risc de complicacions vasculars és baix amb qualsevol, però cal vigilar la possibilitat d'hipertensió després de la ingesta d'aliments que continguin tiramina (formatge). La rasagilina està contraindicada en pacients amb malaltia hepàtica greu i s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb problemes hepàtics.[35,38]

Amantadina

Encara que no és un fàrmac de primera elecció, se'n pot valorar l'ús durant un període curt de temps en pacients amb MP lleu en els quals sigui fonamental el control de l'acinèsia, la rigidesa i el tremolor per les propietats d'antagonista del glutamat. Amantadina associada a altres fàrmacs millora les discinèsies en el 60-70% dels pacients, millora que es manté fins a quatre anys. No hi ha estudis que n'avaluïn l'efecte en la prevenció de les complicacions motores ni com a neuroprotector [1,35,38].

Té una incidència baixa d'efectes secundaris si bé la freqüència augmenta si l'associem a altres fàrmacs en ancians, raó que fa que estigui contraindicat per possibles efectes cognitius. S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb insuficiència renal.[35,38]

Inhibidors de la catecoloximetiltransferasa (ICOMT)

Són fàrmacs (tolcapona i entacapona) que redueixen el metabolisme de la levodopa i per tant n'incrementen la semivida, la concentració en el cervell i els seus efectes terapèutics i arriben a reduir les necessitats fins a un 30%. Redueixen els períodes "off" de final de dosi. Els ICOMT augmenten el temps "on" d'1.3 a 1.8 hores al dia.[39]

L'ús no està indicat en monoteràpia i només ho està en associació amb levodopa i inhibidors de la dopadexcarboxilasa (benzesarida o carbidopa) en pacients amb fluctuacions motores que presenten el fenomen "wearing-off" o deteriorament de final de dosi. En pacients amb mínimes fluctuacions o sense, aconsegueixen una millora clínica molt discreta. Hi ha estudis que demostren que poden ajudar a retardar l'aparició de discinèsies, però no el fenomen "wearing-off". No hi ha estudis que n'avaluïn l'efecte neuroprotector.[35,38]

Els efectes secundaris més freqüents de la entacapona són nàusees, diarrea, possible augment de les discinèsies i cromatúria (pel color dels metabòlits que s'excreten per

l'orina). Després de l'alerta de l'efecte hepatotòxic greu sorgida amb la tolcapona, actualment se n'ha permès l'ús amb estricta vigilància de la funció hepàtica. L'entacapona no s'ha associat a hepatotoxicitat.[35,38]

La triple combinació de levodopa, carbidopa i entacapona en un sol fàrmac, simplifica el règim terapèutic i produeix un efecte sinèrgic. La prolongació del temps d'eliminació de levodopa produeix una biodisponibilitat millor que dóna peu a períodes de millor funció motora en els pacients amb fluctuacions.[42]

Altres tractaments

En alguns casos, es poden afegir fàrmacs betablocadors (propanolol), quan el tremolor és en repòs, però mai serà un fàrmac de primera elecció.[1,35]

No hi ha cap evidència que el coenzim Q10, la vitamina E, el riluzole o el factor neurotròfic derivat de cèl·lules glials influeixin en l'evolució de la malaltia[35].

Gestió de la malaltia

Abans de decidir un tractament o un altre s'han de considerar l'edat del pacient, les comorbiditats, la gravetat de la malaltia, el nivell de discapacitat, l'estat cognitiu, la situació social d'aquest, la polifarmàcia i les dificultats d'adherència.

Hi ha certa controvèrsia sobre la possibilitat d'iniciar el tractament amb levodopa o amb agonistes dopaminèrgics. La levodopa ha demostrat ser més eficaç que carbegolina, pergolide, ropirinole i pramipexole per al tractament de les manifestacions motores i de les activitats de la vida diària en l'MP i, a més, a cost més baix, però l'ús de la levodopa pot provocar fluctuacions motores i discinèsies en breu espai de temps mentre que l'ús d'agonistes dopaminèrgics pot retardar les complicacions motores, amb un benefici en la discapacitat i la qualitat de vida. Per això, algunes guies de pràctica clínica han avalat l'ús d'agonistes dopaminèrgics com a primera línia de tractament i retardar així l'ús de la levodopa.[23]

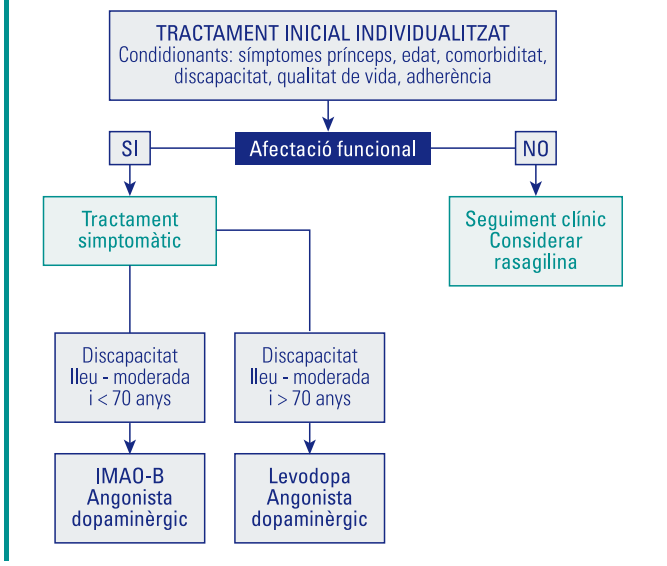
El tractament d'inici amb agonistes dopaminèrgics en monoteràpia s'associa a una disminució del 50% del risc de discinèsies, per causa, principalment, de la reducció en les dosis de levodopa, però la prevalença i la repercussió de les discinèsies podrien no ser tan elevades com sembla, principalment en gent gran, a més, el retard de l'aparició no implica protecció contra la posterior presència en iniciar el tractament amb levodopa. En la gent gran, el benefici a llarg termini dels agonistes dopaminèrgics no compensa els efectes secundaris que poden provocar.

En resum, el plantejament del tractament inicial de l'MP es podria sintetitzar en: l'inici de tractament no s'ha de retardar; en pacients més grans de 60-70 anys el tractament pot començar amb levodopa ja que aquests pacients són més propensos a presentar efectes secundaris i és menys probable l'aparició de complicacions motores i en menors de 60-70 anys, l'inici de tractament s'ha de fer amb agonistes dopaminèrgics canviant o afegint-hi levodopa si la resposta és suboptima o si apareixen efectes adversos molestos.

La figura 1 mostra l'algoritme de gestió de la malaltia de Parkinson en la fase inicial.[43, 44]

En las fases avançades de la malaltia, quan apareixen

Figura 1. Algoritme de gestió de la malaltia de Parkinson



complicacions motores com discinèsies o fluctuacions, la pràctica habitual és afegir al règim inicial amb levodopa un altre tractament antiparkinsonià com agonistes dopaminèrgics, inhibidors de la catecoloximetiltransferasa (ICOM-T) o inhibidors de la monoaminooxidasa-B (IMAO-B).

El tractament amb fórmules d'alliberament sostingut de levodopa no ha demostrat ser útil per una absorció erràtica, en canvi la triple teràpia sembla més beneficiosa per reduir els períodes "off".[45]

Las comparacions indirectes fetes entre ICOM-T, IMAO-B i agonistes dopaminèrgics demostren que aquests últims són més eficaços a l'hora de reduir el temps "off" i la dosi de levodopa.[46]

BIBLIOGRAFIA

1. Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, Lim-Carter I, Fon E, Martin W, et al.; Canadian Neurological Sciences Federation. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. Can J Neurol Sci. 2012; 39 (4 Suppl 4):S1-30.
2. Jankovic J. Etiology and pathogenesis of Parkinson disease [Internet]. En Walthman MA: UpToDate; 2014, versió 22.4. [accés 31/01/2015]. Disponible a: http://www.uptodate.com
3. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. Am Fam Physician.2013;87(4):267-73.
4. Ben-Shlomo Y. How far are we in understanding the cause of Parkinson's disease? J.Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1996;61:4-16
5. Tzourio C, Rocca WA, Breteler MM, Baldereschi M, Dartigues JF, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, AlpérovitchA.Smoking and Parkinson's disease. An age-dependent risk effect? The EUROPARKINSON Study Group. Neurology. 1997 Nov;49(5):1267-72.
6. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J et al. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. MovDisord 2003; 18: 267-274. 2.
7. Bergareche A, De La Puente E, López de Munain A. et al. Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain. J Neurol 2004; 251: 340-345.
8. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006;5(6):525-35.
9. Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, Klersy C, Cassani E, Caccialanza R, et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2011; 34(12):2614-23.
10. Mortimer JA, Borenstein AR, Nelson LM. Associations of welding and manganese exposure with Parkinson disease: review and meta-analysis. Neurology. 2012;79(11):1174-80
11. Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, et al. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. Am J Epidemiol. 2012;175(11):1200-7;
12. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. Ann Neurol. 2012;72(6):893-901;
13. Van Maele-Fabry G, Hoet P, Vilain F, Lison D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Environ Int. 2012;46:30-43;
14. Li FJ, Ji HF, Shen L. A meta-analysis of tea drinking and risk of Parkinson's disease. Scientific World Journal. 2012; 2012:923464.
15. Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. Neurology. 2013;80(22):2035-41.
16. Ahmed I, Tamouza R, Delord M, Krishnamoorthy R, Tzourio C, Mulot C, et al. Association between Parkinson's disease and the HLA-DRB1 locus. MovDisord. 2012;27(9):1104-10;
17. Kilarski LL, Pearson JP, Newsway V, Majounie E, Knipe MD, Misbahuddin A, et al. Systematic review and UK-based study of PARK2 (parkin), PINK1, PARK7 (DJ-1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease. MovDisord. 2012;27(12):1522-9;
18. NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Parkinson's Disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2006 [accés 22/1/2015] Pubmed;
19. Baumann CR. Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. Parkinsonism RelatDisord. 2012; 18 Suppl 1:S90-2.;
20. Chou KL. Clinical manifestations of Parkinson disease [Internet]. A Walthman MA: UpToDate; 2014, versioó 22.4. [acceés 30/1/2015]. Disponible a: http://www.uptodate.com
21. Martínez Castillo JC, Mariscal A. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. A: Garnica Fernández A, Garcia Ruiz Espiga P, coordinadores. Guia de buena práctica clínica: Enfermedad de Parkinson. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontologia. Sociedad Española de Neurologia. Elsevier España: 2009 pp 1-12.
22. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J NeurolNeurosurgPsychiatry. 2008;79:368-76
23. Simuni T, Lyons KE, Pahwa R, Hauser RA, Comella C, Elmer L, Weintraub D. Treatment of early Parkinson's disease. Part 2. Eur Neurol. 2009;61(4):206-15.
24. Schapira AH, Agid Y, Barone P, Jenner P, Lemke MR, Poewe W, Rascol O, Reichmann H, Tolosa E. Perspectives on recent advances in the understanding and treatment of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2009 Oct; 16(10):1090-9.
25. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Goldstein M, Marsden D, Calne DB, eds. Recent developments in Parkinson's disease, Volume II. New Jersey: MacMillan; 1987. p. 153-63.
26. SIGN. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson´s disease [Internet]. Guideline nº 113, January 2010 [accés 22/1/2015]. Disponible a: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/113/
27. Brooks DJ. Parkinson's disease: diagnosis. Parkinsonism RelatDisord. 2012;18 Suppl 1:S31-3.
28. Grimes D, Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. Am Fam Physician. 2013;87(4):267-73
29. Parkinson Study Group. Mortality in DATATOP: a multicenter trial in early Parkinson's disease. Parkinson Study Group. Ann Neurol. 1998 Mar;43(3):318-25
30. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R, et al. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 9.
31. Herd CP, Tomlinson CL, Deane KH, Brady MC, Smith CH, Sackley CM, et al. Comparison of speech and language therapy techniques for speech problems in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 8:CD002814.
32. Lima LO, Scianni A, Rodrigues-de-Paula F. Progressive resistance exercise improves strength and physical performance in people with mild to moderate Parkinson's disease: a systematic review. J Physiother. 2013; 59(1):7-13.
33. Foster ER, Bedekar M, Tickle-Degnen L. Systematic review of the effectiveness of occupational therapy-related interventions for people with Parkinson's disease. Am J OccupTher. 2014; 68(1):39-49
34. Tarsy D. Nonpharmacologic management of Parkinson disease [Internet]. A Walthman MA: UpToDate; 2014, versió 22.4. [accés 21/1/2015] Disponible a: http://www.uptodate.com.
35. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013;20(1):5-15)
36. Veiga Fernandez F, Gutierrez Duque O. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial en el anciano. A: Garnica Fernández A, Garcia Ruiz-Espiga P, coordinadores. Guia de buena pràctica clínica: Enfermedad de Parkinson. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontologia. Sociedad Española de Neurologia, Elsevier España: 2009. p:13-26.
37. Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, Yamamoto M, Poewe WH. A reassessment of risk and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. LancetNeurol 2009;8:929-37.
38. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Tratamiento dopaminérgico en la enfermedad de Parkinson: ¿qué puede ofrecer cada familia terapéutica? RevNeurol. 2014;58(1):25-34. PubMed PMID: 24343538
39. Stocchi F, Tagliati M, Olanow CW. Treatment of levodopa-induced motor complications. Mov Disord.2008; 23 (Suppl 3): S599-612.
40. Grosset DG, Macphee GJ, Nairn M. Guideline Development Group. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease sumary of SIGN guidelines. BMJ.2010;340:b5614.
41. Linazasoro G. Rasagilina en la enfermedad de Parkinson. Neurologia 2008; 23(4):238-45.)
42. Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, Mancione L, Dronamraju N, Kakarieka A; FIRST-STEP Study Group. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. MovDisord. 2009 Mar 15;24(4):541-50.
43. Grupo de estudio de trastornos del movimiento. (Sociedad Española de Neurologia. Guia oficial de pràctica clínica de la enfermedad de Parkinson. 2009. [Accés 30/01/2015] Disponible a: http://getm.sen.es/wp-content/uploads/2012/02/GUIA_SEN_Parkinson.pdf.
44. González Torres V, Vega Pérez JM. Enfermedad de Parkinson inicial. A: Escamilla Sevilla F, Minguez Castellanos A. Recomendaciones de Practica Clínica en la Enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Sociedad Andaluza de Neurologia. 2012.)
45. Emre M. Practical guidance for the manegement of Parkinson's diseade with levodopa. Proceedings of the Neuronet-PD Working Group. ACNR 2009;9(2):26-29. [521/01/2015] Disponible a: http://www.acnr.co.uk/may june 09/ACNRMJ09 practical.pdf.
46. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K; van Hilten, Wheatley K, Gray R, Handley K, Furmston A. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson s disease patients with motor complications. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jul 7; (7):CD007166.

FARMACOTERÀPIA

Miastènia gravis: Fàrmacs desaconsellats

M. Carreres, servei de farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge
A. Padullés, servei de farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge
S. Cobo, servei de farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge
J. Llop, servei de farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge
R. Jódar, servei de farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge

Els pacients afectats d'alteracions en la transmissió neuromuscular com els diagnosticats de miastènia gravis, poden experimentar un agreujament de la malaltia si s'exposen a determinats medicaments. A continuació fem una revisió breu de la fisiopatologia, els principals esquemes de tractament i, finalment, un repàs d'aquells fàrmacs que estarien inicialment desaconsellats perquè podrien provocar aquest agreujament.

Antecedents

La miastènia gravis (MG) és una malaltia autoimmune caracteritzada per una debilitat extrema, especialment en els músculs facials, perioculars i de la cintura que es tradueix en cansament, diplopia, ptosis, dificultat per parlar, mastegar, empassar o fins i tot respirar. La debilitat de la musculatura esquelètica empitjora amb exercici i es recupera en repòs. Es tracta d'una malaltia minoritària entre les malalties neuromusculars que sovint pot estar associada a altres tipus de malalties autoimmunes com l'artritis reumatoide, la malaltia de Graves o el lupus sistèmic eritematós, entre altres[1].

L'MG té una incidència anual informada aproximada de tres a quatre casos per milió i la prevalença és de 60 casos també per milió[2]. Al nord d'Europa la prevalença pot arribar a 15 per cada 100.000 habitants[1]. Les dones presenten una afectació més freqüent que els homes en una proporció 2:1 en adults joves si bé aquesta ràtio s'inverteix en la vellesa[1,3]. Les formes associades a timoma tenen la màxima incidència entre els 40 i 50 anys[1] i representen el 10% pacients afectats d'MG[3].

La causa primària és l'existència d'anticossos dirigits contra els receptors d'acetilcolina (AChR) en la membrana postsinàptica de la placa neuromuscular. Aproximadament, un 85% de pacients afectats d'MG generalitzada presenten nivells quantificables en sèrum d'anticossos anti-AChR[4]. Els pacients que no presenten aquests tipus d'anticossos són classificats com a seronegatius, tot i que poden presentar anticossos orientats a altres tipus de proteïnes com la tirosina quinasa muscular (MuSK)[2,5,6] o la proteïna relacionada amb el receptor de lipoproteïnes de baixa densitat[5,6]. Es poden trobar anticossos anti-MuSK entre el 20 i el 50% del pacients afectats d'MG generalitzada que no presenten anticossos anti-AChR[7].

Com passa en altres malalties autoimmunes, l'MG es caracteritza per tenir un caràcter oscil·lant que alterna els períodes de millora amb les exacerbacions, de manera que cursa amb les anomenades crisis miastèniques quan l'aparició és brusca.

Taula 1. Classificació de l'MG segons la Fundació Americana de la Miastènia Gravis.

Grup I: ocular	Grup II: lleu	Grup III: moderada	Grup IV: greu	Grup V: necessitat d'intubació, amb ventilació mecànica o sense
	a) Bàsicament, musculatura de les extremitats, b) Bàsicament, musculatura orofaríngea i respiratòria			

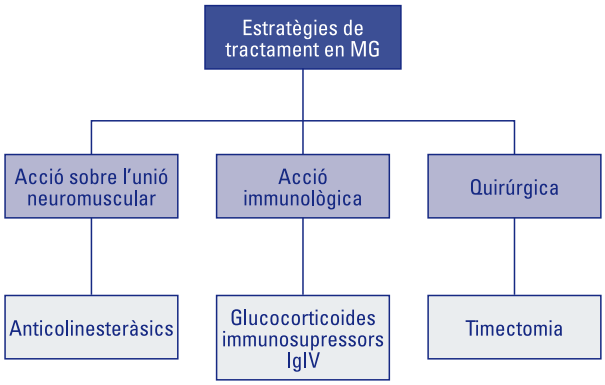
Quant a la presentació clínica, n'hi ha fins a cinc tipus segons la classificació de la Fundació Americana de l'MG[8] (taula 1).

Diagnòstic

El diagnòstic mèdic de la malaltia passa per una anamnesi completa, proves físiques i bioquímiques. El test de Tensilon es basa en l'administració intravenosa de clorur d'edrofoni, fàrmac inhibidor de

l'acetilcolinesterasa (iAChE) d'acció curta[3], de manera que en una prova positiva, l'edrofoni millora la funció d'un grup muscular dèbil[9,10]. La sensibilitat del test Tensilon és d'un 80-90%, per tant, es recomana confirmar el diagnòstic amb altres proves mèdiques que inclouen l'estudi serològic i electrofisiològic[10].

Taula 2. Estratègies de tractament en MG



Opcions terapèutiques

L'objectiu del tractament és aconseguir la remissió completa de la simptomatologia durant com a mínim un any, optimitzant la transmissió neuromuscular (TNM) i modulant la resposta immune en la placa neuromuscular[4]. La taula 2 presenta de forma esquemàtica les estratègies bàsiques de tractament de l'MG i els grups farmacològics principals responsables.

Tractament simptomàtic

Els iAChE com la piridostigmina són la primera línia de tractament simptomàtic del tipus lleu-moderat. Són molt útils en els estadis inicials de les MG acabades de diagnosticar però no són eficaços en pacients que presenten anticossos anti-MuSK[2,3,7]. Actuen inhibint la hidròlisi del neurotransmissor, competint amb aquest per l'acetilcolinesterasa (AChE) i allargant el temps en què l'acetilcolina interacciona amb els seus receptors nicotínics i muscarínics. Els principals efectes adversos deriven del mecanisme d'acció. En l'àmbit muscarínic es dóna la hipersecreció glandular i l'increment del peristaltisme. A nivell nicotínic destaquen les fasciculacions musculars i les rampes[4,7].

Tractament immunomodulador

1. Corticosteroides

Pel que fa als fàrmacs immunosupressors, els corticoides orals són el tractament estàndard, si bé els efectes adversos en limiten l'ús crònic[4,7,11,12]. Entre els més emprats destaca la prednisona de la qual s'aconsella una pauta inicial a dosis baixes amb increments posteriors de dosis per no accelerar un empitjorament[7]. També s'han proposat altres esquemes de tractament que comencen amb dosis altes en dies alterns[7]. Quan es tracta d'MG moderades-greus, els estadis inicials de tractament requereixen hospitalització per monitoritzar una possible exacerbació de la malaltia de causa iatrogènica[7].

2. Immunosupressors

El tractament amb fàrmacs immunosupressors inclou l'ús d'azatioprina, ciclosporina, micofenolat de mofetil, tacrolimus[3,7,11,12] o ciclofosfamida[7,11,12]. El temps fins a presentar eficàcia sol ser més prolongat que amb els corticosteroides. Es poden utilitzar en monoteràpia en aquells pacients que no han respost al tractament amb corticoides o en aquells en qui l'ús està contraindicat. La majoria de vegades, però, s'administra com a teràpia concomitant. El metotrexat està indicat per tractar els pacients seleccionats que no responen a la primera línia de tractament immunosupressor però, si bé està ben estudiat en altres malalties autoimmunes, no hi ha prou evidència en l'MG[7].

3. Immunomoduladors

En els casos greus es recomana la plasmafèresi i també en la preparació de la cirurgia. Les immunoglobulines intravenoses (IgIV) també s'usen en casos d'exacerbacions i es prefereixen aquestes a la plasmafèresi ja que presenten un perfil d'efectes adversos menor i millor[7].

4. Biològics i teràpies cel·lulars

Altres opcions de tractament són la teràpia biològica que inclou anticossos monoclonals com el rituximab (anti-CD20)[7,11,12] i proteïnes com l'etanercept[11](antiTNFα).

Últimament, s´assaja la teràpia gènica que modula

l'expressió de l'AChE. Oligonucleòtids antisentit interaccionarien amb l'mRNA de l'enzim i formarien un RNA de doble cadena, inestable, que seria hidrolitzat per les RNA-ases i que portaria a una disminució de la síntesi de l'AChE[13].

Tractament quirúrgic

La timectomia està indicada en casos de diagnòstic de timoma i en aquells sense timoma però amb MG generalitzada amb anticossos anti-AChR i més grans de 60 anys, per millorar la probabilitat de remissió.

Fàrmacs desaconsellats

Alguns medicaments es consideren contraindicats o d'ús amb precaució en MG, generalment perquè potencien la debilitat muscular o perquè agreugen la condició respiratòria. Diferents grups de medicaments són susceptibles d'interferir en la TNM a diferents nivells: des de la inhibició presinàptica per bloqueig del flux de calci a través de la membrana fins a bloquejos dels receptors colinèrgics postsinàptics mitjançant agents curaritzants o similars. També es pot inhibir el flux iònic per via de la membrana muscular. Les malalties que cursen amb afectació de la placa neuromuscular com l'MG o la síndrome Eaton-Lambert serien les principals entitats que empitjorarien la simptomatologia amb grups de medicaments que tenen el mecanisme d'acció en aquest nivell[14].

Els fàrmacs que s'haurien d'utilitzar amb precaució en pacients afectats d'MG són els següents (taula 3):

1. Trastorn metabòlic de la TNM

- Magnesi i hipermagnesèmia

  Tant la sal magnèsica com els fàrmacs que poden provocar estats d'hipermagnesèmia, (laxants o antiàcids que contenen la sal), cal emprar-los amb precaució. El magnesi interfereix la TNM en inhibir l'alliberament d'ACh per bloqueig de l'entrada de calci al terminal nerviós[14].

- Calci i bifosfonats

  Situacions d'hipocalcèmia originen estats d'hiperexcitabilitat neuromuscular. En casos greus es pot observar tetània, convulsions focals o generals. El mecanisme d'acció dels bifosfonats passa per provocar descens de la calcèmia a conseqüència de la inhibició osteoclàstica en l'acció antiresortiva òssia que exerceixen. S'han registrat casos clínics que relacionen el pamidronat amb agreujaments de la malaltia o en els quals risedronat ha provocat una miastènia ocular sis setmanes després d'haver iniciat el tractament antiresortiu[14].

2. Fàrmacs antireumàtics

Quadres d'MG amb producció d'anticossos antiAChR es detecten entre l'1 i el 7% dels pacients tractats amb D-penicil·lamina. La freqüència d'aparició d'aquests quadres és inferior en la persona que es tracta de malaltia de Wilson amb el fàrmac que en aquells pacients també tractats amb D-penicil·lamina per artritis reumatoide que poden arribar a suggerir un mecanisme d'acció de base immunològica. La reacció és reversible amb la suspensió de la medicació i la resolució es dóna entre dos i sis mesos en la majoria de casos[14]. Com passa amb la D-penicil·lamina, a pacients tractats amb interferó alfa també se'ls ha desencadenat una MG de causa iatrogènica[12,14,15,16]. El fet que aquests fàrmacs siguin capaços de produir aquest tipus de resposta autoimmune els diferencia d'altres fàrmacs que agreugen l'estat de la malaltia amb l'ús[10,14].

La fitxa tècnica de la cloroquina, antireumàtic i antiparasitari, informa que l'ús està contraindicat en l'MG[24]. Sembla que el mecanisme d'acció amb què la cloroquina exerceix els efectes sobre la TNM és tant a nivell presinàptic com postsinàptic[14]. En pacients afectats d'MG pot produir exacerbacions de la malaltia[1,12,14,24].

3. Blocadors i relaxants neuromusculars

La toxina botulínica s'usa per tractar l'espasticitat i la distonia focal i està contraindicada en pacients afectats de disfunció en la TNM. Sembla que l'acció va més enllà del que és local i s'han registrat casos en què s'ha produït disfàgia de 15 dies d'evolució en pacients tractats amb la toxina per disfonia espasmòdica[14]. A nivell presinàptic, impedeix l'acció dels ions Ca^{++} en el procés de l'exocitosi necessària per

alliberar l'acetilcolina ja que fa disminuir el potencial de placa i afavoreix la paràlisi muscular[17].

Blocadors despolaritzants com la succinilcolina cal usar-los amb precaució ja que la inhibició de l'hidròlisi de l'ACh pels iAChE en prolongaria els efectes.

4. Anestèsics

Tant la lidocaïna com la procaïna endovenosa poden potenciar els efectes dels blocadors neuromusculars. Sembla que tant interferiria en la propagació del potencial d'acció del terminal nerviós com en la disminució d'alliberament de l'acetilcolina.

5. Antibiòtics

Destaquen els aminoglicòsids, els macròlids i les fluorquinolones. Altres com la colistina o la clindamicina també alterarien la TNM i agreujarien la debilitat muscular.

Entre els aminoglicòsids, la neomicina és el principi actiu que més accentua la interferència amb la TNM mentre que la tobramicina, amb un mecanisme d'acció presinàptic, seria la menys tòxica en aquest aspecte. Entre els macròlids destaca la telitromicina, que està contraindicada en l'MG[12,18,19,20]. S'han descrit casos de debilitat accentuada amb azitromicina i eritromicina[14]. També amb fluorquinolones com ara ciprofloxacina, norfloxacina, moxifloxacina i levofloxacina[14,21].

6. Fàrmacs antiarítmics

Pel què fa als antiarítmics, els corresponents a la classe IA (blocadors dels canals de sodi) com la procaïnamida i la disopiramida també bloquen els AChR de manera que poden provocar un agreujament de la malaltia. La quinidina i el seu estereoisòmer, la quinina, poden provocar exacerbacions de l'MG. Actuen de manera presinàptica i alteren l'alliberament de l'acetilcolina però a dosis altes també presenten efectes postsinàptics similars als blocadors neuromusculars tipus *curare*[14].

S'observen efectes presinàptics i postsinàptics amb els blocadors de tipus beta amb la màxima accentuació pel propranolol i la mínima per l'atenolol[14]. També i amb el mateix mecanisme d'acció s'han descrit casos d'exacerbacions de l'MG en pacients tractats amb verapamil[14].

7. Fàrmacs antiepilèptics

Entre els antiepilèptics, l'evidència experimental suggereix que la carbamazepina i l'etosuximida podrien incrementar la debilitat[12,14]. Pel què fa a la fenitoïna i la gabapentina s'han descrit casos clínics aïllats en què s'han produït exacerbacions de la malaltia[12,22]. Mentre que la fenitoïna presenta efectes presinàptics i postsinàptics en la TNM, dades *in vitro* suggereixen que la carbamazepina presenta només efectes presinàptics in vitro. L'etosuximida presenta bloqueig neuromuscular postsinàptic *in vitro*[14].

8. Fàrmacs oftalmològics

Cal fer una menció dels col·liris antiglaucoma blocadors tipus beta com ara el timolol. La fitxa tècnica del principi actiu en ús tòpic adverteix que és poden produir increments de fatiga i debilitat en pacients afectats d'MG[12,14,25].

9. Altres fàrmacs

S'han descrit exacerbacions de l'MG en pacients tractats amb estatines. Es recomana precaució en l'ús en aquest tipus de pacients ja que s'ha evidenciat un increment de fatiga i debilitat[12,14,26,27]. De fet, la fitxa tècnica de la simvastatina en contraindica l'ús en casos de miopaties[26].

Pel que fa al liti, la fitxa tècnica apunta precaucions especials si el pacient presenta MG ja que es poden produir exacerbacions de la malaltia[1,14,23]. A nivell presinàptic, el liti competeix amb el calci de manera que es produeix una síntesi menor i alliberament d'acetilcolina.

Fàrmacs com l'amitriptilina, l'imipramina i l'haloperidol podrien reduir la TNM[14].

Conclusions

En el consell farmacoterapèutic dels pacients amb MG cal tenir en compte que diferents medicaments són capaços d'agreujar l'estat de la malaltia. La millor recomanació és informar el pacient que hi ha medicaments que poden empitjorar la simptomatologia de la malaltia, de manera que l'administració d'un fàrmac no prescrit per un especialista en el diagnòstic de l'MG podria produir una toxicitat relacionada amb la nova medicació.

Taula 3. Fàrmacs comercialitzats a Espanya que podrien empitjorar estats d'MG (14)	
Anestèsics	**Antireumàtics**
Locals: procaïna Generals: ketamina, lidocaïna	D-penicil·lamina, cloroquina
Antiarítmics	**Betablocadors**
Clase IA: disopiramida, procaïnamida, hidroxiquinidina Clase IB: Fenitoïna, lidocaïna Clase IC: propafenona	atenolol, labetalol, nadolol, metoprolol, propranolol, timolol
Antibiòtics	**Psicolèptics**
Aminoglicòsids: amikacina, estreptomicina, gentamicina, neomicina, tobramicina beta-lactàmics: ampicil·lina Glucopèptids: vancomicina Lincosamides: clindamicina, lincomicina Macròlids: azitromicina, eritromicina,telitromicina Fluorquinolones: ciprofloxacina, levofloxacina norfloxacina, moxifloxacina, Polimixines: colistina	Antidepresius tricíclics: amitriptilina, imipramina Antimaníacs: liti Butirofenones: haloperidol Fenotiazines: clorpromazina
Anticonvulsivants	**Blocadors neuromusculars i miorelaxants**
carbamazepina, etosuximida, gabapentina, fenitoïna Barbitúrics: primidona, fenobarbital	BNM: cisatracuri, rocuroni, suxametoni Miorelaxants: metocarbamol, toxina botulínica
Altres	**Blocadors de canals de calci**
Estatines, glatiramer, interferó alfa, pamidronat, riluzol, risedronat	Verapamil

BIBLIOGRAFIA

1. Informe técnico de Miastenia Gravis. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Diciembre 2008.
2. Man Mohan Mehndiratta, Sanjay Pandey, Thierry Kuntzer. Tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa para la miastenia gravis. A: La Biblioteca Cochrane Plus, 2013 Número 5. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: https://www.update-software.com (traduïda de The Cochrane Library, 2011 Issue 11. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Consultat 9 de març de 2014]
3. Spillane J, Higham E, Kullmann DM. Myasthenia gravis. BMJ. 2012 Dec 21; 345:e8497
4. Bonanno S, Camera G. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:151-60
5. B R Thanvi, T C N Lo. Update on myasthenia gravis. Postgrad Med J 2004; 80:690–700.
6. Cossins, J., Belaya, K., Zoltowska, K., Koneczny, I., Maxwell, S., Jacobson, L., Leite, M. I., Waters, P., Vincent, A. and Beeson, D. (2012), The search for new antigenic targets in myasthenia gravis. Annals of the New York Academy of Sciences, 1275: 123–128
7. G. O. Skeiea, S. Apostolskib, A. Evolic, N. E. Gilhusd, I. Illae, L. Harmsf, D. Hilton-Jones, A. Melmsh, J. Verschuureni and H. W. Horgej. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol. 2010 Jul;17(7):893-902
8. Myasthenia Gravis: A manual for the Health care provider. Myasthenia Gravis Foundation of America 1 ed. 2008
9. Edrofoni, bromur. Fitxa tècnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Consultat el 29 de desembre de 2013].
10. Shawn J Bird, MD. Differential diagnosis of myasthenia gravis. UpToDate. 2012. Disponible en http://www.uptodate.com. [Consultat el 29 de novembre de 2013]
11. Shawn J Bird, MD. Chronic immunomodulating therapies for myasthenia gravis. UpToDate. 2013. Disponible en http://www.uptodate.com. [Consultat el 29 de novembre de 2013]
12. Shawn J Bird, MD. Treatment of myasthenia gravis UpToDate. 2013. Disponible en http://www.uptodate.com. [Consultat el 29 de novembre de 2013]
13. Angelini C, Martignago S, Bisciglia M. New treatments for myasthenia: a focus on antisense oligonucleotides. Drug Des Devel Ther. 2013;7:13-7
14. Mehyar Mehrizi MD, Rodrigue F. Fontem MS, Tiffany R. Gearhart MS, and Robert M. Pascuzzi, MD. Medications and Myasthenia Gravis (A Reference for Health Care Professionals). Disponible a: http://www.myasthenia.org/HealthProfessionals/EducationalMaterials.aspx [Consultat el 29 de novembre de 2013].
15. Congeni JP, Kirkpatrick RB. Pegylated interferon induced myasthenia crisis—a case report. J Clin Neuromuscul Dis. 2013 Mar;14(3):123-5
16. Kang HM, Park MJ, Hwang JM, Kim JW, Jeong SH. Development of ocular myasthenia during pegylated interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. Korean J Hepatol. 2009 Jun;15(2):209-15
17. Toxina botulínica. Fitxa tècnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Consultat el 29 de desembre de 2013].
18. Telitromicina. Fitxa tècnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Consultat el 29 de desembre de 2013].
19. Restricciones de uso y advertencias sobre telitromicina (Ketek®).Nota Informativa Ref. nº 2007/04, 30 de marzo de 2007. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en http://www.aemps.es. [Consultat el 29 de desembre de 2013].
20. Telitromicina (ketek®): empeoramiento de miastenia gravis. Nota Informativa Ref. nº 2003/05, 23 de abril de 2003. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en http://www.aemps.es. [Consultat el 29 de desembre de 2013].
21. Jones SC, Sorbello A, Boucher RM. Fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation: evaluation of postmarketing reports from the US FDA adverse event reporting system and a literature review. Drug Saf. 2011 Oct 1; 34(10):839-47
22. Sheen VL, Ohaegbulam C, Rencus T, Tandon D.Gabapentin-induced exacerbation of myasthenia gravis.Muscle Nerve. 2010 July ; 42(1): 149
23. Litio. Fitxa tècnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Consultat el 29 de desembre de 2013].
24. Cloroquina. Fitxa tècnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Consultat el 29 de desembre de 2013].
25. Timolol. Fitxa tècnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Consultat el 29 de desembre de 2013].
26. Simvastatina. Fitxa tècnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Consultat el 29 de desembre de 2013].
27. Oh SJ, Dhall R, Young A, Morgan MB, Lu L, Claussen GC. Statins may aggravate myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008 Sep;38(3):1101-7

CASOS CLÍNICS

Trombocitopènia immune primària

N. Pi , Idcsalud Sagrat Cor Hospital Universitari
G. I. Ballesteros, Idcsalud Sagrat Cor Hospital Universitari

La trombocitopènia immune primària (PTI), antigament denominada púrpura trombocitopènica idiopàtica, és una malaltia autoimmune adquirida que es caracteritza per una trombocitopènia aïllada amb un recompte de plaquetes inferior a 100.000/mcL, en absència d'altres malalties que la justifiquin. La patogènia té la base en una destrucció accelerada i en una producció inadequada de plaquetes mitjançada per autoanticossos. La prevalença de la PTI a Espanya es desconeix, però es podria calcular que està entre 2.000 i 13.000 persones[1].

En la majoria dels pacients, aquesta malaltia es manifesta d'una forma insidiosa. Els signes i els símptomes són variables segons el grau de trombocitopènia: hi ha pacients totalment asimptomàtics, pacients amb una hemorràgia greu i altres que presenten manifestacions menors com hematomes, petèquies, púrpura, anèmia o sagnat de mucoses[2].

Mitjançant el cas clínic que exposem a continuació, volem fer una revisió dels problemes farmacoterapèutics que vam detectar al Servei de Farmàcia del nostre hospital davant de l'ingrés d'una pacient diagnosticada de PTI.

Dona de 64 anys, diagnosticada de PTI el maig de 2011, en seguiment i tractament en el nostre centre. Pacient sense al·lèrgies medicamentoses ni hàbits tòxics.

Antecedents patològics:

- Hipertensió arterial
- Hipercolesterolèmia
- Hipotiroïdisme secundari a una tiroïdectomia total feta el 2009
- Artrosi que afecta principalment les vèrtebres cervicals i el maluc

El gener de 2013, la pacient va presentar una agudització de la trombocitopènia amb 24.000 plaquetes/mcL i es va decidir iniciar tractament amb prednisona a una dosi de 60 mg/24h. Al cap de tres dies, les plaquetes havien baixat a 18.000/mcL i la dosi se li va augmentar a 90 mg/24h. Al cap d'una setmana, acudeix al servei d'urgències per l'aparició d'un quadre d'equimosi, hematomes generalitzats a la pell, sagnat mucós a la cavitat oral en forma de vesícules hemorràgiques. Presentava un recompte plaquetari de 3.000/mcL. Davant d'aquesta situació, es va decidir ingressar a la pacient al Servei d'Hematologia.

Tractament habitual:

- Enalapril 5 mg/24h
- Simvastatina 20 mg/24h
- Levotiroxina 100 mcg/24h
- Prednisona 90 mg/24h
- Omeprazole 20 mg/24h
- Clorazepat dipotàsic 5 mg/24h si cal
- Antiinflamatoris no esteroidals (AINE) o injeccions locals de corticoides si cal

NOTES SOAP

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC: OPTIMIZACIÓ DEL TRACTAMENT AMB IMMUNOGLOBULINES ENDOVENOSES EN UNA PACIENT DIAGNOSTICADA DE PTI.

Subjectiu

No és procedent.

Objectiu

Petèquies i equimosis generalitzades, hematomes i sagnat de la mucosa oral. Pacient sense esplenomegàlia. Recompte de plaquetes: 3.000/mcL.

Anàlisi

L'objectiu principal del tractament de la PTI és evitar i revertir l'hemorràgia i mantenir el nivell de plaquetes en un valor segur (superior a 20.000-30.000/mcL)[2].

La primera línia de tractament es basa en l'ús de glucocorticoides i immunoglobulines. La nostra pacient va començar el tractament amb glucocorticoides quan la xifra de plaquetes va ser inferior al límit que les guies

consideren segur. En els controls posteriors, la dosi de prednisona es va anar augmentant sense obtenir resposta mentre que, paral·lelament, la clínica va empitjorar, van aparèixer hematomes i sagnat gingival i es va decidir ingressar la pacient per iniciar tractament amb immunoglobulines intravenoses (IgIV).

Les IgIV s'utilitzen en combinació amb els glucocorticoides quan es necessita una resposta terapèutica ràpida. Es por optar entre dos règims diferents: 0,8-1 g/Kg administrats el primer dia i una segona dosis els tres dies següents, si cal, o bé, 0,4 g/Kg diàriament durant 2-5 dies. Flebogama® s'administra per via endovenosa (en infusió directa o intermitent) a una velocitat d'administració inicial de 0,6-1,2 mL/Kg/hora els primers 30 minuts d'infusió per vigilar l'aparició de reaccions d'hipersensibilitat. Si el pacient les tolera bé, es pot incrementar gradualment la velocitat d'administració fins a un màxim de 6 mL/Kg/hora[3-4].

L'administració d'IgIV requereix una hidratació adequada abans d'iniciar la perfusió, monitoritzar la diüresi i els nivells de creatinina i evitar l'ús concomitant de diürètics de la nansa[4]. Durant l'administració també cal vigilar l'aparició de reaccions adverses com rubefacció, opressió al pit, calfreds, vertígens, nàusees, dolor ossi o hipotensió. Si apareixen, cal reduir la velocitat d'administració o suspendre l'administració i tractar-les segons la gravetat i la naturalesa.

A la nostra pacient se li van administrar dues dosis de 60 g d'IgIV en dos dies consecutius (1g IgIV/Kg x 60 Kg pes pacient) i les plaquetes es van recuperar temporalment fins a arribar a la xifra de 54.000/mcL el sisè dia d'ingrés, motiu pel qual es va donar d'alta la pacient amb prednisona 90 mg/dia.

Al cap de quatre dies, la pacient va anar a la consulta d'hematologia per fer un control. Novament les plaquetes havien disminuït (17.000/mcL) però com que no presentava clínica hemorràgica se li va mantenir el tractament amb corticoides (prednisona 90 mg/24h). Dos dies després, va anar a urgències ja que presentava un quadre de 24 hores d'evolució d'hematomes i petèquies a la boca, als braços, al tronc i a les extremitats inferiors. L'analítica donava un recompte plaquetari de 4.000/mcL i la pacient va ser ingressada per segona vegada. Se la va tractar amb corticoides endovenosos i IgIV, però per falta de resposta, va ser classificada com a PTI refractària a corticoesteroides i es va decidir programar-la per una esplenectomia, segona opció terapèutica per la PTI persistent o crònica greu.

Pla

- Validar la prescripció i la dispensació de les immunoglobulines:
  - Verificar la indicació i la pauta posològica del tractament
  - Comprovar la correcta dispensació
  - Revisar el tractament concomitant per detectar possibles interaccions
- Informar Infermeria de la administració correcta del fàrmac i la possibilitat de reaccions durant la infusió.
- Seguiment dels valors analítics de les plaquetes i de les possibles reaccions adverses.

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC: VACUNACIÓ EN EL PACIENT ESPLENECTOMIZAT

Subjectiu

No és procedent.

Objectiu

Hematomes i petèquies a la boca, als braços, al tronc i a les extremitats inferiors. Pacient sense esplenomegàlia. Recompte de plaquetes: 27.000/mcL.

Anàlisi

L'esplenectomia està indicada com a tractament de segona línia en els pacients amb PTI persistent o crònica greu quan han passat més de sis mesos del diagnòstic inicial ja que hi ha la possibilitat de milloria o remissió espontània. L'objectiu és eliminar l'òrgan principal de destrucció plaquetària i una font important de producció d'anticossos i aconseguir respostes sostingudes en el 60% dels pacients als cinc anys.[2]

Després de l'esplenectomia es produeix una disminució de la síntesis d'immunoglobulines que implica un augment en el risc d'infecció per bacteris capsulats (la melsa és el principal productor d'immunoglobulines tipus M, necessàries per l'opsonització de patògens capsulats) i per virus; de manera que en aquest tipus de pacients es recomana vacunar contra *Streptococcus*

pneumoniae, Haemophilus influenzae tipo B, Neisseria meningitidis i virus de la grip[5]. Sempre que es pugui, la vacunació s'ha de fer abans de la intervenció a causa de la menor resposta immune de després. S'aconsella administrar les vacunes dues setmanes abans de la cirurgia, si bé en el cas d'esplenectomia urgent s'ha d'esperar dues setmanes per superar la immunodepressió temporal provocada per la intervenció quirúrgica. Les vacunes recomanades es poden administrar simultàniament, si bé es recomana no administrar conjuntament la vacuna de la grip i la antipneumocòccica[6] (taula 1).

Taula 1. Calendari de vacunació del pacient esplenectomizat

Vacuna	Vacuna de record	Comentaris
Pneumocòccica 23-valente	Sí	En adults i nens de qualsevol edat vacunats prèviament de manera rutinària, administrar una dosi addicional i un record als cinc anys
Antimenin-gocòccica C conjugada	Sí	En adults i nens de qualsevol edat vacunats prèviament de manera rutinària, administrar una dosi addicional i un record als cinc anys
Anti-Haemophilus influenzae B	No	En adults i nens de qualsevol edat vacunats prèviament de manera rutinària, administrar una dosi addicional
Grip	Sí	Revacunar anualment

La intervenció es va fer amb èxit i sense complicacions postquirúrgiques, però no va ser suficient per mantenir uns nivells de plaquetes superiors a 50.000/mcL motiu pel qual es va decidir iniciar tractament amb un agent trombopoètic.

Pla

- Validar la prescripció i la dispensació de les vacunes:
  - Verificar la indicació i la forma d'administració
  - Comprovar la correcta dispensació
- Seguiment dels valors analítics de les plaquetes.

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC: EL TRACTAMENT AMB AGENTS TROMBOPOÈTICS

Subjectiu

No era procedent.

Objectiu

Pacient esplenectomitzada amb algunes petèquies i hematomes en fase de maduració. Recompte de plaquetes: 16.000/mcL.

Anàlisi

En pacients amb PTI refractària a l'esplenectomia i en aquells en els quals està contraindicada aquesta intervenció quirúrgica o no l'accepten, actualment, els nous agents trombopoètics són els fàrmacs d'elecció. Són medicaments amb un mecanisme d'acció diferent del de la resta dels fàrmacs utilitzats per tractar la PTI ja que no modifiquen la resposta immune sinó que augmenten la producció plaquetària estimulant el receptor de la trombopoetina. Hi ha dos agonistes del receptor de la trombopoetina: romiplostim i eltrombopag (taula 2)[2].

En el nostre cas vam decidir iniciar tractament amb eltrombopag. Aquest fàrmac s'administra per via oral a una dosi inicial de 50mg/24h, excepte en pacients amb ascendència de l'est asiàtic o amb insuficiència hepàtica greu, en els quals la dosis d'inici és de 25 mg al dia. En la majoria dels pacients, la resposta màxima s'esdevé a les dues setmanes d'haver iniciat el tractament. La dosificació de eltrombopag s'ha d'individualitzar en funció de la resposta i requereix un monitoratge estret de la xifra de plaquetes[7].

La farmàcia va informar infermeria de la interacció entre fàrmac i cations polivalents i va suggerir alguns consells d'administració: prendre eltrombopag en dejú i deixar passar un mínim de quatre hores entre la ingestió i la d'altres fàrmacs com els antiàcids, aliments rics en calci o suplements que contenen cations polivalents (ferro, calci, alumini, magnesi, seleni i zinc) per evitar una reducció en l'absorció per causa de quelació.

Taula 2. Principals característiques dels agents trombopoètics

	ELTROMBOPAG	ROMIPLOSTIM
Objectiu	Plaquetes ≥ 50.000/mcL	
Dosi inicial	50 mg/24h	1 mcg/kg pes real/set.
Via	Oral	Subcutània
Dosi màxima	75 mg/24h	10 mcg/kg pes real/set.
Ajust de dosis	25 mg (esperar dues set.)	1 mcg/kg pes real/set.
Insuficiència hepàtica	Inici 25 mg/24h, ajusts de dosis c/3set.	Amb precaució
Administració	4h abans/4h després de: antiàcids, làctics, suplements minerals	Reconstitució vial, dosificació en funció del pes
Monitoratge	Plaquetes, hemograma, funció hepàtica	Plaquetes, hemograma
Interaccions més rellevants	Estatines	-

La nostra pacient prenia simvastatina per tractar la hipercolesterolèmia. Segons la fitxa tècnica, hi ha una interacció moderada entre simvastatina i eltrombopag ja que aquest és un inhibidor del transportador OATP1B1 implicat en el metabolisme de les estatines. Els nivells de simvastatina poden augmentar i comportar un risc més gran de rabdomiòlisi[7]. El Servei de Farmàcia va enviar una nota informativa al metge responsable per informar-lo d'aquesta interacció.

A la setmana d'haver començat el tractament, la pacient va ser donada d'alta amb bon estat general i un recompte plaquetari estable (>50.000/mcL). Al cap de quatre dies va tornar a ingressar amb un quadre de febre de 39ºC secundària a un abscés subfrènic esquerra postesplenectomia que va ser tractat amb imipenem sense complicacions.

Pla

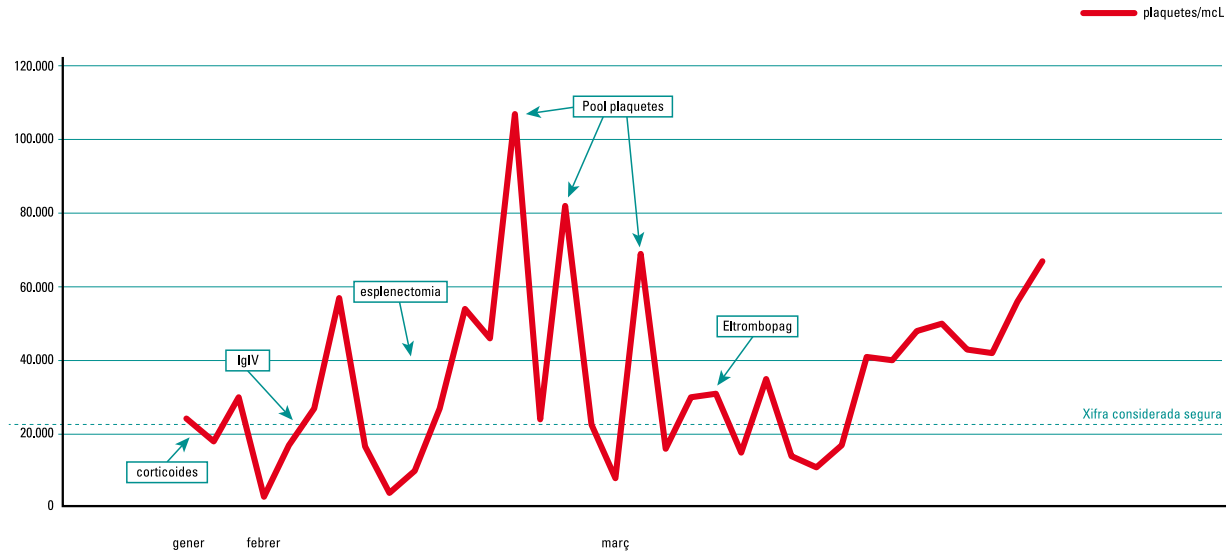
- Validar la prescripció i la dispensació del tractament amb eltrombopag:
  - Verificar la indicació del tractament
  - Comprovar la pauta posològica
  - Revisar el tractament concomitant per detectar possibles interaccions
- Seguiment dels valors analítics de plaquetes i monitoratge de la funció renal (creatinina i urea) i hepàtica (transaminases i bilirubina) durant l'ingrés.
- Informar i formar la pacient a l'alta amb relació a la seva malaltia i el tractament que té:
  - Explicar els possibles efectes adversos de la teràpia
  - Informar que davant de qualsevol canvi de medicació ha de consultar per detectar possibles interacciones
  - Recordar a la pacient que els AINE que utilitza en el tractament de l'artrosi poden causar trombocitopènia
  - Seguiment farmacoterapèutic en les dispensacions següents (tolerància, efectes adversos, valor analític de plaquetes i de funció hepàtica)

DISCUSSIÓ

La PTI és una malaltia amb presentació, característiques i curs clínic molt variables. Això implica que el diagnòstic, el tractament i el seguiment siguin especialment complicats i s'hagin de fer d'una manera molt individualitzada.

La nostra pacient va ser diagnosticada de PTI el 2011, però no va necessitar tractament fins que el gener de 2013 se li va detectar una important plaquetopènia que va requerir iniciar corticoteràpia. Des d'aquell moment, la pacient va necessitar les diferents opcions terapèuti-

Gràfica 1. Resum de l'evolució de la xifra de plaquetes



ques que recomanen les guies actuals sense observar una resposta mantinguda fins que va començar amb eltrombopag.

El primer tractament que va seguir va ser la combinació de glucocorticoides amb immunoglobulines. Les IgIV són útils en el tractament de la PTI i s'ha vist que el 65% o més dels pacients aconsegueixen un recompte plaquetari superior a 100.000/mcL però amb l'inconvenient que moltes respostes són transitòries. En el nostre cas, l'efecte de la primera administració només va durar sis dies i la segona va ser ineficaç.

Davant del fracàs dels tractaments de primera línia, es va decidir fer una esplenectomia, l'eficàcia de la qual és del 60% al cap de cinc anys. En ser un tractament urgent a causa d'una agudització de la malaltia, no es va poder practicar la vacunació 15 dies abans de la cirurgia. Segons les guies, en situacions d'urgència la vacunació hauria de ser dues setmanes després de la intervenció quirúrgica per preservar el període postoperatori, però a la nostra pacient se li van administrar el dia anterior tal com va dir el metge internista. En el moment en què es va detectar l'error, es va consultar el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya per saber si les vacunes podien ser ineficaces i calia repetir la dosi, però ens van dir que no era necessari.

Una setmana després de l'esplenectomia, les plaquetes es mantenien en uns nivells inferiors als definits com a segurs i es va decidir prescriure un agent trombopoètic. Amb la col·laboració del Servei de Farmàcia, els hematòlegs van fer una revisió bibliogràfica amb la finalitat de comparar els dos fàrmacs comercialitzats (eltrombopag i romiplostim), i van decidir indicar eltrombopag per la més gran comoditat d'administració i el perfil cost-eficàcia que té[7-9].

En els primers mesos de tractament van ser necessaris diversos ajustaments de dosis en funció del recompte de plaquetes, però actualment la pacient està controlada amb una dosi de 25 mg al dia i manté uns nivells de plaquetes superiors a 50.000/mcL (gràfica 1).

Conclusió

La trombocitopènia immune primària és una malaltia autoimmune adquirida, caracteritzada per una trombocitopènia aïllada, sense cap altra patologia que la justifiqui, en la qual el tractament està indicat quan hi ha manifestacions hemorràgiques o quan el recompte plaquetari és inferior a 30.000/mcL. El tractament de primera línia el constitueixen els corticoides i les immunoglobulines. Quan la malaltia es fa crònica, l'esplenectomia és el tractament d'elecció. Els nous agents trombopoètics són una alternativa per mantenir el pacient asimptomàtic i amb una resposta plaquetària favorable prolongada quan les anteriors opcions terapèutiques fracassen. En qualsevol cas, el tractament d'aquesta malaltia implica un monitoratge estret del pacient i una individualització especial per aconseguir una xifra de plaquetes segura.

BIBLIOGRAFIA

1. Nueva aproximación al tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria. Haematologica. Edición española. 2011; 96 (Supl. 6).
2. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Documento de Consenso SEHH [Internet]. Disponible a: http://www.sehh.es/documentos/40/Guia%20PTI.pdf (Últim accés octubre 2013).
3. Servicio de Farmacia; Hospital Universitari Son Espases. Guía de administración de medicamentos vía parenteral. 6a Ed. Palma de Mallorca (España), 2011.
4. Fitxa tècnica flebogamma IV [Internet]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000781/WC500023473.pdf (Últim accés octubre 2013).
5. Vacunas recomendables en el paciente esplenectomizado. Capítulo XVII Manual de Vacunaciones Fisterra. [Internet]. Disponible a: http://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/vacunas/asplenico.asp. (Últim accés octubre 2013).
6. Vacunación en pacientes con asplenia anatómica o funcional o en aquellos que van a sufrir una esplenectomía. Región de Murcia. Consejería de Sanidad. [Internet]. Disponible a: http://www.murciasalud.es/archivo.php?id=199704. (Últim accés octubre 2013).
7. Fitxa tècnica eltrombopag (Revolade®) [Internet]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf. (Últim accés Octubre 2013).
8. Fitxa tècnica romiplostim (Nplate®) [Internet]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf (Últim accés octubre 2013).
9. Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH). Romiplostim (Nplate®) i eltrombopag (Revolade®) per al tractament de la púrpura trombocitopènica immunitària. l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut, 2010 [Internet]. Disponible a: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/romiplostim_eltrombopag_pti_aiaqs2010ca.pdf. (Últim accés octubre 2013).

Espigolant

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

Plasma vitamin C predicts incident heart failure in men and women in European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition–Norfolk prospective study

Pfister R, Sharp SJ, Luben R, Wareham NJ i Khaw, KT

Am Heart J 2011;162:246-53.

El consum de fruita i verdura en una proporció de cinc o més al dia és una recomanació dietètica que es fa per prevenir malalties cròniques, però els autors comenten ara que les dades que confirmaven aquesta actuació en la prevenció del risc de malalties cardíaques eren disperses, possiblement per la forma de mesurar i comparar el consum tant de fruita com de verdura.

Per aquest motiu els autors de l'estudi es van proposar valorar el nivell plasmàtic de vitamina C com a biomarcador per avaluar el consum de fruita i verdura i eliminar errors del volum de consum d'aquests aliments. Van elegir la vitamina C perquè la fruita i la verdura en són la font principal, especialment en les dietes occidentals a les quals aporten aproximadament el 90% d'aquesta vitamina. Com que l'ésser humà només pot obtenir la vitamina C de manera exògena i no la pot produir de manera interna és per això que els investigadors de l'estudi van considerar que la concentració de vitamina C en plasma podria ser un bon biomarcador per avaluar el consum de fruita i verdura.

Per a dur-lo a terme van mesurar la concentració de vitamina C en plasma i registraren la prevalença d'insuficiència cardíaca de 9.187 homes i 11.112 dones entre 39 i 79 anys d'edat residents a Norfolk, al Regne Unit, que participaven a l'estudi *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.*

A l'estudi desenvolupat entre els anys 1993 i 1997 hi van participar 22.474 pacients que van respondre un qüestionari sobre estat de salut i estil de vida i se'ls va fer una anàlisi sanguínia bàsica i una revisió de reconeixement. Un any després de l'inici de l'estudi, se'ls tornà a fer l'anàlisi per mesurar els nivells d'àcid ascòrbic.

En un seguiment de 12.8 anys, els autors van identificar 1.258 incidents cardíacs, 154 de mortals i 1.204 de no mortals, en 724 homes i 534 dones (incidència de 4,8 per 1000 persona-any)

Després d'analitzar les dades, els investigadors britànics i alemanys observaren que l'increment de 20 µmol/L de vitamina C en el plasma (que correspondria a una porció addicional de fruita o verdura) s' associava a una reducció del 9% del risc de patir insuficiència cardíaca, independentment de l'edat, el gènere, el consum de tabac i/o alcohol, l'activitat física, la classe social i l'ocupació, el nivell educatiu, la diabetis, la pressió arterial sistòlica, el nivell de colesterol i l'índex de massa corporal.

Els autors comenten que les inconsistències en els resultats d'estudis anteriors pel que fa a risc cardiovascular són conseqüència de la forma de valorar la ingesta de fruita i verdura. Que el que han trobat amb l'estudi que ara publiquen té dues implicacions: en primer lloc que la vitamina C és un marcador nou que pot indicar el risc cardiovascular de forma independent d'altres riscos i en segon lloc que evidencia l'efecte beneficiós del consum de fruita i verdura en la salut cardíaca.

Assenyalen també que els resultats permeten fer recomanacions a la població ja que els beneficis es van observar en tots els grups, factor que fins ara podíem intuir però que no s'havia demostrat de manera científica.

Així i tot arriben a la conclusió que és millor fer més estudis prospectius per confirmar els beneficis de la vitamina C.

Diabetes in Midlife and Cognitive Change Over 20 Years

Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, Coresh J, Albert M, Couper D, Griswold M, Gottesman RF, Wagenknecht LE, Windham BG, Selvin E.

Annals of Internal Medicine, 2014; 161 (11): 785-793. DOI: 10.7326/M14-0737

En aquest estudi de l' Escola de Salut Pública Bloomberg, de

la Universitat John Hopkins, als Estats Units, els autors estudiaren si les persones diagnosticades de diabetis en edat adulta, és a dir de diabetis tipus 2, amb els anys eren més propenses a experimentar problemes de memòria i cognitius conseqüència dels nivells alterats de glucosa durant una etapa més o menys llarga.

Per l'estudi, Selvin i el seu equip utilitzaren les dades de l'*Atherosclerosis Risk in Communities Study'* (ARIC), que el 1987 va començar a seguir un grup de 15.792 adults de mitjana edat a Maryland, Carolina del Nord, Minnesota i Mississippi, amb una de les cohorts més grans sobre envelliment. Van controlar-los els nivells d'hemoglobina glucosilada (hemoglobina A1c) i posteriorment van valorar la funció cognitiva dels participants en quatre visites entre 1987 i 1989 i una vegada entre el 2011 i el 2013. Els estudis anteriors que relacionaven l'alteració dels nivells de glucosa i la pèrdua cognitiva havien estat de curta durada. En canvi, la limitació d'aquest estudi segons els mateixos autors és que només van fer un test per cada domini cognitiu i només una anàlisi dels valors d'hemoglobina glucosilada durant les visites de seguiment.

Els investigadors compararen el deteriorament cognitiu propi de l'envelliment amb la decadència, i determinaren que hi havia un 19% més de descens de l'esperat en els participants amb diabetis mal controlada, i també disminucions menors en les persones prediabètiques i en pacients no diagnosticats.

L'estudi evidencia que les persones diagnosticades de diabetis aproximadament en aquesta edat, són més propenses a experimentar problemes de memòria i cognitius durant els següents 20 anys, derivats de problemes microvasculars que no apareixen amb la mateixa freqüència en les persones que els tenen correctes. Els autors expressen que per tenir una ment sana als 70 anys, és important controlar els nivells de glucosa en sang quan se'n tenen 50.

Theobromine Inhibits Uric Acid Crystallization. A Potential Application in the Treatment of Uric Acid Nephrolithiasis.

Grases F, Rodriguez A, Costa-Bauza A (2014).

PLoS ONE 9(10): e111184. doi:10.1371/journal.pone.0111184

Un estudi dirigit per Fèlix Grases, de la Universitat de les Illes Balears, publicat a *PLOS One*, ha demostrat que la teobromina inhibeix la formació de cristalls d'àcid úric *in vitro.*

Segons els investigadors, aproximadament un 10% de la població presenta càlculs renals. Aquests càlculs són de classes diverses, els més habituals els d'oxalat càlcic però també els de fosfats i d'urats. Aquests darrers, que es formen quan el pH de l'orina és àcid per sota de 5.5, representen entre un 10% i un 15% del total de les litiasis i acostumen a presentar-los els homes de més de 50 anys, amb recaigudes freqüents.

Els tractaments actuals consisteixen a alcalinitzar l'orina operació amb la qual queda facilitada la dissolució de les sals, però aleshores, com diuen els autors de l'article, apareix el risc que a pH elevat es formin càlculs de fosfat que tampoc són fàcils d'eliminar i que poden provocar calcificacions renals.

La finalitat del treball publicat va ser estudiar l'efecte inhibidor de la teobromina en la cristal·lització de l'àcid úric en diferents models *in vitro*.

Mitjançant mètode turbidimètric es va estudiar la formació de cristalls d'àcid úric en orina sintètica i els efectes dels inhibidors potencials d'aquesta cristal·lització. Els resultats indiquen que *in vitro* la teobromina inhibeix de manera àmplia aquesta cristal·lització perquè altera la morfologia dels cristalls i els fa més prims en substituir molècules d'úric dins el cristall.

Com que el mecanisme d'acció no va a modificar el pH de l'orina sinó a impedir la formació dels cristalls, això no implica que es puguin formar més càlculs de fosfats.

Els autors arriben a la conclusió que la teobromina actua com a inhibidor de la formació de càlculs d'àcid úric i que caldria fer més assajos en aquest cas *in vivo* per establir-ne realment les capacitats potencials.

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

PLANTES MEDICINALS

Plantes amb cafeïna: Un valor afegit per a l'esportista?

M. Blanco, farmacèutica comunitària i tecnòloga dels aliments, màster en dietètica i dietoteràpia, responsable tècnica d'AFINUR, tècnica en diferents empreses de complements alimentosos, consultora alimentària experta en legislació de complements alimentosos, grup de complements alimentosos en l'esport de la Vocalia d'Alimentació i Nutrició del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona.
M. López, farmacèutica comunitària, formadora en educació nutricional, experta en nutrició esportiva, grup de complements alimentosos en l'esport de la Vocalia d'Alimentació i Nutrició del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona.
A. Paré, farmacèutica especialitzada en formació i assessorament en alimentació i nutrició, màster en alimentació i nutrició, experta en nutrició esportiva, grup de complements alimentosos en l'esport de la Vocalia d'Alimentació i Nutrició del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona.

Aquest treball va ser presentat de manera parcial al XV Congrés Nacional de la Federació Espanyola de Medicina de l'Esport, celebrat del 26 al 29 de novembre del 2014 a la ciutat d'A Coruña

QUÈ ÉS LA CAFEÏNA?

Químicament, la cafeïna és un alcaloide de la família de les xantines metilades, concretament: 1,3,7-trimetilxantina.

S'absorbeix al tracte intestinal de manera ràpida i completa i presenta una biodisponibilitat del 100%. El temps que tarda a arribar a la màxima concentració plasmàtica (Tmax) és de 30-45 minuts en dejú, una mica més si es consumeix amb aliments. Es metabolitza al fetge mitjançant el sistema enzimàtic citocrom P450 i s'elimina per l'orina, amb una semivida de 2,5 - 10 hores. La farmacocinètica queda afectada per molts factors (aliments, fàrmacs, pes, gènere, etc.) i mostra una gran variació interindividual.

El mecanisme d'acció fisiològica de la cafeïna es desenvolupa en tres nivells:

- En el sistema nerviós central: és un inhibidor competitiu dels receptors de l'adenosina, un regulador de la neurotransmissió que, a més, disminueix l'alliberament de catecolamines i inhibeix la lipòlisi.
- En el múscul: augmenta la mobilització de calci del reticle endoplasmàtic, millora els mecanismes i augmenta la potència de la contracció muscular.
- En el metabolisme: augmenta la mobilització de triglicèrids com a conseqüència de l'estimulació de l'alliberament de catecolamines, provoca un augment de la concentració d'àcids grassos lliures del plasma i una disminució del quocient respiratori.

A dosis elevades, la cafeïna pot tenir efectes secundaris com ara problemes intestinals, ansietat, nerviosisme, insomni, irritabilitat o arítmies.[1]

En els darrers anys, en la farmàcia comunitària hi ha hagut un interès creixent per la cafeïna: per l'acció lipolítica (en productes per perdre pes), per l'acció estimulant (en productes per millorar la memòria i la concentració) i per l'acció ergogènica (en productes per a esportistes).

CAFEÏNA I ESPORT

S'entén com a ajuda ergogènica qualsevol substància o ajuda externa que s'ingereix, s'injecta o s'aplica amb la finalitat de millorar el rendiment esportiu. La cafeïna és de les poques ajudes ergogèniques amb evidència científica. De fet, fins a l'1 de gener del 2004, es va considerar substància dopant però des d'aquesta data ja no figura a la llista de substàncies prohibides per la WADA (World Anti-Doping Agency). Es pot trobar en molts productes destinats al consum dels esportistes: begudes, gels, comprimits, *shots* i barretes entre d'altres.

La major part dels estudis sobre l'efecte ergogènic de la cafeïna se centren en esports de resistència i demostren que un suplement de cafeïna retarda l'aparició de la fatiga i disminueix la percepció subjectiva d'esforç. Estudis recents han demostrat també la millora del rendiment en exercicis de curta durada i molt alta intensitat. En qualsevol cas, té un efecte ergogènic superior quan s'ingereix en forma de complements que no pas mitjançant el consum de cafè.

D'ON SURT LA CAFEÏNA I COM S'OBTÉ?

La cafeïna pot tenir un origen sintètic en forma anhidra o bé un origen natural procedent d'extractes de plantes. En aquest darrer cas, juntament amb altres bases xàntiques i components fitoquímics de la planta.

A l'oficina de farmàcia coexisteixen els dos tipus de cafeïna (l'anhidra i la sintètica) en nombrosos productes que

Evidències de consens segons la Federación Española de Medicina del Deporte.[2]	
Evidència científica	**Grau d'evidència**
L'administració de cafeïna en dosis de 200-300 mg (3-6 mg/kg) millora el rendiment de les activitats de resistència.	A
L'administració, una hora abans de l'exercici, de 3 mg de cafeïna per kg de pes corporal incrementa la capacitat de resistència, mentre que si se n'administren 4 mg/kg la percepció de l'esforç fet, baixa.	A
L'administració de cafeïna és efectiva en la millora de l'estat d'alerta, la concentració, el temps de reacció, l'aprenentatge motor i la memòria recent.	A
El fet de prendre cafeïna millora diversos aspectes del rendiment en esports d'equip com ara l'habilitat en l'esprint únic i repetit i el temps de reacció o la millora de la precisió en la passada de futbol.	A

van des de medicaments fins a complements alimentosos, passant per infusions i cosmètics.

Quan un producte conté cafeïna anhidra podem saber exactament quina quantitat hi ha en cada dosi. Però quan parlem de plantes o d'extractes, el contingut és variable i depèn del mètode d'extracció, del tipus de solvent emprat i, fins i tot, de com s'ha cultivat, recollit, preparat i de quina part de la planta i de l'espècie vegetal que s'ha utilitzat. L' infusió, per exemple, és el mètode d'extracció més suau. La temperatura de l'aigua, la composició fisicoquímica d'aquesta, el temps de contacte i la pressió que s'exerceix entre les parts de la planta i l'aigua determina el contingut final de principis actius, i només s' arrosseguen les molècules hidrosolubles. Després tenim les decoccions o decuits, que també arrosseguen principis hidrosolubles i tintures per a les quals es poden emprar solucions hidroalcohòliques. Finalment, tenim els extractes (líquids, semi sòlids, sòlids) als quals s'han pogut arrossegar principis hidrosolubles i liposolubles segons el tipus de solvent utilitzat (aigua, glicerina, alcohol...). Al mercat hi ha també els extractes estandarditzats (no tots ho poden ser), que reflecteixen la potència d'un o més principis actius característics de la planta. En tots els lots, el contingut de principi actiu és el mateix.

Així, quan adquirim una planta que conté bases xàntiques, amb la finalitat que ens sigui útil com a substància ergogènica, és molt important llegir bé l'etiquetatge per veure quin percentatge de cafeïna aporta i si utilitza un extracte estandarditzat o no. O bé, si fem una infusió, cal tenir en compte que la concentració de principi actiu pot variar segons quina sigui la preparació.

QUINES PLANTES CONTENEN CAFEÏNA

A la natura hi ha més de 60 espècies de plantes que contenen cafeïna, moltes consumides de manera regular pels efectes estimulants que tenen. Les més conegudes són: cafè, te, cacau, guaranà, herba mate i nou de cola.

Algunes contenen majoritàriament cafeïna i també poden aportar altres metilxantines com la teobromina i la teofil·lina. Però totes contenen altres components fitoquímics de gran interès que actuen a nivell cardiovascular, muscular, metabòlic, intestinal i antiradical.

CACAU

El cacau s'obté de l'arbre denominat *Theobroma cacao*. Cal fermentar, dessecar i torrar la polpa dels fruits per obtenir la pasta de cacau. És la planta que conté menys cafeïna, però el seu contingut en teobromina és superior al de les altres.

Gran part de les qualitats terapèutiques que té es poden atribuir als efectes antioxidants dels flavonoides. D'aquí que alguns autors parlin de l'efecte protector que desenvolupa en les malalties cardiovasculars ja que inhibeix l'oxidació del colesterol LDL, redueix l'agregació plaquetària i regula la resposta inflamatòria i immunològica en les parets dels vasos sanguinis[3,4].

Els estudis que trobem sobre el consum de cacau i l'exercici físic es basen més en el contingut en flavonoides que no pas en cafeïna.

CAFÈ

El cafè s'obté de les llavors de diferents espècies del gènere *Coffea*. Aquestes llavors contenen àcids fenòlics com ara àcid clorogènic i àcid cafeic, olis essencials (que li proporcionen un aroma típic), alcaloides com la cafeïna (1-2% del gra) i sals minerals (potassi, sodi, calci i magnesi). Tot i ser una de les begudes més consumides al món, especialment a la societat occidental, la investigació sobre els efectes del cafè en sí és limitada.

El consum de cafè ajuda a mantenir l'estat d'alerta i la capacitat cognitiva, principalment per la presència de cafeïna, però també sembla que pot reduir la síndrome metabòlica i la malaltia de fetge gras no alcohòlic (aquí els estudis clínics parlen d'un efecte protector)[5].

Hi ha estudis que comparen l'efecte de la cafeïna en càp-

sules versus el cafè normal i el cafè descafeïnat en l'exercici de resistència, i conclouen que només es detecta un augment d'aquesta en el grup que pren la cafeïna en càpsules i no en la resta, de manera que algun component del cafè modula l'acció de la cafeïna[6].

COLA

Es coneix com a nou de cola el fruit de dues espècies del gènere Cola *(Cola nitida i Cola acuminata)*. Conté bases xàntiques: cafeïna i teobromina, tanins, saponines, flavonoides i midó entre altres. La part que s'utilitza com a font d'alcaloides correspon als cotiledons dessecats de les llavors que contenen entre 1,3-2,5 % (cafeïna, teobromina i teofil·lina). La Cola acuminata té més contingut en proteïnes, greixos, alcaloides, tanins i saponines que la Cola nitida[7].

Els efectes estimulants que propicien les metilxantines queden modulats per la presència dels complexos formats amb els tanins que alliberen la cafeïna lentament i en prolonguen l'efecte.

S'utilitza sobretot en complements alimentosos i dietètics com a coadjuvant de la pèrdua de pes. En extractes estandarditzats utilitzats per a la producció, podem trobar fins a un 10%-12% de cafeïna. Si no estan estandarditzats és interessant saber de quina de les dues espècies es tracta.

GUARANÀ

S'utilitzen les llavors torrades i polvoritzades de *Paullinia cupana*. La composició química d'aquesta planta es caracteritza per la presència d'alcaloides (cafeïna, teofil·lina i teobromina) i també terpens, flavonoides i amides. Les llavors de guaranà són riques en cafeïna, poden contenir-ne des d'un 6,2% fins a un 8%, percentatge significativament més elevat que el del cafè, el cacau o el te.

Les metilxantines no són els únics compostos responsables de les propietats del guaranà sinó que també ho són les concentracions elevades de compostos fenòlics (tanins entre d'altres) i saponines. Els tanins, especialment el catecol, confereixen propietats astringents útils en casos d'estats diarreics[8].

El 2004 es va publicar la primera evidència que confirmava les propietats del guaranà sobre la concentració i la memòria[9] ja que s'havien observat notables millores de resposta de l'individu amb dosis de 75 mg d'extracte estandarditzat al 12% de cafeïna. Els autors concloïen que els efectes del guaranà sobre la concentració no eren atribuïbles només a la cafeïna, sinó a la presència conjunta de tanins i saponines. Més tard, el 2008 els mateixos autors[10] van confirmar la utilitat en les persones, d'un preparat amb extracte de guaranà i vitamines i minerals per afavorir el rendiment cognitiu i combatre la fatiga mental quan es fa un esforç mental sostingut.

El 2013 es va demostrar per RMN que un complement alimentós amb extracte de guaranà, vitamines i minerals incrementa l'activació cerebral en àrees destinades a la memòria i a l'atenció[11] .

Actualment les indicacións de l'extracte aquós del guaranà són àmplies: acció vigoritzant, estimulació del sistema nerviós central (en casos d'estrès físic i intel·lectual), millora de la memòria i capacitat cognitiva, antidiarreic, diürètic i antineuràlgic. Al mercat europeu hi podem trobar diferents estandaritzacions, d'entre el 10 i el 12% al 22% en cafeïna. El guaranà és la planta que té l'estandardització més elevada en cafeïna, però també podem trobar extractes no estandarditzats (amb una quantitat de cafeïna desconeguda si no ho consigna l'etiquetatge).

MATE

El mate o herba mate és una beguda molt utilitzada com a font de cafeïna en algunes regions subtropicals de Sud-Amèrica, especialment d'Argentina, Brasil, Paraguai i Uruguai. En aquests països beure mate és un acte social i un fet habitual quan l'amfitrió n'ofereixi als seus convidats, un acte que es coneix com a "mateada". En canvi, a Europa i a Nord-Amèrica, el mate es fa servir com a beguda energètica i/o per perdre pes o com a ingredient de molts complements alimentosos[12,13].

L'espècie que s'utilitza comunament és *Ilex paraguarien-*

sis St. Hill. Se n'utilitzen les parts aèries (fulles i tiges) per fer un decuit o una infusió. És una planta molt rica en compostos biològicament actius: polifenols, metilxantines, saponines, vitamines i minerals. És per això que en medicina popular ha estat utilitzat com a antioxidant, antiinflamatori, antitumoral i coadjuvant per perdre pes[14]; i també en tractaments contra artritis, reumatismes i altres inflamacions, cefalees, obesitat, hipertensió i desordres digestius[15].

Quan es prepara segons la tradició sud-americana, la concentració en polifenols és la més alta coneguda d'entre les begudes existents, per davant del vi i del te verd[16].

Entre els polifenols del mate destaquen els derivats de l'àcid cafeic, principal representant del grup dels àcids hidroxicinàmics. En els aliments, aquest àcid cafeic hi és com un èster de l'àcid quínic anomenat àcid clorogènic (àcid 5-cafeoilquínic).

Els derivats de l'àcid clorogènic podrien tenir activitat antimicrobiana davant d'alguns patògens alimentaris com *S. aureus, L. monocytogenes i S. enteriditis*, la qual cosa suggereix que el mate es podria utilitzar com a conservant natural d'aliments i begudes[17] o, fins i tot, com a protector contra la càries.

Les fulles de *Ilex paraguariensis* contenen una quantitat significativa de saponines triterpenoides, responsables del gust amarg de la beguda i de la reducció en l'absorció de colesterol i sals biliars en el tracte gastrointestinal.

En l'espècie *Ilex paraguariensis* St. Hil. var. *Paraguariensis* es va trobar 0,65% de cafeïna i 0,12% de teobromina; en *Ilex paraguariensis* St. Hil. *var. Vestita* 0,003% de cafeïna i 0,22% de teobromina. En altres espècies com *I. brevicuspis, I. dumosa* i *I. microdonta* no s'hi van detectar metilxantines[18].

En una infusió de "mate cocido" hi ha uns 70 mg de cafeïna, mentre que en una de te n' hi ha 50, i en una de cafè, 35. Es pot donar el cas de persones que participen en dos o més "mateades" al dia, i llavors la ingesta arriba fins als 100-200 mg.

Aquestes xantines indueixen la secreció d'enzims antioxidants com la peroxidasa en les glàndules submandibulars; d'aquí el seu paper com a protector dels sistema immunitari[19].

TE VERD

La infusió de te és una beguda originària de la Xina on tradicionalment ha estat utilitzada des de fa més de 5.000 anys. Actualment, és la beguda més consumida a tot el món després de l'aigua. La droga es troba a les fulles de la planta *Camellia sinensis* Kuntze.

Els principis actius principals del te són les bases xàntiques (cafeïna, teofil·lina i teobromina), les catequines (representen el 30-42% del pes sec del te verd), les teaflavines (el te negre), i, en menor quantitat, tanins catèquics, flavonoides, àcids cafeilquínics, antocianidines i saponines.

L'epigalocatequin-3-galat (EGCG) és el constituent polifenòlic principal del te verd. Una infusió típica de te verd (2,5g de fulles de te en 250ml d'aigua calenta) conté 240-320mg de catequines, un 60-65% de les quals són EGCG i uns 20-50mg són cafeïna.

Pel seu contingut en bases xàntiques presenta les mateixes accions que la cafeïna. Les catequines i altres polifenols del te verd tenen propietats antioxidants, de fet un gran nombre d'estudis científics suggereixen que l'EGCG és el responsable de la majoria d'efectes beneficiosos per a la salut en el consum de te verd.

Amb relació a les malalties de les artèries coronàries, hi ha resultats beneficiosos per raó del consum de te verd i no del de te negre[20].

L'administració d'una determinada quantitat de catequines i cafeïna s'associa a una reducció significativa del greix corporal total i del greix abdominal, de l'índex de massa corporal, pes corporal i perímetre de cintura[21,22].

La ingesta d'extracte de te verd pot augmentar l'oxidació dels greixos i la contribució d'aquests al total de la despesa energètica durant l'exercici d'una intensitat moderada i millorar la sensibilitat a la insulina i la tolerància a la glucosa[23].

Un complement alimentós amb extracte de te verd pot protegir del dany oxidatiu induït per exercici de resistència muscular i d'entrenament de força i reduir els marcadors de peroxidació lipídica, concentració de creatinquinasa i millorar els nivells d'enzims antioxidants[24,17].

Quant a la salut intestinal i a la prevenció de diarrees, al Micromedex trobem estudis positius sobre l'extracte de te verd i la seva acció d'inhibició del creixement de *Clostridium perfingens* i *Clostridium difficile, Vibrio cholerae, Salmonella typhimurium* i *Salmonella typhi.*

LA IMPORTÀNCIA DE L'ETIQUETATGE

Llegir les etiquetes dels aliments i dels complements ali-

mentosos i/o dietètics i els prospectes dels medicaments és bàsic per saber exactament què és el que prenem, quina acció pot tenir i quins possibles efectes secundaris o interaccions pot provocar. En extractes de plantes és molt important, sempre que es pugui, utilitzar productes amb principis actius estandarditzats que permeten tenir la garantia que, lot darrera lot, sempre tindrem la mateixa concentració de bases xàntiques i d'altres fitoquímics.

Sobre els aliments amb cafeïna afegida, la legislació actual en tema d'etiquetatge (Reglament 1169/2011 sobre la informació alimentària facilitada al consumidor, annex III) marca unes mencions obligatòries: en general —i amb certes particularitats— el producte ha de portar, en el mateix camp visual de la denominació de venda de l'aliment, el contingut de cafeïna i la recomanació explícita que no és recomanable per a nens ni per a dones embarassades o en període de lactància.

QUÈ I QUAN RECOMANAR

Amb tota aquesta informació creiem que una bona recomanació fóra que en fase de precompetició i//o de competició poder optar per una cafeïna anhidra per treballar amb dosis més elevades; en fase de postcompeticio, plantes amb bases xàntiques que aporten altres compostos fitoquímics molt interessants per tractar l'estrès oxidatiu produït per l'esport; en fase de transició, les plantes també poden ser útils per reduir pes corporal i per ajudar l'esportista en el control del pes. Sense oblidar que en qualsevol moment, determinats extractes beneficien no només el rendiment físic sinó també el cognitiu, tant en esportistes com en persones que tenen una activitat física i/o psíquica intensa.

Agraïments a Eloi Miralles, farmacèutic i escriptor, per la adequació lingüística del text.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldstein, E. R. et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and performance. J. Int. Soc. Sports Nutr. 7, 5 (2010).
2. Palacios, N. et al. Consenso ayudas ergogénicas FEMEDE. (2012).
3. Ariefdjohan, M. W. & Savaiano, D. A. Chocolate and cardiovascular health: is it too good to be true? Nutr. Rev. 63, 427–430 (2005).
4. Ding, E. L., Hutfless, S. M., Ding, X. & Girotra, S. Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. Nutr. Metab. (Lond). 3, 2 (2006).
5. Yesil, a & Yilmaz, Y. Review article: coffee consumption, the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 38, 1038–44 (2013).
6. Graham, T. E. et al. Metabolic and exercise endurance effects of coffee and caffeine ingestion soccer players under physical stress conditions Metabolic and exercise endurance effects of coffee and caffeine ingestion. 883–889 (2014).
7. Dewole, E., Dewumi, D., Alabi, J. & Adegoke, A. Proximate and Phytochemical of Cola nitida and Cola acuminata. Pakistan J. Biol. Sci. 1–4 (2013). doi:10.3923/pjbs.2013.
8. Kuskoski, E., Fett, R., García, A. & Ana, T. G. Propiedades químicas y farmacológicas del fruto guaraná (Paullinia cupana). Rev. La Fac. Química Farm. 12, 45–52 (2005).
9. Kennedy, D. O., Haskell, C. F., Wesnes, K. A. & Scholey, A. B. Improved cognitive performance in human volunteers following administration of guarana (Paullinia cupana) extract: Comparison and interaction with Panax ginseng. Pharmacol. Biochem. Behav. 79, 401–411 (2004).
10. Kennedy, D. O. et al. Improved cognitive performance and mental fatigue following a multi-vitamin and mineral supplement with added guaraná (Paullinia cupana). Appetite 50, 506–513 (2008).
11. Scholey, A. et al. Acute effects of different multivitamin mineral preparations with and without Guaraná on mood, cognitive performance and functional brain activation. Nutrients 5, 3589–604 (2013).
12. Borges, M. C. et al. The effect of mate tea (Ilex paraguariensis) on metabolic and inflammatory parameters in high-fat diet-fed Wistar rats. Int. J. Food Sci. Nutr. 64, 561–9 (2013).
13. Andrews, K. W. et al. The caffeine contents of dietary supplements commonly purchased in the US: Analysis of 53 products with caffeine-containing ingredients. Anal. Bioanal. Chem. 389, 231–239 (2007).
14. Murakami, A. N. N. et al. Concentration of biologically active compounds extracted from Ilex paraguariensis St. Hil. by nanofiltration. Food Chem. 141, 60–65 (2013).
15. Balzan, S. et al. Lipid-lowering effects of standardized extracts of Ilex paraguariensis in high-fat-diet rats. Fitoterapia 86, 115–122 (2013).
16. Peres, R. G., Tonin, F. G., Tavares, M. F. M. & Rodriguez-Amaya, D. B. HPLC-DAD-ESI/MS identification and quantification of phenolic compounds in Ilex paraguariensis beverages and on-line evaluation of individual antioxidant activity. Molecules 18, 3859–71 (2013).
17. Martin, J. G. P. et al. Antimicrobial activity of yerba mate (Ilex paraguariensis St . Hil .) against food pathogens. Rev. Argent. Microbiol. 45, 93–98 (2013).
18. Reginatto, F. H., Athayde, M. L., Gosmann, G. & Schenkel, E. P. Methylxanthines accumulation in Ilex species - caffeine and theobromine in erva-mate (Ilex paraguariensis) and other Ilex species. J. Braz. Chem. Soc. 10, (1999).
19. Peralta, I. N., Cogoi, L., Filip, R. & Anesini, C. Prevention of hydrogen peroxide-induced red blood cells lysis by Ilex paraguariensis aqueous extract: participation of phenolic and xanthine compounds. Phytother. Res. 27, 192–8 (2013).
20. Wang, Z. et al. Black and green tea consumption and the risk of coronary artery. 2004, 506–515 (2011).
21. Phung, O. J. et al. Effect of green tea catechins with or without caffeine on anthropometric measures : a systematic review and meta-analysis 1 – 3. 73–81 (2010). doi:10.3945/ajcn.2009.28157.Am
22. Wang, H. et al. Effects of catechin enriched green tea on body composition. Obesity (Silver Spring). 18, 773–9 (2010).
23. Venables, M. C., Hulston, C. J., Cox, H. R. & Jeukendrup, A. E. Green tea extract ingestion , fat oxidation , and glucose tolerance in. 778–784 (2008).
24. Jówko, E. et al. Green tea extract supplementation gives protection against exercise-induced oxidative damage in healthy men. Nutr. Res. 31, 813–21 (2011).
25. Panza, V. S. P. et al. Consumption of green tea favorably affects oxidative stress markers in weight-trained men. Nutrition 24, 433–42 (2008).

FARMACÈUTICS INNOVADORS

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

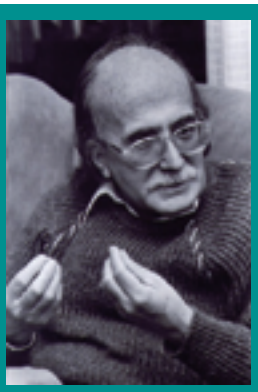
Guillem Viladot i Puig

(Agramunt, 1922- Barcelona, 1999)

El personatge. Neix el 26 d'abril de 1922, a Agramunt, capital de la Ribera de Sió, en el sí d'una família de tradició farmacèutica. La seva formació escolar inicial passa per diferents institucions de la vila a la qual s'integra plenament, en especial en l'àmbit cultural. Va casar amb Montserrat Felip, també farmacèutica. El 1950 cau malalt i, convalescent, es dedica a la seva gran afecció: la literatura. L'any 1956 es produeix la primera crisi universitària i Viladot és condemnat a l'ostracisme dos anys per un article dedicat a Rafael Alberti. La seva actitud fou la de defugir etiquetes i cronologies tot seguint el precepte *"el nom no fa la cosa i el concepte mata l'essència"*. Mor a Barcelona el 19 de novembre de 1999.

El farmacèutic. Els orígens farmacèutics d'en Guillem cal buscar-los en un besavi seu, Antoni Viladot i Sanuy, en casar-se amb la filla de l'apotecari d'Agramunt. Joan Viladot i Puig, pare d'en Guillem, es va llicenciar en Farmàcia el 1910, i el 1965 ingressa a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona amb la lectura de la memòria "Aportación del linaje Viladot a la Farmacia". Per la seva part, Guillem Viladot inicià els estudis de Farmàcia a Barcelona el curs 1940-1941 i es llicencià el 1947. Exercí la professió a l'oficina de farmàcia familiar d'Agramunt.

La innovació. La destacada aportació de Guillem Viladot cal situar-la en l'àmbit de la literatura i el pensament. L'any 1959 escriu Els metaplasmes i el 1960 IA_URT i esdevé el precursor de l'anomenada poesia concreta a Espanya. El 1965, crea l'obra Nou plast-poemes que s'engloba en una col·lecció anomenada "Lo Pardal" creada per ell.



L'aparició, el 1971, del llibre T/47 significaria també el primer exemple d'edició poètica visual en un llibre de butxaca de distribució comercial. A finals dels anys 70 s'interessa per la psicoanàlisi que passa a integrar a la seva assagística amb novel·les com Ricard(1977), La llei de pedra i altres històries(1979) o Ciutadà 00000000001 (1989), entre altres. Aquestes obres precedeixen el cicle de novel·les històriques d'arrel també psicològica, com Joana (1991) o Carles (1994), i els reculls de la seva poesia completa, reunida en cinc volums, així com les seves darreres novel·les, Els Ulls (1999), Les vellicositats (1999), Ruth (2000) i L'Energia (2001). La darrera dècada de la seva vida, intensifica la poesia visual que cada cop esdevé més plàstica com els anomenats "Objectes de companyia o poemes objectuals". Cal dir que Viladot està present en totes les exposicions antològiques, nacionals i internacionals de poesia d'avantguarda. L'any 1991, Viladot basteix un immoble de la plaça del Pare Gras, d'Agramunt per convertir-lo en Lo Pardal. Aquest centre és la casa de la Poesia Visual que aviat es va ampliar amb dos edificis nous on hi ha disposats tots els seus poemes visuals, objectes poètics i volumetries i és la seu de la Fundació Privada Guillem Viladot.

Per saber-ne més.

Fundació Guillem Viladot (http://www.esagramunt.com/clients/lopardal/biografia.htm)

J. Boatella, Universitat de Barcelona

Ramon Cabau Guasch

(Lleida, 1924 – Barcelona, 1987)

El personatge. Fill de família humil (el seu pare era cambrer), va cursar els estudis gràcies a l'ajuda d'una tia seva de Corbera de Llobregat. Va casar amb una filla del propietari del restaurant Agut (una antiga taverna) que inicialment va ajudar a tirar endavant. Ramon va tenir dues filles, una d'elles, Tin, va casar amb Néstor Luján. Personatge certament polifacètic, inquiet, d'aspecte prim i xuclat, sempre amb barret (a l'hivern, barret fort, a l'estiu canotier) i corbata de llacet. El periodista Carlos Azcoytia diu d'ell: *"Su vida estuvo íntimamente ligada a la pasión por la vida, a su concepción metafísica del todo o la nada...a la extravagancia filosófica…"*

El farmacèutic. Cabau va estudiar Farmàcia a Salamanca. En tornar a Barcelona, exercí la professió en una oficina del carrer Gignàs. L'any 1951, va adquirir la farmàcia, coneguda aleshores com a "Farmàcia de la Corona", a Mercedes Vidal, l'any 1951, situada també al c/ Gignàs n. 5. Fou vocal de la Junta del Col·legi de Farmacèutics (1962-1964). També va fer estudis de dret i de d'agronomia. Compaginava l'exercici de la professió amb l'activitat al restaurant i amb l'ampliació d'estudis, ja que va cursar els de dret i un peritatge agrícola. *("A les set al Born, de 9 a 12 a la universitat, de 12 a 1:30h a la farmàcia, a l'hora de dinar al restaurant, a la tarda a la farmàcia i després, al vespre, al restaurant").*

La innovació. Sens dubte, Ramon Cabau va destacar per la seva gran contribució al desenvolupament de la cuina catalana moderna. L'any 1961 va obrir el seu propi restaurant (l'Agut d'Avinyó) que ben aviat es va convertir en un referent gastronòmic de Barcelona i en el qual, de forma constant, s'experimentaven noves preparacions. Els orígens i la professió de Cabau l'havien fornit, sens dubte, d'uns coneixements (i una passió) pels productes naturals, de temporada, ecològics, de proximitat, per les transformacions culinàries (alquímia), etc. que, juntament amb el seu caràcter innovador, foren decisives per aconseguir el seu gran èxit i popularitat. Cal destacar que totes aquestes qüestions són avui ben presents en la cuina d'avantguarda. El 1984 va tancar el restaurant i aleshores es va dedicar a la producció de vegetals tot mantenint el seu gran amor per la Boqueria fins a la mort...

Per saber-ne més.

Carlos Azcoytia (http://www.historiacocina.com/es/ramon-cabau)

J. Boatella, Universitat de Barcelona

VADEMECUM CULTURAL

El museu de Cultures del Món de Barcelona

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

El 7 de febrer passat, en un emplaçament excepcional resultat de la unió de dos palaus del segle XIV, del carrer Moncada: la casa Nadal i la casa del Marquès de Llió, s'inaugurava a Barcelona el Museu de Cultures del Món.

Els edificis de gran qualitat històrica i artística ja havien allotjat temps enrere diverses entitats importants com el Museu Barbier-Mueller d'Art Precolombí, el Nadal, i el Museu Tèxtil i d'Indumentària i, posteriorment, el Museu del Disseny de Barcelona, el Marquès de Llió, s'inaugurava a Barcelona el Museu de Cultures del Món.

El Museu, pertany a l'Ajuntament de Barcelona i que dirigeix el senyor Josep Lluís Alay, director de Patrimoni, Museus i Arxius del consistori, és una plataforma que vol preservar i fer difusió del patrimoni artístic i cultural dels continents africà, asiàtic, americà i oceànic. Les sales ofereixen un interessantíssim conjunt que és part del contingut de col·leccions públiques i privades com les de la Fundació Folch, del Museu Etnològic de Barcelona, de la Fundació Arqueològica Clos i la Col·lecció Arqueològica Duran Vallllosera i peces del Museum of Archaeology & Anthropology de Cambridge. Concretament, han estat 529 les peces seleccionades, 250 provinents d'Àsia, 138 d'Amèrica, 65 d'Àfrica i 76 d'Oceania.

1

2

El Museu de Cultures del Món de Barcelona, ofereix un programa d'exposicions temporals. El mes de maig inaugura la mostra «Escriptures. Símbols, paraules, poders» que tracta dels múltiples desenvolupaments d'aquest mitjà de comunicació. El visitant també pot gaudir d'un espai d'accés lliure a la planta baixa on s'hi presentaran exposicions de petit format. La primera, de titelles d'ombres de Java *wayang kulit*, una de les grans tradicions teatrals d'Indonesia, documentada des del segle X.

Un any molt important, que posa en marxa el Centre de Recerca i Divulgació, un òrgan d'investigació i de difusió del coneixement sobre l'art i les cultures no occidentals.

El Museu de Cultures del Món de Barcelona és un dels onze membres integrants de la xarxa de Museus d'Etnografia i Cultures del Món, SWICH que lidera el Weltmuseum Wien de Viena.

Fins el 7 d'abril les portes del centre estan obertes al públic.

1. Pati principal del Palau de Marquès de Llió. © Museu de Cultures del Món. Autor: Pep Herrero
2. Sala del museu
3. Pati del Palau Nadal. © Museu de Cultures del Món. Autor: Pep Botey
4. Manuscrit Naxi amb sil·labari Geba. Xina. S.XIX. Museu de Cultures del Món. Foto: Pep Herrero.

PUBLICACIONS D'INTERÈS

1.025 Interaccions Farmacològiques

Autora del llibre: **Lourdes Girona Brumós**

Fa gairebé 20 anys que apareixia el primer *Manual d'interaccions medicamentoses* publicat per Editorial Mèdica JIMS. Després d'aquella experiència, els autors han continuat treballant en aquesta àrea de coneixement orientant i elaborant els continguts de la base de dades Medinteract.net, durant més de 12 anys.

Seguint la col·laboració amb l'Editorial Mèdica JIMS, ara han publicat el llibre *1.025 Interaccions Farmacològiques*. Per fer-lo, els autors ha utilitzat la base de dades **Medinteract.net**, però recollint només les interaccions més significatives des del punt de vista clínic tenint en compte l'efectivitat dels tractaments farmacològics i la seguretat del pacient.

Les monografies descriuen la interacció, és a dir, el que pot passar i els mecanismes farmacocinètics o farmacodinàmics pels quals passa; donen la recomanació, allò que s'hauria de fer segons els autors que recullen les recomanacions o les contraindicacions que aporten les fitxes tècniques o les alertes de les agències reguladores. Després de la descripció i de la recomanació, segueixen unes observacions per aquells casos en què els autors han cregut que poden aportar una ajuda al professional. Al final de les monografies hi ha la bibliografia, perquè el lector pugui ampliar la informació en cas que ho cregui oportú.

El fet que els autors siguin farmacèutics especialistes en Farmàcia Hospitalària i que actualment desenvolupin la feina en hospitals o en atenció primària, fa que la informació aporti una visió pràctica des del punt de vista professional.

Es tracta de les 1.025 interaccions que, com diu el llibre, s'han de conèixer. Són les que en cas de produir-se podrien ser nocives al pacient tant per manca d'eficàcia com per toxicitat. Això no vol dir que s'hagin de produir sinó que es poden produir. Hi ha una variabilitat en la resposta farmacològica que es pot deure a les característiques morfològiques o patològiques dels pacients o a polimorfismes genètics, entre altres.

El coneixement de les interaccions farmacològiques ajuda a prevenir riscos que en molts casos són evitables. Per tant, tenir una font d'informació a mà amb tot aquest coneixement, pot ser fonamental per evitar riscos innecessaris.

El llibre es pot obtenir a les llibreries especialitzades i a la pàgina web de l'editorial: http://jimsmedica.com

Esperem que us sigui útil en la vostra tasca professional.

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